

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Señor
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“VECTORES AAV PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DEL GEN MECP2 QUE COMPRENDEN ELEMENTOS REGULADORES DE MIARN (MRE)”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/036200

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de junio de 2018.

PRIORIDAD: US 62/516,060 06 de junio de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de junio de 2022, bajo el número NC2019/0014840, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 22 del radicado N° NC2019/0014840 del 22 de junio de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener constructos que permitan la restauración de la expresión del gen MeCP2 para mejorar fenotipos causados por mutaciones de pérdida de la función.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para modificar un transgén, el método comprende: seleccionar un primer gen que codifica un primer producto en una célula; seleccionar un miARN, cuya expresión es regulada positivamente por el primer producto en la célula; y, modificar un transgén que expresa un transcripto que tiene una región de codificación que codifica el primer producto y uno o más sitios de unión para el miARN. En algunas modalidades, el uno o más sitios de unión para el miARN se ubican en una región no codificada 3' del transcripto.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0014840 el 22 de junio de 2022, solicitó la modificación del título a: “VECTORES AAV AUTO-REGULADORES PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DE MECP2 EN SÍNDROME DE RETT”, la cual no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión porque no se refiere a los sitios de unión de los miRNAs característicos de la molécula. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “VECTORES AAV AUTO-REGULADORES QUE COMPRENDEN SITIOS DE UNIÓN PARA MIARNs NO ENDÓGENOS QUE PERMITEN LA EXPRESIÓN SEGURA DE MECP2 EN SÍNDROME DE RETT”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un vector AAV recombinante que comprende un ácido nucleico y un sitio de unión de miARN que no son caracterizados estructuralmente ya que, ni las moléculas, ni los sitios de unión son definidos mediante sus secuencias de nucleótidos, en su lugar se menciona que, se han *“modificado para expresar en una célula de un tejido objetivo un transcripto que codifica MeCP2 (...)”* o *“está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 en la célula”* y, dichas expresiones corresponden a resultados a alcanzar que no caracterizan el ácido nucleico o el miARN y, contemplan, cualquier alternativa estructural presente o futura. Además, la solicitud no ha explorado cualquier estructura para el vector viral AAV. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores virales explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos estructuralmente por sus secuencias completas de nucleótidos.
- Las reivindicaciones 2 y 3 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un ácido nucleico recombinante que codifica una proteína MeCP2 que comprende un primer y segundo sitios de unión y una región 3' no codificada, en donde ni la molécula, ni los sitios de unión, ni la región 3' son caracterizados estructuralmente mediante sus secuencias de nucleótidos, siendo que, solicitud no ha explorado cualquier estructura para el ácido nucleico. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los ácidos nucleicos y vectores virales explorados en la solicitud, esto se logra caracterizándolos estructuralmente por sus secuencias completas de nucleótidos.
- La reivindicación 2 no es clara porque, se refiere a un ácido nucleico el cual, no se caracteriza mediante su secuencia de nucleótidos y, en donde las secuencias de sus fragmentos estructurales pretenden definirse mediante las expresiones *“un sitio de unión (...) que regula negativamente la expresión del transcripto”* o *“un sitio de unión (...) que inhibe la expresión del transcripto en una célula de un tejido no objetivo”* que corresponden a resultados a alcanzar y no caracterizan los sitios de unión porque contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura para estas regiones. Se sugiere al solicitante incluir las características técnicas esenciales estructurales de la molécula de ácido nucleico que corresponden ya sea a su secuencia completa de nucleótidos o a las secuencias de nucleótidos de los sitios de unión señalados.
- La reivindicación 6 no es clara porque, presenta errores de redacción, ya que su preámbulo menciona la expresión: *“de cualquiera de las reivindicación 5”* y debería



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

escribirse como “de la reivindicación 5”. Se sugiere al solicitante hacer las correcciones necesarias.

