

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Señores
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "PLATAFORMAS DE ENTREGA CRISPR OBJETIVO"

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/060126

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de noviembre de 2018.

PRIORIDAD: US 62/596,375 8 de diciembre de 2017.

US 62/584,310 10 de noviembre de 2017.

US 62/667,084 4 de mayo de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de febrero de 2021 bajo el número N° NC2021/0002342, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar secuencias mejoradas de Cas9s y sgARN que puedan proporcionar una edición específica y precisa de una gama más amplia de sitios objetivo, especialmente cuando se combinan con plataformas confiables de entrega de ácido nucleico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende una repetición truncada: región anti-repetición, en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del radicado número N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "SISTEMA CRISPR-CAS9 TIPOII-C QUE COMPRENDE UN sgRNA DE SECUENCIA ÚNICA TRUNCADA Y VECTOR QUE COMPRENDE DICHO SISTEMA".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona *"Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende una repetición truncada: región anti-repetición, en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9"*, pero no menciona cuál es la secuencia sgRNA reclamada ni la región de repetición truncada, así mismo las denominaciones *"Nme1Cas9"* y *"Nme2Cas9"* son arbitrarias, por lo cual no son características esenciales de la invención e impiden distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar cuál es la secuencia del sgRNA de secuencia única reclamada, la repetición truncada, así como las secuencias respectivas que han sido denominadas de manera arbitraria como *"Nme1Cas9"* y *"Nme2Cas9"* de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona *"una región del vástago 2 truncada"* pero no menciona cuál es dicha región ni la secuencia de la misma. Se sugiere indicar cuál es la secuencia de dicha región de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 5 no es clara porque menciona *"Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgRNA) que comprende una región de del vástago 2 truncada, en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9"*, pero no menciona cuál es la secuencia de sgRNA, ni la región del vástago 2, así mismo las denominaciones *"Nme1Cas9"* y *"Nme2Cas9"* son arbitrarias, por lo cual no son características esenciales de la invención e impiden distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere mencionar cuál es la secuencia del sgRNA de secuencia única reclamada, la región del vástago truncada, así como las secuencias respectivas que han sido denominadas de manera arbitraria como *"Nme1Cas9"* y *"Nme2Cas9"* de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. También menciona *"una región de del vástago"* cuando debería ser *"una región del vástago"*, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Las reivindicaciones 1 y 5 no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere agrupar las características en una sola reivindicación independiente y dejar solo las reivindicaciones dependientes que no muestren que la materia se sobrelape.

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

La reivindicación 7 no es clara porque menciona *“Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico-Neisseria meningitidis Cas9 de guía única”* pero no menciona cuál es el plásmido vírico adenoasociado, cuál es el vector de ácido nucleico de Cas9 de guía única. Se sugiere incluir cuál es el vector y el ácido nucleico de Cas9 de secuencia guía única de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, menciona *“un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico (...)”* cuando debería ser *“un vector de ácido nucleico que comprende un ácido ribonucleico de guía única de Neisseria meningitidis Cas9”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas y reemplazar el término *“plásmido vírico adenoasociado”* por *“vector viral adenoasociado”*.

La reivindicación 8 no es clara porque menciona *“un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico”* cuando debería ser *“un vector de ácido nucleico que comprende un ácido ribonucleico de guía única de Neisseria meningitidis Cas9”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas. Además, menciona *“comprende al menos un promotor”* pero no menciona cuál es dicho promotor, se sugiere incluir cuál es el promotor de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo y como se indica en la reivindicación 9.

La reivindicación 11 no es clara porque menciona *“14. El plásmido AAV de la Reivindicación 7”*, se sugiere eliminar la expresión *“14.”* el cual es un error tipográfico. Además, menciona *“en donde que dicho sgARN comprende una secuencia de ácido nucleico que es complementaria a una secuencia del gen de interés”* pero no menciona cuál es la secuencia de interés y comprende un error de redacción: *“en donde que dicho”*. Se sugiere incluir la secuencia del gen de interés de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo y en la reivindicación 12. Adicionalmente, esta secuencia de interés a la cual está dirigida el sgRNA, es una característica técnica esencial que debería incluirse en la reivindicación independiente.

