

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”**.

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. **15819** notificado electrónicamente el 29 de septiembre de 2023, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones y Descripción

El Examinador concluye que el capítulo descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa y señala lo siguiente sobre el pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 1 no es clara porque pretende reclamar un polinucleótido, sin mencionar las características técnicas esenciales que lo definen y que permiten definir el alcance de la invención. Además, se aclara que, la reivindicación carece de sustento en la descripción porque las SEQ ID NO: 171, 412 a 416 corresponden a secuencias de aminoácidos incompletas, donde cada una comprende cualquier ligador de aminoácidos, que comprenda entre 1 a 50 residuos.
- Sumado a lo anterior, esta Oficina evidencia en la descripción (Radicado NC2020/0007705 de 25 de junio de 2020, Ejemplos 16 a 24) que, el objeto de la solicitud se relaciona con casetes de expresión que modulan la expresión de GRN, concretamente se enseña en la tabla 23 y figura 24, casetes de expresión que codifican para un factor de transcripción que no se presenta de manera natural que comprenden un dominio de unión que comprende de 6 a 9 dedos de zinc de acuerdo con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 165-170 o 112, 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: 331-335, 38 o 113 y un elemento regulador que se selecciona de las SEQ ID NO: 178-179. 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 reclamar en el preámbulo un casete de expresión y definir estructuralmente la SEQ ID NO del dominio de unión a ADN, la SEQ ID NO del dominio de activación de la transcripción, la SEQ ID NO del sitio diana y la SEQ ID NO del elemento regulador que correspondan con el casete explorado.

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona “que incrementa la expresión del gen de progranulina (GRN) en una célula”, lo que corresponde a un resultado alcanzar, más no a una característica técnica esencial del polinucleótido. Se recuerda al solicitante que los resultados alcanzar, incluirían cualquier alternativa presente o futura que permita llegar al mismo resultado. Se sugiere eliminar los resultados alcanzar y referirse a las características estructurales relacionadas con el casete explorado.
- Las reivindicaciones 1 y 4 no son claras porque se refieren a porcentajes de identidad de “al menos 95%”, con las SEQ ID NO: 171, 412, 413, 414, 415 o 416 o con las SEQ ID NO: 95, 114, 96, 98 o 100. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifiquen el reclamar moléculas con los porcentajes de identidad mencionados para el dominio de unión al ADN y/o el dominio de activación de 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 de unión a ADN y el dominio de activación de 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 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.
- Las reivindicaciones 2, 6, 9, 11, 13 y 16 no son claras ni tiene sustento en la descripción porque mencionan una de las secuencias con SEQ ID NO: 171, 412, 413, 414, 415 o 416, las cuales se relacionan con dominios de unión a ADN. Sin embargo, dichas secuencias comprenden cualquier ligador de aminoácidos que se presente entre 1 a 50 residuos, lo que genera un sinnúmero de variaciones posibles para las secuencias definidas de esta manera, lo que incluye secuencias de dominio de unión a ADN no exploradas ni contempladas por el solicitante. Se sugiere realizar una razonable generalización de las secuencias relacionadas con el dominio de unión ADN exploradas dentro en la solicitud.
- La reivindicación 5 no es clara porque se refiere a las SEQ ID NO: 59 y 72 sin definir completamente las secuencias, dado que se evidencia que dichas secuencias presentan dos opciones de residuo en la posición 278: valina o isoleucina. Se sugiere incluir en la reivindicación las dos opciones de residuos (valina o isoleucina) en la posición 278 de las SEQ ID NO: 59 y 72. La

reivindicación 20 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque menciona “cualquier combinación de los mismos” para referirse a componentes unidos al factor de transcripción. Se sugiere hacer una razonable generalización de los componentes explorados que podrían encontrarse unidos al factor de transcripción.

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 9 reivindicaciones**, con las cuales se superan las objeciones realizadas por el Examinador de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones han sido enmendadas teniendo en cuenta las sugerencias del Examinador. De manera específica, la reivindicación 1 ahora reclama componentes del casete de expresión que han sido validados experimentalmente en la presente solicitud.
- Las reivindicaciones 2-4, 6,7, 9-19 y 26 han sido eliminadas.
- La reivindicación anterior 5 (ahora reivindicación 2) se ha modificado para enumerar las SEQ ID NOS de los factores de transcripción completos que se han probado en la solicitud. A este respecto, vale la pena resaltar que la SEQ ID NO: 345 es idéntica a las SEQ ID NO: 59 con un aminoácido de isoleucina (I) en la posición 278.
- La reivindicación 20 se ha modificado para eliminar la frase “y combinaciones de los mismos” y todos los componentes aparte de la secuencia de poliadenilación.
- Las reivindicaciones se han modificado para recitar más claramente el casete de expresión basándose en la descripción de la presente solicitud tal como fue inicialmente presentada y así permitir que un experto técnico en la materia pueda llevar a cabo la invención reivindicada.

En vista de las enmiendas aclaratorias, solicitamos atentamente al examinador que retire sus objeciones a las reivindicaciones y la descripción.

