

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2020/0007705**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“PROTEÍNAS MODIFICADAS DE UNIÓN A ADN”**

Solicitante: **ENCODED THERAPEUTICS, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **12781** notificado el 18 de agosto de 2022 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de patentabilidad

El examinador señala que las reivindicaciones 28 a 40 y 62 no son patentables ya que se refieren a un método para incrementar la expresión de un gen, que comprende administrar un casete de expresión en una célula, lo que corresponde a un método terapéutico. En respuesta a ello, el solicitante expone que las reivindicaciones 10 y 51 (anteriores reivindicaciones 28 y 62) han sido enmendadas para hacer más claro que los métodos son en una célula *in vitro*. Además, las anteriores reivindicaciones 30-40 han sido eliminadas, superando así la objeción elevada con respecto a estas reivindicaciones.

Adicionalmente, el examinador indica que ninguna de las reivindicaciones 82 a 86 puede ser patentada porque supuestamente se refieren a un método para tratar una enfermedad que comprende administrar una terapia genética, misma que corresponde a un método terapéutico. Ante ello, el solicitante expone que dicha objeción queda superada debido a la cancelación de dichas reivindicaciones.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Modificación del Título

El examinador indica que el título de la solicitud no refleja de manera clara ni específica la invención. Es así como siguiendo la sugerencia del examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: *“UN CASETE DE EXPRESIÓN QUE COMPRENDE UN DOMINIO DE UNIÓN A ADN QUE INCREMENTA LA EXPRESIÓN DEL GEN SCN1A O EL GEN GRN”*.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del literal d) artículo 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por cincuenta y dos (52) reivindicaciones. Entre las modificaciones realizadas, se encuentra que:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 2 a 16, 19 a 23, 25, 26, 30 a 40, 42 a 52, 56 a 86.
- Se reajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones.

De esta manera, se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

4. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

En relación con las objeciones por falta claridad y concisión, se presenta la siguiente información y argumentos:

- La reivindicación 1 supuestamente no es clara porque reclama un casete de expresión sin mencionar todas las características técnicas estructurales esenciales que la caracterizan y permiten distinguirse de la técnica anterior. Debe notarse que el capítulo descriptivo divulga casetes de expresión que codifican un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que regula la expresión de SCN1A (Casetes A a H, Tabla 17) que comprende un

dominio de unión que no se presenta de manera natural y que comprende 6 a 9 dedos de zinc de acuerdo con una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 103, 131, a 134 o un dominio de unión a ADN dsCas9 que tiene una SEQ ID NO: 103, unido a un dominio de activación de transcripción VP64 que tiene SEQ ID NO: 95 o un dominio de activación de transcripción VPR que tiene un SEQ ID NO: 114 y regiones de objetivo que se definen por su SEQ ID NO: 35-37, 107-108 o 136 y un elemento regulador que se selecciona de SEQ ID NO: 183-185 o 417. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas esenciales que definen a la invención y permitan distinguirla de la técnica anterior. Sugerimos definir estructuralmente las SEQ ID NOs del dominio de unión a ADN, las SEQ ID NOs del dominio de activación de transcripción y las SEQ ID NOs de los sitios objetivo que corresponden a los casetes explorados.

En dicho respecto, el solicitante expone que la presente reivindicación 1 ha sido enmendada para hacer más claro que el factor de transcripción que no se presenta naturalmente comprende los tres elementos de un elemento regulador, un dominio de unión a ADN y un dominio de activación de transcripción, dicho factor de transcripción que no se presenta naturalmente siendo capaz de incrementar la expresión de SCN1A. El solicitante ha descrito múltiples secuencias de cada uno de estos elementos a través del alcance de las reivindicaciones. Se solicita reconsiderar y retirar dicha objeción.