- La reivindicación 16 no es clara porque menciona que los ITR del vector se seleccionan de los ITR de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5 o AAV6 pero, se presenta como dependiente de la reivindicación 15 que a su vez se refiere como dependiente del vector de las reivindicaciones 2 a 13, en donde se menciona que las ITRs son de AAV2 por lo que, no es coherente la dependencia. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias-
- La reivindicación 17 no es clara porque, se refiere a una proteína de cápside del vector viral, sin caracterizarla por su estructura, en su lugar menciona que: *“facilita el paso del rAAV a lo largo de la barrera hematoencefálica”* y, dicha expresión corresponde a un resultado a alcanzar que no define la proteína, puesto que contempla cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere al solicitante incluir las características técnicas esenciales estructurales que caracterizan la proteína señalada.
- Las reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque, reclaman una composición; sin embargo, no incluyen ninguna característica técnica adicional a las ya mencionadas en las reivindicaciones precedentes relativa a dicho producto, en su lugar, señalan que: *“es formulada para inyección”* o *“es formulada para inyección sistémica (por ejemplo, inyección intravenosa) o inyección intratecal”* que, además de ser expresiones que contienen elementos opcionales como *“por ejemplo”*, que impiden establecer de manera precisa el alcance de la reivindicación, se refieren a la formulación de dichos productos y sus vías de administración y, son expresiones relativas a métodos de tratamiento terapéuticos, que se consideran materia no patentable. Se sugiere al solicitante eliminar de las reivindicaciones las expresiones opcionales y aquellas que refieran de manera implícita elementos relativos a materia no patentable.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla) porque reclama un vector recombinante rAAV que expresa MeCP2 y comprende cualquier ácido nucleico modificado que codifique dicha proteína y que contenga un primer sitio de unión miARN que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2; sin embargo, únicamente se evidencian vectores AAV recombinantes que contienen un promotor MeCP2 de ratón (SEQ ID NO: 3) operablemente unido a un gen humano MeCP2 (SEQ ID NO: 1 o 2) que contiene una etiqueta myc y una región 3' que comprende entre una y tres secuencias blanco de miR-122 (SEQ ID NO: 4), una a tres secuencias blanco de miR132 (SEQ ID NO: 6) y una a tres secuencias blanco de miR1 (SEQ ID NO: 5), insertadas antes de la cola de poliadeninas (Fig. 1B y Págs. 47 a 73).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de junio de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	Sinnett S. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i>	“Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery”	19 de abril de 2017
D3	Xie J. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>	“MicroRNA-regulated, Systemically Delivered rAAV9: A Step Closer to CNS-restricted Transgene Expression”	Marzo de 2011

El documento D2¹ divulga un casete de expresión modificado que incluye más elementos regulatorios endógenos que modulan la expresión del gen MeCP2 *in vivo* para mejorar la seguridad de la terapia genética del gen MeCP2 (Pág. 106, Resumen).

El documento D3² divulga el rol de los miARNs específicos de tejidos en la represión de la expresión de los rAAV fuera del sistema nervioso central (CNS) mediante el diseño de sitios de unión a miARNs perfectamente complementarios al genoma rAAV9, esta aproximación permite la regulación simultánea multi-tejido y la expresión estable de transgenes dirigidos al sistema nervioso central sin perturbar detectablemente la vía endógena de los miARNs (Pág. 526, Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un vector AAV recombinante (rAAV) para expresión autorregulada de una proteína de unión a CpG de metilo 2 (MeCP2), caracterizado porque el vector rAAV comprende un ácido nucleico modificado para expresar en una célula de un tejido objetivo un transcripto que codifica MeCP2, en donde el transcripto comprende un primer sitio de unión de miARN específico para un miARN que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 en la célula.” (Radicado N° NC2019/0014840 del 22 de junio de 2022).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Un vector AAV recombinante (rAAV) que comprende	Un vector AAV/hMECP2 (v2) que comprende (Pág. 112, Col. Der., Vectors)
un ácido nucleico modificado para expresar un transcripto que codifica la proteína MeCP2, el transcripto comprende un primer sitio de unión de miARN.	Un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1, 3 y 4, el promotor MeP426 que incluye elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que

¹Sinnett, S. E., Hector, R. D., Gadalla, K., Heindel, C., Chen, D., Zaric, V., Bailey, M., Cobb, S. R., & Gray, S. J. (2017). Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery. *Molecular therapy. Methods & clinical development*, 5, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.006>

²Xie, J., Xie, Q., Zhang, H., Ameres, S. L., Hung, J. H., Su, Q., He, R., Mu, X., Seher Ahmed, S., Park, S., Kato, H., Li, C., Mueller, C., Mello, C. C., Weng, Z., Flotte, T. R., Zamore, P. D., & Gao, G. (2011). MicroRNA-regulated, systemically delivered rAAV9: a step closer to CNS-restricted transgene expression. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 19(3), 526–535. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.279>