La reivindicación 13 no es clara porque menciona *“dicho sgARN comprende una repetición truncada - secuencia anti-repetición”*, pero no menciona cuál es la secuencia de dicha repetición truncada - secuencia anti-repetición. Se sugiere incluir la secuencia de la repetición truncada - secuencia anti-repetición de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 14 y 17, y 16 y 18, no son concisas porque reclaman la misma materia, se sugiere agrupar las reivindicaciones de acuerdo con la materia reclamada dejando solo una.

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda



Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”

La página 10 menciona “*repetició*” cuando debería ser “*repetición*”

La página 11 menciona “*un bucle R para interrogar*” pero no es claro a qué se refiere dicha expresión. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La página 37 menciona “*generados por 3 x 109 GC*” y “*generados por 3 x 108 GC de cigotos con AAV6*”, se sugiere colocar los exponenciales de manera adecuada

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

4.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente.

-En la figura 2 el texto que indica las secuencias es ilegible, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

-En la figura 3 el texto que indica las secuencias es ilegible, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

-La figura 4A tiene el texto ilegible y no es posible distinguir cada uno de los nucleótidos en las estructuras.

-La figura 19 no se presenta el nombre de los ejes.

-La figura que aparece como 42 E, tiene debajo un rótulo cortado que menciona figura 5, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

-La figura 44A presenta en la parte superior un rótulo cortado con el título de otra figura, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

-En la figura 57B los superíndices de la dosis de AAV tiene muy baja resolución y no es claro ni legible el valor respectivo.

4.5. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesarios presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido.



Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de noviembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20160177278A1	“Cas9-DNA Targeting Unit Chimeras”	23 de junio de 2016
D2	Zhang, Y., et al. <i>Molecular cell</i> ,	“DNase H Activity of <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9”	15 de octubre de 2015
D3	Dang, Y., et al. <i>Genome biology</i> .	“Optimizing sgRNA structure to improve CRISPR-Cas9 knockout efficiency”	15 de diciembre de 2015

D1¹ divulga una plataforma Cas9 derivada de *Neisseria meningitidis* para facilitar la precisión de edición de genes de nucleasa de sitio único dentro de un genoma humano, donde el sistema Cas9 comprende un sgRNA de guía única que comprende una repetición truncada: región de antirepetición y está comprendido en un vector que cuenta con un promotor y el cual está comprendido dentro de un plásmido vírico adenoasociado (Abstract, Reiv. 8, Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).

D2² divulga un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgRNA) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al introducir delecciones seriales de sgRNA con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que Δ7nt no tiene defectos y los ARN Δ14nt y Δ22nt exhibieron defectos modestos, mientras que los sgRNA Δ45nt, Δ57nt y Δ69nt fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total (Δ14nt, Δ22nt) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

D3³ divulga un plásmido que porta un sistema CRISPR-CAS9 donde la secuencia de ARN de guía única (sgRNA) está unida al promotor U6 (Pág. 8, Col. Izq. sección - Plasmid construction).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/9b/fa/63/bd2da932c982cd/US20160177278A1.pdf>
²Zhang, Y., et al. (2015). DNase H Activity of *Neisseria meningitidis* Cas9. *Molecular cell*, 60(2), 242–255. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609032/pdf/nihms727268.pdf>
³Dang, Y., et al. (2015). Optimizing sgRNA structure to improve CRISPR-Cas9 knockout efficiency. *Genome biology*, 16, 280. Recuperado desde: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-015-0846-3>

