

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0007258**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS, INC.** Título: **ARN GUÍA QUE COMPRENDE ENLACES FOSFOROTIOATO EN EL EXTREMO 5' Y OTRAS MODIFICACIONES QUÍMICAS EN LOS NUCLEÓTIDOS DEL TALLO SUPERIOR, LA HORQUILLA 1 O LA HORQUILLA 2**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. **18551** relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 26 de noviembre de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, presentamos lo siguientes argumentos y modificaciones.

– **Modificación reivindicaciones**

Con el fin de superar la objeción de su despacho por falta de claridad en el alcance reivindicado y falta de sustento, la reivindicación 1 se ha restringido para definir un ARN guía sencillo (sgARN) que comprende:

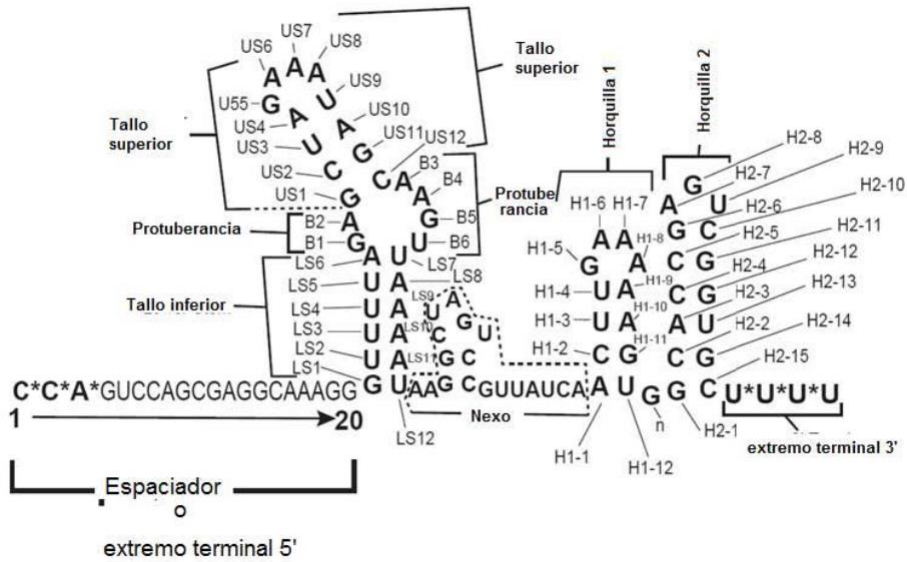
- (i) *(a) modificaciones de 2'-O-metil (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior, (b) modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región de la horquilla 2, o tanto (a) como (b); y*
- (ii) *una modificación en el extremo 5' que comprende al menos dos enlaces fosforotioato (PS) dentro de los primeros siete nucleótidos en el extremo 5' del término 5''',*

De esta forma, es evidente que el alcance se ha restringido a una generalización razonable de la invención, y específicamente a las modificaciones específicas divulgadas en los ejemplos de la descripción. Resaltamos además que el alcance reivindicado en una solicitud de patente corresponde a la protección de un concepto inventivo y no simplemente a una restricción de los ejemplos de la descripción. Le recordamos a su despacho que los ejemplos ayudan a entender y sustentar el concepto inventivo desarrollado por los inventores, pero de ninguna manera debe entenderse como limitativos de la materia reivindicada.

Adicionalmente, deseamos resaltar que el alcance actualmente reivindicado es suficiente para resolver el problema técnico propuesto por lo que no es necesario hacer una restricción excesiva tal como lo exige su despacho. Llevar a cabo una restricción de este tipo dejaría al solicitante con una protección jurídica y técnica muy débil y en el peor de los casos, lo dejaría sin ningún tipo de protección.

En este sentido, deseamos hacer nuevamente énfasis en que cualquier experto en la materia está en la capacidad de comprender el sgRNA reivindicado y su estructura sin definir expresamente las secuencias de ARN en las reivindicaciones tal como lo exige su despacho. En ese sentido, el solicitante ha proporcionado una descripción literal de la estructura y la nomenclatura de los sgARN, como puede verse, por ejemplo, en los párrafos [0093]- [0116] de la descripción.