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

	contiene tres lugares adicionales para miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 112, Col. Der., Vectors)
--	---

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del vector AAV recombinante de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que enseña, un vector AAV9/hMECP2 (v2) que comprende (Pág. 112, Col. Der., Vectors) un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1, 3 y 4, el promotor MeP426 que incluye elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que contiene tres lugares adicionales para miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 112, Col. Der., Vectors). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que la cápside viral es del serotipo 9 (AAV9) (Pág. 106, Resumen) y, refiere la secuencia de promotor MeP426 (Pág. 120, Fig. S3) que comprende con un 100% de identidad la secuencia del promotor de ratón de la solicitud SEQ ID NO: 3 como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	ATAGGCGCCAAGAGCCTAGACTTCCTTAAGCGCCAGAGTCCACAAGGGCCCAAGTTAATCC	60
SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	TCAACATTCAAATGCTGCCACAAAACCAGCCCCTCTGTGCCCTAGCCGCCTCTTTTTC	120
SEQ_ID_NO_3	-----	0
MeP426_promoter	CAAGTGACAGTAGAACTCCACCAATCCGCAGCTGAATGGGGTCCGCCTCTTTTCCCTGCC	180
SEQ_ID_NO_3	-----AATTGAGGGCGTCACCGCTAAGGCTCCGCCCCAGCCTG	38
MeP426_promoter	TAAACAGACAGGAACCTCGCCAATTGAGGGCGTCACCGCTAAGGCTCCGCCCCAGCCTG	240

SEQ_ID_NO_3	GGCTCCACAACCAATGAAGGGTAATCTCGACAAAGAGCAAGGGGTGGGGCGCGGGCGCGC	98
MeP426_promoter	GGCTCCACAACCAATGAAGGGTAATCTCGACAAAGAGCAAGGGGTGGGGCGCGGGCGCGC	300

SEQ_ID_NO_3	AGGTGCAGCAGCACACAGGCTGGTCGGGAGGGCGGGCGCGACGTCTGCCGTGCGGGGTC	158
MeP426_promoter	AGGTGCAGCAGCACACAGGCTGGTCGGGAGGGCGGGCGCGACGTCTGCCGTGCGGGGTC	360

SEQ_ID_NO_3	CCGGCATCGGTT-----	170
MeP426_promoter	CCGGCATCGGTTGCGCGCGCTCCCTCCTCTCGGAGAGAGGGCTGTGGTAAACCCGTC	420

SEQ_ID_NO_3	----- 170	
MeP426_promoter	CGGAAA 426	

Alineamiento N° 1: Entre la SEQ ID NO: 3 de la solicitud y el promotor MeP426 del documento D2.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “Un ácido nucleico recombinante caracterizado porque codifica un transcripto que tiene una región de codificación que codifica la proteína MeCP2 humana o un fragmento funcional de la misma y una región no codificante 3' que comprende un sitio de unión a miARN no endógeno, en donde el sitio de unión a miARN comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0014840 del 22 de junio de 2022).



Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Un ácido nucleico recombinante caracterizado porque codifica un transcrito de la proteína MeCP2 humana o un fragmento funcional de la misma y	Un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1, 3 y 4, el promotor MeP426 que incluye (Pág. 112, Col. Der., <i>Vectors</i>)	Un vector AVV9 para regular la expresión de miARN endógenos que comprende: una región promotora, un transgén (Pág. 533, Fig. 7)
una región no codificante 3' que comprende un sitio de unión a miARN no endógeno que contiene sitios de unión a miARNs específicos	elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que contiene tres lugares adicionales para miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 112, Col. Der., <i>Vectors</i>)	sitios de unión a miARNs, una cola de poliadeninas (Pág. 533, Fig. 7) en donde los sitios de unión son para los miARN miR-1 y miR-122 (Pág. 533, Col. Der., Párr. [2])
en donde el transcrito está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de virus adenoasociado (AAV).	los genomas del vector están flanqueados de ITR de AAV2 (Pág. 27, Col. Izq., Párr. [5] de <i>Gadalla, K.K., et al (2013)</i> ³ citado en Pág. 113, Col. Izq. Líneas 1 y 2 de D2)	Secuencias ITR que flanquean el genoma (Pág. 533, Fig. 7)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga, un vector AAV9/hMECP2 (v2) que comprende un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCP2 compuesta de los exones 1, 3 y 4, el promotor MeP426 que incluye elementos regulatorios ausentes en el promotor MeP229 y un 3' UTR sintético RDH1pA de 100pb con una señal de poliadenilación altamente conservada en MeCP2 y un sitio cadena arriba para la unión de miARNs que contiene tres lugares adicionales para miARNs endógenos de MECP2 miR-19, miR-22 y miR132 (Pág. 112, Col. Der., *Vectors*), en donde, los genomas del vector están flanqueados de ITR de AAV2 (Pág. 27, Col. Izq., Párr. [5] de *Gadalla, K.K., et al (2013)*³ citado en Pág. 113, Col. Izq. Líneas 1 y 2 de D2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el casete de expresión divulgado en D2 consiste en que la región no codificante 3' comprende un sitio de unión a miARN no endógeno.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la diferencia señalada porque, la solicitud no ha explorado vectores que comprendan cualquier sitio de unión a cualquier miARN no endógeno que comprenda cualquier secuencia y, por lo tanto, no es posible asociar las pruebas técnicas anexas que se refieren a vectores AVV-MeCP2 que comprenden un número fijo de elementos reguladores de miARN no endógenos específicos miR-1 y miR-122 que permiten desenfocar la expresión del gen del musculo esquelético y del hígado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el casete de expresión conocido en D2 con el fin de obtener un ácido nucleico alternativo?

Sin embargo, un vector AVV9 que regula la expresión de un transgén que comprende: una región promotora, un transgén, sitios de unión a miARNs no endógenos, una cola de

³Gadalla, K.K., Bailey, M.E., Spike, R.C., Ross, P.D., Woodard, K.T., Kalburgi, S.N., Bachaboina, L., Deng, J.V., West, A.E., Samulski, R.J., et al. (2013). Improved survival and reduced phenotypic severity following AAV9/MECP2 gene transfer to neonatal and juvenile male Mecp2 knockout mice. *Mol. Ther.* 21, 18–30.

Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

poliadeninas y secuencias ITR que flanquean el genoma (Pág. 533, Fig. 7), en donde, los sitios de unión son para los miARN miR-1 y miR-122 (Pág. 533, Col. Der., Párr. [2]), ya había sido divulgado en el documento D3 que describe, la utilidad de los miARNs para desenfocar la expresión de vectores rAAV9 del hígado, corazón y músculo esquelético y de esta manera, silenciar la expresión del transgén incluido en el vector en estos tejidos, lo cual, se basa en la inclusión de sitios de unión para miR-1 y miR-122 que se expresan abundantemente en estos tejidos, el desenfocar la expresión en estos tejidos ayuda a prevenir la hepatotoxicidad de los transgenes expresados en vectores adenovirales y permite que la expresión sea exitosa solo en el tejido blanco que corresponde al sistema nervioso central pero no en otros tejidos como el músculo, corazón o hígado (Pág. 527, Col. Izq., Párr. [2]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir sitios de unión a miARNs no endógenos como los del vector del documento D3 en un vector como el de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el casete se empaqueta en una cápside viral del serotipo 9 (AAV9) para formar un rAAV (Pág. 106, Resumen), se refiere a formulaciones para inyección en ratones que comprenden el vector rAAV en una solución estéril filtrada 1,25% de Avertina disuelta en PBS 1X (Pág. 113, Col. Izq., Párr. [4]) y, refiere la secuencia de promotor MeP426 (Pág. 120, Fig. S3) que comprende con un 100% de identidad la secuencia del promotor de ratón de la solicitud SEQ ID NO: 3 como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ácido nucleico de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Sinnett S. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i>	1	Novedad
		2 a 22	Nivel Inventivo
D3	Xie J. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>	2 a 22	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 30.

