

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 468**

21 Número de solicitud: 201231089

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22 Fecha de presentación:

11.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.01.2014

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

11.03.2014

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN BIOMÉDICA DEL COMPLEJO
HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE VIGO
(33.3%)**

**Av. Camelias, 109-Hospital Nicolás Peña
36211 Vigo (Pontevedra) ES;
SERVIZO GALEGO DE SAUDE (33.3%) y
UNIVERSIDADE DE VIGO (33.3%)**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ DA SILVA, Alfredo ;
OCAMPO HERMIDA, Antonio ;
CONSTENLA CARAMES, Lucia ;
VALVERDE PÉREZ, Diana ;
DE UÑA ALVAREZ, Jacobo y
RODRÍGUEZ GIRONDO, Mar**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **MÉTODOS PARA LA PREDICCIÓN DE LA PROGRESIÓN A ENFERMEDAD DE UN SUJETO INFECTADO CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

57 Resumen:

Métodos para la predicción de la progresión a enfermedad de un sujeto infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La invención proporciona un método in vitro para predecir si un sujeto infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI) es lentoprogresor que comprende (i) determinar el perfil genético de al menos una variante génica humana asociada a la evolución de la infección por VIH presente en un gen en una muestra de dicho sujeto y obtener el perfil genético correspondiente, donde dichas variantes son HLA B*27, HLA B*5701, HLA (rs9264942) y CCR5Δ32, y (ii) determinar la probabilidad de lentoprogresión para el perfil genético de la etapa (i) en función de un tiempo libre de enfermedad. También proporciona un método para seleccionar un sujeto infectado por VHI para una terapia personalizada.

ES 2 438 468 R1



- ②① N.º solicitud: 201231089
②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C12Q1/68** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	AN, P. et al. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. Trends in Genetics. Marzo 2010, Vol. 26, N° 3, páginas: 119-131. ISSN 0168-9525 <Doi:10.1016/j.tig.2010.01.002>	7-10
A		1,2,5,6
X	FELLAY, J. et al. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. PLoS Genetics. Diciembre 2009, Vol. 5, N° 12, N° artículo: e1000791. ISSN 1553-7390 (impreso) ISSN 1553-7404 (electrónico) <Doi:10.1371/journal.pgen.1000791>	7-10
A		1,2,5,6
X	VAN MANEN, D. et al. Association of <i>HLA-C</i> and <i>HCP5</i> gene regions with the clinical course of HIV-1 infection. AIDS. Enero 2009, Vol. 23, N° 1, páginas: 19-28. ISSN 0269-9370 <Doi:10.1097/QAD.0b013e32831db247>	7-10
A		1,2,5,6
A	HUANG, Y. et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. Nature Medicine. Noviembre 1996, Vol. 2, N° 11, páginas: 1240-1243. ISSN 1078-8956 (impreso) <Doi:10.1038/nm1196-1240>	1,2,5-7,9,10
A	MARTIN, A. M. et al. HLA-B*5701 typing by sequence-specific amplification: validation and comparison with sequence-based typing. Tissue Antigens. Junio 2005, Vol. 65, N° 6, páginas: 571-574. ISSN 0001-2815 (impreso) <Doi:10.1111/j.1399-0039.2005.00401.x>	2,5-7,10
A	SAYER, D. C. et al. HLA-B*27 typing by sequence specific amplification without DNA extraction. Molecular Pathology. Octubre 1999, Vol. 52, N° 5, páginas: 300-301. ISSN 1366-8714.	7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
25.02.2014

Examinador
E. Relaño Reyes

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, XPESP2, INSPEC, COMPDX, TXTUS5, TXTUS4, TXTUS3, TXTUS2, TXTUS1, TXTUS0, TXTEP1, TXTGB1, TXTWO1, TXTAU1, TXTCA1, TXTSG1, TXTEPF, TXTWOF, TXTFR1, TXTCHF, TXTBEF, TXTCAF, TXTMA1

