

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Señores
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PLATAFORMAS DE ENTREGA DE ARN DE GUÍA ÚNICA CRISPR TRUNCADO”

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 de 10 de noviembre de 2017.

US 62/667,084 de 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 17 de febrero de 2023 bajo el número NC2020/0007046, 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. Se acepta el capítulo descriptivo modificado presentado en el escrito radicado bajo número NC2020/0007046 el 17 de febrero de 2023 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) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región truncada de vástago 2.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en las reivindicaciones 1 a 13 del capítulo reivindicatorio del radicado N° NC2020/0007046 presentado el 17 de febrero de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0007046 el 17 de febrero de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "PLATAFORMAS DE ENTREGA DE ARN DE GUÍA ÚNICA CRISPR TRUNCADO".

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) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región truncada de vástago 2"*, pero no menciona el SEQ ID NO de la sgRNA reclamada, ni cuál es la posición de la región truncada, ni cuantos nucleótidos son truncados, de esta forma, no se mencionan todas las características técnicas esenciales de la invención lo cual impide distinguir la invención del estado de la técnica. Adicionalmente, tal como se encuentra redactada la reivindicación, incluiría secuencias de sgRNA con truncamientos de cualquier longitud que incluso resultarían en moléculas no funcionales. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención, por esto se sugiere mencionar el SEQ ID NO de las secuencias del sgRNA, la posición o secuencia donde se encuentra truncado el ácido ribonucleico, el tamaño de la región truncada, así como el tamaño final de la secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN).

La reivindicación 3 menciona *"La secuencia sgARN de la Reivindicación 1, que además comprende una longitud de secuencia seleccionada del grupo que consiste en 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos"* la cual es una característica técnica esencial que debe ser incluida en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir el tamaño de la secuencia de sgRNA en la reivindicación independiente.

La reivindicación 4 no es clara porque menciona *"Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) Cas9 que comprende una región de vástago 2 truncada"*, pero no menciona la longitud del truncamiento o del sgRNA ni tampoco la secuencia del sgRNA. Se sugiere incluir la longitud del truncamiento, del sgRNA y la secuencia de sgRNA.

La reivindicación 5 no es clara porque menciona *"dicha longitud de secuencia (...) "*, pero la reivindicación 4 de la que depende no menciona una longitud, por lo que no hay coherencia en la dependencia. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

La reivindicación 6 no es clara porque menciona “*Un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago 2 truncada*”, pero no menciona cuál es la secuencia sgRNA reclamada, cuál es la posición de la región truncada, ni cuantos nucleótidos son truncados, de esta forma, no se mencionan todas las características técnicas esenciales de la invención lo cual impiden distinguir la invención del estado de la técnica. Adicionalmente, tal como se encuentra redactada la reivindicación, incluiría secuencias de sgRNA con truncamientos de cualquier longitud que incluso resultarían en moléculas no funcionales. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe incluir todas las características técnicas esenciales de la invención, por esto se sugiere mencionar el número de las secuencias del sgRNA de secuencia única reclamada, la repetición truncada, la región de anti-repetición, la posición o secuencia donde se encuentra truncado el ácido ribonucleico, el tamaño de la región truncada, así como el tamaño final de la secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN).

La reivindicación 11 menciona “*en donde dicho gen de interés se selecciona del grupo que consiste en un gen PCSK9 y un gen ROSA26*” la cual es una característica técnica esencial que debería ser incluida en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir el gen al que está dirigido la secuencia de sgRNA en la reivindicación independiente.

Esta oficina informa que, 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.

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

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

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/9b/fa/63/bd2da932c982cd/US20160177278A1.pdf>
Página 3 de 16

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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).

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

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2020/0007046 del 17 de febrero de 2023) 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	D2
Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende	Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende (Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
una repetición truncada: región anti-repetición y una región truncada de vástago 2.	Una repetición truncada: región anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Donde la región truncada es del vástago 2 (Fig. 7B).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 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).

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>
Página 4 de 16



Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 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 independiente 6 (Radicado N° NC2020/0007046 del 17 de febrero de 2023) se refiere a: *“Un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago 2 truncada (...)”*. 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 vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende	Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única de <i>Neisseria meningitidis</i> que comprende (Párrs. [0019] y [0184] – [0187]). (Párr. [0407]).	Un vector de ácido nucleico que comprende un sistema Cas9 (Pág. 14, sección - Plasmid DNA Cleavage).
una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago 2 truncada.	Una repetición truncada: región anti-repetición (Reiv. 9).	Una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago 2 truncada Fig. 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, 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 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]). 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]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 el plásmido divulgado en D1, consiste en que el vástago 2 de la secuencia de sgRNA está truncado.