2. Nivel inventivo

En esta oportunidad se han citado los documentos US20170166903 (D1) WO2014161884 (D3) y el Examinador concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-25 se ve afectado por las enseñanzas de dichos documentos. En particular, el Examinador señala que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir metodologías para la modificación de la expresión génica de un gen, como el gen GRN del documento D1 en el factor de transcripción de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Con respecto a la falta de actividad inventiva, se pone de presente lo siguiente:

La reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio define los casetes de expresión según SEQ ID NOS específicos (como se analizó anteriormente). Es importante destacar que ni los dominios de unión al ADN ni los sitios de unión a los que se dirigen no se describen en D1 o en D3.

En virtud de las enmiendas, solicitamos atentamente al examinador que retire sus objeciones a este respecto.

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

Reivindicación anterior	Reivindicación enmendada	Soporte técnico
		NA
1	1	Tablas PCT 8, 23 y 42; Ejemplos 17, 19 y 20; Figuras 24 y 26-29; Párrafos de la PCT: 0123, 0189, 0192 y 0202.
2-4	Canceladas	NA
5	2	Tabla PCT 30 y Párrafo PCT 0189
6-7	Canceladas	NA
8	3	Tabla PCT 30 y Párrafo PCT 0189
9-19	Canceladas	NA
20	4	Párrafo 0238
21	5	Párrafo 0238
22	6	Reivindicación PCT 59
23	7	Reivindicación PCT 60
24	8	Reivindicación PCT 61
25	9	Reivindicación PCT 62
26	Cancelada	NA

Se presenta también información adicional sobre los elementos del casete de expresión de las reivindicaciones y los datos de soporte que se encuentran en la descripción.

La tabla de abajo enlista las secuencias reclamadas y proporciona las citas como datos de soporte. Los números en la tabla son SEQ ID NOS. Las abreviaturas son las siguientes:

- NA: no. SEQ ID NO proporcionada en la solicitud.
- RE: elemento regulador
- DBD: dominio de unión a ADN
- TA: dominio de transactivación
- FT Completo: factor de transcripción de longitud completa
- TS: sitio Diana

RE	DBD	TA	FT Completo	TS	Datos de soporte
178*	165	95	NA	331	Ejemplo 17; Tabla 23 - A; Figura 24
178	165	114	NA	331	Ejemplo 17; Tabla 23 - B; Figura 24
178	166	95	NA	332	Ejemplo 17; Tabla 23 - C; Figura 24
178	167	95	NA	333	Ejemplo 17; Tabla 23 - D; Figura 24
178	167	114	NA	333	Ejemplo 17; Tabla 23 - E; Figura 24
178	168	95	NA	38	Ejemplo 17; Tabla 23 - F; Figura 24
178	168	114	NA	38	Ejemplo 17; Tabla 23 - G; Figura 24
178	169	114	NA	334	Ejemplo 17; Tabla 23 - H; Figura 24
179	170	114	NA	335	Ejemplo 17; Tabla 23 - I; Figura 24
179	168	95	NA	38	Ejemplo 17; Tabla 23 - J; Figura 24
179	168	95	NA	38	Ejemplo 17; Tabla 23 - K; Figura 24
179	168	114	NA	38	Ejemplo 17; Tabla 23 - L; Figura 24
179	26	EGR1**	10	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figuras 26 y 27
179	93	97	77	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26
179	93	EGR3***	16	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figuras 26 and 27
179	93	99	73	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26
179	26	96	345 (59 con I en posición 278)	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26
179	93	96	347 (72 con I en	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26

RE	DBD	TA	FT Completo	TS	Datos de soporte
			posición 278)		
179	26	97	63	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26
179	26	96	60	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26
179	26	97	64	38	Ejemplo 19; Tabla 42; Figura 26
179	168	114	342	38	Ejemplos 19, 20; Tabla 42; Figuras 26, 28, 29

*SEQ ID NO: 178 fue usada en el contexto del elemento promotor minCMV
**EGR1: TAs derivado de las regiones terminales N y C de la proteína EGR1 de longitud completa enumerada en SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 10 se realizó reemplazando el DBD en EGR1 con el DBD de SEQ ID NO: 26.
***EGR3: TA derivado de las regiones terminales N y C de la proteína EGR3 de longitud completa enumerada en SEQ ID NO: 422; SEQ ID NO: 16 se realizó reemplazando el DBD en EGR3 con el DBD de SEQ ID NO: 93.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es claro que la invención reclamada en la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3 citados. De este modo, la invención cumple con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

3. 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.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado 9 reivindicaciones.
- Evidencia de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.

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

Criterio de búsqueda

Número de solicitud

NC2020/0007705

Fecha de pago

desde hasta

Tipo de solicitud

Tipo de tasa

Número de factura

Buscar

- Limpiar

9 Pago (s)

Número de solicitud	Concepto de la tasa	Cantidad	Valor del pago	Fechas de pago	Número de recibo	Número de Confirmación/CUS	Número de factura	Banco	Estado de la Transacción
NC2020/0007705	Solicitud de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite relacionadas con el capítulo descriptivo, reivindicatorio o listado de secuencias en línea	215.000	215.000	06 feb. 2024	-1	441254310	927312	BANCO ITAU	APROBADA

+57(601) 756 0770

castellanos@castellanosyco.co

Calle 117 No. 5 A-35, 110111 Bogotá Colombia

www.castellanosyco.co