El solicitante sostiene que: “(...) Las antiguas reivindicaciones 13-15 fueron objetadas por considerar que no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción. El solicitante respetuosamente no disiente de la objeción. La descripción presenta soporte literal para estas reivindicaciones en al menos las reivindicaciones presentadas originalmente con la solicitud PCT/US2018/036200 y en la página 3 de la solicitud tal como se presentó originalmente. Además, se hace notar que los ácidos nucleicos reivindicados de las antiguas reivindicaciones 12-15 no se caracterizan por la presencia de secuencias específicas (p. ej., miR-132) solas, sino también por la disposición



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

específica de los elementos de los ácidos nucleicos reivindicados, lo que sorprendentemente da como resultado ácidos nucleicos que codifican MeCP2 y que tiene las propiedades deseadas (p. ej., mayor expresión de MeCP2). Por lo tanto, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción. (...)

Se aclara que las objeciones por falta de claridad y sustento persisten para las actuales reivindicaciones 1 a 3 porque, tal y como lo afirma el solicitante en su argumento los ácidos nucleicos reivindicados deben caracterizarse por las secuencias específicas de los sitios de unión de los miARNs y por su disposición dentro de la molécula de ácido nucleico, entonces es necesario que el solicitante incluya dicha información de manera que se caracterice apropiadamente la molécula reclamada.

Argumentos respecto a las objeciones por artículo 28

El solicitante afirma que: *“(...) si bien no concordamos con la opinión del examinador, únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, las antiguas reivindicaciones 1 a 11 relacionadas con los métodos para modificar un transgén no hacen parte del actual pliego reivindicatorio, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción. Por otra parte, como se manifestó en la sección anterior, se hace notar que los ácidos nucleicos reivindicados de las antiguas reivindicaciones 12- 15 no se caracterizan por la presencia de secuencias específicas (p. ej., miR-132) solas, sino también por la disposición específica de los elementos de los ácidos nucleicos reivindicados, lo que sorprendentemente da como resultado ácidos nucleicos que codifican MeCP2 y que tiene las propiedades deseadas (p. ej., mayor expresión de MeCP2).*

En consecuencia, es posible manifestar que la descripción divulga la invención reivindicada de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con el requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486.”

Se aclara que, se mantienen las objeciones por artículo 28 porque, el ácido nucleico tal y como se reivindica, no está divulgado de manera suficiente en el capítulo descriptivo, lo anterior porque se reclama un vector recombinante rAAV que expresa MeCP2 y comprende cualquier ácido nucleico modificado que codifique dicha proteína y que contenga un primer sitio de unión miARN que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 o que comprenda sitios de unión a miARNs no endógenos; sin embargo, únicamente se evidencian vectores AAV recombinantes que contienen un promotor MeCP2 de ratón (SEQ ID NO: 3) operablemente unido a un gen humano MeCP2 (SEQ ID NO: 1 o 2) que contiene una etiqueta myc y una región 3' que comprende entre una y tres secuencias blanco de miR-122 (SEQ ID NO: 4), una a tres secuencias blanco de miR132 (SEQ ID NO: 6) y una a tres secuencias blanco de miR1 (SEQ ID NO: 5), insertadas antes de la cola de poliadeninas (Fig. 1B y Págs. 47 a 73).

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante reitera que: *“(...) sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el estado de la técnica divulgado en D2, lo cual no sucede con la invención de la presente solicitud, al menos porque D2 no describe la incorporación de sitios de unión de miARN de tejidos no diana (no endógeno). Además, D2 no divulga un transcrito que codifica la proteína MeCP2 humana y una región no codificante 3' que comprende al menos un sitio de unión a miARN*



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

específico para un miARN que regula negativamente la expresión del transcrito, y al menos un sitio de unión a miARN específico para un miARN que inhibe la expresión del transcrito en una célula de un tejido no diana. (...)

Se aclara que, a pesar de lo argumentado por el solicitante, el documento D2 sigue siendo una anterioridad que desvirtúa el objeto de la reivindicación 1 porque, se refiere a un vector AVV/hMECP2 que comprende un casete de expresión que codifica la isoforma e1 de MeCp2 y un 3'UTR sintético que comprende tres sitios de unión para miARNs endógenos uno de ellos para la unión de miR132 (Pág. 122, Col. Der., Vectors). Lo anterior, teniendo en cuenta que, la reivindicación 1 se refiere a un vector rAAV que codifica MeCp2 y comprende un primer sitio de unión de miARN, sin mencionar ninguna característica técnica estructural para el ácido nucleico o para el sitio de unión; por tal razón, aun si se tuviera en cuenta dentro del análisis la expresión incluida en la reivindicación 1: *“un primer sitio de unión de miARN específico para un miARN que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2”* que no se considera una característica técnica del ácido nucleico porque corresponde a un resultado a alcanzar ilustrado en la Figura 1A, el documento D2 continuaría siendo una anterioridad que desvirtuaría la novedad de la reivindicación 1.