No hay evidencia de que incluir el vástago 2 truncado 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 o 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?

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgRNA 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 truncar el vástago nexa (int2) se observaron defectos de escisión y al truncar el vástago superior no se detectó ningún efecto ((Pág. 10, fig. 7B). Además, D2 divulga que 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).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgRNA como lo sugiere D2 en el plásmido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al plásmido de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carecen 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	6 a 13	Nivel inventivo
D2	Zhang, Y., et al. Molecular cell,	1 a 5	Novedad
		6 a 13	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por la claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara ya que no menciona cuál es la secuencia sgARN reclamada ni la región de repetición truncada, adicionalmente las denominaciones “Nme1Cas9” y “Nme2Cas9” son arbitrarias, por lo cual no permiten definir la materia reclamada por las características esenciales de la invención e impiden distinguir la invención del estado de la técnica (...)

Adicionalmente, el Despacho señala que el capítulo Reivindicatorio no es claro, ya que los elementos esenciales de la invención se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. El Despacho sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención.

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en primer punto de este memorial. Particularmente, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 13, 14, 17 y 18, por lo cual considero completamente superadas las objeciones relacionadas con claridad y concisión de estas Reivindicaciones.

ii) Ahora bien, en relación con la objeción de claridad de la Reivindicación 1, me permito presentar respetuosamente mi desacuerdo respecto a la opinión del Despacho, sin embargo, solo para facilitar el trámite de la solicitud, esta reivindicación fue modificada para indicar que se reclama una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una repetición truncada: región antirepetición y una región truncada de vástago 2.

Sin perjuicio de la anterior, es importante señalar que los términos Nme1Cas9 y Nme2Cas9 objetados por el Despacho no son arbitrarios ya que son abreviaturas bien conocidas para diferentes ortólogos de *Neisseria meningitidis* Cas9. En este sentido, me permito resaltar que en el Capítulo Descriptivo se han presentado estos ortólogos en repetidas ocasiones, por ejemplo, en la Figura 34 se ilustran tres ortólogos de *Neisseria meningitidis* Cas9 estrechamente relacionados que tienen motivos adyacentes del protoespaciador (PAM) distintos, la Figura 34A muestra residuos mutados (esferas naranjas) entre Nme2Cas9 (izquierda) y Nme3Cas9 (derecha) mapeados en la estructura predicha de Nme1Cas9, revelando el grupo de mutaciones en el Dominio de interacción-PAM (PID) en negro. Así mismo, en el Capítulo Descriptivo, en la página 23, líneas 18 a 23 se muestra la explicación de la Figura 12A, la cual presenta datos de ejemplo que muestran la eficiencia de la edición de genes en el hígado en el gen *Pcsk9* y el gen *Rosa26* mediante el vector Nme1-Cas9 y de la Figura 12B que presenta datos de ejemplo que muestran la eficiencia de la edición de genes en el hígado en un gen *Pcsk9* y un gen *Rosa26* por un vector Nme1-Cas9.

Adicionalmente, respecto al señalamiento del Despacho que indicaba que en la Reivindicación 1 no se mencionaba cuál es la secuencia sgARN reclamada ni la región de repetición truncada, me permito resaltar que la Figura 1 del Capítulo Descriptivo identifica muy claramente la repetición: antirepetición, así como la región truncada de vástago 2, tal como se menciona ahora en la Reivindicación 1, la cual fue modificada incluyendo el objeto de la antigua Reivindicación 2 para especificar que el sgARN comprende además "una región truncada de vástago 2", lo cual además es evidente en la Figura 2 del Capítulo Descriptivo. En particular, la Figura 2 identifica las secuencias de modalidades representativas de regiones de repetición truncada: antirepetición y regiones truncadas de vástago 2.

Por lo anterior, considero que la Reivindicación 1 es clara y concisa y en consecuencia solicito respetuosamente que el Despacho retire las objeciones relacionadas".

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad de las reivindicaciones del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 presentado el 17 de febrero de 2023 aún continúa siendo pertinente como indica el numeral 4.2 del presente oficio, en la medida que la reivindicación independiente no comprende todas las características técnicas esenciales de la invención, por lo cual no se puede distinguir del estado de la técnica. En esta dirección, se le sugiere al solicitante mencionar el número de las secuencias del sgRNA de secuencia única reclamada, la posición o secuencia donde se encuentra truncado el ácido ribonucleico, el tamaño de la región truncada, así

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

como el tamaño final de la secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN), dado que dichas características se encuentran expuestas en las reivindicaciones dependientes y en el capítulo descriptivo y son esenciales para la invención.

