

P- 2021/4968

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0004223**

Solicitud de patente a nombre de **CRISPR THERAPEUTICS AG.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad CRISPR THERAPEUTICS AG, domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16722** notificado electrónicamente el 13 de octubre de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

El examinador afirma que el título de la invención "CÉLULAS DONANTES UNIVERSALES" no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en las reivindicaciones.

Para superar la objeción, el título se modifica de acuerdo con la sugerencia del examinador, de modo que ahora se lee: "MÉTODO PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA DONANTE UNIVERSAL".

2. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de dieciocho (18) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 6 de abril de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:

- 1.1.1 Reemplazar la referencia a “una célula donante universal” por “una célula genéticamente modificada”. Dicha sustitución se sustenta en los párrafos [0002] y [00012] de la descripción.
- 1.1.2 Aclarar que el factor tolerogénico corresponde al ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y el polinucleótido que lo codifica comprende la SEQ ID NO: 17. Dicha modificación se sustenta en la tabla 12 de la descripción.
- 1.1.3 Establecer las características de la modificación génica introducida, mencionando que se da por la administración de un sistema de endonucleasa guiada por ARN que es un sistema CRISPR con sus respectivas SEQ ID NO. Dicha modificación se sustenta los párrafos [00013] y [0006], así como en el ejemplo 1 de la descripción.
- 1.2 Se eliminaron las reivindicaciones 2, 4, 5, 8 a 13, 18 a 23 y 34 a 40. Y se ajustó la numeración de las reivindicaciones remanentes.
- 1.3 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 3, 28, 31 y 32 (nuevas reivindicaciones 2, 13, 16 y 17 respectivamente) con el fin de reemplazar la referencia a “una célula donante universal” por “una célula genéticamente modificada”. Dicha sustitución concuerda con la modificación realizada a la reivindicación independiente 1.
- 1.4 Se modificó la antigua reivindicación 6 (nueva reivindicación 3) con el fin de especificar que el factor tolerogénico corresponde a PD-L1. Dicha aclaración concuerda con la modificación realizada en la nueva reivindicación 1.
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 31 (nueva reivindicación 16) con el fin de incluir la aclaración de que la pluralidad de células genéticamente modificadas comprende una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M) y una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico PD-L1. Dicha modificación se sustenta en el párrafo [00017].
- 1.6 Se modificó la antigua reivindicación 33 (nueva reivindicación 18) con el fin de:

- 1.6.1 Eliminar el término “al menos”.
- 1.6.2 Incluir la aclaración de que la pluralidad de células genéticamente modificadas comprende una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M) y una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico PD-L1. Dicha modificación se sustenta en los párrafos [00017] y [000200] de la descripción.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

4. No es una invención

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 31 y 32 no serían consideradas una invención de acuerdo con lo establecido en el Art. 15 literal (b) de la Decisión 486, dado que reclaman una pluralidad de células donantes universales generadas por el método de la reivindicación 1 a 30, las cuales no se encuentran reclamadas con características técnicas que permitan diferenciarlas de células donantes naturales tales como una célula madre pluripotente (PSC) o una célula madre embrionaria (ESC). De ahí que concluye que la materia reclamada en estas reivindicaciones no presenta ninguna modificación que lo diferencie de la materia encontrada en la naturaleza.

Únicamente con el propósito de favorecer el trámite de la solicitud, la antigua reivindicación 31 (nueva reivindicación 16) ha sido modificada para reclamar la materia

en línea con el contenido de la nueva reivindicación 1, de la que depende. Puntualmente, de acuerdo con la modificación, la nueva reivindicación 16 hace referencia a "*Una pluralidad de células modificadas genéticamente*". Además, la reivindicación 16 se ha modificado para definir puntualmente las características de la modificación genética, es decir, para indicar que las células comprenden una delección en el gen B2M y la inserción de polinucleótidos que codifican PD-L1 en el locus del gen B2M. Similarmente, la antigua reivindicación 32 (nueva reivindicación 17), ha sido modificada para que concuerde con el contenido de la nueva reivindicación 16 de la cual depende.

Dada la drástica limitación a ambas reivindicaciones, es posible afirmar que el contenido de las reivindicaciones 16 y 17 permite su diferenciación con las células donantes obtenidas de manera natural. De ese modo, las presentes reivindicaciones pueden considerarse una invención y, por ende, se ha superado la objeción al respecto.