- La reivindicación 1 supuestamente no es clara porque caracteriza al casete de expresión sólo mediante resultados, ya que menciona que el factor de transcripción *'incrementa la expresión del gen de SCN1A en una célula'*, *'que es capaz de incrementar la expresión de SCN1A en al menos 20% en un ensayo de activación transcripcional'* y *'capaz de reducir la frecuencia de convulsiones en un modelo en ratón del síndrome de Dravet'*. Se le recuerda al solicitante que los resultados logrados deberían incluir opciones no exploradas o contempladas por el solicitante que alcancen el mismo resultado. Sugerimos definir estructuralmente las SEQ ID NOs del dominio de unión a ADN, las SEQ ID NOs del dominio de activación de transcripción y las SEQ ID NOs de los sitios objetivo que corresponden a los casetes explorados.

Ante ello, el solicitante expone de la manera más atenta que los datos en la descripción proporcionan ejemplos del factor de transcripción que no se presenta naturalmente que incrementa la expresión de SCN1A; por lo tanto, este elemento se encuentra soportado a través del alcance de la reivindicación. Otras enmiendas para reclamar los elementos en la reivindicación 1 permiten que el resto de la objeción se supere. Se solicita la reconsideración y retiro de

dicha objeción.

- Las reivindicaciones 1, 41 y 63 supuestamente no son concisas porque las tres reclaman un casete de expresión. Se le sugiere al solicitante que es conveniente definir por categoría inventiva una sola reivindicación independiente y definir las otras, si es que hay verdaderas modalidades de la invención, en reivindicaciones dependientes.

En dicho respecto, el solicitante expone de la manera más atenta que el examinador no ha reconocido que la materia de las presentes reivindicaciones 1 y 12 son invenciones distintas y separadas, como se describe más adelante, y que no se pueden combinar en una sola reivindicación. La objeción con respecto a la reivindicación original 63 queda superada ya que la misma ha sido eliminada.

Como se indica más adelante, mi mandante solicita que el examinador eleve una objeción de falta de unidad entre las dos invenciones.

- La reivindicación 3 supuestamente no es clara porque menciona características técnicas esenciales que deberían encontrarse en la reivindicación independiente. Lo anterior considerando que ésta menciona el 'dominio de unión a ADN', lo cual se considera una característica técnica esencial que define la invención. Sugerimos volver a redactar el capítulo reivindicatorio que define las características técnicas esenciales en la reivindicación independiente y por su SEQ ID NO.

En respuesta a ello, el solicitante expone de manera atenta que los límites de la función de una proteína de unión a ADN son conocidos en la técnica y, además, la descripción proporciona múltiples ejemplos de dominios de unión a ADN que están comprendidos en el alcance de la reivindicación 1, incluyendo de manera enunciativa pero no limitativa las secuencias de las reivindicaciones 2 y 3 originales. Se solicita así se tenga por superada la objeción.

- Las reivindicaciones 5, 6, 7, 8, 17, 53 y 63 supuestamente no son claras porque se refieren a porcentajes de identidad de 'al menos 80%', 'al menos 90%', 'al menos 95%' y 'al menos 90% o más', con un dominio de unión a ADN y un dominio de activación de transcripción, que tiene las secuencias con SEQ ID NO: 135, 371, 372 o 376 o con SEQ ID NO: 171, 412-416. Sin embargo, la descripción no menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminaciones de aminoácidos que justifiquen reclamar moléculas con los porcentajes de identidad mencionados para el dominio de unión a ADN, el dominio de activación de transcripción e incluso con las SEQ

ID NOs del dominio de unión a ADN relacionado. Sugerimos que el solicitante caracterice las posibles variantes del dominio del dominio de unión a ADN y el dominio de activación de transcripción por su estructura, esto es, definiendo las SEQ ID NOs exploradas, que deben también agregarse en una lista por separado con sus SEQ ID NOs respectivas; dichas variantes deben estar soportadas por completo en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es apropiado usar definiciones que indiquen porcentajes de identidad, ya que esta definición no permite establecer la secuencia exacta de aminoácidos o nucleótidos a los cuales se refiere porque cubren un sinnúmero de posibilidades estructurales que todavía no han sido contempladas o desarrolladas por el solicitante.

