

Bogotá, D.C, 02 de octubre de 2024

Señora
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Respuesta a Oficio No. 11986, notificado el 09 de julio de 2024
Expediente: NC2021/0016487
Patente: VECTORES AAV CON EL PROMOTOR DE LA PROTEÍNA CERO DE MIELINA Y USOS DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS A LAS CÉLULAS DE SCHWANN COMO LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH
Solicitante: THE CYPRUS FOUNDATION FOR MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH

ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi condición de apoderada de **THE CYPRUS FOUNDATION FOR MUSCULAR DYSTROPHY RESEARCH**, respetuosamente me permito presentar la respuesta al Oficio de Fondo No. 11986, notificado el 09 de julio de 2024. Por lo anterior, comedidamente manifiesto a su Despacho los siguiente:

1. Título

Respetuosamente solicito modificar el título para que se lea como sigue a continuación: **“Promotores y vectores virales adenoasociados (AAV) que comprenden polinucleótidos para el tratamiento de la enfermedad de Charcot-Marie Tooth”**.

2. Objeción por Excepciones a la patentabilidad/no es una invención

Dado que las reivindicaciones de uso médico no son admisibles, en el nuevo juego de reivindicaciones que se han presentado bajo el expediente **NC2024/0013478**, se han reorientado las reivindicaciones hacia el promotor específico mínimo de mielina y las construcciones de polinucleótidos que comprenden dicho promotor (reivindicaciones 1 y 2). También se han incluido reivindicaciones de vectores virales que comprenden dicho promotor mínimo. También se ha incluido la reivindicación 7, que está dirigida a vectores virales específicos que comprenden los promotores específicos de mielina mínimos o de longitud completa.

Las modificaciones no suponen adición de materia porque se basan en la solicitud tal y como se presentó originalmente. Así, las nuevas reivindicaciones se soportan en la solicitud PCT original, tal y como sigue:

- La nueva reivindicación 5: página 35, líneas 7-10 y página 4, líneas 30-32, reivindicaciones 1, 2, 4, 6.
- La nueva reivindicación 6: página 35, líneas 19-22 y página 4, líneas 30-32, reivindicaciones 1, 2, 4, 6.
- La nueva reivindicación 7: reivindicación 26, página 4, líneas 30-32

Finalmente se han eliminado las reivindicaciones 1-20, 22, 26, 28-30, 32-34.

En relación con la nueva reivindicación 9 (con respecto al kit), esta misma ha sido redactada de tal forma que se eliminó cualquier referencia a un uso. Por tal razón, respetuosamente solicito su concesión.

3. Objeciones por falta de claridad

Con respecto a las objeciones de Claridad, comedidamente pido a su Despacho tener en cuenta lo siguiente:

Se ha objetado a las reivindicaciones anteriores 23 y 24 por incluir características opcionales y diversos porcentajes de identidad de las secuencias promotoras que se consideran demasiado bajos. Esto se ha solucionado eliminando las referencias de promotores de longitud completa en estas reivindicaciones y el hecho de que hemos limitado la reivindicación propuesta 1 para exigir al menos un 90 % de identidad de secuencia con las secuencias promotoras mínimas. Además, esto proporciona certeza para el experto en la materia en términos de lo que se divulga y que se esperaría que las secuencias promotoras con esta identidad funcionaran de la misma manera.

El examinador también ha objetado que estas reivindicaciones no definen las características técnicas esenciales de los ácidos nucleicos y/o el vector. Como se indicó anteriormente, entendemos que las modificaciones para definir mejor las secuencias promotoras deberían ayudar a abordar esta objeción. Además, los demás elementos señalados por el examinador (el elemento WRPE, bGHpA y las repeticiones terminales) no son características esenciales de la reivindicación, ya que no contribuyen a resolver el problema técnico. El problema técnico es proporcionar un vector mejorado para el tratamiento de la enfermedad de CMT; estos elementos no son esenciales para resolver el problema, sino que fueron simplemente realizaciones ejemplares incluidas en los Ejemplos como una forma de llevar a cabo la invención reivindicada.

4. Examen de Patentabilidad: Novedad y Nivel Inventivo

Observamos que el examinador solo ha comentado la reivindicación 23 anterior (dirigida al constructo de polinucleótido) y alega que no es novedosa en vista de D1 (WO 2018/106753). Ahora hemos limitado la reivindicación 23 anterior a la secuencia promotora mínima. D1 solo divulga un promotor P0 de longitud completa (y no una secuencia promotora que consiste en las SEQ ID NO 4 o 18), y por lo tanto las reivindicaciones 1-4 y 7 son novedosas al menos por esta razón. D1 tampoco divulga ni sugiere constructos que comprendan los genes GJB1 o SH3TC2. Por lo tanto, las reivindicaciones 5-9 también son novedosas por esta razón.

En términos de actividad inventiva, el promotor mínimo reivindicado y los constructos AAV no se divulgaron ni sugirieron en D1. En particular, para el promotor mínimo, esto permite la inclusión de genes más grandes (por ejemplo, el gen SH3TC2) y, por lo tanto, el tratamiento exitoso de la CMT. Esto se describe en detalle en la solicitud PCT tal como se presentó, desde la página 9, línea 24 hasta la página 10, línea 13, y los resultados se describen en el Ejemplo 12.