En este sentido, la reivindicación 1 menciona *“una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región truncada de vástago 2”*, pero no menciona cuál es la secuencia sgRNA reclamada, ni cuál es la posición de la región truncada, ni cuantos nucleótidos son truncados, ni el tamaño de la secuencia de sgRNA. Por lo que puede interpretarse como que es posible truncar cualquier región de cualquier tamaño, lo cual no concuerda con lo divulgado en el capítulo descriptivo, dado que podría incluso truncarse toda la región de acuerdo con lo reivindicado. Así mismo, en la descripción se habla de unos números de secuencias de la invención, pero estos no aparecen en las reivindicaciones. Además del vástago 2, la reivindicación independiente menciona una repetición truncada pero no es clara cuál es dicha región truncada ni el número de nucleótidos truncados dentro de dicha región.

Argumentos frente a las objeciones por novedad

El solicitante argumenta que *“a- El Despacho afirma que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente US20160177278A1 (D1), y el documento “DNase H Activity of Neisseria meningitidis Cas9” (D2).*

En particular el Despacho señala que D1 describe 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 sgARN 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” (...)

(...) “i) En respuesta a esta objeción, me permito reiterar mi llamado al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual particularmente la Reivindicación 1 fue modificada de manera tal que ahora está dirigida a una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de Neisseria meningitidis Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región truncada de vástago 2.

Por su parte, D1, aunque revela en la Reivindicación 9 una región truncada ni siquiera se refiere a una región de repetición: antirepetición, ya que dicha reivindicación se refiere a “La proteína de fusión de la Reivindicación 1, en la que dicho elemento de secuencia guía está truncado”, por lo tanto, me permito respetuosamente diferir de la opinión del Despacho en tanto el “elemento de secuencia guía” no forma parte de la “región de repetición: antirrepetición” de una molécula de sgARN.

Al respecto D1 enseña en su Figura 112 que el elemento de secuencia guía está ubicado en el extremo de una región crARN y cita en la leyenda de esta figura: “secuencias representativas de sgARN para varios loci para SpCas9 y NmCas9. El elemento de secuencia guía se indica en rojo”. Por lo anterior, me permito resaltar que en la Fig. 112 de D1 que muestra varias secuencias de sgARN de Cas9, TODAS presentan la secuencia de ácido nucleico terminal 5' de la región de crARN con un color de fuente más claro en comparación con el resto del sgARN. Si se compara la figura 112 de D1 con la Figura 1 de la presente solicitud, se ve fácilmente que el elemento de guía de secuencia terminal anotado no está dentro de la región de repetición: antirrepetición de la presente invención. De hecho, el “elemento de secuencia guía” de D1 es la secuencia diana de

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

crARN para el gen de interés y en la presente solicitud se denomina "un ARN espaciador" que se encuentra en el extremo 5', tal como se describe en la página 42 del Capítulo Descriptivo: (...)

Además, ambos documentos enseñan que el "elemento de guía de secuencia" y la región "espaciadora" son responsables de la hibridación con el gen objetivo adecuado, al respecto D1 menciona (D1 pág. 8 [0027])" (...)

(...) "En consecuencia, es evidente que tanto el "elemento de secuencia guía" como el "ARN espaciador" DEBEN ser monocatenarios, no un dúplex repetido: antirepetido como se reclama actualmente. Por lo anterior, se puede concluir que D1 no anticipa la Reivindicación 1 ni tampoco la Reivindicación 7 de la presente solicitud ya que D1 no enseña ningún sgARN con una región dúplex truncada crARN - tracrARN repetición: antirepetición. Por lo anterior, considero que la objeción está completamente superada" (...)

(...) "ii) Respecto a la afirmación de Despacho en la cual se señala que D1 anticipa la Reivindicación 7 (nueva Reivindicación 6), respetuosamente me permito presentar mi desacuerdo, ya que al igual que como se mencionó en el caso de la Reivindicación 1, D1 no anticipa la Reivindicación 7 pues no divulga el vector como se reclama en la presente solicitud, es decir, que comprenda una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago 2 truncada. Por lo tanto, considero que la objeción está completamente Superada" (...)

(...) "iii) Ahora bien, respecto a D2, el Despacho argumenta que anticipa la Reivindicación de la presente solicitud porque revela (...) Cas9 de Neisseria meningitidis y la ... introducción de delecciones seriales de sgARN ... Al respecto, respetuosamente me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, particularmente sobre las enmiendas realizadas a la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), la cual ahora reclama una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) Cas9 que comprende una región de vástago 2 truncada.