Ante ellos, el solicitante comenta de la manera más atenta que la descripción proporciona múltiples ejemplos de proteínas que están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones. El porcentaje de lenguaje de identidad se está conservando, como se discutió para mantener las objeciones y que se expida una nueva acción oficial. En el momento futuro, se harán enmiendas adicionales.

- Las reivindicaciones 10 y 11 supuestamente no son claras porque no caracterizan de manera estructural los dominios de dedos de zinc y proteína Cas) inactivada con nucleasa. Deberá aclararse que los casetes desarrollados se refieren a las SEQ ID NOs específicas listadas en la Tabla 17. Sugerimos se hagan las aclaraciones pertinentes.

En dicho respecto, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada en vista de la eliminación de dichas reivindicaciones 10 y 11.

- Las reivindicaciones 19 y 55 supuestamente no son claras porque no caracterizan de manera estructural al dominio de unión antes mencionado, sino que se mencionan de manera general que 'el dominio de unión a ADN se deriva del EGR1 humano o EGR3 humano'. Sugerimos que se caracterice estructuralmente el dominio de unión mediante su SEQ ID NO.

En respuesta a ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la eliminación de las reivindicaciones 19 y 55.

- La reivindicación 21 no es clara porque se refiere en general a una secuencia CITED2, CITED4 o un fragmento de la misma. Sin embargo, las secuencias específicas se listan en la descripción (SEQ ID NO: 96 y SEQ ID NO:97, respectivamente). Sugerimos especificar las secuencias exploradas por su SEQ ID NO.

Ante ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la eliminación de la reivindicación 21.

- La reivindicación 22 no es clara porque menciona un elemento regulador y se caracteriza por un resultado que debe lograrse, ya que menciona 'que activa la expresión a un nivel más alto en neuronas PV que en otros tipos de células'. Sugerimos definir el elemento regulador sólo por su estructura.

En dicho respecto, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la eliminación de la reivindicación 22.

- Las reivindicaciones 25 a 27, 59 a 61 y 79 a 81 no son claras porque mencionan que el casete de expresión es parte de un vector viral. En este punto se le ha aclarado al solicitante que, si desea caracterizar al vector de expresión que comprende el casete de expresión, deberán reclamar el vector de expresión y caracterizarlo por sus componentes estructurales. Sugerimos redactar las reivindicaciones de modo que reclamen el vector que comprende al casete de expresión.

En respuesta a ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a las enmiendas hechas a dichas reivindicaciones, que ahora reclaman un vector viral que comprende a los casetes de expresión.

- La reivindicación 41 supuestamente no es clara ya que reclama un casete de expresión sin mencionar todas las características técnicas estructurales esenciales que caracterizan a la misma y que le permitan distinguirse de la técnica anterior. Deberá notarse que el capítulo descriptivo muestra casetes de expresión de GRN que comprenden un dominio de unión que se presenta de manera no natural y que comprende un dominio de unión a ADN seleccionado de SEQ ID NO: 165-170 y SEQ ID NO: 112, unido a un dominio de activación transcripcional de VPR de SEQ ID NO: 95 o de VP64 de SEQ ID NO: 114 o un elemento regulador de SEQ ID NO: 178 o 179 (Tabla 23). Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas esenciales que definen a la invención y permitan distinguirla de la técnica anterior. Sugerimos definir estructuralmente las SEQ ID NOs del dominio de unión a ADN, las SEQ ID NOs del dominio de activación de transcripción y las SEQ ID NOs de los sitios objetivo que corresponden a los casetes explorados.

Ante ello, el solicitante expone que la presente reivindicación 1 ha sido enmendada para hacer más claro que el factor de transcripción que no se presenta naturalmente comprende los tres elementos de un elemento

regulador, un dominio de unión a ADN y un dominio de activación de transcripción, dicho factor de transcripción que no se presenta naturalmente siendo capaz de incrementar la expresión de GRN. El solicitante ha descrito múltiples secuencias de cada uno de estos elementos a través del alcance de las reivindicaciones. Se solicita reconsiderar y eliminar dicha objeción.

