

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás
Pº DE LA CASTELLANA, nº 140, 3ª Planta,
Edificio LIMA
28046 - MADRID
- ESPAÑA -

PCT

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43bis.1 del PCT)

		Fecha de expedición (<i>día/mes/año</i>)	17 ENERO 2019 (17.01.2019)
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 903 422		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase el punto 2	
Solicitud internacional N° PCT/ES2018/070582	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 04 SEPTIEMBRE 2018 (04.09.2018)	Fecha de prioridad (<i>día/mes/año</i>) 04 SEPTIEMBRE 2017 (04.09.2017)	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP VER HOJA ADICIONAL			
Solicitante INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.			

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- Recuadro I Base de la opinión
- Recuadro II Prioridad
- Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
- Recuadro IV Falta de unidad de invención
- Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
- Recuadro VI Ciertos documentos citados
- Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
- Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

2. **CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN**

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1 bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: 91 349 53 04	Fecha en que se ha concluído efectivamente esta opinión 15 enero 2019 (15.01.2019)	Funcionario autorizado S. González Peñalba Nº de teléfono: 91 349 30 25
---	--	---

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de:
 - la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
 - una traducción de la solicitud original al , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).
2. Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).
3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias:
 - a. que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó:
 - en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - en formato papel o en formato de archivo de imagen.
 - b. presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13.ter. 1.a) del PCT a los fines de la búsqueda exclusivamente en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
 - c. Presentada con posterioridad a la fecha de presentación únicamente a los fines de la búsqueda internacional:
 - en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1(a)).
 - en formato papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1(b) e Instrucciones Administrativas, sección 713).
4. Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.
5. Comentarios adicionales:

Recuadro II. Prioridad

1. No se ha considerado la validez de la reivindicación de prioridad porque la Administración encargada de la búsqueda internacional no dispone de una copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado, o en su caso, de una traducción de dicha solicitud anterior. Sin embargo, se ha establecido esta opinión asumiendo que la fecha pertinente (Reglas 43*bis*.1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada
2. La presente opinión se ha formulado como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad, debido a que no se ha considerado válida la reivindicación de prioridad (Reglas 43*bis*.1 y 64.1). En consecuencia, a los efectos de la presente opinión, se considera como fecha pertinente la fecha de presentación internacional indicada más arriba.
3. Observaciones complementarias, si procede:

A efectos de este informe, no se considera que las reivindicaciones 1, 2, 6, 18 y 20 de la solicitud internacional estén cubiertas por la prioridad de fecha 04/09/2017. Por lo tanto, la fecha pertinente para dichas reivindicaciones será la fecha de presentación de la solicitud internacional 04/09/2018.

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-21	Sí
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	1-21	Sí
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-21	Sí
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	MELEN GUSTAVO J <i>et al.</i> Influence of carrier cells on the clinical outcome of children with neuroblastoma treated with high dose of oncolytic adenovirus delivered in mesenchymal stem cells. CANCER LETTERS, 20151203 NEW YORK, NY, US. Su Changqing; Wang Hongyang, 03/12/2015, Vol. 371, N° 2, Páginas 161 - 170, ISSN 0304-3835, <DOI: doi:10.1016/j.canlet.2015.11.036>	03/12/2015
D02	TOMCHUCK SUZANNE L <i>et al.</i> Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. Stem Cells (Miamisburg) 2008. Vol. 26, N° 1, Páginas 99-107, ISSN 1066-5099, <DOI: doi:10.1634/stemcells.2007-0563>	2008
D03	ZHANG LI <i>et al.</i> The role of Toll-like receptor 3 and 4 in regulating the function of mesenchymal stem cells isolated from umbilical cord. International Journal of Molecular Medicine APR 2015, Vol. 35, N° 4, Páginas 1003-1010, ISSN 1107-3756(print) ISSN 1791-244X(electronic), <DOI: doi:10.3892/ijmm.2015.2106>	2015
D04	CERULLO VINCENZO <i>et al.</i> An Oncolytic Adenovirus Enhanced for Toll-like Receptor9 Stimulation Increases Antitumor Immune Responses and Tumor Clearance. Molecular Therapy NOV 2012, Vol. 20, N° 11, Páginas 2076-2086, ISSN 1525-0016(print) ISSN 1525-0024(electronic), <DOI:doi:10.1038/mt.2012.137>	2012
D05	GARCIA-CASTRO J <i>et al.</i> Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study. Cancer Gene Therapy JUL 2010, Vol. 17, N° 7, Páginas 476-483, ISSN 0929-1903, <DOI: doi:10.1038/cgt.2010.4>	2010
D06	RINCON ESTHER <i>et al.</i> Mesenchymal stem cell carriers enhance antitumor efficacy of oncolytic adenoviruses in an immunocompetent mouse model. Oncotarget JUL 11 2017. 11/07/2017, Vol. 8, N° 28, Páginas 45415-45431, ISSN 1949-2553(print) ISSN 1949-2553(electronic), <DOI: doi:10.18632/oncotarget.17557>	11/07/2017

Continúa en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración.