Específicamente, la **Tabla 1** proporciona una descripción de los dominios de un sgRNA tal como se reivindican en la presente invención, y de manera más específica, la **Figura 21A** detalla cada una de las regiones con bastante especificidad como se observa a continuación:



Es claro que con la especificidad de esta estructura y con la nomenclatura del sgARN se puede entender de una forma muy clara la estructura del sgARN conocida en el momento de la presentación de la presente solicitud, tal como se indica en la descripción en el párrafo [0093] (Briner AE et al., Molecular Cell 56: 333–339 (2014), el cual describe **dominios funcionales de sgARN**, como se evidencia a continuación:

1. Dominios de sgARN

[0093] BrinerAE et al, Molecular Cell 56: 333-339 (2014) describe dominios funcionales de sgRNA, denominados en este documento "dominios", incluido el dominio "espaciador" responsable de la orientación, el "tallo inferior", el "protuberancia ", "tallo superior" (que puede incluir un tetrabucle), el "nexo" y los dominios "horquilla 1" y "horquilla 2". Véase, Briner et al. en la página 334, Figura 1A.

En conclusión, consideramos que con la caracterización actualmente reivindicada del sgRNA, un versado en la materia estaría en plena capacidad de comprender su alcance y no necesitaría de experimentación exhaustiva para entender la estructura del sgRNA que resuelve el problema técnico planteado. Una vez más, hacemos énfasis en que el alcance reivindicado protege un concepto inventivo que soluciona un problema técnico y no una simple descripción de los ejemplos de la descripción.

En cuanto al termino *al menos*, estamos en completo desacuerdo ya que dicho termino no hace ninguna característica opcional. Dicho termino que también puede referirse a *uno o más*, indica la mínima condición que debe cumplirse para que la invención sea funcional. Este término, además, es ampliamente utilizado y aceptado en el lenguaje de patentes a nivel mundial por lo que no entendemos la posición de su despacho de rechazar este tipo de terminología. Adicionalmente, las reivindicaciones **2 y 3** han sido eliminadas por lo que solicitamos dar por superada las objeciones que recaían sobre las mismas.

Por otra parte, con el fin de superar las objeciones sobre las reivindicaciones **4-6, 8 y 9** le informamos a su despacho que estas han sido modificadas para definir que “la modificación comprende una modificación 2'-O-Me, una modificación 2'-fluoro (2'-F), un enlace PS entre nucleótidos o combinaciones de los mismos.

Ahora bien, con respecto a las objeciones sobre los términos *US1*”, “*US12*” “*H1-1*”, “*H1-2*”, “*H1-12*”, estamos en completo desacuerdo ya que estas no son denominaciones arbitrarias como supuestamente asume su despacho. Esta terminología hace clara referencia a las *regiones del tallo superior, horquilla y regiones nexa*. Consideramos que un versado en la materia junto con las enseñanzas de la descripción y su conocimiento medio en el campo técnico estaría en plena capacidad de entender el alcance reivindicado y más específicamente el alcance que se busca con dicha terminología. Tal como se expuso al inicio de este memorial, el alcance actualmente reivindicado es suficiente para que un versado en la materia lo pueda comprender sin necesidad de hacer referencia a secuencias específicas de la descripción.

Hacemos énfasis nuevamente en que las enseñanzas de *Briner AE et al., Molecular Cell 56: 333–339 (2014)*, le permiten al versado en la materia entender el alcance reivindicado de una forma muy clara sin llevar a cabo experimentación exhaustiva y sin hacer referencia a secuencias específicas de la descripción.

Finalmente, con relación al supuesto error de dependencia, la reivindicación **20** ha sido eliminada. Así mismo, con respecto a la objeción sobre las reivindicaciones **33-35**, deseamos resaltar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas.