- La reivindicación 41 supuestamente no es clara porque caracteriza al casete de expresión sólo mediante resultados, ya que menciona que el factor de transcripción *'incrementa la expresión del gen de GRN en una célula'*. Se le recuerda al solicitante que los resultados logrados deberían incluir opciones no exploradas o contempladas por el solicitante que alcancen el mismo resultado. Sugerimos definir la estructura del factor de transcripción.

En dicho respecto, mi mandante comenta que dicha objeción ha quedado superada por las razones anteriores. En respuesta a una segunda Acción Oficial, pudieran hacerse enmiendas adicionales.

- La reivindicación 43 supuestamente no es clara porque menciona características técnicas esenciales que deberían encontrarse en la reivindicación independiente. Lo anterior considerando que ésta menciona el 'dominio de unión a ADN', lo cual se considera una característica técnica esencial que define la invención. Sugerimos volver a redactar el capítulo reivindicatorio que define las características técnicas esenciales en la reivindicación independiente y por su SEQ ID NO.

En respuesta a ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 43.

- La reivindicación 45 no es clara porque no caracteriza estructuralmente la proteína Cas9 inactivada con nucleasa y el ARN guía. Sugerimos definir la SEQ ID NO de la proteína Cas9 inactivada con nucleasa y la SEQ ID NO del ARN guía.

Ante ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 45.

- Las reivindicaciones 47 a 49, 51, 67 a 70 supuestamente no son claras porque se refieren al dominio de unión o proteína que comprende dominios de dedos de zinc sin incluir las características estructurales que permiten que estos dominios se distingan de la técnica anterior. Sugerimos caracterizar los dominios de dedos de zinc explorados por su SEQ ID NO, de tal modo que dicha reivindicación 56 no es clara porque en general se refiere a un dominio

de transcripción que comprende '*una secuencia VPR, VP64 CITED2 o CITED4 o un fragmento funcional del mismo*'. Sugerimos definir las SEQ ID NOs de las secuencias exploradas.

En dicho respecto, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a las enmiendas hechas a las reivindicaciones en que se reclaman las secuencias proporcionadas en la Descripción para cada uno de estos dominios de transcripción.

- La reivindicación 57 supuestamente no es clara porque menciona '*un elemento regulador que activa la expresión del factor de transcripción*'. Sugerimos definir el elemento regulador sólo por su estructura de acuerdo con lo que se ha sido explorado.

En respuesta a ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 57 y la inclusión de las reivindicaciones 44-46, que reclaman las secuencias específicas de los elementos reguladores descritos en la descripción.

- La reivindicación 63 supuestamente no es clara porque reclama un casete de expresión sin mencionar todas las características técnicas estructurales esenciales que la caracterizan y permiten distinguirse de la técnica anterior, tales como las SEQ ID NOs del dominio de unión a ADN que consiste de dominios de dedos de zinc, la SEQ ID NO del dominio efector de transcripción y la SEQ ID NO del elemento regulador. Adicionalmente, la reivindicación se refiere a resultados que deben alcanzarse cuando menciona que '*en donde la proteína de unión a ADN incrementa o reprime la expresión de un gen endógeno que no sea el SCN1A por medio de un factor de al menos 5 veces*'. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas esenciales que definen a la invención y permitan distinguirla de la técnica anterior. Asimismo, se le recuerda que los resultados que van a ser alcanzados debieran incluir modalidades no exploradas o contempladas por el solicitante para conducirse hacia el mismo resultado. Sugerimos incluir todas las características técnicas esenciales definidas por su SEQ ID NO, y enmendar la reivindicación eliminando las referencias a los resultados que van a lograr.

Ante ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 63.

