

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

Señores
MODALIS THERAPEUTICS CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO PARA TRATAR DISTROFIA MUSCULAR POR DIRECCIONAMIENTO DEL GEN DMPK”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2020/021851

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de mayo de 2020.

PRIORIDADES: US 62/853,373 28 de mayo de 2019

US 63/025,417 15 de mayo de 2020

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 10 de diciembre de 2021 bajo el número NC2021/0016748, 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. Adicionalmente, se acepta las modificaciones a la lista de secuencias del escrito radicado bajo número NC2022/0006930 el 25 de mayo de 2022, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de nuevos métodos terapéuticos para la distrofia muscular (particularmente DM1) y de agentes novedosos para tratar la distrofia muscular.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polinucleótido caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases: (a) una secuencia de bases que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y (b) una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0016748 presentado el 21 de diciembre de 2021.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

4.1. Título

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

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA PARA UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN DE CAS9 DESACTIVADA Y UN REPRESOR TRANSCRIPCIONAL, Y UN ARN GUÍA DIRIGIDO A DMPK HUMANO, Y VECTOR QUE LO COMPRENDE".

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,

Las reivindicaciones 1 a 3 no son claras y carecen de sustento porque mencionan "Un polinucleótido caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases: (a) una secuencia de bases que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y (b) una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano" pero no se evidencia RNA guías de 18 a 24 nucleótidos, ya que los tamaños son de 19 a 21 nucleótidos de acuerdo con el capítulo descriptivo, por tanto, secuencias de 18 a 24 nucleótidos de longitud dirigidas a una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 darían lugar a RNA guías que no son explorados por el solicitante. Adicionalmente, no son claras porque mencionan "Un polinucleótido caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases" pero no es clara la expresión "una secuencia de bases" por tanto, se sugiere cambiar por "Un polinucleótido caracterizado porque comprende: (a) una secuencia que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional y (b) una secuencia de 19 a 21 nucleótidos de longitud que codifica un ARN guía (...)". Además, no son claras porque mencionan "una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional" pero no menciona cuál es la proteína de fusión, la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasa y el represor transcripcional. Se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales, funcionales y estructurales del polinucleótido reclamado incluyendo las SEQ ID NO: de la proteína de fusión de proteína efectora de CRISPR deficiente de nucleasas y del receptor transcripcional, de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

Las reivindicaciones 1 a 3 no son claras porque mencionan *“una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano”* pero no es claro si dichas secuencias corresponden a las secuencias del ARN guía o si son las secuencias blancas a las cuales va dirigido los ARN guías. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes. Así las cosas, no se evidencia en el capítulo descriptivo los ARN guías dirigidos a las SEQ ID NO: 127 a 137, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes. Así mismo, tampoco es clara la expresión *“en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano”* pero no es claro a que hace referencia la expresión *“en la región reguladora”*, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 5 no es clara y carece de sustento porque menciona *“caracterizado porque comprende al menos dos secuencias de bases que codifican los ARN guía”* pero un polinucleótido que comprende al menos dos secuencias de bases que codifican los ARN guía puesto que la expresión *“al menos dos”* daría lugar a una diversidad de polinucleótidos que no han sido explorados por el solicitante. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes, eliminar la expresión *“al menos dos”* y reclamar únicamente los polinucleótidos que encuentran sustento en la descripción. Adicionalmente, no es clara porque menciona *“en donde las al menos dos secuencias de bases son diferentes”* pero no es claro cuáles son las dos secuencias de nucleótidos son diferentes, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente el polinucleótido que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona *“caracterizado porque el represor transcripcional se selecciona del grupo KRAB, MeCP2, SIN3A, HDT1, MBD2B, NIPP1 y HP1A”* cuando debería ser *“caracterizado porque el represor transcripcional se selecciona del grupo consiste de KRAB, MeCP2, SIN3A, HDT1, MBD2B, NIPP1 y HP1A”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Las reivindicaciones 4, 17, 18, 24 y 26 no son claras y carecen de sustento porque mencionan *“en donde se delecionan, sustituyen, insertan y/o agregan 1 a 3 bases”* pero no es claro cuáles son las bases que se delecionan, sustituyen, insertan y/o agregan y no se evidencia en el capítulo descriptivo que dichas secuencias tengan las modificaciones mencionadas. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente las secuencias de ARN guía que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 23 no es clara porque menciona *“Una ribonucleoproteína que comprende lo siguiente: (c) una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional”* pero no menciona las características técnicas esenciales de la proteína de fusión de la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y el represor transcripcional. Se sugiere mencionar las características técnicas esenciales y SEQ ID NO: de la proteína de fusión de la proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y el represor transcripcional de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 23 no es clara porque menciona que la ribonucleoproteína comprende los elementos de los numerales (c) y (d) pero no menciona las características de (a) y (b), por lo tanto, es posible este mal la numeración, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