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.02.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones 7-10	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	AN, P. et al. Trends in Genetics. Marzo 2010, Vol. 26, Nº 3, páginas: 119-131.	03.2010
D02	FELLAY, J. et al. PLoS Genetics. Diciembre 2009, Vol. 5, Nº 12, Nº artículo: e1000791	12.2009
D03	VAN MANEN, D. et al. AIDS. Enero 2009, Vol. 23, Nº 1, páginas: 19-28.	02.01.2009
D04	HUANG, Y. et al. Nature Medicine. Noviembre 1996, Vol. 2, Nº 11, páginas: 1240-1243.	11.1996
D05	MARTIN, A. M. et al. Tissue Antigens. Junio 2005, Vol. 65, Nº 6, páginas: 571-574.	06.2005
D06	SAYER, D. C. et al. Molecular Pathology. Octubre 1999, Vol. 52, Nº 5, páginas: 300-301.	10.1999

D01 muestra una revisión sobre las variables génicas del hospedador, que pueden influir en el desarrollo del SIDA. Así, destaca que la presencia de HLA-B*57 y B*27, está relacionada con un retraso en la progresión de la enfermedad. Además HLA B*5701 está asociado con la hipersensibilidad severa al abacavir. También afirma que la presencia de CCR5 Δ 32 en heterocigosis, enlentece la progresión de la infección. Por último, al igual que las variables anteriores, el SNP rs9264942, situado en HLA-C, está asociado a una progresión más lenta.

En D02 se estudia la relación entre múltiples variables génicas y la evolución de la infección por el VIH. HLA-B*5701 y rs9264942 son las variables con una mayor asociación a la lentoprogresión, aunque también destaca el papel de CCR5 Δ 32 y HLA B*2705, entre otras.

D03 analiza la asociación de una serie de SNPs, entre ellos rs9264942, con la progresión de la infección por el VIH. Para la determinación de este SNP, utiliza unos cebadores que tienen un 100% de identidad con las secuencias SEQ. ID. NO. 7 y 8 de la solicitud, demostrando que la presencia del rs9264942 es un predictor independiente de la progresión de la enfermedad. Además, indica que es conocido en el estado de la técnica que HLA-B*5701 y HLA-B27 son más prevalentes en pacientes lentoprogresores y que la mutación CCR5 Δ 32 está relacionada la protección frente al desarrollo de la enfermedad.

En D04 se investiga el efecto de la presencia de la mutación CCR5 Δ 32 en la resistencia a la infección por el VIH y la evolución de la enfermedad. Aunque la presencia de la mutación en heterocigosis parece tener un efecto limitado en la progresión de la infección, en homocigosis está relacionada con una mayor resistencia a la infección por vía de transmisión sexual. Los cebadores para la identificación de la mutación, presentan un 100% de identidad con las secuencias SEQ. ID. NO. 9 y 10 de la presente invención.

D05 divulga un método de detección de HLA-B*5701 en el que se utilizan unos cebadores que tienen un 100% de identidad con las secuencias SEQ. ID. NO 3, 4, 5 y 6 de la solicitud, siendo de interés la detección de este alelo por su asociación con la hipersensibilidad severa al abacavir.

En D06 se optimiza un método de identificación de HLA-B*27, en el que se utilizan cebadores con un 100% de identidad con las secuencias SEQ. ID. NO 1 y 2 de la invención.