- La reivindicación 63 no tiene soporte en la descripción porque ésta reclama el casete de expresión que codifica a cualquier proteína de unión a ADN que no

se presenta naturalmente y que incrementa o reprime la expresión de un gen endógeno que no sea el SCN1A. Sugerimos realizar una generalización razonable para las proteínas de unión a ADN exploradas, y eliminar las referencias a los resultados que se van a lograr.

En dicho respecto, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 63.

- Las reivindicaciones 64 a 66 supuestamente no son claras porque caracterizan a la proteína de unión mediante un resultado que se va a alcanzar cuando menciona que: 'se une a un sitio objetivo en el genoma humano al cual la proteína contraparte humana no se une naturalmente'. Se le recuerda al solicitante que los resultados que se van a alcanzar deberían incluir todas las opciones presentes y futuras que lleguen al mismo resultado. Sugerimos caracterizar sólo mediante la estructura o mediante la región específica a la cual se une ésta.

En respuesta a ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dichas reivindicaciones 64 a 66.

- La reivindicación 69 no es clara porque se refiere a sustituciones de aminoácidos en el dominio de unión a ADN sin definir la estructura del dominio o los cambios específicos. Además, la expresión 'al menos' no tiene soporte en la descripción, ya que ésta genera opciones de sustitución sinfín no exploradas por el solicitante.

Ante ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 69.

- Las reivindicaciones 72 a 74 supuestamente no son claras porque se refieren a 'un dominio efector de transcripción que se deriva de CITED2 o CITED4', que no define la estructura del dominio efector y también comprende un error de tipo mecanográfico al mencionar 'dominio de efector' en lugar de dominio efector. Recomendamos hacer las enmiendas correspondientes.

En dicho respecto, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dichas reivindicaciones 72 a 74.

- La reivindicación 75 supuestamente no es clara porque no caracteriza de modo estructural a la proteína de unión a ADN y el dominio efector de transcripción. Sugerimos caracterizar estructuralmente al dominio de unión y dominio efector de transcripción.

En respuesta a ello, mi mandante expone que dicha objeción ha quedado superada debido a la cancelación de dicha reivindicación 75.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Falta de unidad de invención

El solicitante desea llamar la atención del examinador sobre el hecho de que no ha reconocido falta de unidad de invención aun cuando la presente solicitud describe dos distintas invenciones proporcionadas en las reivindicaciones: SCN1A y GRN. Un experto en la materia reconocería que estas son invenciones distintas y separadas, UniProtKb es un sitio de la red científico reconocido en la técnica que proporciona caracterización de proteínas.

UniProtKb P35498 SCN1A_HUMAN <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P35498/entry> enseña que la SCNA1A es una subunidad alfa de proteína tipo 1 de canal de sodio que media la permeabilidad de ion de sodio que depende de voltaje de membranas excitables. La secuencia de aminoácidos de SCN1A tiene una longitud de 2009 residuos de aminoácidos.

En contraste, UniProtKb P28799 GRN_Human <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P28799/entry> enseña que GRN (Progranulina) es una proteína secretada que actúa como un regulador clave de la función lisosomal y como un factor de crecimiento involucrados en la inflamación, sanado de heridas y proliferación celular. La secuencia de aminoácidos de GRN es de 593 de residuos de aminoácidos de largo.

Un experto en la materia reconocería que estas proteínas son distintas en secuencia y función; por lo tanto, consideramos apropiado que el examinador emita falta de unidad entre las presentes reivindicaciones 1-11 (SCN1A) y las reivindicaciones 12-51 (GRN). En virtud de lo mencionado, el solicitante quisiera dar seguimiento a las reivindicaciones GRN en la presente invención.

6. Novedad

La materia de invención recitada en las reivindicaciones 1 a 27, 41 a 61 de la presente solicitud de patente fue objetada por falta de novedad frente al documento del estado de la técnica US20170166903 (D1) y las reivindicaciones 63 a 81 carecen de novedad en relación con el documento Eguchi *et al.*, 2016 (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es tanto novedosa como inventiva frente a los documentos citados. Veamos:

De manera más específica, el examinador argumenta que:

D1 divulga métodos inducibles para alterar la expresión de un *locus* genómico de interés en una célula en donde el *locus* genómico puede ponerse en contacto con una composición no natural o diseñada que comprende un polipéptido de unión a ADN (resumen).