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA ARTS. 33(2) Y 33(3) DEL PCT

La presente solicitud de patente a la vista de los documentos citados del estado de la técnica y tal y como ha sido definida en sus reivindicaciones 1-21 parece cumplir el requisito de novedad por no encontrarse incluida en el estado de la técnica analizado y el de actividad inventiva por no poder deducirse de un modo evidente de dicho estado por un experto en la materia.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que hagan referencia a un producto de combinación que comprenda una célula madre mesenquimal modificada en la que al menos un receptor del tipo Toll-like cuya señalización intracelular active la proteína MyD88 o su gen estén inhibidos ni que comprenda además, una sustancia antigénica.

Se han encontrado documentos que se refieren a células madre mesenquimales que se encuentran infectadas por adenovirus oncolíticos como por ejemplo, el adenovirus ICOVIR-5, para tratar tumores sólidos, tales como cáncer de cerebro.

Así, el documento D01 considerado el antecedente tecnológico más próximo al objeto definido en las reivindicaciones, describe la administración de celyvir (células madre mesenquimales autólogas infectadas con adenovirus oncolítico ICOVIR-5 a pacientes con neuroblastoma (véase página 162, columna izquierda, primer párrafo y páginas 166-168).

La diferencia entre la presente solicitud de patente y el documento D01 es que en éste último no se menciona que las células mesenquimales empleadas hayan sido modificadas de manera que al menos un receptor del tipo Toll-like cuya señalización intracelular active la proteína MyD88 o su gen esté inhibido.

El efecto técnico que produce esta diferencia es que las células madre mesenquimales infectadas con los adenovirus sean menos propensas a ser detectadas por el sistema inmune del paciente antes de llegar al sitio tumoral. Por lo tanto, el problema técnico que se quiere resolver es que las células madre mesenquimales infectadas con una sustancia antigénica, en este caso un adenovirus, no sean detectadas por el sistema inmune para poder llevar la sustancia antigénica al lugar tumoral. No sería evidente para un experto en la materia, teniendo en cuenta los documentos citados del estado de la técnica, modificar las células mesenquimales inhibiendo al menos un receptor tipo Toll-Like cuya señalización active la proteína MYD88 para no ser detectadas por el sistema inmune. Por lo que la reivindicación 1 sería nueva y poseería actividad inventiva.

Se han encontrado documentos como el documentos D02 que hace referencia a un estudio que pone de manifiesto que los receptores tipo Toll se encuentran en células madre mesenquimales humanas y dan lugar a su migración y a respuestas de inmunomodulación. Estas repuestas resultan críticas a la hora de considerar a dichas células madre para posibles diseños de terapias (véase resumen y página 106, columna derecha, último párrafo). Los receptores tipo Toll-like son una familia conservada de receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos

Continúa en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración.
Continuación 2

una familia conservada de receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y promueven la activación de células inmunes (véase página 99, columna izquierda). El estudio se llevó a cabo sobre células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea. Se comprobó que los receptores tipo Toll-like tales como TLR1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9 se expresaban en células mesenquimales humanas (véase página 101, columna derecha, tercer y cuarto párrafos y página 104, columna derecha; página 105). Se indica también la existencia de TLR con vías de señalización dependientes e independientes de MyD88 y se pone de manifiesto que TLR 3 es independiente de MyD88. Pero en dicho documento no se indica que se utilicen las células madre mesenquimales modificadas de manera que un receptor de tipo Toll-like cuya señalización active la proteína MyD88 este inhibido. Por lo que este documento reflejaría solamente el estado de la técnica.

Por otro lado, existen documentos en donde se estudian los receptores tipo Toll 4 y 9. De este modo el documento D03 hace referencia al papel que desempeñan los receptores tipo Toll en células madre mesenquimales derivadas del condón umbilical (UCMSCs). Se estudiaron el receptor tipo Toll 4 (TLR4, toll-like receptor 4) y el receptor tipo Toll 3 (TLR3). Se mostró que TLR3 aumentaba la expresión de marcadores de las células madre, mientras que TLR4 disminuía su expresión (véase resumen). El inconveniente de las MSCs es que son reconocidas por el sistema inmune del receptor (del paciente) y son eliminadas. Ciertos estudios han demostrado que las MSCs expresan ligandos de células NK que activan el rechazo inmunológico. Los receptores tipo Toll (TLR) son una familia de patrones moleculares asociados a patógenos que pueden inducir respuesta inmune (véase página 1003, columna derecha). Y se observó que los agonistas de TLR3 y TLR4 incrementaban la expresión de citoquinas proinflamatorias, pero producían un efecto diferente sobre las UCMSCs. Así, el tratamiento con agonista de TLR3 inducía la expresión de IFN-beta, TGF-beta, CCL1, CCL4, IL-10 y IL-12 e inhibía la expresión de CDC2 y IL-8. Por el contrario, el tratamiento con agonista TLR4 disminuía la expresión de CDC2 y IFN beta y aumentaba TGF-beta, IL-1 beta, IL-8, IL-10 y IL-12. Además, incrementaba la expresión de CD86, pero no afectaba a la expresión de CD80 (véase página 1008, columna derecha).