El capítulo reivindicatorio no es claro, porque menciona *“la secuencia de bases”* cuando debería ser *“la secuencia de nucleótidos”*, se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no es clara y carece de suficiencia porque menciona “*un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano, o un polinucleótido que codifica el ARN guía*” pero no es claro si dichas secuencias corresponde a las SEQ ID NO: de los ARN guía o de las secuencias blanco, tampoco se evidencia que se desarrollen ARN guías menores a 19 y mayores a 22 nucleótidos, ni se evidencia ARN guías dirigidos a las secuencias blancos de las SEQ ID NO: 129 a 135. Así mismo, no puede extrapolarse los efectos a cualquier ARN guías, dado que, de acuerdo con la tabla 1 no todos tienen el mismo efecto.

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

4.4. Dibujos

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

Las figuras 5, 6 y 7 tienen ilegibles las concentraciones de los tratamientos del eje X. Adicionalmente, el eje X de la figura 3 es ilegible.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de mayo de 2019, 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	Pinto, B. S., <i>et al.</i> <i>Molecular cell.</i>	“Impeding Transcription of Expanded Microsatellite Repeats by Deactivated Cas9”	2 de noviembre de 2017
D2	Gilbert, L. A., <i>et al.</i> <i>Cell</i>	“Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation”	23 de octubre de 2014

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

D1¹ divulga un polinucleótido que codifica para una enzima CAS9 de CRISPR desactivada y para un ARN guía dirigido al gen DMPK, (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - dCas9-gRNA complexes reduce abundance of repeat-containing RNAs in a length-, PAM- and strand-dependent manner).

D2² divulga un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica una enzima dCas9 y un represor transcripcional tipo KRAB (Pág. 14, sección - Cell Line Construction).

6. Examen de Patentabilidad

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

6.1. 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 1 (Radicado NC2021/0016748 del 21 de diciembre de 2021) refiere a: *“Un polinucleótido caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases: (...)”*. 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 polinucleótido caracterizado porque comprende las siguientes secuencias de bases:	Un polinucleótido que comprende: (Págs. 11 y 12, sección - Cloning barcoded repeats and gRNA plasmids).	Un polinucleótido que comprende (Pág. 14, sección - Cell Line Construction).
(a) una secuencia de bases que codifica una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional,	Una secuencia que codifica para una enzima CAS9 desactivada (Págs. 11 y 12, sección - Cloning barcoded repeats and gRNA plasmids).	Una secuencia que codifica para una enzima CAS9 desactivada y un represor transcripcional (Pág. 14, sección - Cell Line Construction).
Y (b) una secuencia de bases que codifica un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.	Un ARN guía dirigido a DMPK humano que comprende repeticiones CUG expandidas (Págs. 11 y 12, sección - Cloning barcoded repeats and gRNA plasmids).	Un ARN guía dirigido a uno de 49 genes blancos (Pág. 13, sección - CRISPRi/a Libraries).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polinucleótido que codifica para una enzima CAS9 de CRISPR desactivada y para un ARN guía dirigido al gen DMPK, de tal forma que, la CAS9 desactivada (dCas9) impide la transcripción a través de microsatélites expandidos

¹Pinto, B. S., et al. (2017). Impeding Transcription of Expanded Microsatellite Repeats by Deactivated Cas9. *Molecular cell*, 68(3), 479–490.e5. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056323/>
²Gilbert, L. A., et al. (2014). Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation. *Cell*, 159(3), 647–661. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307932/>



Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

puesto que los ARN guías están dirigidos a repeticiones CTG/CAG que ocurren en la distrofia muscular, específicamente a las repeticiones localizadas en 0, 12, 240, 480 o 960 de >1.5 kilobases corriente debajo del inicio de la transcripción (TSS) en la región no traducida 3'(UTR DMPK3') (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - dCas9-gRNA complexes reduce abundance of repeat-containing RNAs in a length-, PAM-, and strand-dependent manner). Así, tras la administración sistémica del polinucleótido que codifica para dCas9/gARN a través de un vector de virus adenoasociado, el cual tenía como promotor U6 para el ARN y donde la CAS9 era de *Staphylococcus aureus* (la cual estaba desactivada por vía las mutaciones D10A y H557A), se podía impedir la transcripción de repeticiones CDT expandidas de manera dependiente de la longitud lo cual conduce a las reducciones en focos patológicos de ARN, rescate de la expresión de proteína de un canal de cloruro y disminución miotónica en mioblastos que expresaban DMPK humano nativo (Figs. 3 y S3; Págs. 7 y 8, sección - dCas9-mediated transcriptional inhibition reduces nuclear RNA foci and rescues splicing defects in human DM1 myoblast). Esto sugiere que la transcripción de ARN que comprende repeticiones de microsatélites es más sensible a la perturbación que la transcripción de otros ARN por lo cual dicha estrategia resultaría viable para la intervención terapéutica (Abstract). D1 también divulga que la expresión de dsCAS9 en el vector está bajo el promotor CMV, siendo el virus adenoasociado pAAV6 (Pág. 14, sección - Recombinant AAV production).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el polinucleótido divulgado en D1, consiste en la presencia de una secuencia que codifique para un represor transcripcional y que una secuencia que codifica un ARN guía está dirigida a una de las secuencias SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una secuencia que codifica un represor transcripcional y un ARN guía que está dirigido a la una de las secuencias SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 proporcione un polinucleótido con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un polinucleótido que codifica una enzima CAS9 de CRISPR desactivada y un ARN guía dirigido a repeticiones CTG/CAG que ocurren en la distrofia muscular, específicamente a las repeticiones localizadas en 0, 12, 240, 480 o 960 de >1.5 kilobases corriente debajo del inicio de la transcripción (TSS) en la región no traducida 3'(UTR DMPK3'), donde la administración de dicho polinucleótido en un virus adenoasociado permite impedir la transcripción de repeticiones CDT expandidas de manera dependiente de la longitud y conduce a reducciones de los focos patológicos de ARN, rescate de la expresión de proteína de un canal de cloruro y disminución miotónica en mioblastos que expresaban DMPK humano nativo ya había sido previsto en dicho documento (Figs. 3 y S3; Abstract, Págs. 3 a 5, sección - dCas9-gRNA complexes reduce abundance of repeat-containing RNAs in a length-, PAM-, and strand-dependent manner; Págs. 7 y 8, sección - dCas9-mediated transcriptional inhibition reduces nuclear RNA foci and rescues splicing defects in human DM1 myoblast). Además, no está probado los efectos de cualquier polinucleótido que codifique un ARN guía dirigido cualquier secuencia del grupo que consiste de SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119.

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

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

Sin embargo, el incluir una secuencia que codifica un represor transcripcional en un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica una enzima Cas9 desactivada ya está divulgado en D2 que se refiere a un polinucleótido que comprende una secuencia que codifica una enzima dCas9 y un represor transcripcional tipo KRAB, además de una secuencia que codifica para un ARN guía dirigido al blanco particular en este caso los blancos eran regiones cercanas a inicio de la transcripción de 49 genes de interés, encontrando que el sistema desarrollado permite controlar los niveles de transcripción de dichos genes endógenos (Abstract, Págs. 3 y 4, sección - A High-Throughput Tiling Screen Defines Rules for CRISPRi Activity at Endogenous Genes; Págs. 13 y 14, secciones - Pág. 14, sección - Cell Line Construction y CRISPRi/a Libraries). Este sistema ya había sido desarrollado previamente teniendo en cuenta que el mismo puede reprimir la transcripción bloqueando directamente la actividad de la ARN polimerasa mediante dCas9 o mediante silenciamiento transcripcional mediado por un dominio efector (KRAB) (Págs. 3 y 4, sección - A High-Throughput Tiling Screen Defines Rules for CRISPRi Activity at Endogenous Genes).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una secuencia que codifica un represor transcripcional tipo KRAB en una secuencia que codifica para una enzima Cas9 desactivada como lo enseña D2 en el polinucleótido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga composiciones que comprenden el virus adenoasociado que comprende el polinucleótido que comprende la secuencia que codifica para la proteína dsCas9 y el ARN guía (Pág. 15, sección - Transduction of myoblasts and muscle fibers).