D2 divulga factores de transcripción artificiales (ATFs) que comprenden un dominio de interacción diseñado para permitir el ensamble cooperativo y la expresión sinérgica de genes en sitios específicos (resumen).

Ante ello, mi mandante está en desacuerdo y expone que ni D1 ni D2 describen o sugieren de manera alguna a las reivindicaciones que ahora se enmiendan toda vez que en dichos documentos no se reivindican ni describen un casete de expresión que comprende una secuencia que codifica para un factor de transcripción, en donde el factor de transcripción que no se presenta de manera natural comprende un elemento regulador, un dominio de unión a ADN, un dominio de activación de transcripción y es capaz de incrementar la expresión de SCN1A.

Consideramos que, con las enmiendas realizadas a las reivindicaciones, que tienen debido soporte en la descripción original y no superan el alcance de la materia allí descrita y reivindicada, se superan las objeciones hechas por falta de novedad y de claridad. Por lo tanto, en virtud de los argumentos desglosados y de las enmiendas realizadas a las reivindicaciones, solicitamos atentamente al examinador retire sus objeciones.

De esta manera, respetuosamente se considera que la presente invención es novedosa e inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad.

7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los

argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cincuenta y dos (52) reivindicaciones reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5437

REIVINDICACIONES

1. Un casete de expresión, que comprende una secuencia que codifica para un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que incrementa la expresión del gen SCN1A en una célula, en donde el factor de transcripción que no se presenta de manera natural comprende un elemento regulador, un dominio de unión a ADN, un dominio de activación de transcripción, y en donde el factor de transcripción que no se presenta de manera natural es capaz de incrementar la expresión de SCN1A.

2. El casete de expresión de la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia que tiene al menos 95% de identidad de secuencia a cualquiera de SEQ ID NO: 135, 371, 372 o 376.

3. El casete de expresión de la reivindicación 2, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de SEQ ID NO: 135, 371, 372 o 376.

4. El casete de expresión de la reivindicación 1, en donde el dominio de activación de transcripción comprende una secuencia de SEQ ID NO: 95, 114, 96, 98 o 100.

5. El casete de expresión de la reivindicación 1, en donde el elemento regulador comprende una secuencia de SEQ ID NO: 183, 184, 185 o 417.

6. El casete de expresión de la reivindicación 5, en donde el elemento regulador comprende una secuencia de SEQ ID NO: 183 o 185.

7. Un vector viral que comprende el casete de expresión de la reivindicación 1.

8. El vector viral de la reivindicación 7, en donde el vector viral es un virus adenoasociado (AAV).

9. El vector viral de la reivindicación 8, en donde el AAV es un virus AAV9 o un virus scAAV9.

10. Un método para incrementar la expresión de SCN1A en una célula *in vitro* al contactar la célula con el casete de expresión de la reivindicación 1.

11. El método de la reivindicación 10, en donde la célula es una neurona de PV.

12. Un casete de expresión, que comprende una secuencia que codifica para un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que incrementa la expresión del gen de progranulina (GRN) en una célula, en donde el factor de transcripción comprende un elemento regulador que conduce la expresión del factor de transcripción, un dominio de unión a ADN y un dominio de activación de transcripción.

13. El casete de expresión de la reivindicación 12, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia que tiene al menos 95% de identidad de secuencia para SEQ ID NO: 171, 412, 413, 414, 415 o 416.

14. El casete de expresión de la reivindicación 13, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de SEQ ID NO: 171, 412, 413, 414, 415 o 416.

15. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 414.

16. El casete de expresión de la reivindicación 15, en donde el dominio de unión a ADN se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 38.

17. El casete de expresión de la reivindicación 15, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 26, 32, 86, 93, 168, 385 o 386.