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021) se refiere a: “Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende	Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende (Reiv. 8).
Una repetición truncada: región anti-repetición,	Una repetición truncada: región anti-repetición (Reiv. 9).
en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9	en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única del sistema Cas9 de <i>N. meningitidis</i> (Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el sgRNA forma un bucle R con una unidad de direccionamiento acoplada, para lo cual es clave la complementariedad entre un PAM específico de la nucleasa Cas9 y un sitio objetivo (Párr. [0235], Fig. 52A), donde el sgRNA está truncado y comprende 20 nucleótidos (Párr. [0018]).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 4 (Radicado N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021) se refiere a: “La secuencia de sgARN de la Reivindicación 1, en donde dicha longitud de secuencia de sgARN se selecciona del grupo que consiste en 121 nucleótidos, 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos. (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende	Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende (Todo el documento).
Una repetición truncada: región anti-repetición,	Una repetición truncada: región anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9	en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única del sistema Cas9 de <i>N. meningitidis</i> (Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
en donde dicha longitud de secuencia de sgARN se selecciona del grupo que consiste en 121 nucleótidos, 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.	El sgRNA de 145 nucleótidos se truncó delecionando 7, 14, 22, 45, 57 o 69 nucleótidos, obteniendo sgRNA de longitud 138 nucleótidos, 131 nucleótidos, 123 nucleótidos, 100 nucleotidos,88 nucleótidos o 76 nucleótidos (pág. 10, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7B).

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 4 no es nueva.

Adicionalmente, D2 divulga que el introducir delecciones seriales de sgRNA con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que Δ7nt no tiene defectos y los ARN Δ14nt y Δ22nt exhibieron defectos modestos, mientras que los sgRNA Δ45nt, Δ57nt y Δ69nt fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total (Δ14nt, Δ22nt) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 5 (Radicado N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021) se refiere a: *“Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgRNA) que comprende una región de del vástago 2 truncada, en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9. (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgRNA) que comprende	Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende (Todo el documento).
Una región de del vástago 2 truncada,	Una repetición truncada: región anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7).
en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme1Cas9 o una secuencia de ácido ribonucleico de guía única Nme2Cas9.	en donde dicha secuencia de sgRNA es una secuencia de ácido ribonucleico de guía única del sistema Cas9 de <i>N. meningitidis</i> (Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 5 no es nueva.

Adicionalmente, D2 divulga que el introducir delecciones seriales de sgRNA con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que Δ7nt no tiene defectos y los ARN Δ14nt y Δ22nt exhibieron defectos modestos, mientras que los sgRNA Δ45nt, Δ57nt y Δ69nt fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total (Δ14nt, Δ22nt) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

La reivindicación dependiente 6 tampoco cumple con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 7 (Radicado N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021) se refiere a: *“Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico-Neisseria meningitidis Cas9 de guía única. (...)”*. A continuación, se presenta la tabla

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende	Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende (Párr. [0407]).
un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico- <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 de guía única.	un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico- <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 de guía única (Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 7 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que el sgRNA forma un bucle R con una unidad de direccionamiento acoplada, para lo cual es clave la complementariedad entre un PAM específico de la nucleasa Cas9 y un sitio objetivo (Párr. [0235], Fig. 52A), donde el sgRNA está truncado y comprende 20 nucleótidos (Párr. [0018]). Donde el plásmido vírico comprende un promotor específico del hígado y el AAV es un serotipo AAV8 (Párr. 0407)). El sgRNA es complementario a una región del sitio diana del gen de interés y el gen de interés puede ser pcsk9 (Párrs. [0018] y [0407]).