Además, está ampliamente divulgado en el arte previo el diseño y tamizaje de ARNs guías dirigidos al gen DMPK para la generación de tratamientos contra la distrofia³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 22 y 25 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polinucleótido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de 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 23 (Radicado NC2021/0016748 del 21 de diciembre de 2021) refiere a: *“Una ribonucleoproteína que comprende lo siguiente: (c) una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y (...)”*. 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
Una ribonucleoproteína que comprende lo siguiente:	Una ribonucleoproteína que comprende: (Págs. 11 y 12, sección - Cloning barcoded repeats and gRNA plasmids).	Un polinucleótido que comprende (Pág. 14, sección - Cell Line Construction).
(c) una proteína de fusión de una proteína efectora CRISPR deficiente en nucleasas y un represor transcripcional, y	Una proteína de CAS9 desactivada (Págs. 11 y 12, sección - Cloning barcoded repeats and gRNA plasmids).	Una secuencia que codifica para una enzima CAS9 desactivada y un represor transcripcional (Pág. 14, sección - Cell Line Construction).

3Wang, Y., et al. (2018). Therapeutic Genome Editing for Myotonic Dystrophy Type 1 Using CRISPR/Cas9. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 26(11), 2617–2630. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225032/>



Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

d) un ARN guía dirigido a una región continua de 18 a 24 nucleótidos de longitud en una región establecida en la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 en la región reguladora de la expresión del gen DMPK humano.	Un ARN guía dirigido a DMPK humano que comprende repeticiones CUG expandidas (Págs. 11 y 12, sección - Cloning barcoded repeats and gRNA plasmids).	Un ARN guía dirigido a uno de 49 genes blancos (Pág. 13, sección - CRISPRi/a Libraries).
---	---	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 23, ya que divulga una enzima CAS9 de CRISPR desactivada y un ARN guía dirigido al gen DMPK, de tal forma que, la CAS9 desactivada (dCas9) impide la transcripción a través de microsatélites expandidos puesto que los ARN guías están dirigidos a repeticiones CTG/CAG que ocurren en la distrofia muscular, específicamente a las repeticiones localizadas en 0, 12, 240, 480 o 960 de >1.5 kilobases corriente debajo del inicio de la transcripción (TSS) en la región no traducida 3´(UTR DMPK3´) (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - dCas9-gRNA complexes reduce abundance of repeat-containing RNAs in a length-, PAM-,and strand-dependent manner). Así, tras la administración sistémica del polinucleótido que codifica para dCas9/gARN a través de un vector de virus adenoasociado, el cual tenía como promotor U6 para el ARN y donde la CAS9 era de *Staphylococcus aureus* (la cual estaba desactivada por vía las mutaciones D10A y H557A), se podía impedir la transcripción de repeticiones CDT expandidas de manera dependiente de la longitud lo cual conduce a las reducciones en focos patológicos de ARN, rescate de la expresión de proteína de un canal de cloruro y disminución miotónica en mioblastos que expresaban DMPK humano nativo (Figs. 3 y S3; Págs. 7 y 8, sección - dCas9-mediated transcriptional inhibition reduces nuclear RNA foci and rescues splicing defects in human DM1 myoblast). Esto sugiere que la transcripción de ARN que comprende repeticiones de microsatélites es más sensible a la perturbación que la transcripción de otros ARN por lo cual dicha estrategia resultaría viable para la intervención terapéutica (Abstract). D1 también divulga que la expresión de dsCAS9 en el vector está bajo el promotor CMV, siendo el virus adenoasociado pAAV6 (Pág. 14, sección - Recombinant AAV production).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 23 y la ribonucleoproteína divulgada en D1, consiste en la presencia de un represor transcripcional y un ARN guía está dirigido a una de las secuencias la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un represor transcripcional y un ARN guía que está dirigido a la una de las secuencias la SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119 proporcione una ribonucleoproteína con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que ribonucleoproteína que comprende una enzima CAS9 de CRISPR desactivada y un ARN guía dirigido a repeticiones CTG/CAG que ocurren en la distrofia muscular, específicamente a las repeticiones localizadas en 0, 12, 240, 480 o 960 de >1.5 kilobases corriente debajo del inicio de la transcripción (TSS) en la región no traducida 3´(UTR DMPK3´), donde la administración del polinucleótido que codifica dicha ribonucleoproteína en un virus adenoasociado permite impedir la transcripción de repeticiones CDT expandidas de manera dependiente

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

de la longitud y conduce a reducciones de los focos patológicos de ARN, rescate de la expresión de proteína de un canal de cloruro y disminución miotónica en mioblastos que expresaban DMPK humano nativo ya había sido previsto en dicho documento (Abstract, Figs. 3 y S3; Págs. 3 a 5, sección - dCas9-gRNA complexes reduce abundance of repeat-containing RNAs in a length-, PAM-, and strand-dependent manner; Págs. 7 y 8, sección - dCas9-mediated transcriptional inhibition reduces nuclear RNA foci and rescues splicing defects in human DM1 myoblast). Además, no está probado los efectos de cualquier ribonucleoproteína que comprenda un ARN guía dirigido cualquier secuencia del grupo que consiste de SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119.

