

P- 2021/29154

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0011722**Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS., domiciliada en Boston, Massachussets, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3385** notificado electrónicamente el 26 de febrero de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de ochenta y tres (83) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 6 de septiembre de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- ✓ Se modificó la reivindicación 1 de modo que ahora incluye las limitaciones de la antigua reivindicación 8.
- ✓ Se modificó la antigua reivindicación 32 (renumerada como reivindicación 30) de modo que ahora incluye las limitaciones de la antigua reivindicación 39.
- ✓ Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 6, 8, 31, 34 a 37, 39, y 58.
- ✓ Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones en vista de los cambios mencionados previamente.

- ✓ Se eliminaron los términos “*al menos*”, “*opcionalmente*” y “*p.ej.*,” del capítulo reivindicatorio, ajustando la redacción de las reivindicaciones en cada caso.
- ✓ Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 14, 25, 28, 43, y 52, las cuales se dirigen a modalidades preferidas mencionadas en las antiguas reivindicaciones 17, 27, 29, 48, y 56.
- ✓ Además, se incluyeron las nuevas reivindicaciones 4 y 33, que se dirigen a modalidades preferidas de la invención en las cuales se definen las secuencias del dominio de unión a ADN. Estas reivindicaciones encuentran soporte en el párrafo entre las páginas 12 y 13.
- ✓ Se limitó el alcance de las antiguas reivindicaciones 21 y 57 (renumeradas como reivindicaciones 18 y 53) eliminando las opciones en las cuales el transgén tiene de 7 a 10 dominios de unión.
- ✓ Se limitó el alcance de las antiguas reivindicaciones 30 y 52 (renumeradas como reivindicaciones 29 y 48) eliminando la referencia a combinaciones de dominios reguladores de transcripción.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

3. Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que el objeto de las antiguas reivindicaciones 72 a 78 no sería patentable dado que se refieren a métodos terapéuticos *in vivo*, que están exceptuados de patentabilidad.

Al respecto, el solicitante ha decidido modificar las reivindicaciones de modo que ahora no hacen referencia a métodos de tratamiento, por lo tanto, la objeción ha sido superada.

4. Título

De otro lado, con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título, de modo que ahora se lee:

"ÁCIDOS NUCLEICOS Y rAAVs PARA LA REGULACIÓN DE UN CANAL DE SODIO
DEPENDIENTE DE VOLTAJE"

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción al respecto se dé por superada.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

5.1 El examinador indica que *"Las reivindicaciones 1 y 32 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que, reclaman un ácido nucleico o un vector AAV recombinante que comprende el ácido nucleico que comprende "al*

menos" un transgén que expresa un dominio de unión al ADN fusionado a "al menos" un dominio regulador de la transcripción que tiene como diana un gen que codifica un canal de sodio dependiente de voltaje pero, no se incluye ninguna característica esencial estructural para la molécula de ácido nucleico o para alguno de sus fragmentos estructurales, además, el término "al menos" es no limitativo e impide establecer el alcance de la reivindicación".

Sin aceptar la validez de la objeción, y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, las reivindicaciones han sido modificadas para eliminar la expresión "al menos", y para especificar que los dominios de unión a ADN se unen a un ácido nucleico que comprende una secuencia de cualquiera de los SEQ ID NOs: 5-7.

En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente solicita que se reconsidere la objeción al respecto.

5.2 Además, el examinador señala *"Las reivindicaciones 2 y 33 no son claras porque, se refieren a repeticiones terminales invertidas de virus adenoasociados pero, no mencionan la secuencia o el tipo serotipo de virus del cual se derivan. Se sugiere al solicitante incluir dichas características esenciales en la reivindicación".*

El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo. La descripción divulga que las *" Las secuencias de ITR de AAV pueden obtenerse a partir de cualquier AAV conocido, lo cual incluye los tipos de AAV de mamíferos identificados en la presente"* (página 22 de la solicitud). Las secuencias ITR de AAV son bien conocidas en la técnica y una persona normalmente versada en la materia podría elegir fácilmente una secuencia ITR que se adapte mejor a la aplicación para la que se va a utilizar el ácido nucleico o el rAAV.

