

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Señores

UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “TERAPIA GÉNICA CARDÍACA CON AAV PARA CARDIOMIOPATÍA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/036157

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de junio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/682,772 8 de junio de 2018.

US 62/822,015 21 de marzo de 2019.

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de vectores de virus adenoasociados recombinantes (rAAV) que permitan la administración de transgenes al corazón de un sujeto que padece de cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca progresiva con el fin de contrarrestar los efectos de la enfermedad en etapa terminal y la progresión de la misma.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto, CARACTERIZADO porque dicho vector comprende, de 5' a 3', en orden, una primera secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de un virus adenoasociado (AAV), dos o más transgenes y un promotor enlazado operativamente a los dos o más transgenes, una señal de poliadenilación y una segunda secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV, en donde los dos o más transgenes comprenden una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0016718 presentado el 31 de diciembre de 2020.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 13 a 23 no es patentable, toda vez que, reclaman un método de tratamiento el cual consiste en administrar una composición a un sujeto humano o animal que padece de una cardiopatía.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “VECTOR DE VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (RAAV) QUE COMPRENDE LOS TRANSGENES CS100A1 Y CARC”.

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona “Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto, CARACTERIZADO porque dicho vector comprende, de 5' a 3', en orden, una primera secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de un virus adenoasociado (AAV), dos o más transgenes y un promotor enlazado operativamente a los dos o más transgenes, una señal de poliadenilación y una segunda secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV, en donde los dos o más transgenes comprenden una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico”, pero la frase “para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto” hace alusión a un tratamiento terapéutico por lo cual se sugiere eliminar dicha frase. Adicionalmente, la reivindicación no menciona cuál es la primera secuencia de repetición terminal invertida (ITR) del AAV, ni el promotor, ni la segunda secuencia de repetición terminal invertida, por lo cual se sugiere indicar cuales son cada uno de estos elementos de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo. Así mismo, la reivindicación 1 reclama dos o más transgenes, una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico, pero no menciona cuales son dichos transgenes específicamente y cuales son sus características estructurales y sus SEQ ID NOs; se sugiere indicar cuales son los transgenes y sus SEQ ID NOs de acuerdo con los soportado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, se menciona “dos o más transgenes” pero en el capítulo descriptivo se evidencia que solamente se incluyen dos transgenes, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y eliminar la expresión “o más”. La reivindicación 1 no es clara porque no reclama todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe comprender todas las características técnicas esenciales de la invención.

Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Las reivindicaciones 1, 24 y 25 no son claras porque mencionan que el transgen o los transgenes “comprenden una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico”, lo cual es incoherente, puesto que un transgen no comprende una proteína, sino que codifica una proteína. Se sugiere realizar los ajustes pertinentes.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque se refieren a “una variante” de las proteínas S100A1 y ARC, pero no definen dicha variante mediante sus características técnicas, lo cual impide establecer con certeza el alcance de las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 2 a 4, 8 y 11 mencionan características técnicas esenciales del vector viral reclamado, se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente 1.

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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
D1	Pleger, S. T., <i>et al. Science translational medicine,</i>	“Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model.”	20 de julio de 2011
D2	Chatterjee, S., <i>et al. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i>	“Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain”	Junio de 2003

D1¹ divulga un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante rAAV para administrar un transgén en el corazón de un sujeto, el cual comprende un cDNA del gen S100A1 bajo el control de un promotor de cardiomiocito específico (CMV-MLC) (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts).

D2² divulga un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado el cual comprende el transgén ARC humano unido a un promotor de expresión constitutiva de citomegalovirus

¹ Pleger, S. T., *et al.* (2011). Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model. *Science translational medicine*, 3(92), 92ra64. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095769/>
²Chatterjee, S., *et al.* (2003). Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 125(6), 1461–1469. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830068/>

Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

y a un gen que codifica para el reportero B- galactosidasa (Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2020/0016718 del 31 de diciembre de 2020) se refiere a: “Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto, CARACTERIZADO porque (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto, CARACTERIZADO porque	Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar un transgén en el corazón de un sujeto (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts).	Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar un transgén en el corazón de un sujeto (Pág. 1463, secciones - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery y Animal Surgery).
dicho vector comprende, de 5' a 3', en orden, una primera secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de un virus adenoasociado (AAV),	El vector es del serotipo AAV9 comprende un cDNA del gen S100A1 bajo el control de un promotor de cardiomiocito específico (CMV-MLC) (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts).	Donde el vector comprende un transgén que codifica para el inhibidor apoptótico ARC el cual está unido a un promotor constitutivamente activo de citomegalovirus y un gen que codifica el reportero B-galactosidasa para determinar la transfección del gen (Abstract; Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery).
dos o más transgenes		
y un promotor enlazado operativamente a los dos o más transgenes,		
una señal de poliadenilación y una segunda secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV,	No menciona un inhibidor apoptótico	No menciona una proteína de la familia S100
en donde los dos o más transgenes comprenden una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico.		

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante rAAV para administrar un transgén en el corazón de un sujeto, el cual comprende un cDNA del gen S100A1 bajo el control de un promotor de cardiomiocito específico (CMV-MLC) (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts). Donde el vector fue producido en alto título en células 293T con triple transfección, después de 48h, fue purificado por filtración y gradiente de iodixanol, y las partículas virales en una concentración de 1,5x10¹³ fueron incluidas en una composición con 50 cc de solución salina y se inyecta en la vena cardiaca arterial de cerdos (Pág. 8, secciones - Animal



Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

procedures, echocardiography and catheter-based cardiac gene therapy y AAV9 vector production). De esta forma, la transferencia del gen S100A1 permitió rescatar la función contráctil cardíaca al restaurar el retículo sarcoplásmico en corazones con fallas agudas y crónicas en un modelo de cerdo doméstico con insuficiencia cardíaca inducida, mostrando a las 14 semanas de la administración del AAV9 con el transgén la restauración de los niveles de proteína cardíaca S100A1. Normalizando el ciclo del Ca^{2+} de los cardiomiocitos, el manejo del calcio del retículo sarcoplásmico y la homeostasis energética (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - RESULTS; Figs. 1 a 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector divulgado en D1, consiste en la presencia de un transgén de un inhibidor apoptótico.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un transgén de un inhibidor apoptótico además de S100A1 proporcione un vector con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un vector de AAV para administrar un transgén en el corazón de un sujeto con falla cardíaca que permitiera rescatar la función contráctil cardíaca al restaurar el retículo sarcoplásmico en corazones con fallas agudas y crónicas, normalizando el ciclo del Ca^{2+} de los cardiomiocitos, el manejo del calcio del retículo sarcoplásmico y la homeostasis energética ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - RESULTS; Figs. 1 a 5).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector conocido en D1 con el fin de proporcionar otro vector alternativo?

Sin embargo, el incluir un transgén de un inhibidor apoptótico en un vector de AAV ya está divulgado en D2 que se refiere a un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado el cual comprende el transgén ARC humano unido a un promotor de expresión constitutiva de citomegalovirus y a un gen que codifica para el reportero B-galactosidasa (Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery). Donde una composición que comprende $5,0 \times 10^{10}$ unidades formadoras de partículas virales del AVVr y suspendidas en 10% de glicerol fueron administradas en conejos por inyección alrededor de la arteria circunfleja entre el surco auriculoventricular y el vértice del ventrículo izquierdo, lo que mostró que mantuvieron eyecciones más altas a las 4 y 6 semanas después del tratamiento, mayor preservación de la geometría del ventrículo izquierdo con menos dilatación y adelgazamiento de la pared ventricular, además mostrando reducción de la apoptosis en comparación con animales del modelo isquémico no tratados (Págs. 1464 a 1465, secciones - Improvement of LV Function After Adeno-ARC Treatment; Preservation of Ventricular Geometry y Demonstration of Apoptosis, Figs. 5 a 10).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el transgén de inhibidor de apoptosis ARC de D2 en el vector de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, está ampliamente reportado en la literatura que para la generación de los vectores de AAV recombinantes con fines de terapia génica, se eliminan los genes *rep* y *cap* del genoma nativo de AAV y se reemplazan con los elementos genéticos necesarios para la terapia génica. Estos elementos deben estar flanqueados por los ITR, los únicos elementos requeridos en *cis* del genoma AAV original, y esta estructura se conoce como transgén. De esta forma, para fines de producción de los vectores, los genes *rep* y *cap* se proporcionan en *trans* junto con secuencias "auxiliares" derivadas del genoma del adenovirus y el empaquetamiento del transgén en las cápsides ensambladas se produce desde el extremo 3' de la hebra positiva y negativa del transgén molde, que es ADN de doble hebra, y se espera que la población de AAV resultante esté formada

Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

por una mezcla de cápsidas al 50:50 que contiene la versión de cadena positiva o negativa del transgén. Así mismo, la expresión del transgén corriente abajo se ha reportado en menor proporción, si bien no hay elementos promotores designados incluidos en los diseños transgénicos corriente abajo, se cree que la expresión se inicia a partir del 5'ITR, que ha demostrado tener actividad promotora y con la señal de poliA incluida en el transgén corriente abajo, la transcripción iniciada desde el 5'ITR crearía formas de transcripción estables³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12, 24 y 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Pleger, S. T., et al. <i>Science translational medicine</i> ,	1 a 12, 24 y 25	Nivel inventivo
D2	Chatterjee, S., et al. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i>	1 a 12, 24 y 25	Nivel inventivo

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la 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 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

³ McClements, M. E., & MacLaren, R. E. (2017). Adeno-associated Virus (AAV) Dual Vector Strategies for Gene Therapy Encoding Large Transgenes. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(4), 611–623. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733846/>

Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016718		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/036157		7 de junio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/06/2018				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INCORPORATED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	13 a 23	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 12, 24 y 25					
Palabras clave utilizadas				Vector rAAV, recombinant adeno-associated virus, nucleic acid vector, transgenes, heart, terminal repeat sequence inverted, ITR, 5' to 3', cardiac promoter, polyadenylation signal, s100 family protein, apoptotic inhibitor, calcium binding protein A1 S100 cardiac, S100A1, internal ribosome entry site, IRES, cardiac caspase recruitment domain, ARC, Reticulum Ca-ATPase cardiac sarcoplasmic, cTnT, AAVrh.10, composition.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/86, A61K 48/00, A61K 38/50					
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	Pleger, S. T., et al.	20/07/2011	1 a 12, 24 y 25	Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts; Pág. 8, secciones - Animal procedures, echocardiography and catheter-based cardiac gene therapy y AAV9 vector production; Figs. 1 a 5.			Y		
	Chatterjee, S., et al.	06/2003	1 a 12, 24 y 25	Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery; Págs. 1464 a 1465, secciones - Improvement of LV Function After Adeno-ARC Treatment; Preservation of Ventricular Geometry y Demonstration of Apoptosis, Figs. 5 a 10			Y		
	Chamberlain, K., et al.	08/2018	-	-			A		
PATBASE	US2016228504AA	11/08/2016	-	-			A		
	US2002164303AA	07/11/2002	-	-			A		
	US2015111955AA	23/04/2015	-	-			A		
	US2007098690AA	03/05/2007	-	-			A		
	US2009208563AA	20/08/2009	-	-			A		
	US2015374803AA	31/12/2015	-	-			A		
	EP1308517A1	07/05/2003	-	-			A		



Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

	US5856152A	16/02/1999	-	-	A
	US2016331846AA	17/11/2016	-	-	A
	US2003108524AA	12/06/2003	-	-	A
	US6451594BA	17/09/2002	-	-	A
GOOGLE PATENTS	EP3221453A1	27/09/2017	-	-	A
	US20140271550A1	18/09/2014	-	-	A
	US8153376B2	10/04/2012	-	-	A
	US20050014262A1	20/01/2005	-	-	A
	CN105164264A	16/12/2015	-	-	A
PUBMED	McClements, M. E., & MacLaren, R. E.	19/12/2017	-	-	A
	Müller, O. J., et al.	31/01/2006	-	-	A
	Shen, F., et al.	11/2015	-	-	A
	Shen, F., et al.	01/2013	-	-	A
	Raake, P. W., et al.	18/10/2007	-	-	A
	Müller, O. J., et al.	12/2008	-	-	A
	Müller, O. J., et al.	01/07/2007	-	-	A
	Nicklin, S. A., et al.	09/2001	-	-	A
	Pacak, C. A., & Byrne, B. J.	09/2011	-	-	A
GOOGLE	Zacchigna, S., et al.	23/05/2014	-	-	A
	Kawamoto, S., et al.	06/2005	-	-	A
	Su, H., et al.	11/2006	-	-	A
	Naso, M. F., et al.	01/07/2017	-	-	A
	Yan, Z., et al	06/06/2000	-	-	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. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Pleger, S. T., et al. (2011). Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model. <i>Science translational medicine</i> , 3(92), 92ra64.			
		Chatterjee, S., et al. (2003). Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i> , 125(6), 1461–1469.			
		McClements, M. E., & MacLaren, R. E. (2017). Adeno-associated Virus (AAV) Dual Vector Strategies for Gene Therapy Encoding Large Transgenes. <i>The Yale journal of biology and medicine</i> , 90(4), 611–623.			
		Chamberlain, K., et al. (2018). A Calsequestrin Cis-Regulatory Motif Coupled to a Cardiac Troponin T Promoter Improves Cardiac Adeno-Associated Virus Serotype 9 Transduction Specificity. <i>Human gene therapy</i> , 29(8), 927–937.			
		Müller, O. J., et al. (2006). Improved cardiac gene transfer by transcriptional and transductional targeting of adeno-associated viral vectors. <i>Cardiovascular research</i> , 70(1), 70–78.			
		Shen, F., et al. (2015). Inhibition of pathological brain angiogenesis through systemic delivery of AAV vector expressing soluble FLT1. <i>Gene therapy</i> , 22(11), 893–900.			
		Shen, F., et al. (2013). Intravenous delivery of adeno-associated viral vector serotype 9 mediates effective gene expression in ischemic stroke lesion and brain angiogenic foci. <i>Stroke</i> , 44(1), 252–254.			
		Raake, P. W., et al. (2008). Cardio-specific long-term gene expression in a porcine model after selective pressure-regulated retroinfusion of adeno-associated viral (AAV) vectors. <i>Gene therapy</i> , 15(1), 12–17.			
		Müller, O. J., et al. (2008). Augmentation of AAV-mediated cardiac gene transfer after systemic administration in adult rats. <i>Gene therapy</i> , 15(23), 1558–1565.			
		Müller, O. J., et al. (2007). Targeting the heart with gene therapy-optimized gene delivery methods. <i>Cardiovascular research</i> , 73(3), 453–462.			
		Nicklin, S. A., et al. (2001). Efficient and selective AAV2-mediated gene transfer directed to human vascular endothelial cells. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 4(3), 174–181.			



Oficio N° 10624 de 23 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

	Pacak, C. A., & Byrne, B. J. (2011). AAV vectors for cardiac gene transfer: experimental tools and clinical opportunities. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 19(9), 1582–1590. Zacchigna, S., et al. (2014). Adeno-associated virus vectors as therapeutic and investigational tools in the cardiovascular system. <i>Circulation research</i>, 114(11), 1827–1846. Kawamoto, S., et al. (2005). Widespread and early myocardial gene expression by adeno-associated virus vector type 6 with a beta-actin hybrid promoter. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 11(6), 980–985. Su, H., et al. (2006). AAV serotype-1 mediates early onset of gene expression in mouse hearts and results in better therapeutic effect. <i>Gene therapy</i>, 13(21), 1495–1502. Naso, M. F., et al. (2017). Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. <i>BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy</i>, 31(4), 317–334. Yan, Z., et al. (2000). Trans-splicing vectors expand the utility of adeno-associated virus for gene therapy. <i>PNAS</i>, 97 (12), 6716 – 6721.
(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: (06/06/2023)	