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

Sin embargo, el incluir un represor transcripcional en una ribonucleoproteína que comprende una enzima Cas9 desactivada ya está divulgado en D2 que se refiere a ribonucleoproteína que comprende una proteína de fusión que comprende una enzima dCas9 y un represor transcripcional tipo KRAB, además de un ARN guía dirigido al blanco particular en este caso .los blancos eran regiones cercanas al inicio de la transcripción de 49 genes de interés, encontrando el sistema desarrollado permite controlar los niveles de transcripción de dichos genes endógenos (Abstract, Págs. 3 y 4, sección - A High-Throughput Tiling Screen Defines Rules for CRISPRi Activity at Endogenous Genes; Págs. 13 y 14, secciones - Pág. 14, sección - Cell Line Construction y CRISPRi/a Libraries). Este sistema ya había sido desarrollado previamente teniendo en cuenta que el mismo puede reprimir la transcripción bloqueando directamente la actividad de la ARN polimerasa mediante dCas9 o mediante silenciamiento transcripcional mediado por un dominio efector (KRAB) (Págs. 3 y 4, sección - A High-Throughput Tiling Screen Defines Rules for CRISPRi Activity at Endogenous Genes).

Adicionalmente, está ampliamente divulgado en el arte previo el diseño y tamizaje de ARNs guías dirigidos al gen DMPK para la generación de tratamientos contra la distrofia⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un represor transcripcional tipo KRAB en una ribonucleoproteína que comprende una enzima Cas9 desactivada como lo enseña D2 en la ribonucleoproteína de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 23. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 24 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la ribonucleoproteína de la reivindicación 23, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Pinto, B. S., <i>et al.</i> <i>Molecular cell.</i>	1 a 26	Nivel inventivo

⁴Wang, Y., *et al.* (2018). Therapeutic Genome Editing for Myotonic Dystrophy Type 1 Using CRISPR/Cas9. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy*, 26(11), 2617–2630. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225032/>

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

D2	Gilbert, L. A., et al. Cell	1 a 26	Nivel inventivo
----	-----------------------------	--------	-----------------

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

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

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0014746		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2020/021851		27 de mayo de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
28/05/2019				X					
Solicitante									
MODALIS THERAPEUTICS CORPORATION									
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 26					
Palabras clave utilizadas				Polynucleotide, deactivated CAS9 enzyme, dsCAS9, dystrophia myotonica protein kinase, transcriptional repressor, KRAB, RNA guide, 18 nucleotides, 24 nucleotides, CRISPR CAS9, construct, DM ⁺ K gene, target, AAV construct, adenoassociate viral vector, genetic expression, Krüppel-associated box , SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 117, o SEQ ID NO: 119					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/113, A61K 31/7105, A61P 21/00					
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	1642767	19/02/2016	-	-			A		
	NC2018/0002557	09/03/2018	-	-			A		
	NC2018/0005928	08/06/2018	-	-			A		
	NC2018/0012082	08/11/2018	-	-			A		
	NC2021/0013692	14/10/2021	-	-			A		
THE LENS	US20060292572A1	26/12/2006	-	-			A		
	US20190211362A1	10/07/2019	-	-			A		
ISA/ EPO	Pinto, B. S., <i>et al.</i>	02/11/2017	1 a 26	Abstract, Figs. 3 y 3S; Págs. 3 a 5, sección - dCas9-gRNA complexes reduce abundance of repeat-containing RNAs in a length-, PAM, and strand-dependent manner, Págs. 7 y 8, sección - dCas9-mediated transcriptional inhibition reduces nuclear RNA foci and rescues splicing defects in human DM1 myoblast.			Y		
	WO2018081806A2	03/05/2018	-	-			A		
ISA/ EPO/ PUBMED	Gilbert, L. A., <i>et al.</i>	23/10/2014	1 a 26	Abstract, Págs. 3 y 4, sección - A High-Throughput Tiling Screen Defines Rules for CRISPRi Activity at Endogenous Genes; Págs. 13 y 14, secciones - Pág. 14, sección - Cell Line Construction y CRISPRi/a Libraries			Y		



Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

	WO2018081806A2	02/11/2017	-	-	A
	Domínguez, A. A., et al.	01/2017	-	-	A
PATBASE	WO18002812A1	04/01/2018	-	-	A
	WO18078131A1	03/05/2018	-	-	A
	US2018100144AA	12/04/2018	-	-	A
	US2017088819AA	30/03/2017	-	-	A
	US2016208243AA	21/07/2016	-	-	A
	EP3129393A1	15/02/2017	-	-	A
	US2017198308AA	13/07/2017	-	-	A
	WO18002812A1	04/01/2018	-	-	A
	WO19133714A1	04/07/2019	-	-	A
	US2017349905AA	07/12/2017	-	-	A
	US2018245057AA	30/08/2018	-	-	A
	WO18081806A3	31/05/2018	-	-	A
	CN108103090A	01/06/2018	-	-	A
	US2017087225AA	30/03/2017	-	-	A
	WO18039145A9	28/06/2018	-	-	A
	US2017355985AA	14/12/2017	-	-	A
	US2015259684AA	17/09/2015	-	-	A
	CN108103090A	01/06/2018	-	-	A
	WO17158153A1	21/09/2017	-	-	A
	WO17031370A1	23/02/2017	-	-	A
GOOGLE PATENTS	AU2016244244B2	13/12/2018	-	-	A
	US9574211B2	21/02/2017	-	-	A
	US9970001B2	15/05/2018	-	-	A
	WO2018081806A2	03/05/2018	-	-	A
	US20190255106A1	22/08/2019	-	-	A
	ES2730378T3	11/11/2019	-	-	A
	CN105142669B	03/07/2018	-	-	A
PUBMED	Kim, S. K., et al.	03/11/2017	-	-	A
	Raaijmakers, R. H. L., et al.	08/2019	-	-	A
GOOGLE	Long, L., et al.	05/2015	-	-	A
	Hawkins, J. S., et al.	2015	-	-	A
	Larson, M. H., et al.	11/2013	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Pinto, B. S., et al. (2017). Impeding Transcription of Expanded Microsatellite Repeats by Deactivated Cas9. <i>Molecular cell</i> , 68(3), 479–490.e5.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Gilbert, L. A., et al. (2014). Genome-Scale CRISPR-Mediated Control of Gene Repression and Activation. <i>Cell</i> , 159(3), 647–661.			
O		Wang, Y., et al. (2018). Therapeutic Genome Editing for Myotonic Dystrophy Type 1 Using CRISPR/Cas9. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 26(11), 2617–2630.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Rao, A. N., & Cooper, T. A. (2017). A Therapeutic Double Whammy: Transcriptional or Post-transcriptional Suppression of Microsatellite Repeat Toxicity by Cas9. <i>Molecular cell</i> , 68(3), 473–475.			
		Domínguez, A. A., et al. (2016). Beyond editing: repurposing CRISPR-Cas9 for precision genome regulation and interrogation. <i>Nature reviews. Molecular cell biology</i> , 17(1), 5–15			



Oficio N° 2056 de 5 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014746

	Kim, S. K., <i>et al.</i> (2017). CRISPR interference-guided multiplex repression of endogenous competing pathway genes for redirecting metabolic flux in <i>Escherichia coli</i>. <i>Microbial cell factories</i>, 16(1), 188. Long, L., <i>et al.</i> (2015). Regulation of transcriptionally active genes via the catalytically inactive Cas9 in <i>C. elegans</i> and <i>D. rerio</i>. <i>Cell research</i>, 25(5), 638–641. Hawkins, J. S., <i>et al.</i> (2015). Targeted Transcriptional Repression in Bacteria Using CRISPR Interference (CRISPRi). <i>Methods in molecular biology</i> (Clifton, N.J.), 1311, 349–362. Larson, M. H., <i>et al.</i> (2013). CRISPR interference (CRISPRi) for sequence-specific control of gene expression. <i>Nature protocols</i>, 8(11), 2180–2196. Raaijmakers, R. H. L., <i>et al.</i> (2019). CRISPR/Cas Applications in Myotonic Dystrophy: Expanding Opportunities. <i>International journal of molecular sciences</i>, 20(15), 3689.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (30/01/2024)	