En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente solicita que la objeción al respecto sea retirada.

- 5.3** A continuación, el examinador indica que: *"Las reivindicaciones 3 y 34 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que, se refieren al dominio regulador de la transcripción, pero pretenden caracterizarlo mediante la expresión: "regula al alza la expresión del gen diana" y dicha expresión corresponde a un resultado a alcanzar que no define el dominio señalado porque contempla cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud"*.

Aun cuando el solicitante no comparte la opinión del examinador, sin aceptar la validez de la objeción y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, las reivindicaciones 3 y 34 han sido retiradas del pliego. En consecuencia, la objeción al respecto ha sido superada.

- 5.4** Además, el examinador menciona que: *"Las reivindicaciones 4 a 8 y 35 a 39 no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren al dominio de unión pero, pretenden caracterizarlo mediante las expresiones: "se une a una región no traducida del gen diana", "la región no traducida es (...)", "se une entre 2-2000 pb en dirección 3' o entre (...)", "codifica una proteína de dedos de cinc (ZFP) (...)" o "se une a una secuencia de ácido nucleico (...)" que se refieren a sus sitios objetivo o la proteína codificada sin incluir ninguna característica técnica esencial estructural para la molécula de ácido nucleico, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier secuencia dentro de las posibles estructuras allí contempladas. Se sugiere al solicitante definir el dominio de unión mediante las opciones de secuencias de nucleótidos que lo caracterizan de acuerdo con lo divulgado en la descripción"*.

Al respecto, el solicitante manifiesta su desacuerdo, toda vez que la descripción sí presenta sustento para las reivindicaciones objetadas.

En este sentido, se hace notar que las reivindicaciones independientes 1 y 32 fueron modificadas y ahora mencionan las características de las antiguas reivindicaciones 8 y 39 (*"en donde el dominio de unión a ADN se une a una secuencia de ácido nucleico establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 5-7"*). La descripción proporciona

múltiples ejemplos de dominios de unión a ADN (véanse, por ejemplo, ZFP1, ZFP2 y ZFP3; y dCas9 con ácidos nucleicos guía SCN1A 1-3 como se describe en la Tabla 6) para su uso como diana de los SEQ ID NOs: 5-7. Una persona normalmente versada en la materia sería capaz de fabricar y utilizar dominios de unión a ADN dirigidos a estas secuencias citadas, incluyendo los dominios de unión a ADN ejemplares de la descripción, basándose en las enseñanzas de la descripción.

Por lo tanto, el solicitante se permite resaltar que la descripción proporciona toda la información necesaria para comprender y reproducir el objeto de las reivindicaciones.

5.5 De otro lado, el examinador indica que: *"Las reivindicaciones 4, 7 a 17, 21, 28, 32, 35, 39 a 48 y 53 a 55, no son claras porque incluyen el término "al menos" que es impreciso e impide establecer el número de dominios de unión, secuencias separadoras, dominios reguladores, dominios enlazadores o proteínas de cápside contempladas. Se sugiere al solicitante sustituirlo por un término preciso o un rango concreto"*

Al respecto, sin que ello implique la aceptación de la validez de la objeción, y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, se han modificado las reivindicaciones para eliminar el término "al menos". Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

5.6 Asimismo, el examinador asegura que: *"Las reivindicaciones 7, 17, 27, 29, 38, 48, 56 y 88 no son claras porque, comprenden el término "opcionalmente" o "p. ej." que es no limitativo e impide establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante eliminarlo de las reivindicaciones y presentar las modalidades opcionales como reivindicaciones dependientes"*.

En este sentido, sin que ello implique la aceptación de la validez de la objeción, y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, se han modificado las reivindicaciones para eliminar las expresiones objetadas. Por lo tanto, la objeción al respecto ha quedado superada.

