

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: **“POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN QUE SE PRESENTAN DE MANERA NO NATURAL QUE REGULAN LA EXPRESIÓN GÉNICA GRN”.**
(Nuevo Título)

Solicitante: **ENCODED THERAPEUTICS, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

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. **5013** notificado electrónicamente el 28 de marzo de 2023 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

De acuerdo con el Examinador, el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Con el fin de superar la objeción a este respecto, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio: **“POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN QUE SE PRESENTAN DE MANERA NO NATURAL QUE REGULAN LA EXPRESIÓN GÉNICA GRN”.**

2. Reivindicaciones

El Examinador señala lo siguiente sobre el pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 1 no es clara porque reclama un casete de expresión sin mencionar todas las características técnicas esenciales estructurales que lo caracterizan y permiten diferenciarlo del estado de la técnica. Cabe señalar que,

en el capítulo descriptivo se enseñan casetes de expresión que codifican para un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que incrementa la expresión de SCN1A (Casetes A a H, Tabla 17) que comprenden un dominio de unión que no se presenta de forma natural y que comprende de 6 a 9 dedos de zinc de acuerdo con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 103, 131 a 134 o un dominio de unión a ADN dsCas9 que tiene una SEQ ID NO: 103, enlazadas con un dominio de activación de la transcripción VP64 que presenta la SEQ ID NO: 95 o un dominio de activación de la transcripción VPR que tiene una SEQ ID NO: 114 y que se dirigen a regiones blanco definidas por su SEQ ID NO: 35- 37, 107-108 o 136 y un elemento regulador que se selecciona de las 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 la invención y permiten diferenciarla del estado de la técnica. Se sugiere definir estructuralmente las SEQ ID NO del dominio de unión a ADN, las SEQ ID NO del dominio de activación de la transcripción y las SEQ ID NO de los sitios diana, que correspondan con los casetes explorados.

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona “que incrementa la expresión del gen SCN1A en una célula” o “es capaz de incrementar la expresión de SCN1A”, lo que corresponde a resultados alcanzar, más no a una característica técnica esencial del casete. Se recuerda al solicitante que los resultados alcanzar, incluirían opciones no exploradas ni contempladas por el solicitante que, lleguen al mismo resultado. Se sugiere definir estructuralmente las SEQ ID NO del dominio de unión a ADN, las SEQ ID NO del dominio de activación de la transcripción y las SEQ ID NO de los sitios diana, que correspondan con los casetes explorados.
- Las reivindicaciones 2, 13, 17, 18, 22, 23, 26, 29, 32, 33, 36, 38, 39, 41, 42, 44 y 45, no son claras porque se refieren a porcentajes de identidad de “al menos 95%”, “al menos 90%” o “al menos 80%” con las SEQ ID NO: 135, 337, 339, 371, 372, 376, 377, 379, 412, 413, 414, 415, 416, 26, 32, 86, 93, 168, 385, 386, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 178, 179, 182, 183, 184, 185, 326, 327, 338 o 384. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con los porcentajes de identidad mencionados para el dominio de unión al ADN, el dominio de activación transcripción e incluso con las SEQ ID NO del dominio de unión al ADN relacionadas. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes del dominio del dominio de unión a ADN y el dominio de activación transcripción por su estructura, es decir, definiendo las SEQ ID NO exploradas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID N°, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia de aminoácidos o nucleótidos exacta a la que se refiere, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas por el solicitante.