Las reivindicaciones dependientes 8, 11, 12 a 15 y 17 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 9 (Radicado N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021) se refiere a: “*El plásmido AAV de la Reivindicación 8, en donde dicho al menos un promotor se selecciona del grupo que consiste en un promotor U6 y un promotor U1a.. (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende	Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende (Párr. [0407]).	Un vector de ácido nucleico que comprende un sistema Cas9 que comprende un RNA de guía única (Pág. 8, Col. Izq. sección - Plasmid construction).
un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico- <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 de guía única.	un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico- <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 de guía única (Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).	
en donde dicho al menos un promotor se selecciona del grupo que consiste en un promotor U6 y un promotor U1a.	Donde el plásmido tiene un promotor específico del hígado (Párr. [0407]).	Donde el vector que lleva el sgRNA comprende el promotor U6 (Pág. 8, Col. Izq. sección - Plasmid construction).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9, ya que divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un sistema de CRISPR-CAS9 desde *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado (Párrs. [0019], [0184] – [0187] y [0407]). Donde dicho vector comprende una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende una repetición truncada y la cual es una secuencia

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

comprendida en un sistema Cas9 de *Neisseria meningitidis*, en donde la longitud de secuencia de sgRNA comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9 y el plásmido divulgado en D1, consiste en que el promotor se selecciona del grupo que consiste en un promotor U6 y un promotor U1a.

No hay evidencia de que de que incluir un promotor que se seleccione del grupo que consiste en un promotor U6 y un promotor U1a proporcione un plásmido vírico de AAV con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que los plásmidos de AAV permiten la liberación del sistema CRISPR CAS9 en el sitio diana (Párr. [0260]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el plásmido conocido en D1 con el fin de proporcionar otro plásmido alternativo?

Sin embargo, el incluir un promotor que se seleccione del grupo que consiste en un promotor U6 o un promotor U1a en un plásmido que porte un sistema CRISPR-CAS9 ya está divulgado en D3 que se refiere a un plásmido que porta un sistema CRISPR-CAS9 donde la secuencia de ARN de guía única (sgRNA) está unida al promotor U6 (Pág. 8, Col. Izq. sección - Plasmid construction).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el promotor U6 en el plásmido que porta el sistema CRISPR-CAS9 como lo sugiere D3 en el vector de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 16 (Radicado N° NC2021/0002342 presentado el 24 de febrero de 2021) se refiere a: *“El plásmido AAV de la Reivindicación 14, en donde dicha secuencia de sgARN tiene una longitud seleccionada del grupo que consiste en 121 nucleótidos, 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.. (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende	Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que comprende (Párr. [0407]).	Un vector de ácido nucleico que comprende un sistema Cas9 (Pág. 14, sección - Plasmid DNA Cleavage).
un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico- <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 de guía única.	un vector de ácido nucleico de ácido ribonucleico- <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 de guía única (Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).	
en donde dicho sgARN comprende una repetición truncada - secuencia anti-repetición.	Una repetición truncada: región anti-repetición (Reiv. 8).	Una repetición truncada: región anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
en donde dicho sgARN comprende además una región del vástago 2 truncada.		

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

en donde dicha secuencia de sgARN tiene una longitud seleccionada del grupo que consiste en 121 nucleótidos,111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos	En donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleotidos (Párr- [0018]).	El sgRNA de 145 nucleótidos se truncó delecionando 7, 14, 22, 45, 57 o 69 nucleótidos, obteniendo sgRNA de longitud 138 nucleótidos, 131 nucleótidos, 123 nucleótidos, 100 nucleotidos,88 nucleótidos o 76 nucleótidos (pág. 10, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7B).
--	---	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16, ya que divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un sistema de CRISPR-CAS9 desde *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado (Párrs. [0019], [0184] – [0187] y [0407]). Donde dicho vector comprende una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende una repetición truncada y la cual es una secuencia comprendida en un sistema Cas9 de *Neisseria meningitidis*, en donde la longitud de secuencia de sgRNA comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 16 el plásmido divulgado en D1, consiste en que la longitud de secuencias del sgARN se selecciona del grupo que consisten en 121 nucleótidos, 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.

No hay evidencia de que incluir una longitud de secuencia de sgRNA seleccionada del grupo que consisten en 121 nucleótidos, 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos específicamente proporcione un sgRNA con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que sgRNAs truncados ya habían sido previstos en dicho documento los cuales permiten delecciones e inserciones en la secuencia blanco (Fig. 55, Párr. [0154]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el plásmido conocido en D1 con el fin de proporcionar otro plásmido alternativo?