5. Materia no patentable

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 1 a 30 no serían patentables porque hacen referencia a métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486. Puntualmente, el examinador enfatiza que, al no indicar en el preámbulo de las reivindicaciones independientes que el método es *in vitro*, no existe restricción que muestre que la modificación génica también pueda realizarse *in vivo* en algún sujeto con una enfermedad genética hereditaria y a su vez referirse a métodos de tratamiento. De manera similar, el examinador también objetó las reivindicaciones 34 a 40, debido a que reclaman un método que comprende administrar a un sujeto la pluralidad de células donantes universales, de manera que se relaciona con métodos de tratamiento.

Con el fin de contribuir con la continuidad del proceso, el solicitante decidió modificar la reivindicación independiente 1, de la que dependen las antiguas reivindicaciones 2 a 30 (nuevas reivindicaciones 2 a 17) de manera que ahora establece que "*en la que el método se realiza in vitro*". Dicha aclaración permite diferenciar el método reclamado de la producción natural de células madre y también de los métodos de tratamiento.

Por otra parte, con el fin de facilitar el trámite, las reivindicaciones 34 a 40 se han eliminado, lo que hace que las objeciones en relación con estas puedan darse por superados.

A la vista de las modificaciones introducidas en el capítulo reivindicatorio, amablemente se solicita el retiro de las objeciones.

6. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 4.1** El examinador alega que la reivindicación 33 carece de claridad debido a que no define la composición de células en término de sus características técnicas esenciales, es decir, incluyendo las cantidades y proporciones específicas de cada uno de sus componentes. Por ende, el examinador sugiere que deben incluirse dichas características de manera que la reivindicación sea autosuficiente.

Al respecto, se desea resaltar que el solicitante amablemente ha decidido seguir la sugerencia del examinador. De ese modo la antigua reivindicación 33 (nueva reivindicación 18) ahora recita delecciones e inserciones específicas (por ejemplo, delección en el locus del gen B2M e inserción de un polinucleótido que codifica PD-L1 en el locus del gen B2M), así como la SEQ ID NO del polinucleótido que codifica PD-L1 y las secuencias de los brazos de homología que definen el sitio de inserción (por ejemplo, a través de procesos como la reparación dirigida por homología). En ese sentido la reivindicación ahora incluye características técnicas esenciales que permiten delimitar adecuadamente la materia que se busca reclamar y por ende es posible considerar superada la presente objeción.

- 4.2** Adicionalmente, el examinador también objeta la reivindicación 33 debido a que, al no incluir las características técnicas esenciales, reclama la composición de manera muy general y, por ende, carece de soporte en la descripción. De ahí que el examinador sugiere restringir la caracterización de manera que la materia reclamada sea una razonable generalización del contenido de la descripción.

Al respecto, el solicitante considera importante resaltar que las células modificadas genéticamente citadas en la reivindicación están plenamente respaldadas por la descripción, en particular debido a la restricción realizada con las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio. En ese sentido, la antigua

reivindicación 33 (nueva reivindicación 18) tiene sustento, por ejemplo, en el Ejemplo 4 y en la composición descrita en el párrafo [000200] de la descripción.

4.3 Por último, el examinador objeta la reivindicación 33 debido a que utiliza términos como “al menos”, “dentro o cerca de al menos”, “uno o más” y “parcialmente con”, que, en opinión del examinador, no delimitan adecuadamente el alcance de la materia a reclamar.

En este sentido, es importante resaltar que, dadas las modificaciones realizadas, los términos objetados han sido eliminado del contenido de la reivindicación.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

7. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, el examinador señala que debido a que el capítulo reivindicatorio reclama una composición sin incluir características que especifiquen a que célula, gen y modificación puntual se refiere. Por ende, al ser reclamado de manera general carece de sustento en la materia divulgada en la descripción.

Al respecto, me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a un método de generación de células genéticamente modificadas, que incluye una descripción detallada en cada uno de los pasos de edición junto con los sistemas de edición CRISPR. Adicional a esto, se incluyeron las características estructurales relacionadas con el método de la invención, como, por ejemplo, se especificó que el factor tolerogénico corresponde a PD-L1 y las secuencias asociadas al proceso (definidas de acuerdo con su respectivo SEQ ID NO). Dichas características puntuales permiten no solo realizar una adecuada caracterización del método, sino que son el resultado de la experimentación y evidencia mostradas en

el contenido de los párrafos [0002], [0006], [00012], [00013] y en los ejemplos (en particular ejemplo 1) de la descripción.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

8. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que la antigua reivindicación 33 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2016183041).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

Cabe señalar que el examinador considera que el documento D1 anticipa el objeto de la presente solicitud porque dicho documento divulga una composición de células madre que comprende la expresión modulada de uno o más antígenos leucocitarios humanos

MHC-I y MHC-II en relación con una célula madre de tipo silvestre y además comprende 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. Por último, el documento D1 menciona métodos para modular la expresión de uno o más antígenos leucocitarios humanos MHC-I y MHC-II.