5.7 Además, el examinador menciona que: *"Las reivindicaciones 21 y 52 no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren al dominio regulador pero, pretenden caracterizarlo mediante las expresiones: "comprende un transactivador VPR, Rta, p65 o Hsf1, o cualquier combinación de estos (...)" que corresponden a las proteínas codificadas o a "combinaciones de estas" sin incluir ninguna característica técnica esencial estructural para la molécula, siendo que la solicitud no ha explorado cualquier secuencia o combinación de secuencias dentro de las posibles estructuras allí contempladas. Se sugiere al solicitante definir el dominio regulador mediante las opciones de secuencias de nucleótidos que lo caracterizan de acuerdo con lo divulgado en la descripción".*

Aun cuando el solicitante no está de acuerdo, sin que por ello pueda entenderse la aceptación de la validez de la objeción y únicamente en aras de avanzar en el trámite de la solicitud, las antiguas reivindicaciones 21 y 52 fueron modificadas para establecer que el *"el dominio regulador de la transcripción comprende un transactivador VPR, Rta, p65, o Hsf1"*. La descripción proporciona ejemplos de dominios reguladores de la transcripción que comprenden uno o más de los transactivadores mencionados (véase, por ejemplo, VP64-P65-RTA (SEQ ID NO: 47); Rta (SEQ ID NO: 56); p65 (SEQ ID NO: 54)). Una persona normalmente versada en la materia sería capaz de fabricar y utilizar dominios reguladores de transcripción que utilicen los transactivadores incluidos en las reivindicaciones basándose en las enseñanzas de la descripción.

En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente solicita que se retire la objeción al respecto.

5.8 Asimismo, el examinador indica que: *"Las reivindicaciones 27, 65 y 66 no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren al promotor del transgén, pero contempla cualquier molécula con "especificidad de tejido" y dicha expresión es ambigua porque se refiere prácticamente a cualquier secuencia que dirija la expresión en un tipo de célula particular, siendo que la solicitud no ha explorado todas las posibles estructuras contempladas en el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra incluyendo las*

opciones de promotores exploradas en la solicitud caracterizadas por sus secuencias de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción”.

Al respecto, el solicitante manifiesta su desacuerdo, toda vez que la descripción sí presenta sustento para las reivindicaciones objetadas.

En este sentido, se hace notar que las secuencias promotoras específicas de tejido son bien conocidas en la técnica, y una persona normalmente versada en la materia podría elegir fácilmente la secuencia promotora más adecuada para la aplicación para la que se va a utilizar el ácido nucleico o el rAAV reivindicados. Además, la descripción proporciona una amplia orientación sobre ejemplos de promotores específicos de tejido que pueden utilizarse. Véase, por ejemplo, la página 25 de la solicitud como fue presentada.

En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente solicita que se retire la objeción al respecto.

5.9 A continuación, el solicitante señala que: *“Las reivindicaciones 30 y 57 no se encuentran sustentadas en la descripción porque mencionan que el transgén codifica entre 1 a 10 dominios de unión de ADN sin mencionar ninguna característica técnica esencial estructural para estos; además, la descripción únicamente refiere transgenes con hasta 6 dominios de unión a ADN. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra definiendo las moléculas apropiadamente mediante sus secuencias completas de nucleótidos y enunciando únicamente los dominios de unión contemplados en la descripción”.*

Frente a lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo.

No obstante, sin que ello implique la aceptación de la validez de la objeción, y únicamente con la intención de avanzar en el trámite de la solicitud, las reivindicaciones 30 y 57 han sido modificadas estableciendo que el transgén codifica hasta 6 dominios de unión a ADN.

En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente solicita que se retire la objeción al respecto.

5.10 Por último, el examinador señala que: *“Las reivindicaciones 31 y 58 no se encuentran sustentadas en la descripción porque mencionan que el transgén codifica entre 1 a 10 dominios reguladores de la transcripción sin mencionar ninguna característica técnica esencial estructural para estos; además, la descripción únicamente refiere transgenes con un único dominio regulador. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra definiendo las moléculas apropiadamente mediante sus secuencias completas de nucleótidos y mencionando únicamente el dominio regulador contemplado en la descripción”.*

El solicitante respetuosamente discrepa de la opinión del examinador. No obstante, sin aceptar la validez de la objeción y únicamente con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, las reivindicaciones 31 y 58 han sido retiradas del pliego. En consecuencia, la objeción ha sido superada.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

6. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, me permito resaltar que el término *“al menos”* ha sido eliminado del pliego reivindicatorio, por lo que la materia reclamada se define de manera más concreta.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para reproducir la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

7. Novedad

Finalmente, el examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1-8, 32-39, 79, 80, y 85-88 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1 (US20190024120).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

Además, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

Si bien el solicitante manifiesta respetuosamente no estar de acuerdo, sin que con ello se acepte la validez de la objeción, y únicamente con el interés de avanzar en el trámite de la solicitud, las reivindicaciones 1 y 32 han sido modificadas para establecer que el dominio de unión a ADN se une a un ácido nucleico que comprende una secuencia establecida en cualquiera de los SEQ ID NOs: 5-7.