Por lo que se concluía, que efectivamente, estos ligandos endógenos podían regular la función de las UCMSCs (véase página 1010, columna izquierda). A pesar de ello, no existen sugerencias en dicho documento que dirijan al experto en la materia a modificar las células mesenquimales de manera que se inhiba el receptor tipo Toll 4 para evitar el rechazo inmunológico de éstas.

Documentos como el documento D04 estudian el receptor tipo Toll 9 (TRL-9). En dicho documento se indica que los agonistas de TLR9 han demostrado potencial para el tratamiento del cáncer. Inducen directamente la activación y maduración de DCs (células dendríticas), potencian la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, activan las células T y reducen la inhibición de las células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) (véase página 2076, columna derecha, tercer párrafo). Dicho documento trata de encontrar un adenovirus que mantenga su capacidad oncolítica y que aumente la activación de TLR-9. Para ello desarrolla un adenovirus oncolítico rico en oligonucleótidos CpG (véase página 2077, columna izquierda, segundo párrafo y página 2084, columna izquierda, segundo párrafo). La inserción de oligonucleótidos CpG en el genoma del adenovirus le proporciona una capacidad de sobreestimulación de TLR-9 y activa una respuesta inmune más robusta. Pero no se realiza dicho estudio en células mesenquimales, se realiza en adenovirus oncolíticos, por lo que este documento tampoco hace que sea evidente para un experto en la materia inhibir el receptor tipo Toll 9 en las células mesenquimales.

Continúa en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración.
Continuación 3

Otro documento que refleja el estado de la técnica sería el documento D05 que divulga el uso de células madre mesenquimales como vehículo para adenovirus oncolíticos. Se utilizaron células madre mesenquimales autólogas infectadas con ICOVIR-5 para tratar neuroblastoma que es el tumor extracraneal sólido más común en niños (véase página 476). Se comprobó que células Celyvir (células madre mesenquimales infectadas con ICOVI-5) producían la apoptosis de las células de neuroblastoma *in vitro* (véase página 479). Se llevó a cabo el estudio *in vivo* y se observó que solo en uno de los pacientes (de cuatro niños con tumor) se producía remisión del neuroblastoma (véase página 480).

Por último, se cita el documento D06, que indica que el uso de células madre mesenquimales infectadas con el adenovirus humano oncolítico ICOVIR-5 (Celyvir) para tratar neuroblastomas es más efectivo que el tratamiento solo con ICOVR-5 (véase resumen y página 45415). Se observó que los tumores disminuían un 50 por ciento de su tamaño cuando se trataban con inyecciones intratumorales de m-Celyvir (mouse celyvir) y ICOVIR-5 que cuando eran tratados sólo con adenovirus (véase página 45416, columna izquierda, segundo párrafo y página 45420, columna izquierda, tercer párrafo). Además, se encontró que se producía un aumento de la secreción de CXCL10 (una citoquina proinflamatoria) que se muestra que está regulada por FN-kB, que es un factor de transcripción que juega un papel clave en la modulación de la respuesta del sistema inmunológico (véase página 45422, columna izquierda, primer y segundo párrafo). Estos últimos documentos, D03 a D06 reflejarían también el estado de la técnica.

Las reivindicaciones 2-17 dependen directa e indirectamente de la primera y han de interpretarse como añadidas a ésta, por lo que poseen también novedad y actividad inventiva. La reivindicación 18 que es una reivindicación independiente que hace referencia al método para la producción de dichas células madre modificadas también posee novedad y actividad inventiva por no encontrarse divulgada en el estado de la técnica ni poder deducirse de éste de manera evidente por un experto en la materia. La reivindicación 19 depende directamente de la reivindicación 18 por lo que ha de interpretarse como añadida a ésta y también se considera nueva e inventiva. Y las reivindicaciones 20 y 21 hacen referencia al kit y también son nuevas e inventivas.

Por consiguiente, las reivindicaciones 1-21 cumplen los requisitos de novedad y de actividad inventiva según los artículos 33(2) y 33(3) del PCT.

APLICACIÓN INDUSTRIAL ART. 33(4) DEL PCT

Las reivindicaciones 1-21 cumplen el requisito de aplicación industrial según el artículo 33(4) del PCT.

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C12N5/077 (2010.01)
C12N5/0775 (2010.01)
A61K35/12 (2015.01)
A61K35/28 (2015.01)