En conexión con lo anterior, las expresiones señaladas en el argumento del solicitante: *“que regula negativamente la expresión del transcrito (...)”* o *“que inhibe la expresión del transcrito (...)”* además de no estar presentes en la reivindicación 1, no pueden considerarse características técnicas esenciales de la molécula porque, corresponden a resultados a alcanzar que no la definen ya que, contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura, siendo que la solicitud no ha explorado todas las posibles secuencias existentes para sitios de unión de miARNs que lleven a dicho fin. Así las cosas, el documento D2 se mantiene como una anterioridad que afecta la novedad de la reivindicación 1.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que: *“(...) En cuanto a las nuevas reivindicaciones 1 a 22, me permito señalar que la invención reivindicada se refiere a transgenes que son capaces de autorregular la expresión de MeCP2 para (a) prevenir la toxicidad relacionada con la sobreexpresión de MeCP2 en el tejido cerebral diana (p. ej., usando sitios de unión para miR-132), y (b) prevenir la expresión del transgén en uno o más tejidos no diana, es decir, células o tejidos en los que la expresión del transgén no es deseable, como el hígado o el corazón (p. ej., utilizando sitios de unión para miR-122 y/o miR-1, respectivamente). Estos transgenes pueden administrarse sistémicamente para lograr el efecto deseado en el cerebro mientras se reduce la toxicidad en tejidos no diana, véase, p. Ejemplo 2. Por el contrario, el documento D2, citado como el examinador por considerarlo como el arte previo más cercano a la invención reclamada, D2 no describe la incorporación de sitios de unión de miARN de tejidos no diana. Además, D2 no divulga un transcrito que codifique la proteína MeCP2 humana y una región no codificante 3' que comprenda al menos un sitio de unión de miARN específico para un miARN que regula negativamente la expresión del transcrito, y al menos un sitio de unión de miARN específico para un miARN que inhibe la expresión del transcrito en una célula de un tejido no diana.*

Por lo tanto, es posible afirmar que la invención de la presente solicitud, tal como se encuentra reivindicada en el nuevo pliego reivindicatorio, implica un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.”



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Al respecto, esta Oficina se permite señalar que, contrario a las afirmaciones del solicitante, la reivindicación independiente (2) no tiene como objeto un transgén específico, sino que, se refiere a un ácido nucleico que comprende dicha molécula en conjunto con elementos reguladores no endógenos, por lo que, teniendo en cuenta que, ya se conocen en el documento D2 vectores que comprenden el transgén incluido en la solicitud y elementos reguladores de tipo sitios de unión a miARNs, la diferencia del objeto reclamado por el solicitante corresponde a que los sitios de unión corresponden miARNs “no endógenos”, sin embargo dicha expresión es ambigua y no permite tipificar estructuralmente la molécula referida; además, no representa una generalización razonable de lo divulgado en la descripción de la solicitud. En este sentido, el indicar que el sitio de unión es para un miARN “no endógeno”, abarca un sinnúmero de moléculas de nucleótidos, las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la presente solicitud y, son hipotéticas respecto a su capacidad de regular la expresión de MeCP2. Agregado a lo anterior, el capítulo descriptivo únicamente incluye evidencia técnica para vectores que comprenden el gen MeCp2 y secuencias reguladoras específicas del tipo sitios de unión para miR-132, miR-1 y miR-22 y no para cualquier tipo de ácido nucleico como el reivindicado.

En este punto es importante resaltar que, la inclusión de sitios de unión de miRNAs como miR-122 o miR-1 ya ha sido probada en vectores recombinantes AAV9 para la expresión de transgenes en el sistema nervioso central tal y como lo enseña el documento D3 que, además, señala que el propósito de dichos sitios es desviar la expresión mediada por AAV de un transgén en tejidos como hígado, corazón y músculo y reducir la toxicidad de los transgenes en dichos tejidos no objetivo.