Estas secuencias (SEQ ID NOs: 5-7) son sitios de unión superpuestos dentro de la región promotora proximal del gen *SCN1A*. En concreto, las SEQ ID NOs: 5-7 están dentro de la SEQ ID NO: 4 (véanse las FIGs. 2-3 y la página 7, líneas 27-30 de la solicitud tal como se presentó), que fue identificada por los inventores como una nueva región blanco dentro del gen *SCN1A* a la cual dirigir un dominio de unión a ADN tal como se reivindica.

Las reivindicaciones modificadas 1 y 32 (y las reivindicaciones que dependen de las mismas) son novedosas con respecto a D1, toda vez que D1 no divulga ni sugiere un ácido nucleico que codifique un dominio de unión a ADN capaz de unirse a la región proximal de *SCN1A*, y mucho menos un dominio de unión a ADN capaz de unirse a un ácido nucleico que comprenda una secuencia establecida en cualquiera de los SEQ ID NOs: 5-7.

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones independientes de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

8. Nivel inventivo

Además, el examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 9 a 31, 41 a 66 y 81 a 84 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1 (US20190024120).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las características técnicas mencionadas en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en el documento D1, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis del examinador

El examinador afirma que la diferencia entre la invención de la reivindicación 9 y el ácido nucleico divulgado en D1 es que el dominio de unión a ADN codificado comprende dedos de zinc con una hélice de reconocimiento codificada por cualquiera de las SEQ ID NOs: 11-16, 23-28, o 35-40.

Además, el examinador alega que esta diferencia no demuestra actividad inventiva, ya que *"no se evidencia un efecto técnico asociado a las secuencias suministradas"*.

Sobre la materia reclamada y sus diferencias con el documento D1

En este sentido, aun cuando el solicitante no está de acuerdo con la opinión del examinador, y únicamente en interés de avanzar en el trámite de la solicitud, las

reivindicaciones 1 y 32 han sido modificadas para indicar la secuencia blanco a la que se une el dominio de unión a ADN.

Ahora bien, como se describió anteriormente, D1 no divulga ni sugiere un ácido nucleico que tenga todas las características de la reivindicación 1 modificada o un rAAV con todas las características de la reivindicación 32 modificada. En concreto, D1 no divulga a qué región del gen *SCN1A* puede o debe unirse la proteína de unión a ADN, y mucho menos divulga la región diana del promotor proximal altamente conservada identificada por los inventores de la presente solicitud. En consecuencia, D1 no presenta ninguna motivación para que una persona normalmente versada en la materia pueda generar y utilizar un ácido nucleico o un rAAV como se reivindica.

En este sentido, el solicitante desea resaltar su desacuerdo con respecto a la apreciación del examinado en relación con el efecto técnico de la materia reclamada, pues, la presente solicitud demuestra que las proteínas de dedos de zinc (ZFPs) que se dirigen a cada una de las secuencias solapadas SEQ ID NOs: 5-7 en *SCN1A*, y un dominio regulador transcripcional (VPR) según las reivindicaciones, aumentan la expresión del gen *SCN1A* en células HEK293T (ver FIG. 7, desde la línea 31 de la página 8 a la línea 7 de la página 9, y desde la línea 3 de la página 47, hasta la línea 3 de la página 48).