Sin embargo, el solicitante considera que el documento D1 no revela todas y cada una de las características relacionadas a la presente invención. Puntualmente, D1 no revela la inserción de PD-L1 en el locus B2M. De hecho, D1 enseña la inserción de PD-L1 en un lugar de puerto seguro, como AAVS1, no en el lugar B2M. Por ejemplo, D1 revela celdas que:

"comprenden uno o más factores tolerogénicos insertados en un locus de puerto seguro (por ejemplo, el locus AAVS1) de al menos un alelo de la célula. En ciertas realizaciones, tales factores tolerogénicos inhiben el rechazo inmune. En ciertas realizaciones, 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." D1, pág. 4, líneas 24 a 28 (sin cursivas en el original).

Por ende, es posible notar que el documento D1 no divulga la composición actualmente citada en la reivindicación 18 y, por ende, no se refiere a métodos con todas las características nombradas en sus etapas para llegar a producirla.

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;

- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión 486;
- v) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciocho (18) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un método de generación de una célula genéticamente modificada, 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 del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M);
y

(ii) la introducción en el genoma de la célula de una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en el que el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende una secuencia de SEQ ID NO: 17,

en donde la modificación genética comprende administrar un sistema de endonucleasa guiada por ARN, en donde el sistema de endonucleasa guiada por ARN es un sistema CRISPR que comprende una nucleasa CRISPR y un ARN guía, en donde el ARN guía comprende una secuencia espaciadora que comprende una secuencia de ARN correspondiente a cualquiera de SEQ ID NOS: 1-3 o SEQ ID NOS: 35-44, en donde el sistema se dirige al sitio dentro del locus del gen B2M, y el polinucleótido que codifica el factor tolerogénico está flanqueado por (a) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13 que tiene homología de secuencia con una región ubicada a la izquierda del sitio en (i) y (b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19 que tiene una homología de secuencia con una región ubicada a la derecha del sitio en (i), en donde el locus del gen B2M se escinde en el sitio diana y el polinucleótido que codifica PD-L1 se inserta en el locus del gen B2M en un sitio dentro de 50 pares de bases de del sitio de (i), generando así la célula genéticamente modificada, en donde el método es realizado *in vitro*.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la célula genéticamente modificada tiene mayor evasión inmunitaria y/o mayor supervivencia celular en comparación con una célula no modificada.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el polinucleótido que codifica PD-L1 está unido operativamente a un promotor exógeno.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el promotor exógeno es un promotor constitutivo, inducible, temporal, específico del tejido o específico del tipo de célula, en donde, opcionalmente, el promotor exógeno es un promotor de CMV, EF1a, PGK, CAG o UBC.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la nucleasa CRISPR es Cas9, Cpf1, un homólogo de las mismas, una versión modificada de las mismas, una versión con optimización de codones de las mismas o cualquier combinación de las mismas.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la nucleasa CRISPR es una Cas9 de *S. pyogenes*.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la nucleasa CRISPR comprende una señal de localización nuclear N-terminal (NLS) y/o una NLS C-terminal.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la nucleasa CRISPR y el ARN guía están presentes en una proporción en peso de 1:1.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la célula es una célula de mamífero, opcionalmente, en donde la célula es una célula humana.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la célula es una célula madre.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la célula es una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre embrionaria (ESC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre y progenitora hematopoyética (HSPC).
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la célula es una célula diferenciada o una célula somática.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la célula genéticamente modificada es capaz de diferenciarse en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas.
14. El método de la reivindicación 13, 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.
15. El método de la reivindicación 13, en donde las células somáticas completamente 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.

16. Una pluralidad de células genéticamente modificadas generadas mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde al menos una porción de la pluralidad de células genéticamente modificadas comprende;

(i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y

(ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), y en donde el polinucleótido que codifica PD -L1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 17.

17. La pluralidad de células genéticamente modificadas de la reivindicación 16, mantenidas durante un tiempo y en condiciones suficientes para que las células se sometan a diferenciación.

18. Una composición que comprende células que comprenden:

(i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y

(ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica a un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases del sitio de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en donde el polinucleótido que codifica el factor tolerogénico está flanqueado por (a) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13 que tiene homología de secuencia con una región ubicada a la izquierda del sitio en (i) y (b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19 que tiene una homología de secuencia con una región ubicada a la derecha del sitio en (i), y en donde el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 17.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0004223
Recibo: 24-1906
Fecha: 15/01/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 919388
CUS: 397678145

Patente PCT
CÉLULAS DONANTES UNIVERSALES

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 215,000	\$ 215,000
TOTAL					\$ 215,000