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud tiene por objeto, un método *in vitro* para predecir si un sujeto infectado con el VIH es lentoprogresor, que comprende: i) determinar el perfil génico de HLA B*27, HLA B*5701, HLA C (rs9264942) y CCR5Δ32 a partir de una muestra de sangre periférica, (ii) determinar la probabilidad P (LP /Z, T>t) mediante la ecuación:

$$P (LP/Z,T>t)=(P(LP/Z))/(P(T>t/Z))$$

donde P(LP/Z,T>t) representa la probabilidad de lentoprogresión (LP) para el perfil genético determinado en la etapa (i) en función de un tiempo libre de enfermedad T mayor que cierto tiempo t; P(LP/Z) representa la probabilidad de lentoprogresión para el perfil genético determinado en la etapa (i) calculado mediante regresión logística; y P(T>t/Z) representa la probabilidad de que el tiempo libre de enfermedad (T) sea mayor que cierto tiempo t para el perfil genético determinado en la etapa (i) calculado mediante análisis de supervivencia de datos censurados; y donde si P(LP/Z,T>t) es mayor que 0,5, el sujeto es clasificado como lentoprogresor (reivindicaciones de la 1 a la 4). Así mismo también se incluye el método de selección de pacientes infectados por el VIH para una terapia personalizada, que incluye determinar si el sujeto es lentoprogresor mediante el método de la invención (reivindicaciones 5 y 6). Por último, se reivindica un kit que comprende los oligonucleótidos de SEQ. ID. NO 1 a SEQ. ID. NO. 10, necesarios para genotipar HLA B*27, HLA B*5701, HLA C (rs9264942) y CCR5Δ32 (reivindicaciones 7 y 8) y su uso en la predicción de si un sujeto infectado es lentoprogresor (reivindicación 9) o en la selección del mismo para una terapia individual (reivindicación 10).

1. NOVEDAD (Art. 6.1 LP 11/1986)

Las reivindicaciones de la 1 a la 10 cumplen el requisito de novedad (art. 6.1 LP 11/1986).

2. ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1 LP 11/1986)**2.1 REIVINDICACIONES DE LA 1 A LA 6**

Las reivindicaciones de la 1 a la 6 presentan actividad inventiva (art. 8.1 LP 11/1986).

2.2 REIVINDICACIONES DE LA 7 A LA 10

Las reivindicaciones 7 y 8 tienen por objeto, un kit que comprende las secuencias de la SEQ. ID. NO. 1 a la 10, necesarias para detectar las variantes génicas humanas HLA B*27, HLA B*5701, HLA C (rs9264942) y CCR5Δ32, junto con los reactivos necesarios para genotipar al menos una variante génica adicional.

En D01, D02 y D03 se divulga la relación entre HLA B*27, HLA B*5701, HLA C (rs9264942) y CCR5Δ32 y una progresión más lenta de la infección por el VIH.

Por lo tanto, un experto en la materia intentaría el desarrollo de un kit en el que se incluyeran cebadores para detectar al menos las variables génicas HLA B*27, HLA B*5701, HLA C (rs9264942) y CCR5Δ32, con una expectativa razonable de éxito.

Aunque en D01 y D02 no se divulga la secuencia de ningún cebador, y en D03 tan solo las correspondientes a las SEQ. ID. NO 7 y 8, se entiende que el diseño de los cebadores es un procedimiento rutinario para el experto en la materia, no requiriendo por regla general, ningún esfuerzo inventivo.

Por lo tanto, las reivindicaciones 7 y 8 no tienen actividad inventiva a la luz de cualquiera de los documentos D01, D02 o D03 (art. 8.1 LP 11/1986).

El objeto de la solicitud, es el uso del kit en la determinación de si un sujeto infectado por el VIH es lentoprogresor (reivindicación 9) y en la selección de dicho sujeto para una terapia individual, cuyo criterio de selección es la clasificación del paciente como lentoprogresor (reivindicación 10).

Tanto en D01, como en D02 y en D03, se anticipa la asociación entre la presencia de las variables HLA B*27, HLA B*5701, HLA C (rs9264942) y CCR5Δ32 y la lentoprogresión de la infección.

En consecuencia, en vista de los argumentos arriba señalados, dados D01, D02 o D03, las reivindicaciones 9 y 10 no cumplen el requisito de actividad inventiva (art. 8.1 LP 11/1986).