Además, la solicitud demuestra que un complejo de dCas9-VPR y ácidos nucleicos guía que se dirigen a SEQ ID NOs: 5-7 en *SCN1A* (guías *SCN1A* 1-3 descritas en la Tabla 6) aumentan la expresión del gen *SCN1A* en células HEK293T (ver FIG. 8 y líneas 7-26 de la página 56). Una persona normalmente versada en la materia no habría esperado estos resultados superiores al utilizar el ácido nucleico de la reivindicación modificada 1 o el rAAV de la reivindicación modificada 32 basándose en la divulgación de D1 y el conocimiento común del estado de la técnica.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que D1 no proporciona indicaciones que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ninguna enseñanza directa sobre la secuencia a la que se debe dirigir el dominio de unión a ADN para aumentar la expresión de *SCN1A*, es

evidente que el objeto reivindicado no puede considerarse obvio y, por lo tanto, cumple con los requisitos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La presente invención no se relaciona con materia exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Artículo 20(d) de la Decisión 486;
- v) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486; y
- vi) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ochenta y tres (83) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un ácido nucleico aislado que comprende un transgén configurado para expresar un dominio de unión a ADN fusionado con un dominio regulador de la transcripción, donde el dominio de unión a ADN se une a un gen diana o una región reguladora de un gen diana y donde el gen diana codifica un canal de sodio dependiente de voltaje, y en donde el dominio de unión a ADN se une a una secuencia de ácido nucleico como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 5-7.
2. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 1, donde el transgén está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) derivadas de virus adenoasociados (AAV).
3. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 1 o 2, donde el dominio de unión a ADN codifica una proteína de dedos de cinc (ZFP), un efector de tipo activador de la transcripción (TALE), una proteína dCas, y/o un homeodominio.
4. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 1 o 2, en donde el dominio de unión a ADN es una proteína dedo de zinc que tiene 90%, 95%, 98% o 100% de identidad de secuencia con cualquiera de los SEQ ID NOS: 57, 59 y 61.
5. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico con una secuencia indicada en cualquiera de las SEQ ID NO: 11-16, 23-28 o 35-40.
6. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 5, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 11, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 12, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 13, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 14, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 15 y/o una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 16.
7. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 5, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 23, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 24, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 25, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 26, una

hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 27 y/o una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 28.

8. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 5, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 35, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 36, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 37, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 38, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 39 y/o una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 40.
9. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en cualquiera de las SEQ ID NO: 17-22, 29-34 o 41-46.
10. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 9, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 17, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 18, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 19, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 20, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 21 y/o una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 22.
11. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 9, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 29, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 30, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 31, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 32, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 33 y/o una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 34.
12. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 9, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 41, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 42, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 43, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 44, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 45 y/o una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 46.
13. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el dominio de unión a ADN es una proteína dCas, y donde el ácido nucleico aislado comprende además un ácido nucleico guía.
14. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 13, en donde la proteína dCas es una proteína

dCas9.

15. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 13 o 14, donde el ácido nucleico guía comprende una secuencia separadora que se dirige a *SCN1A*.
16. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde el ácido nucleico guía comprende una secuencia separadora con una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 85, 86, 89, 90, 93 o 94.
17. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde el ácido nucleico guía comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 83-94.
18. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el dominio regulador de la transcripción comprende un transactivador VPR, Rta, p65 o Hsf1.
19. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el dominio regulador de la transcripción es codificado por la secuencia de ácido nucleico indicada en la SEQ ID NO: 47.
20. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el dominio regulador de la transcripción comprende la secuencia de aminoácidos indicada en la SEQ ID NO: 48.
21. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 2-20, donde el ITR comprende una ITR de AAV2.
22. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 2-21, donde la ITR es una Δ TR y/o una mTR.
23. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde el transgén está enlazado de manera operativa a un promotor.
24. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 23, donde el promotor es un promotor con especificidad de tejido.
25. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 24, en donde el promotor es un promotor de SST, NPY, de glutaminasa activada por fosfato (PAG), transportador de glutamato vesicular-1 (VGLUT1), descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 57 (GAD65, GAD67), Sinapsina I, α -CamKII, Dock10, Prox1, Parvalbúmina (PV), Somatostatina (SST), Colecistocinina (CCK), Calretinina (CR) o Neuropéptido Y (NPY).
26. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde el dominio de unión a ADN está fusionado con el dominio regulador de la transcripción mediante un dominio enlazador.
27. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 26, donde el dominio enlazador es:
 - (i) un enlazador flexible, o
 - (ii) un enlazador escindible.
28. El ácido nucleico aislado de la reivindicación 27, en donde el enlazador flexible se compone de glicinas.