Para el promotor de longitud completa que contiene construcciones, D1 no menciona el tratamiento de CMT y no sugiere que las construcciones divulgadas en el mismo podrían ser útiles para el tratamiento de CMT.

D1 se relaciona con el tratamiento de schwannomas utilizando vectores AAV. A partir de D1, el experto en la materia no tendría motivación para resolver el problema que se resuelve mediante las

presentes reivindicaciones, que es proporcionar un vector mejorado para el tratamiento de la enfermedad de CMT. D1 se centra únicamente en el tratamiento de tumores de schwannoma; no divulga ni sugiere que los vectores podrían usarse para tratar CMT. Dirigirse a schwannomas es diferente a dirigirse a células de Schwann de manera más general, como se requiere para tratar la enfermedad de CMT. **Adjuntamos un artículo de Bai et al.** (Gene Ther, 26(6):277-286) que se publicó el 24 de mayo de 2019, es decir, justo antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud. En la sección de Discusión de Bai et al. (ver página 7, párrafo final), los autores señalan que: “Los principales desafíos que enfrentan las terapias que utilizan AAV son la baja eficacia en la administración, a la que se han dirigido muchos esfuerzos en la modificación y optimización del gen cap de AAV”. El párrafo final de la página 8 continúa diciendo, en referencia a la eficacia mejorada: “Esto solo sería factible con un vector AAV drásticamente mejorado para MPNST o células de Schwann...”.

Por lo tanto, Bai sostiene que, independientemente de la enseñanza de D1, todavía se consideraba en el momento de la presente invención que los AAV eran menos adecuados para dirigirse a las células de Schwann que los lentivirus, lo que no proporciona motivación alguna al experto en la materia para considerar la terapia génica de las enfermedades de CMT utilizando AAV. Por lo tanto, un experto en la materia supondría que un vector lentiviral sería más apropiado para su uso en el tratamiento de la CMT en la fecha de prioridad.

Los schwannomas son tumores que se producen en posiciones localizadas en los nervios y, por lo tanto, su ataque no requiere la biodistribución de vectores por todos los nervios mielinizados, como sí lo requiere el ataque a la CMT. Si se analiza el documento D1, un experto en la materia no tendría ninguna expectativa razonable de que los vectores AAV pudieran biodistribuirse de manera eficaz fuera de los schwannomas. Esto se demostró por primera vez en la solicitud tal como se presentó (Ejemplo 5 y la Figura 3 de la solicitud tal como se presentó).

Además, los schwannomas son tumores formados por la proliferación de células de Schwann desdiferenciadas. No es razonable esperar que una célula de este tipo se comporte como una célula de Schwann diferenciada típica, como es el caso en el contexto de la terapia génica para la CMT.

Para respaldar esto, **adjuntamos un artículo de revisión de Helbing et al.** (Oncogene, 2020, 39:5421-5429). La sección Resumen (que comienza en la página 5427) y la Figura 6 muestran que las células de Schwannoma desdiferenciadas son molecularmente distintas de las células de Schwann mielinizantes. La sección titulada “Vías de señalización dependientes de Merlin y posibles objetivos para la intervención terapéutica” en la página 5425 hace referencia a varios artículos de mucho antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud que analizan varias alteraciones moleculares en los Schwannomas (ver, por ejemplo, las referencias 45-50 de Helbing). Por lo tanto, era de conocimiento común en la fecha de prioridad que las células de Schwannoma eran muy diferentes de las células de Schwann mielinizantes a nivel molecular y funcional. Por lo tanto, no es razonable esperar que la focalización de las células de Schwannoma mediante inyección directa conduzca a una focalización sistémica exitosa de las células de Schwann mielinizantes.

5. Conclusión

En vista de los argumentos anteriores y la modificación voluntaria del título y las reivindicaciones, el Solicitante pide respetuosamente la reconsideración y la concesión de las nuevas reivindicaciones.

El solicitante respetuosamente afirma que las reivindicaciones, así como la argumentación anterior, colocan esta solicitud en condiciones de autorización y se solicita una notificación a tal efecto.

6. Anexos

Respetuosamente allego a su Despacho:

6.1. Las Reivindicaciones en limpio, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.

6.2. Las Reivindicaciones con control de cambios, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.

6.3. La constancia de la solicitud de modificación voluntaria de las reivindicaciones, junto con el pago de la tasa oficial.

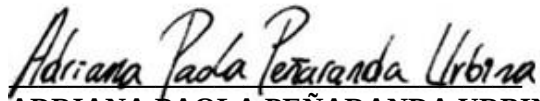
6.4. Artículo de Bai et al. (Gene Ther, 26(6):277-286).

6.5. Artículo de revisión de Helbing et al. (Oncogene, 2020, 39:5421-5429).

7. Notificaciones

Le confirmo que recibiré notificaciones en las oficinas de H&A COLOMBIA S.A.S., ubicadas en la Carrera 10A No. 121-48, Apto. 102, Edificio Pacandé, Bogotá, D.C., Colombia, o en el correo electrónico info@herrero.com.co

Atentamente,



ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA

C.C 53.120.683 de Bogotá

T.P. 162.606 del C. S de J.