Sin embargo, el incluir una longitud de secuencias del sgARN que se selecciona del grupo que consisten en 121 nucleótidos, 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos ya está divulgado en D2 que se refiere a un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgRNA) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al introducir delecciones seriales de sgRNA con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que $\Delta 7nt$ no tiene defectos y los ARN $\Delta 14nt$ y $\Delta 22nt$ exhibieron defectos modestos, mientras que los sgRNA $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ y $\Delta 69nt$ fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total ($\Delta 14nt$, $\Delta 22nt$) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sgRNA de una longitud de 100 nucleótidos en el sistema CRISPR-CAS9 que porta el plásmido como lo sugiere D2 en el plásmido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 16. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 18 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al plásmido de la reivindicación 16, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20160177278A1	1 a 3, 7, 8, 11, 12 a 15 y 17	Novedad
		9, 16 y 18	Nivel inventivo
D2	Zhang, Y., et al. <i>Molecular cell</i> ,	4, 5 y 6	Novedad
		16 y 18	Nivel inventivo
D3	Dang, Y., et al. <i>Genome biology</i> .	9	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007046		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/060126		9 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
10/11/2017				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18
Palabras clave utilizadas	CRISPR CAS9 PLATFORM, Neisseria meningitidis, PCSK9 gene, ROSA26 gene, adeno-associated virus plasmid, single leader ribonucleic acid, sgRNA, truncated repeat, stem loop, anti-repeat region, PAMs, Type II-C CRISPR-Cas system, crRNA and tracrRNA, LDL, AVV8.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 9/22, C12N 15/79, C12N 15/86, A61K 39/12, A61P 3/06

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado (²)
ISA	US20160177278A1	23/06/2016	1 a 3, 7, 8, 11, 12 a 15 y 17 9, 16 y 18	Reivs. 8, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187], Fig. 52A.	X
					Y
	Zhang, Y., et al.	15/10/2015	4, 5 y 6- 16 y 18	Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7-	X
					Y
	Amrani, N., et al.	05/12/2018	-	-	T
PATBASE/ISA	US2016346359 AA	01/12/2016	-	-	A
PATBASE	US2016201089AA	14/07/2016	-	-	A
	US2017145394AA	25/05/2017	-	-	A
	US2016046724 AA	18/02/2016	-	-	A
	US2017159073 AA	08/06/2017	-	-	A
	US2017354745 AA	14/12/2017	-	-	A
	WO17160689 A1	21/09/2017	-	-	A
	US2017049909 AA	23/02/2017	-	-	A
	CN105331608 A	17/02/2016	-	-	A
	CN105331609 A	17/02/2016	-	-	A
	US2017198277 AA	13/07/2017	-	-	A
	EP3129393 A1	15/02/2017	-	-	A