29. El ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde el transgén codifica 1 dominio de unión a ADN, 2 dominios de unión a ADN, 3 dominios de unión a ADN, 4 dominios de unión a ADN, 5 dominios de unión a ADN, o 6 dominios de unión a ADN.
30. Un AAV recombinante (rAAV) que comprende:
 - (i) un ácido nucleico que comprende un transgén que codifica un dominio de unión a ADN fusionado con un dominio regulador de la transcripción, donde el dominio de unión a ADN se une a un gen diana o una región reguladora de un gen diana, donde el gen diana codifica un canal de sodio dependiente de voltaje, y donde el dominio de unión a ADN se une a una secuencia de ácido nucleico establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 5-7; y
 - (ii) una proteína de cápside.
31. El rAAV de la reivindicación 30, donde el transgén está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) derivadas de virus adenoasociados (AAV).
32. El rAAV de la reivindicación 30 o 31, donde el dominio de unión a ADN codifica una proteína de dedos de cinc (ZFP), un efector de tipo activador de la transcripción (TALE), una proteína dCas y/o un homeodominio.
33. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-32, en donde el dominio de unión al ADN es una proteína de dedo de zinc que tiene 90%, 95%, 98% o 100% de identidad de secuencia con cualquiera de los SEQ ID NOs: 57, 59 y 61.
34. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde el dominio de unión a ADN son proteínas de dedos de cinc que comprenden una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico con una secuencia indicada en cualquiera de las SEQ ID NO: 11-16, 23-28 o 35-40.
35. El rAAV de la reivindicación 34, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 11, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 12, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 13, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 14, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 15 y/o una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 16.
36. El rAAV de la reivindicación 34, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 23, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 24, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 25, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 26, una hélice de reconocimiento codificada

por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 27 y/o una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 28.

37. El rAAV de la reivindicación 34, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 35, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 36, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 37, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 38, una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 39 y/o una hélice de reconocimiento codificada por un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 40.
38. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-37, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende la secuencia indicada en cualquiera de las SEQ ID NO: 17-22, 29-34 o 41-46.
39. El rAAV de la reivindicación 38, donde el dominio de unión a ADN es una proteínas de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 17, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 18, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 19, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 20, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 21 y/o una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 22.
40. El rAAV de la reivindicación 38, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 29, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 30, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 31, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 32, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 33 y/o una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 34.
41. El rAAV de la reivindicación 38, donde el dominio de unión a ADN es una proteína de dedos de cinc que comprende una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 41, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 42, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 43, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 44, una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 45 y/o una hélice de reconocimiento que comprende la SEQ ID NO: 46.
42. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-32, donde el dominio de unión a ADN es una proteína dCas, y donde el rAAV comprende además un ácido nucleico guía.
43. El rAAV de la reivindicación 42, en donde la proteína dCas es una proteína dCas9.
44. El rAAV de la reivindicación 42 o 43, donde el ácido nucleico guía comprende una secuencia separadora que se dirige a *SCN1A*.
45. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 42-44, donde el ácido nucleico guía comprende

una secuencia separadora con una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 85, 86, 89, 90, 93 o 94.

46. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 42-45, donde el ácido nucleico guía comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 83-94.
47. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-46, donde el dominio regulador de la transcripción comprende un transactivador VPR, Rta, p65, o Hsf1.
48. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-47, donde el transgén que codifica el dominio regulador de la transcripción comprende la secuencia indicada en la SEQ ID NO: 47.
49. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-47, donde el dominio regulador de la transcripción comprende la secuencia de aminoácidos indicada en la SEQ ID NO: 48.
50. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-49, donde el dominio de unión a ADN está fusionado con el dominio regulador de la transcripción mediante un dominio enlazador.
51. El rAAV de la reivindicación 50, donde el dominio enlazador es:
 - (i) un enlazador flexible, o
 - (ii) un enlazador escindible.
52. El rAAV de la reivindicación 51, en donde el enlazador flexible se compone de glicinas.
53. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-52, donde el transgén codifica 1 dominio de unión a ADN, 2 dominios de unión a ADN, 3 dominios de unión a ADN, 4 dominios de unión a ADN, 5 dominios de unión a ADN, o 6 dominios de unión a ADN..
54. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-53, donde el serotipo de cápside de AAV se selecciona dentro del grupo que consiste en AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAV9, AAV10, AAVrh10 y AAV.PHPB.
55. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-54, donde el serotipo de cápside de AAV es AAV9.
56. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-54, donde el serotipo de cápside de AAV es AAV.PHBP.
57. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 31-56, donde la ITR es una ITR de AAV2.
58. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57, donde la ITR es una Δ TR y/o una mTR.
59. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-58, donde el transgén está enlazado de manera operativa a un promotor.
60. El rAAV de la reivindicación 59, donde el promotor es un promotor con especificidad de tejido.
61. El rAAV de la reivindicación 59 o 60, donde el promotor con especificidad de tejido es un promotor de SST, NPY, glutaminasa activada por fosfato (PAG), transportador de glutamato vesicular-1 (VGLUT1), descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 57 (GAD65, GAD67), Sinapsina I, α -CamKII, Dock10, Prox1, Parvalbúmina (PV), Somatostatina (SST),

Colecistocinina (CCK), Calretinina (CR) o Neuropeptido Y (NPY).

62. Un método de aumento de la expresión de un gen diana, el método comprende administrar a una célula o a un sujeto que comprende el gen diana el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-61.
63. El método de la reivindicación 62, donde la célula o el sujeto presenta una haploinsuficiencia del gen diana.
64. El método de la reivindicación 62 o 63, donde el gen diana es *SCN1A*.
65. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-64, donde la célula es una neurona.
66. El método de cualquiera de las reivindicaciones 62-65, donde la administración del ácido nucleico aislado o el rAAV provoca que la expresión del gen diana aumente 2 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces, o más en relación con la expresión del transgén en el sujeto antes de la administración.
67. Uso del ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o del rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-61 en un método de tratamiento del síndrome de Dravet en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto que expresa el gen diana el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-61.
68. El uso de la reivindicación 67, donde la expresión del gen diana en el sujeto disminuye en comparación con la de un sujeto normal.
69. El uso de la reivindicación 67 o la reivindicación 68, donde el sujeto tiene, o se presume que tiene, una haploinsuficiencia en la expresión del gen diana con respecto a un sujeto normal.
70. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 67-69, donde el sujeto tiene, o se presume que tiene, una afección provocada por una expresión haploinsuficiente del gen diana.
71. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 67-70, donde el gen diana es *SCN1A*.
72. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 67-71, donde el ácido nucleico aislado el rAAV se administra mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inhalación, inyección subcutánea y/o inyección intracraneal.
73. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 67-72, donde la administración del ácido nucleico aislado o el rAAV provoca que la expresión del gen diana aumente 2 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces, o más en relación con la expresión del transgén en el sujeto antes de la administración.
74. Una composición que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-61.
75. La composición de la reivindicación 74, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.
76. Un kit que comprende:

un recipiente que alberga el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-61.

77. El kit de la reivindicación 76, donde el kit comprende además un recipiente que alberga un portador farmacéuticamente aceptable.
78. El kit de la reivindicación 76 o 77, donde el ácido nucleico aislado o el rAAV y el portador farmacéuticamente aceptable se albergan en el mismo recipiente.
79. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 76-78, donde el recipiente es una jeringa.
80. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 30-61.
81. La célula hospedadora de la reivindicación 80, donde la célula hospedadora es una célula eucariota.
82. La célula hospedadora de la reivindicación 80 o 81, donde la célula hospedadora es una célula de un mamífero.
83. La célula hospedadora de cualquiera de las reivindicaciones 80-82, donde la célula hospedadora es una célula humana.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0011722
Recibo: 24-40883
Fecha: 24/05/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 970510
CUS: 659858727

Patente PCT
TRANSACTIVADORES DE DOMINIOS DE UNIÓN A ADN Y USOS DE ESTOS

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000