– **Sustento descriptivo**

Con el fin de superar la objeción sobre la supuesta falta de sustento descriptivo para la materia reclamada, la reivindicación 1 se modificó tal como se observa en el pliego reivindicatorio adjunto, en donde se especificaron aún más las modificaciones químicas y las posiciones de estas modificaciones en la región del tallo superior, la región de la horquilla 2 y el extremo 5' del extremo 5', restringiendo así el alcance reivindicado a una generalización razonable de la invención, y específicamente a las modificaciones descritas en los ejemplos de la memoria descriptiva. Tal como advertimos previamente, el alcance ahora reivindicado protege un concepto inventivo desarrollado por los inventores y no modalidades específicas de los ejemplos.

Este concepto inventivo está plenamente respaldado por las diversas realizaciones de la invención como por ejemplo las modalidades descritas en la tabla 4 de la descripción la cual proporciona varias secuencias de sgARN que se encuentran dentro del alcance del sgRNA ahora reivindicado como por ejemplo las SEQ ID NO: 235, 236, 240, 265-283, 309-327 y 331. En tal sentido, la descripción ahora proporciona suficiente divulgación para que el experto en la materia tenga la capacidad de reproducir el sgARN tal como ahora se reivindica.

Ahora bien, tal como lo establece la misma descripción, el principal problema al cual se enfrentaron los inventores de esta invención fue **la necesidad de proporcionar ARN guía modificados** con el fin de superar los inconvenientes presentados en la edición de genoma **los cuales tenían que ver con la degradación misma de los oligonucleótidos**, y en particular el ARN, los cuales se degradaban en las células y en el suero por escisión con endonucleasas o exonucleasas. De esta manera, los ARN modificados de la presente invención permiten mejorar la eficiencia de edición de genes, especialmente para aplicaciones terapéuticas. Este problema técnico se soluciona o se supera precisamente mediante el sgRNA modificado de la invención y más específicamente con la modificación química en las regiones del tallo superior y en la región de horquilla 2 así como la modificación química del extremo 5'.

Estas modificaciones químicas llevadas a cabo en el sgARN **son precisamente aquellas que solucionan el problema técnico planteado** y abarcan diversas realizaciones o modalidades mediante un **concepto inventivo general** y no solo aquellas modalidades descritas en los ejemplos. Solicitamos entonces a su despacho aceptar el alcance actualmente reivindicado el cual permite al versado en la materia dar solución al problema técnico planteado sin necesidad de experimentación adicional exhaustiva y sin la necesidad de llevar cabo restricciones adicionales.

– Nivel inventivo

Su despacho argumenta que la invención es obvia en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Al respecto, estaos en completo desacuerdo por las razones expuestas a continuación.

Tal como lo expusimos en el párrafo inmediatamente anterior, el efecto técnico de la nueva restricción al alcance de la reivindicación 1 mediante las modificaciones químicas descritas en el tallo superior y región de horquilla 2 tiene que ver con **el aumento en la afinidad de unión y la estabilidad de la nucleasa de los ARN de guía único** reivindicados tal como se describe específicamente en la presente descripción en donde se establece que **"las modificaciones de 2'-O-metil (2'-O-Me) pueden aumentar la afinidad de unión y la estabilidad de la nucleasa de los oligonucleótidos"**.

Ahora bien, su despacho cita las enseñanzas del documento D2 para suplir las deficiencias con respecto al arte previo más cercano, en este caso, D1. Sin embargo, en este punto deseamos enfatizar que aún si el experto en la materia considerara las enseñanzas de D2 para modificar el sgARN divulgado en D1, dicha combinación jamás lograría las modificaciones químicas propuestas en la nueva reivindicación 1 porque simplemente D2 no enseña ningún sgRNA que comprenda las siguientes modificaciones químicas. El documento

D2 es **completamente silencioso** en cuanto a estas nuevas características ahora reivindicadas en la presente invención:

- (ii) (a) *modificaciones de 2'-O-metil (2'-O-Me) en cada nucleótido en la región del tallo superior,*
- (b) *modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región de la horquilla 2,*
- o tanto (a) como (b);*

Lo anterior se encuentra plenamente sustentado en las tablas 3 y 4 y la Fig. 4 de D2, en donde se revelan varias secuencias de sgARN, **ninguna de las cuales revela** el sgARN con todas las limitaciones de la reivindicación 1 ahora modificada. De esta forma, ante la ausencia total de enseñanzas específicas del documento D2 que le hubiesen permitido al versado en la materia modificar el sgARN del documento D1, es claro que no existe ninguna obviedad en el desarrollo del sgARN de la presente invención. Es más, no solamente la invención no es obvia en vista del arte previo, sino que el mismo documento D2 **alejaría** a un versado en la materia del presente desarrollo como procedemos a explicar a continuación. Por ejemplo, en la Tabla 4 de D2 se describe la eficiencia de escisión de una serie de sgARN modificados y no modificados y con relación a dicha tabla, el último párrafo de la página 132 de D2 establece lo siguiente:

*Las modificaciones de 2'-O-metilo se toleran en la mayoría de las posiciones internas, **pero no en todas**, lo que permite la estabilización frente a diversas nucleasas, incluidas las endonucleasas (entradas 146, 153-168, 174-179 [de la Tabla 4]).* **negrilla fuera de texto**

(D2, página 132, párrafo final; líneas 3-5;

y

*“[...] **no todas las posiciones en los ARN guía tolerarán** 2'-O-metilos (como se muestra en las entradas 151-152 y 171-173 [de la Tabla 4]) [...]”* **negrilla fuera de texto**

(D2, página 132, párrafo final, líneas 6-7)

De los anteriores extractos de D2 podemos concluir entonces que las modificaciones adicionales de **2'-O-Me** no son necesariamente ventajosas en la producción de sgRNA con la capacidad de escindir su objetivo de manera eficiente y esto se demuestra claramente al comparar y contrastar las entradas 171, 174 y 177 de las Tablas 3 y 4 de D2 que se exponen a continuación (D2, páginas 99 y 128, respectivamente). Por esta razón, el versado en la materia no habría tenido en cuenta las enseñanzas de D2 con el fin de modificar el sgARN del documento D1.

De hecho, el versado en la materia habría optado por alejarse de dichas enseñanzas de D2 en la medida que dicho documento establece explícitamente que no todas las posiciones tolerarán modificaciones 2'-O-metilo, modificación que ahora se reivindica en la presente invención.

Por su parte, la Tabla 3 de D2 proporciona las secuencias y los patrones de modificación de **2'-O-Me** de los sgRNA allí descritos y la Tabla 4 proporciona la eficiencia en la escisión del objetivo para los sgRNA definidos en la Tabla 3. Las secuencias de la región del tallo superior y la región de la horquilla 2 para cada una de las entradas 171, 174 y 177, y sus respectivas eficiencias de escisión del objetivo, se pueden observar en la siguiente tabla en donde los nucleótidos **modificados con 2'-O-Me** se muestran **subrayados**:

Entrada	Eficiencia de escisión del objetivo	Secuencia de nucleótidos de la región del tallo superior	Secuencia de nucleótidos de la horquilla 2
171	7%	[...]GCUAUGCUGGUAACAGCAUAGC[...]	[...]GCACCGAGUCGGUGC[...]
174	85%	[...]GCUA-----GUA-----AUAGC[...]	[...]GCACCGAGUCGGUGC[...]
177	0%	[...]GCUA-----GUA-----AUAGC[...]	[...]GCACCGAGUCGGUGC[...]

Presente solicitud SEQ ID NO	Secuencia de nucleótidos de la región del tallo superior	Secuencia de nucleótidos de la horquilla 2
358	[...]GCUA-----GAA-----AUAGC[...]	[...]GCACCGAGUCGGUGC[...]