Teniendo en cuenta estas modificaciones, D2 no anticipa esta reivindicación pues no enseña un sgARN con solo una región de vástago 2 truncada. D2 revela claramente que los truncamientos informados son para considerarse presentes de forma alternativa en un sgARN, y no en combinación, al respecto D2 menciona en su página 10 (mi énfasis, mi traducción)" (...)

(...) "Además, D2 enseña que "el vástago superior o los siete nucleótidos del terminal 3" son prescindibles (p. ej., truncamientos en la región repetición:antirrepetición o la región del vástago 2). D2 nunca sugiere, predice o enseña (implícita o explícitamente) que se puede crear un sgARN NmeCas9 funcional que comprende solo una región de vástago 2 truncada, al contrario, lo que D2 enseña es que el vástago superior es prescindible. Como tal, D2 no anticipa la Reivindicación 4 porque no enseña ningún sgRNA que tenga solamente una región vástago 2 truncada. Por lo cual, considero que la objeción relacionada está completamente superada" (...)

(...) "iv) Considerando lo anterior, me permito resaltar que, para establecer una afectación válida contra la novedad, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el estado de la técnica debe divulgar explícita e inequívocamente la invención, incluidas todas sus características esenciales. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la "divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

esa información para ejecutar o explotar la invención”. En el presente caso, ni D1 ni D2 describen ningún sgARN con una región dúplex truncada crARN - tracrARN repetición: antirepetición la presente invención con todas sus características esenciales, por lo que su novedad debe ser reconocida” (...)

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 del 17 de febrero de 2023 presenta objeciones de novedad de acuerdo con el numeral 6.1 del presente oficio. Debe mencionarse que como está reclamada la materia en las reivindicaciones no es posible diferenciar la invención de la solicitud del estado de la técnica y específicamente, de lo divulgado en el documento D2. La reivindicación 1 ahora reclama “Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región truncada de vástago 2”, pero no menciona la posición de la región truncada indicada por el solicitante en sus argumentos, si son nucleótidos específicos y cuál es el tamaño del truncamiento. Adicionalmente, no se indica en la reivindicación independiente cuál es el tamaño del truncamiento porque no podría ser un truncamiento total de la región como se indica en el capítulo descriptivo, por tanto, debe indicarse cuál es el tamaño del truncamiento y cuáles son los nucleótidos truncados o cuáles no deberían truncarse en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Así las cosas, como no se describen todas las características técnicas esenciales del sgRNA reclamado, D2 ya divulga un ARN de guía única dúplex de *Neisseria meningitidis* que comprende una región de truncamiento, la cual a su vez comprende una región antirepetición truncada donde está truncada la región de vástago 2 (Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Figs. 7A y 7B). De esta forma, la reivindicación 1 no es nueva a la luz de las enseñanzas de D2. Además D2 divulga que 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). Además, como se evidencia en la Fig. 7A de D2, las variantes “int1” e “int3” se encuentran en la región correspondiente a la repetición: región anti-repetición (comparar Fig. 7A de D2 con la Fig. 1 de la solicitud), por lo cual en este documento ya se divulgaban truncamientos de diferentes tamaños, lo que permite evidenciar que las reivindicaciones 2 a 5 también carecen de novedad.

Argumentos frente a las objeciones por nivel inventivo

El solicitante afirma que “i) El Despacho señala que la Reivindicación 9 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y el documento “Optimizing sgARN structure to improve CRISPR-Cas9 knockout efficiency” (D3). El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 9, porque 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. 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 sgARN comprende 20 nucleótidos” (...)

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

(...) “ii) Por su parte, el Despacho también considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 16 y afirma que la diferencia entre la Reivindicación 16 y 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” (...)

(...) “El Despacho agrega que la Reivindicación dependiente 18 tampoco 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” (...)

(...) “b- i) En primer lugar, es importante insistir en el Capítulo Reivindicatorio Modificado Adjunto, en particular sobre las modificaciones hechas en la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 7), la cual ahora reclama un vector vírico adenoasociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago 2 truncada; así como las consecuentes modificaciones que sufrieron sus reivindicaciones dependientes, en especial las nuevas Reivindicaciones 8 y 13 (antiguas Reivindicaciones 9 y 16), objetadas por el Despacho. Teniendo esto presente y respecto a la supuesta falta de nivel inventivo de las antiguas Reivindicaciones 9 y 16 (nuevas Reivindicaciones 8 y 13), me permito respetuosamente recordar al Despacho que las reivindicaciones dependientes incorporan inherentemente todas las características esenciales de la reivindicación independiente de la cual dependen y solamente limitan su alcance mediante la definición de características adicionales. Como se demostró anteriormente, dicha Reivindicación independiente 6 es novedosa y, como tal, representa un objeto patentable. En consecuencia, en ausencia de una objeción de nivel inventivo sobre la Reivindicación 6, las Reivindicaciones dependientes 8 y 13 también resultan inventivas por sobre el arte previo citado. Por lo anterior, se considera completamente superada esta objeción” (...)

