

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

Señores
CRISPR THERAPEUTICS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CÉLULAS DONANTES UNIVERSALES”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2019/057555
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de septiembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/728,529 7 de septiembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de metodologías que permitan generar células donantes universales que puedan evadir la respuesta inmunitaria, así como la necesidad de generar células que puedan sobrevivir después del injerto.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método de generación de una célula donante universal, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante: (i) la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más de entre antígenos leucocitarios humanos MHC-I o MHCII, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; y (ii) la introducción en el genoma de la célula de una inserción de al menos un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en un sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio de (i), generando así la célula donante universal.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2021/0004223 el 6 de abril de 2021.

3. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)”

Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 31 y 32 no se consideran como una invención, toda vez que, hacen referencia a una pluralidad de células donantes universales generadas mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, las cuales en ausencia de características técnicas que permitan su diferenciación con células donantes naturales tales como una célula madre pluripotente (PSC) o una célula madre embrionaria (ESC), abarcarían material tal cual como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado. Por consiguiente, la materia reclamada no es una invención de acuerdo con el artículo citado.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”.

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 30 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método de generación de una célula donante universal, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante: (i) la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más de entre antígenos leucocitarios humanos MHC-I o MHCII, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; y (ii) la introducción en el genoma de la célula de una inserción de al menos un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en un sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio de (i), generando así la célula donante universal. En este caso, al no indicar en el preámbulo de las reivindicaciones independientes que dichas metodologías se realizan de manera *in vitro*, la modificación genética en una célula se podría realizar *in vivo* directamente en un sujeto humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad genéticamente hereditaria, lo cual equivale a un método de tratamiento, que está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 34 a 40 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método que comprende administrar a un sujeto la pluralidad de células donantes universales de la reivindicación 31 o 32; un método para tratar a un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: (i) obtener o haber obtenido la pluralidad de células donantes universales de la reivindicación 31 o 32 después de la diferenciación en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas; y (ii) administrar al sujeto las células progenitoras de linaje restringido o las células somáticas completamente diferenciadas; un método de obtención de células para su administración a un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: (i) obtener o haber obtenido las células donantes universales de la reivindicación 31 o 32; y (ii) mantener las células donantes universales durante un tiempo y en condiciones suficientes para que las células se diferencien en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas, en donde las células progenitoras de linaje restringido son células progenitoras endodérmicas pancreáticas, células progenitoras endocrinas pancreáticas, células progenitoras mesenquimatosas, células progenitoras musculares, blastocitos o células progenitoras neuronales, en donde las células somáticas completamente

Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

diferenciadas son células secretoras endocrinas tales como células beta pancreáticas, células epiteliales, células endodérmicas, macrófagos, hepatocitos, adipocitos, células renales, células sanguíneas o células del sistema inmunitario, en donde el sujeto es un ser humano que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, en donde la enfermedad es una enfermedad genéticamente hereditaria.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "MÉTODO PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA DONANTE UNIVERSAL".

5.2. 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 33 no es clara porque no define una composición de células en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando sus componentes activos en las cantidades y proporciones específicas propios de dicha composición. En este sentido, no se indican los siguientes componentes: (i) el gen específico que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I o MHCII, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; (ii) la delección específica dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I o MHCII, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; (iii) la secuencia de nucleótidos particular (Con su respectivo SEQ ID No.) que codifica un factor tolerogénico; (iv) el sitio específico en el genoma de la célula donde se inserta el polinucleótido que codifica factor tolerogénico; y (v) la modificación genética específica que aumenta o disminuye la expresión de al menos un factor de supervivencia en relación con una célula no modificada, por ejemplo, un sistema de endonucleasa guiado por ARN, tal como un sistema CRISPR que comprende una nucleasa CRISPR y un ARN guía. Se le recuerda al solicitante que, las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales del producto reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que las reivindicaciones independientes incluyan todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