Ahora bien, con el fin de llevar a cabo una comparación entre las secuencias del arte previo y las secuencias de la invención, la SEQ ID NO: 358 de la presente solicitud se proporciona en el mismo formato que se utilizó anteriormente para las entradas 171, 174 y 177 del documento D2, es decir, la secuencia se proporciona con los **nucleótidos modificados con 2'-O-Me** en formato subrayado.

Tal como notar su despacho en esta comparación, la región del tallo superior de SEQ ID NO: 358 es sustancialmente idéntica a la región de tallo superior de las entradas D2, 174 y 177, excepto por GAA en la presente invención frente a GUA en D2. Así mismo, se puede notar que la secuencia de la región de la horquilla 2 de SEQ ID NO: 358 es idéntica a las entradas de D2, 174 y 177.

De la anterior tabla, también se hace evidente que las secuencias de nucleótidos primarias de las regiones de **horquilla 2** de las entradas 171, 174 y 177 son idénticas y que las secuencias de nucleótidos primarias de las regiones del **tallo superior** de las entradas 174 y 177 también son idénticas. Sin embargo, tal como lo puede notar su despacho, el **patrón de modificación** (*ver nucleótido subrayados*) **difiere** y también se hace evidente que esto tiene un efecto muy significativo en la eficiencia de la escisión del objetivo, por ejemplo, **85 %** para la entrada 174 y **0 %** para la entrada 177.

En este orden de ideas, el efecto técnico producido por el **patrón de modificación** en la región del tallo superior entre las entradas 174 y 177 es exactamente contrario. Al observar este sustancial cambio en la eficiencia de edición asociado con estas **modificaciones 2'-O-Me** de la misma secuencia primaria (85% vs 0%), el experto en la materia se habría sentido claramente disuadido de llevar a cabo modificaciones adicionales a los nucleótidos del sgRNA. El experto en la materia ciertamente se habría sentido disuadido de combinar los patrones de modificación de las entradas 174 y 177 del documento D2, para producir modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región del **tallo superior** tal como se observa en la nueva reivindicación 1.

Por otra parte, deseamos resaltar también que no solamente el patrón de modificación en la región del tallo superior de D2 presenta efectos completamente contrarios; tal como se puede observar en la tabla 3, el **patrón de modificación** en la región de la **horquilla 2** entre las entradas 174 y 177 presenta también produce un efecto completamente contrario. Al observar dicho cambio en la eficiencia de edición asociado con estas **modificaciones 2'-O-Me** de la misma secuencia primaria, el experto en la materia se habría sentido claramente disuadido de modificar aún más los nucleótidos del sgRNA descritos en D2. Consideramos que el experto en la materia se habría sentido disuadido de combinar los patrones de modificación de las entradas 174 y 177, para producir modificaciones 2'-O-Me en cada nucleótido en la región de la **horquilla 2** como se evidencia en la nueva reivindicación 1.

En conclusión, tal como se ha descrito hasta el momento, D2 describe efectos técnicos desfavorables causados por la realización de **modificaciones adicionales de 2'-O-Me** y sus datos técnicos corroboran este hecho al observar porcentajes de eficiencia de escisión de 85% vs 0%. Es claro entonces que estas enseñanzas y datos técnicos alejan al experto en la materia en el desarrollo de sgRNA que comprenden las modificaciones actualmente reivindicadas. Por lo tanto, D2 no proporciona ninguna motivación para que un experto en la materia modifique completamente la región del tallo superior o la región de la horquilla 2 con modificaciones 2'-O-Me **en cada nucleótido** para producir sgARNs que escinden su objetivo de manera eficiente.

– **Tasa examen**

Consideramos que hemos dado respuesta a todas las objeciones de su despacho y por lo tanto solicitamos la concesión de la patente. Sin embargo, en el evento que su despacho considere que persisten objeciones, solicitamos hacer uso de la tasa de examen adjunta para un nuevo examen de patentabilidad.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con los lineamientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Tasas modificación

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41