(...) “ii) En conclusión, a la luz de las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio, las características esenciales y efectos técnicos asociados a la materia reclamada en la presente invención, específicamente, un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una repetición truncada: región anti-repetición y una región de vástago truncada, no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por los documentos citados por el Despacho. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido” (...)

(...) “Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 del 17 de febrero de 2023 presenta objeciones por nivel inventivo de acuerdo con el numeral 6.2 del presente oficio. De esta forma, la reivindicación 6 reclama “Un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una repetición truncada: región

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

anti-repetición y una región de vástago 2 truncada”, la cual no menciona todas las características esenciales del ácido ribonucleico de guía única que es codificado por el vector, las cuales deberían estar contempladas en la reivindicación independiente y que se mencionaron previamente cuando se mencionó cuáles deberían ser las características de dicha secuencia.

Así las cosas, D1 se sigue considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6, 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 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]). 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)). De tal forma que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y el plásmido divulgado en D1, consiste en que el vástago 2 de la secuencia de sgRNA está truncado. Pero, esta diferencia no permite evidenciar 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 o inserciones en la secuencia blanco (Fig. 55, Párr. [0154]) y donde ese blanco podía ser el gen *pcsk9* (Párrs. [0018] y [0407]).

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgRNA 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 truncar el vástago nexa (int2) se observaron defectos de escisión y al truncar el vástago superior no se detectó ningún efecto (Pág. 10, Fig. 7B). Además, D2 divulga que 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). Por tanto, a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgRNA como lo sugiere D2 en el plásmido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia y que carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al plásmido de la reivindicación 6, por lo cual se considera que carecen de 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

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007046		1°		2°	X	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 13					
Palabras clave utilizadas				CRISPR CAS9 platform, <i>Neisseria meningitidis</i> , anti-repeat region, ribonucleic acid, single leader, sgRNA two stem, stem loop, crRNA, tracrRNA truncated repeat, deletion, PCSK9 gene, ROSA26 gene, adeno-associated virus plasmid, PAMs, Type II-C CRISPR-Cas system, , 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 (?)		
ISA	US20160177278A1	23/06/2016	6 a 13	Reivs. 8, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187], Fig. 52A.			Y		
	Zhang, Y., <i>et al.</i>	15/10/2015	1 a 5	Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7			X		
			6 a 13				Y		
		Amrani, N., <i>et al.</i>	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		
	US2014315985 AA	23/10/2014	-	-			A		
	US2016340660 AA	24/11/2016	-	-			A		

Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

	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
	US2016340660AA	24/11/2016	-	-	A
	WO16205759A1	22/12/2016	-	-	A
	US2017145425AA	25/05/2017	-	-	A
	GB201701180A0	08/03/2017	-	-	A
	AU2015101792 AD	28/01/2016	-	-	A
	US2015165054AA	18/06/2015	-	-	A
	WO17004279A	23/02/2017	-	-	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	-	-	A
	Murovec, J., <i>et al.</i>	08/2017	-	-	A
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
GOOGLE PATENTS/ PATBASE	Chadwick, A. C., & Musunuru, K.	07/2017	-	-	A
	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



Oficio N° 6152 de 13 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

	WO2017044419A1	16/03/2017	-	-	A
	WO2017160689A1	21/09/2017	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Amrani, N., <i>et al.</i> (2018). NmeCas9 is an intrinsically high-fidelity genome-editing platform. <i>Genome biology</i> , 19(1), 214.				
	Zhang, Y., <i>et al.</i> (2015). DNase H Activity of Neisseria meningitidis Cas9. <i>Molecular cell</i> , 60(2), 242–255.				
	Lee, C. M., <i>et al</i> (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., <i>et al.</i> (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., <i>et al.</i> (2015). Optimizing sgRNA structure to improve CRISPR-Cas9 knockout efficiency. <i>Genome biology</i> , 16, 280.				
	Ding, Q., <i>et al.</i> (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., <i>et al.</i> (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., <i>et al.</i> (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., <i>et al.</i> (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.				
	Murovec, J., <i>et al.</i> (2017). New variants of CRISPR RNA-guided genome editing enzymes. <i>Plant biotechnology journal</i> , 15(8), 917–926.				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (11/03/2023)					