18. El casete de expresión de la reivindicación 17, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para la secuencia de SEQ ID NO: 26, 32, 86, 93, 168, 385 o 386.

19. El casete de expresión de la reivindicación 18, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de SEQ ID NO: 26, 32, 86, 93, 168, 385 o 386.

20. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 171.

21. El casete de expresión de la reivindicación 20, en donde el dominio de unión a ADN se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 331.

22. El casete de expresión de la reivindicación 20, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 165.

23. El casete de expresión de la reivindicación 20, en donde la proteína de unión a ADN que no se presenta de manera natural comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 338.

24. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 412.

25. El casete de expresión de la reivindicación 24, en donde el dominio de unión a ADN se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 332.

26. El casete de expresión de la reivindicación 24, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 166.

27. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 413.

28. El casete de expresión de la reivindicación 27, en donde el dominio de unión a ADN se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 333.

29. El casete de expresión de la reivindicación 27, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 167.

30. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 415.

31. El casete de expresión de la reivindicación 30, en donde el dominio de unión a ADN se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 334.

32. El casete de expresión de la reivindicación 30, en donde el dominio

de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 169 o 384.

33. El casete de expresión de la reivindicación 32, en donde la proteína de unión a ADN que no se presenta de manera natural comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 384.

34. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 416.

35. El casete de expresión de la reivindicación 34, en donde el dominio de unión a ADN se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 335.

36. El casete de expresión de la reivindicación 34, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 170.

37. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que se une a un sitio objetivo que comprende la SEQ ID NO: 330.

38. El casete de expresión de la reivindicación 37, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 377.

39. El casete de expresión de la reivindicación 37, en donde la proteína de unión a ADN que no se presenta de manera natural comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 337.

40. El casete de expresión de la reivindicación 14, en donde el dominio de unión a ADN es un dominio de unión a ADN de dedo de zinc que comprende la SEQ ID NO: 336.

41. El casete de expresión de la reivindicación 40, en donde el dominio de unión a ADN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 379.

42. El casete de expresión de la reivindicación 40, en donde la proteína

de unión a ADN que no se presenta de manera natural comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 339.

43. El casete de expresión de la reivindicación 12, en donde el elemento regulador es un intrón, un mejorador, un promotor, una UTR, un elemento de estabilidad, una secuencia WPRE, una secuencia de consenso Kozak, un elemento de respuesta postraducciona, un sitio de unión de microARN, una secuencia de poliadenilación (poliA) o cualquier combinación de los mismos.

44. El casete de expresión de la reivindicación 43, en donde el elemento regulador comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 80% de identidad de secuencia para una secuencia de SEQ ID NO: 178, 179, 182, 183, 184, 185, 326 o 327.

45. El casete de expresión de la reivindicación 43, en donde el elemento regulador comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90% de identidad de secuencia para la secuencia de SEQ ID NO: 178, 179, 182, 183, 184, 185, 326 o 327.

46. El casete de expresión de la reivindicación 43, en donde el elemento regulador tiene la secuencia de SEQ ID NO: 178, 179, 182, 183, 184, 185, 326 o 327.

47. El casete de expresión de la reivindicación 12, en donde el dominio de activación de transcripción comprende una secuencia de SEQ ID NO: 95, 114, 96, 98 o 100.

48. Un vector viral que comprende el casete de expresión de la reivindicación 12.

49. El vector viral de la reivindicación 49, en donde el vector viral es un virus adenoasociado (AAV).

50. El vector viral de la reivindicación 48, en donde el AAV es un virus AAV9 o un virus scAAV9.

51. Un método para incrementar la expresión de GRN en una célula *in vitro* al contactar la célula con el casete de expresión de la reivindicación 12.

52. Una invención como se describe en la descripción.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0007705
Recibo: 22-132831
Fecha: 22/12/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 771859
CUS: 1827915303

Patente PCT
PROTEÍNAS MODIFICADAS DE UNIÓN A ADN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
TOTAL					\$ 1,367,500