De acuerdo a lo anterior, la objeción por nivel inventivo se mantiene dado que, tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente 2 de producto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados con los vectores AAV recombinantes que contienen un promotor MeCP2 de ratón (SEQ ID NO: 3) operablemente unido a un gen humano MeCP2 (SEQ ID NO: 1 o 2) que contiene una etiqueta myc y una región 3' que comprende entre una y tres secuencias blanco de miR-122 (SEQ ID NO: 4), una a tres secuencias blanco de miR132 (SEQ ID NO: 6) y una a tres secuencias blanco de miR1 (SEQ ID NO: 5), insertadas antes de la cola de poliadeninas, que generan una expresión direccionada al tejido objetivo que es el sistema nervioso central. Por lo tanto, esta Oficina advierte que, mientras la reivindicación independiente 2 de producto no defina una molécula de ADN en términos de TODAS sus características técnicas esenciales estructurales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0014840		1°		2°		3°	x	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/036200		6 de junio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/06/2017				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 22
Palabras clave utilizadas	MECP2, TRANSGEN, MIRNA, MEPC2, RAAV, ADENOVIRAL VECTOR, AAV, MIR-132, MIR-122, MIR-1
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/86, C12N 15/117

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA EPO	WO2015164786	29/10/2015	-	-	A
	US2016000794	07/06/2016	-	-	
	Sinnett, S.	19/04/2017	1 2 a 22	(Pág. 108, Col. Der., líneas 38 a 41) (Pág. 108, Col. Der., líneas 49 a 51 y Pág. 109, Col. Izq. Líneas 1 a 3), (Pág. 112, Fig. 7) (Pág. 112, Col. Der., Vectors) (Pág. 112, Col. Der., Vectors) (Pág. 4, Col Der. Línea 3 de la referencia número 24 del documento D2).	X Y
	Gadalla, K.,	17/06/2017	-	-	A
	Xie, J.	21/12/2010	2 a 22	(Pág. 533, Fig. 7), (Pág. 533, Col. Der., Párr. [2]), (Pág. 527, Col. Izq., Párr. [2]).	Y
STN	WO2010105096	16/09/2010	-	-	A
Google Académico	Liyanage, V. R.	2013	-	-	A
	Gadalla, K.K.	2013	-	-	
NCBI	NM_001081979.1	18/05/2014	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo.		Sinnett, S. E., Hector, R. D., Gadalla, K., Heindel, C., Chen, D., Zaric, V., Bailey, M., Cobb, S. R., & Gray, S. J. (2017). Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery. Molecular therapy. Methods & clinical development, 5, 106–115. https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.006 Gadalla, K., Vudhironarit, T., Hector, R. D., Sinnett, S., Bahey, N. G., Bailey, M., Gray, S. J., & Cobb, S. R. (2017). Development of a Novel AAV Gene Therapy Cassette with Improved Safety Features and Efficacy in a Mouse Model of Rett			



Oficio N° 10224 de 30 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014840

Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Syndrome. Molecular therapy. Methods & clinical development, 5, 180–190. https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.007
	Xie, J., Xie, Q., Zhang, H., Ameres, S. L., Hung, J. H., Su, Q., He, R., Mu, X., Seher Ahmed, S., Park, S., Kato, H., Li, C., Mueller, C., Mello, C. C., Weng, Z., Flotte, T. R., Zamore, P. D., & Gao, G. (2011). MicroRNA-regulated, systemically delivered rAAV9: a step closer to CNS-restricted transgene expression. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 19(3), 526–535. https://doi.org/10.1038/mt.2010.279
	Liyanage, V. R., Zachariah, R. M., & Rastegar, M. (2013). Decitabine alters the expression of Mecp2 isoforms via dynamic DNA methylation at the Mecp2 regulatory elements in neural stem cells. Molecular autism, 4(1), 46. https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-46
	NM_001081979.1 (2014) NCBI Mus musculus methyl CpG binding protein 2 (Mecp2), transcript variant 1, mRNA recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001081979.1?report=fasta
	Gadalla, K.K., Bailey, M.E., Spike, R.C., Ross, P.D., Woodard, K.T., Kalburgi, S.N., Bachaboina, L., Deng, J.V., West, A.E., Samulski, R.J., et al. (2013). Improved survival and reduced phenotypic severity following AAV9/MECP2 gene transfer to neonatal and juvenile male Mecp2 knockout mice. Mol. Ther. 21, 18–30.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 28/06/2022	