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

	US2014315985 AA	23/10/2014	-	-	A
	US2016340660 AA	24/11/2016	-	-	A
	US2014295556 AA	02/10/2014	-	-	A
	US2015284727 AA	08/10/2015	-	-	A
	US2016333377 AA	17/11/2016	-	-	A
	US2014273230 AA	18/09/2014	-	-	A
	US9512446 BA	06/12/2016	-	-	A
	US2017101641 AA	13/04/2017	-	-	A
	US2014271635 AA	18/09/2014	-	-	A
	WO16196388 A1	08/12/2016	-	-	A
	WO17013252 A1	26/01/2017	-	-	A
	US2016298099 AA	13/10/2016	-	-	A
	US2016058889 AA	03/03/2016	-	-	A
	WO17044419 A1	16/03/2017	-	-	A
	CN107267516 A	20/10/2017	-	-	A
	CN105316322 A	10/02/2016	-	-	A
	WO17123697 A1	20/07/2017	-	-	A
	US2016289637 AA	06/10/2016	-	-	A
	WO17077386 A1	11/05/2017	-	-	A
PUBMED	Lee, C. M., <i>et al</i>	03/2016	-	-	A
	Hou, Z., <i>et al.</i>	24/09/2013	-	-	A
	Walsh, R. M., & Hochedlinger, K	24/09/2013	-	-	A
GOOGLE	Dang, Y., <i>et al.</i>	15/12/2015	9	Fig. S1, material adicional, Fig. 1, Fig. 4a, Pág. 1, Col. Izq, sección – Background	Y
GOOGLE/ PUBMED	Ding, Q., <i>et al.</i>	15/08/2014	-	-	A
	Zhu, Z., <i>et al.</i>	2014	-	-	A
	Fazio, S., & Tavori, H.	15/08/2014	-	-	A
	Gupta R. M.	12/2014	-	-	A
	Chadwick, A. C., <i>et al.</i>	09/2017	-	-	A
	Wang, X., <i>et al.</i>	05/2016	-	-	A
	Chadwick, A. C., & Musunuru, K.	07/2017	-	-	A
GOOGLE PATENTS/ PATBASE	WO2016176191A1	03/11/2016	-	-	A
	CN105886498 A	24/08/2016	-	-	A
	CN103923911B	08/06/2016	-	-	A
	CN107022572A	08/08/2017	-	-	A
	WO2014190181A1	27/11/2014	-	-	A
	WO2017044419A1	16/03/2017	-	-	A
	WO2017160689A1	21/09/2017	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)			Amrani, N., <i>et al.</i> (2018). NmeCas9 is an intrinsically high-fidelity genome-editing platform. <i>Genome biology</i> , 19(1), 214.		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la			Zhang, Y., <i>et al.</i> (2015). DNase H Activity of Neisseria meningitidis Cas9. <i>Molecular cell</i> , 60(2), 242–255.		

Oficio N° 16313 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Lee, C. M., et al (2016). The Neisseria meningitidis CRISPR-Cas9 System Enables Specific Genome Editing in Mammalian Cells. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 24(3), 645–654. Hou, Z., et al. (2013). Efficient genome engineering in human pluripotent stem cells using Cas9 from Neisseria meningitidis. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 110(39), 15644–15649. Dang, Y., et al. (2015). Optimizing sgRNA structure to improve CRISPR-Cas9 knockout efficiency. <i>Genome biology</i> , 16, 280. Ding, Q., et al. (2014). Permanent alteration of PCSK9 with <i>in vivo</i> CRISPR-Cas9 genome editing. <i>Circulation research</i> , 115(5), 488–492. Walsh, R. M., & Hochedlinger, K. (2013). A variant CRISPR-Cas9 system adds versatility to genome engineering. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 110(39), 15514–15515. Zhu, Z., et al. (2014). The iCRISPR platform for rapid genome editing in human pluripotent stem cells. <i>Methods in enzymology</i> , 546, 215–250. Fazio, S., & Tavori, H. (2014). Peeking into a cool future: genome editing to delete PCSK9 and control hypercholesterolemia in a single shot. <i>Circulation research</i> , 115(5), 472–474. Gupta R. M. (2014). One-shot, one cure with genome editing for dyslipidemia. <i>Circulation. Cardiovascular genetics</i> , 7(6), 967–968. Chadwick, A. C., et al. (2017). <i>In Vivo</i> Base Editing of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) as a Therapeutic Alternative to Genome Editing. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> , 37(9), 1741–1747. Wang, X., et al. (2016). CRISPR-Cas9 Targeting of PCSK9 in Human Hepatocytes <i>In Vivo</i> -Brief Report. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> , 36(5), 783–786. Chadwick, A. C., & Musunuru, K. (2017). Treatment of Dyslipidemia Using CRISPR/Cas9 Genome Editing. <i>Current atherosclerosis reports</i> , 19(7), 32.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (27/09/2022)	