- La reivindicación 33 no presenta sustento en la descripción porque define una composición de células en términos de que estas comprenden *“(i) al menos una delección dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-1 y MHC-II, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; y (ii) al menos una inserción de un polinucleótido que codifica al menos un factor tolerogénico en un sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio de una delección genética de (i)”*, definición que abarca un sinnúmero de composiciones celulares que comprenden “cualquier” célula que comprende “cualquier” delección en “cualquier” gen que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos, además, de incluir “cualquier” inserción de “cualquier” polinucleótido que codifica “cualquier” factor tolerogénico en “cualquier” sitio contenido dentro de la delección genética del gen que codifica para uno o más antígenos leucocitarios humanos, lo cual no ha sido contemplado ni explorado por el solicitante e impide establecer el propósito y el alcance de la materia que se desea proteger. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las composiciones celulares generadas en la presente solicitud teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 33 no es clara porque las expresiones *“al menos”, “dentro o cerca de al menos”, “uno o más” y “parcialmente con”* son imprecisas y no limitan su alcance. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.

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

5.3. 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 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:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que la descripción no presenta un desarrollo concreto y explícito, con pruebas técnicas, de una composición de células que comprenden “cualquier” célula caracterizada por “cualquier” delección en “cualquier” gen que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos, además, de introducir en el genoma de la célula “cualquier” inserción de “cualquier” polinucleótido que codifica “cualquier” factor tolerogénico en “cualquier” sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio dentro o cerca de “cualquier” gen que codifica uno o más de entre antígenos leucocitarios humanos. En este punto, se le aclara al solicitante que la descripción demuestra inequívocamente metodologías *in vitro* que permiten la generación de células madre pluripotentes humanas (hPSC) con desactivación del gen *B2M* e inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico tal como PD-L1 y HLA-E. En particular, la delección y/o inserción del paso (i) del método de generación de una célula donante universal, está dentro o cerca de un locus del gen *B2M*, y la inserción del paso (ii) es un polinucleótido que codifica PD-L1. En algunas realizaciones, la modificación genética de la célula comprende administrar al menos un sistema de endonucleasa guiado por ARN tal como CRISPR que comprende

Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

una nucleasa CRISPR y un ARN guía. El ARN guía usado para (i) y (ii) comprende una secuencia de nucleótidos que comprende al menos una de las SEQ ID NO: 1-3 o SEQ ID NO: 35-44. Además, el polinucleótido que codifica PD-L1 se inserta en el locus del gen B2M dentro de 50 pares de bases del sitio en (i). En algunas realizaciones, el polinucleótido que codifica PD-L1 está flanqueado por una secuencia de SEQ ID NO: 13 y una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 19. También, el polinucleótido que codifica PD-L1 está unido operativamente a un promotor exógeno tal como CAG (Ejemplos 1 a 5).

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de septiembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016183041	"Universal donor stem cells and related methods"	17 de noviembre de 2016

D1¹ divulga células madre donantes universales y métodos relacionados para su uso y producción. Dichas células son útiles para superar el rechazo inmunológico en terapias de trasplante basadas en células. En determinadas realizaciones, las células madre donantes universales no expresan uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II (Resumen).

7. 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.

7.1. 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 33 (NC2021/0004223 del 6 de abril de 2021) se refiere a: *"Una composición de células que comprenden: (i) al menos una delección dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-1 y MHC-II, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; y (ii) al menos una inserción de un polinucleótido que codifica al menos un factor tolerogénico en un sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio de una delección genética de (i)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Composición de células que comprenden:	Composición de células madre que comprenden (Página 87, Reivs. 1 y 2 – Página 88, Reivs. 10 a 16).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016183041A2/en?q=WO2016183041>
Página 5 de 9

Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

(i) al menos una delección dentro o cerca de al menos un gen que codifica uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II, o un componente o un regulador de la transcripción de un complejo de MHC-I o MHC-II; y	la expresión modulada de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II en relación con una célula madre de tipo silvestre, en donde la célula madre tiene uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II eliminado de al menos un alelo de la célula (Página 87, Reivs. 1 y 2). El regulador transcripcional de MHC-I o MHC-II comprende B2M (Página 88, Reiv. 10).
(ii) al menos una inserción de un polinucleótido que codifica al menos un factor tolerogénico en un sitio que se solapa parcialmente con, se solapa completamente con o está contenido dentro del sitio de una delección genética de (i).	La célula madre comprende además la expresión modulada de uno o más factores tolerogénicos en relación con una célula madre de tipo silvestre, en donde los factores tolerogénicos se seleccionan del grupo que consiste en HLA-C, HLA-E, HLA-G, PD-L1, CTLA-4-Ig, CD47, inhibidor de C1 e IL- 35. Los factores tolerogénicos se insertan en un locus de puerto seguro de al menos un alelo de la célula. (Página 88, Reivs. 13 a 16).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 33 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona métodos para modular la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II mediante una célula madre, que comprenden eliminar uno o más genes que codifican uno o más reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II de al menos un alelo de la célula para modular así la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II. En ciertos aspectos, modular la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II comprende reducir, inhibir y/o interferir con la expresión de dichos antígenos. En determinadas realizaciones, modular la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II comprende eliminar uno o más genes que codifican dichos antígenos. Por ejemplo, las metodologías comprenden eliminar uno o más genes que codifican uno o más de los reguladores transcripcionales de MHC-I o MHC-II seleccionados del grupo que consiste en LRC5, CIITA, B2M y combinaciones de estos. Adicionalmente, los métodos descritos anteriormente comprenden modular la expresión de uno o más factores tolerogénicos por parte de la célula madre. La modulación de la expresión de estos factores puede comprender aumentar la expresión de los factores tolerogénicos. Estos pueden insertarse en un locus de puerto seguro (por ejemplo, el locus AAVS1) de al menos un alelo de la célula. En determinadas realizaciones, dichos factores tolerogénicos inhiben el rechazo inmunológico y se seleccionan del grupo que consiste en HLA-C, HLA-E, HLA-G, PD-L1, CTLA-4-Ig, CD47, inhibidor de CI e IL-35 (Página 3, líneas 9 a 32 - Página 87, Reivs. 1 y 2 - Página 88, Reivs. 10 a 16).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016183041	33	Novedad

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° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

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° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004223		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2019/057555		7 de septiembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 07/09/2018				Prioridad X			Presentación		
Solicitante CRISPR THERAPEUTICS AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	31 y 32	Art. 20	1 a 30, 34 a 40	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				33					
Palabras clave utilizadas				Genetically modified cells, universal donor cells, gene that encodes one or more MHC-I or MHC-II human leukocyte antigens, deletion and/or insertion within or near gene B2M, insertion of a polynucleotide encoding tolerogenic factor is PD- LI, HLA-E, HLA-G, CTLA-4, or CD47.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 14/74, C12N 5/0735, C12N 5/074					
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⁾		
SIPI	NC2021/0003285	12/03/2021	-	-			A		
	NC2020/0005116	24/04/2020	-	-			A		
	NC2020/0002989	13/03/2020	-	-			A		
	NC2018/0011554	26/10/2018	-	-			A		
ISA/EPO	WO2016183041	17/11/2016	33	(Página 3, líneas 9 a 32 - Página 87, Reivs. 1 y 2 - Página 88, Reivs. 10 a 16).			X		
	WO2017079673	11/05/2017	-	-			A		
	WO2018035387	22/02/2018	-	-			A		
	WO2018132783	19/07/2018	-	-			A		
Patbase	US2006222633	05/10/2006	-	-			A		
	US7432104	07/10/2008	-	-			A		
	US2009170198	02/07/2009	-	-			A		
	US2009269845	29/10/2009	-	-			A		
	US2017173080	22/06/2017	-	-			A		
	US2016165861	16/06/2016	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		N/A							
⁽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.									
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la									



Oficio N° 16722 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004223

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.	“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: (03/10/2023)	