- La reivindicación 2 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque menciona las secuencias etF de SEQ ID NO: 135, 371, 372 o 376. Sin embargo, dichas secuencias comprenden cualquier ligador de aminoácidos entre secuencias cortas de aminoácidos, lo que no permite conocer el alcance de la reivindicación, dado que, las secuencias definidas de esa manera comprenderían un sinnúmero de variaciones en las secuencias etF no exploradas ni contempladas por el solicitante. Se sugiere realizar una razonable generalización de los etF explorados en la solicitud.
- La reivindicación 12 no es clara porque reclama un casete de expresión sin mencionar todas las características técnicas esenciales estructurales que lo caracterizan y permiten diferenciarlo del estado de la técnica. Cabe señalar que, en el capítulo descriptivo se enseñan casetes de expresión de GRN que comprenden un dominio de unión que no se presenta de manera natural y que comprenden un dominio de unión al ADN seleccionado de SEQ ID NO: 165-170 y SEQ ID NO: 112, enlazada a un dominio de activación transcripcional de VPR de SEQ ID NO: 95 o de VP64 de SEQ ID NO: 114 y 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 la invención y permiten diferenciarla del estado de la técnica. Se sugiere definir estructuralmente las SEQ ID NO del dominio de unión a ADN, las SEQ ID NO del dominio de activación de la transcripción y las SEQ ID NO de los elementos reguladores, que correspondan con los casetes explorados.
- La reivindicación 12 no es clara porque caracteriza únicamente por un resultado alcanzar el casete de expresión, toda vez que menciona que comprende un factor de transcripción que no se presenta de manera natural “que incrementa la expresión del gen GRN en una célula”. Se recuerda al solicitante que, los resultados alcanzar no definen el alcance de la invención, dado que, incluirían opciones de secuencias no exploradas por el solicitante y que lleguen al mismo resultado. Se sugiere definir la estructura del factor de transcripción.
- La reivindicación 12 no es clara porque menciona “un elemento regulador que conduce la expresión del factor de transcripción (...)”. Se sugiere definir el elemento regulador únicamente por su estructura de acuerdo con lo explorado.
- La reivindicación 49 no es clara porque es dependiente de sí misma. Se sugiere modificar para que dependa de la reivindicación 48.
- La reivindicación 52 no es clara ni concisa porque no define de manera concreta la materia a proteger. Se le recuerda al solicitante que, una reivindicación debe ser clara por sí misma y no contener referencias a la descripción, porque no es posible distinguir la invención del estado de la técnica. Además, debe presentar un preámbulo, donde se menciona la materia a proteger y una parte caracterizante que define las características técnicas esenciales de la materia a proteger. Se sugiere eliminar la reivindicación.

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 25 reivindicaciones. En dicho nuevo pliego reivindicatorio, se ha limitado la materia objeto de protección a las reivindicaciones dirigidas al gen GRN. Las objeciones realizadas por el Examinador se ven superadas de la siguiente manera:

- El examinador alega que la reivindicación 1 no es clara porque reclama un casete de expresión sin mencionar las características técnicas estructurales esenciales que lo caracterizan y que le permiten distinguirse del estado de arte. La oficina también reporta que la reivindicación 1 no es clara porque menciona “que incrementa la expresión del gen SCN1A en una célula” o “es capaz de incrementar la expresión SCN1A” que corresponde a los resultados por alcanzarse, pero no a características técnicas esenciales del casete. A este respecto, se pone de presente que la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 2-11, todas dirigidas a los factores de transcripción que incrementan la expresión del gen SCN1A, han sido eliminadas; por lo tanto, la objeción queda superada.
- El examinador alega que las reivindicaciones 2, 13, 17, 18, 22, 23, 26, 29, 32, 33, 36, 38, 39, 41, 42, 44 y 45 no son claras porque refieren a porcentajes de identidad, pero la descripción no menciona que el solicitante haya hecho alguna sustitución, inserción o eliminación de algunos aminoácidos, que justifiquen reclamar moléculas con porcentajes de identidad. A este respecto, se pone de presente que el lenguaje de porcentaje de identidad ha sido removido de la mayoría de las reivindicaciones.
- La reivindicación 2 ha sido eliminada, por tanto, la objeción formulada a la misma se debe tener por superada.
- La reivindicación 12 modificada (ahora reivindicación 1) cubre un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica un factor de transcripción que se presenta de manera no natural que incluye un dominio de unión al ADN de dedo de zinc que comprende las hélices de reconocimiento especificadas en SEQ ID NO: 171, 412, 413, 414, 415 y 416. Numerosos tipos de dominios de dedos de zinc estructuralmente distintos se describen en la descripción (consulte, por ejemplo, la Tabla 5) y la descripción proporciona muchos ejemplos de dominios de dedos de zinc específicos que incluyen las hélices de reconocimiento representadas en los SEQ ID NO. reivindicados, que representan un aspecto clave del tema que distingue a las reivindicaciones del estado de la técnica. Además, vale la pena resaltar que los dominios de activación de la transcripción son elementos estructurales bien conocidos en la técnica, con la descripción que proporciona numerosos ejemplos no limitativos, por ejemplo, como se establece en los párrafos 0095, 0099 a 0101 y 0122 a 0128. Como tal, la reivindicación 12 (ahora reivindicación 1) es clara y autosuficiente.
- La modificación de la reivindicación 12 (ahora reivindicación 1) incluye características estructurales específicas del factor de transcripción que no se presenta de manera natural codificado en el polinucleótido reivindicado. En la

memoria descriptiva se proporcionan ejemplos de factores de transcripción que no se presentan de manera natural que se encuentran dentro de las limitaciones estructurales de las reivindicaciones que aumentan la expresión de GRN (véanse, por ejemplo, las Figuras 24A y 24B).

- Se ha eliminado la expresión “un elemento regulador que dirige la expresión del factor de transcripción” de la reivindicación 12.
- La reivindicación 49 (ahora reivindicación 23) ha sido enmendada de tal forma que ya no depende de si misma, sino que depende de la reivindicación reenumerada 22.
- La reivindicación 52 ha sido eliminada.

Finalmente, se pone de presente que la materia objeto de protección en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra debidamente soportada en la descripción de la siguiente manera:

Tabla 1: Soporte técnico de las enmiendas realizadas a las reivindicaciones

Reivindicación anterior	Reivindicación enmendada	Soporte técnico
1-11	Canceladas	NA
12	1	Párrafos de la PCT: 0204, 0186 a 192, 0210, 0211
13-14	Canceladas	NA
15	2	Párrafo PCT 0189
16	Cancelada	NA
17	3	Párrafos de la PCT: 0192 y 0211
18	4	Reivindicación PCT 56 y párrafos 0123 y 0124
19	5	Párrafos de la PCT 0192 y 210
20	6	Párrafo PCT: 0186
21	Cancelada	NA
22	7	Párrafos de la PCT 0192 y 0211
23	8	Párrafos de la PCT 0192 y 0210
24	9	Párrafo PCT 0187
25	Cancelada	NA
26	10	Párrafos de la PCT 0192 y 0211
27	11	Párrafo PCT 0188
28	Cancelada	NA
29	12	Párrafos 0192 y 0211
30	13	Párrafo PCT 0190
31	Cancelada	NA
32	14	Párrafos de la PCT: 0192 y 0211
33	15	Párrafos de la PCT: 0192 y 0210
34	16	Párrafo PCT: 0191
35	Cancelada	NA
36	17	Párrafos de la PCT 0192 y 211
37-42	Cancelada	NA
43	18	Párrafos de la PCT 0078 y 0226
44	19	Párrafos de la PCT: 0007, 0229, 0234, 0238, 0331, 0332, 389; Tablas 19, 23 y 24
45	20	Párrafo PCT 0237
46	21	Párrafo PCT 0238
47	Cancelada	NA

Reivindicación anterior	Reivindicación enmendada	Soporte técnico
48	22	Reivindicación PCT 59
49	23	Reivindicación PCT 60
50	24	Reivindicación PCT 61
51	25	Reivindicación PCT 62
52	Cancelada	NA

3. **Listado de secuencias.**

La Oficina informa que es necesario presentar el listado de secuencias en español, bajo el título: “Listado de secuencias” según la norma ST.25, para dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

A este respecto, se pone de presente que se adjunta al presente memorial un nuevo listado de secuencias presentando el listado de secuencias en castellano, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, conforme a las sugerencias del Examinador. De modo que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. **Unidad de invención.**

La Oficina informa que la solicitud carece de unidad de invención porque reivindica más de un grupo inventivo sin la presencia de características novedosas e inventivas o elementos técnicos comunes a todas las invenciones, separando las reivindicaciones en los siguientes Grupos Inventivos:

Grupo inventivo 1: Un casete de expresión que comprende una secuencia que codifica un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que aumenta la expresión del gen SCN1A, un vector viral y un método para aumentar la expresión de SCN1A (Reivindicaciones 1 a 11 completamente y 52 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Un casete de expresión que comprende una secuencia que codifica un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que aumenta la expresión del gen GRN, un vector viral y un método para aumentar la expresión de GRN (Reivindicaciones 12 a 51 completamente y 52 parcialmente).

La Oficina sugiere restringir la materia a patentar a un solo grupo inventivo.

A este respecto, se pone se pone de presente que que las reivindicaciones han sido restringidas a las del grupo inventivo 2 y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5. **Novedad.**

La Oficina alega que el objeto de las reivindicaciones 1, 7, 8 y 52 no cumple con el requisito de novedad en vista de D3.

En respuesta, tenga en cuenta que las reivindicaciones 1, 7, 8 y 52 han sido canceladas y, como tal, está objeción ahora ha quedado superada.

Además, tenga en cuenta que el objeto de la reivindicación 12 (ahora reivindicación 1), que se refiere a polinucleótidos que codifican factores de transcripción que no se presentan de manera natural que aumentan la expresión del gen de la progranulina (GRN) en una célula y que comprenden un dominio de unión al ADN que comprende SEQ ID NO: 171, 412, 413, 414, 415 o 416, es novedoso sobre D3 como lo son las reivindicaciones restantes porque dependen del objeto de la reivindicación 12 (ahora Reivindicación 1) o incluyen referencias a ésta.

6. Nivel Inventivo.

La Oficina alega que D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 y que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y D3 es que el casete de la solicitud comprende un dominio de unión al ADN que comprende secuencias específicas (para la reivindicación 2, son SEQ ID NO: 135, 371, 372 y 376).

La Oficina luego informa que el problema técnico objetivo que pretende esta invención se puede enunciar como "¿Cómo modificar el casete conocido de D3 para obtener un casete alternativo?"

La Oficina informa que D1 se refiere a construcciones que comprenden dominios de unión a ADN dirigidos al gen SCN1A (haciendo referencia a la página 62, Tabla B) y luego establece que las reivindicaciones dependientes 2 a 6, 9 a 11 tampoco cumplen con el requisito de actividad inventiva.

Debido a que las reivindicaciones 1-11 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Con respecto a las reivindicaciones pendientes después de la presente modificación, favor de considerar que si bien D1 enumera el gen de la granulina (GRN) en la página 151, está presente en una amplia lista de genes sin ninguna otra información pertinente con respecto a las regiones para identificar un dominio de unión de ADN de un factor de transcripción que no se presenta de manera natural para regular al alza este gen, por no hablar de cualquier dominio de unión de ADN específico que podría usarse para hacerlo. No hay orientación o sugerencia para seleccionar GRN en particular o cómo modificar una de las divulgaciones de referencia para llegar a las presentes reivindicaciones. Sin proporcionar estas divulgaciones específicas, esta referencia no establece que las reivindicaciones carecen de actividad inventiva cuando se combinan con la referencia D3.

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio y los argumentos expuestos, la presente invención es clara, cumpliendo con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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 25 reivindicaciones.
- Nuevo listado de secuencias.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.
- Comprobante de pago en línea por concepto de un 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/mgm-P5437



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0007705 Recibo: 23-198889 Fecha: 03/08/2023	CASTELLANOS & CO. S.A.S. NI: 800.174.641 Pago PSE No: 855445 CUS: 83805955
---	---

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	\$ 196,000	\$ 196,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,325,500	\$ 1,325,500
TOTAL					\$ 1,521,500