

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

Señores
PEKING UNIVERSITY,
EDIGENE THERAPEUTICS (BEIJING) INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO PARA EDITAR UN ARN OBJETIVO EN UNA CÉLULA HOSPEDERA, QUE COMPRENDE INTRODUCIR UN ARN DE RECLUTAMIENTO DE DESAMINASA (ARNd)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2019/110782

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de octubre de 2019.

PRIORIDADES: CN PCT/CN2018/110105 12 de octubre de 2018.
CN PCT/CN2019/082713 15 de abril de 2019.

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 16 de enero de 2024, bajo el número NC2024/0000345, 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 no acepta las modificaciones propuestas, por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente.

Lo anterior porque, las reivindicaciones independientes de proceso 1 y de producto 30 referente a *“Un método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera ex vivo, caracterizado porque comprende introducir un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd en la célula hospedera, en el que el ARNd comprende una secuencia de ARN complementaria que hibrida con el ARN objetivo, en donde la secuencia de ARN comprende un desajuste de citidina o adenosina directamente opuesto a la adenosina objetivo en el ARN objetivo, y en donde el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd (...)”* y *“Un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR), caracterizado que comprende (...) y en donde el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3’ de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, (...)”* no había sido divulgada en ningún aparte del capítulo descriptivo, ni en la correspondiente publicación internacional WO/2020/074001, toda vez que, el método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera incorporado en la descripción como fue originalmente presentada se refiere textualmente a que el desajuste de citidina o adenosina se localiza: **“(...) al menos a 20 nucleótidos, por ejemplo, al menos a 25, 30, 35 o más nucleótidos, lejos del extremo 3’ de la secuencia de ARN complementaria. En algunas modalidades, el desajuste de**

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

*citidina no se localiza en 20 (por ejemplo, 15, 10, 5 o menos) nucleótidos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria. En algunas modalidades, **el desajuste de citidina se localiza al menos 20 nucleótidos (por ejemplo, al menos 25, 30, 35 o más nucleótidos) lejos del extremo 3' (...)**" (Página 23, líneas 8 a 13); "En algunas modalidades, **el desajuste de citidina está al menos a 20 nucleótidos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria**" (Página 30, líneas 1 a 5); y "El método de la modalidad 3, en el que **el desajuste de citidina se localiza al menos a 20 nucleótidos del extremo 3' de la secuencia complementaria y al menos a 5 nucleótidos del extremo 5' de la secuencia complementaria en el ARNd**" (Página 45, líneas 10 a 12). En consecuencia, el proceso referido no había sido divulgado inicialmente y corresponde a una ampliación del objeto de la solicitud.*

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de generar metodologías que permitan la edición de ARN para la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones genéticas hereditarias, o enfermedades o afecciones asociadas con mutaciones genéticas adquiridas cambiando la estructura y/o función de los ARN y/o proteínas asociadas a la enfermedad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera, que comprende introducir un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd en la célula hospedera, en el que el ARNd comprende una secuencia de ARN complementaria que hibrida con el ARN objetivo, y en donde el ARNd es capaz de reclutar una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) para desaminar una adenosina objetivo en el ARN objetivo.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 20 de diciembre de 2022 bajo el número NC2022/0018441.

4. 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;(..."

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 34 no se considera como una invención, toda vez que, hace referencia a una célula hospedera (linfocito T) que tiene un ARN editado producido por el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, la cual en ausencia de características técnicas que permitan su diferenciación con un linfocito T natural, abarcaría 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.

5. Excepción de Patentabilidad

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

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 33 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera, que comprende introducir un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd en la célula hospedera, en el que el ARNd comprende una secuencia de ARN complementaria que hibrida con el ARN objetivo, y en donde el ARNd es capaz de reclutar una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) para desaminar una adenosina objetivo en el ARN objetivo. En este sentido, y como lo menciona el capítulo descriptivo (Páginas 35 y 36), dicha metodología se realiza de manera *ex vivo*, el cual es un término que, de acuerdo con el diccionario del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se define como: *"(...) un procedimiento médico mediante el cual se extirpa un órgano, células o tejidos de un cuerpo vivo para un tratamiento o procedimiento, y luego se devuelven al cuerpo vivo¹".* Es decir, que el método reclamado tiene como fin generar células hospederas modificadas que posteriormente podrían ser regresadas al cuerpo de un sujeto, lo que equivale a un método de tratamiento terapéutico considerado exceptuado de patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

De la solicitud de patente

6. De la solicitud de patente

6.1. 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2024/0000345 el 16 de enero de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "MÉTODO PARA EDITAR UN ARN OBJETIVO EN UNA CÉLULA HOSPEDERA, QUE COMPRENDE INTRODUCIR UN ARN DE RECLUTAMIENTO DE DESAMINASA (ARNd)".

6.2. 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:

¹Diccionario de cáncer del NCI, Instituto Nacional del Cáncer NIH, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Institutos Nacionales de la Salud, <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ex-vivo>

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

- La reivindicación 35 no es clara porque no define un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir indicando la secuencia polinucleótida (Con su respectivo SEQ ID No.) particular que lo caracteriza y mencionando el número particular de desajustes (por ejemplo, G-A, C-A, U-C, A-A, G-G, C-C, U-U) que comprende el ARNd formado por hibridación entre el ARNd y el ARN objetivo y, la posición exacta donde se localiza. Además, no se indica cual es el ARN objetivo particular (Con su respectiva secuencia polinucleótida SEQ ID No.) que se edita por parte del ARNd de la invención (por ejemplo, los genes KRAS, PPIB, β -Actina y GAPDH). Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del producto reclamado, con el objetivo de poder distinguirlo inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales estructurales completas que para el caso particular corresponden exclusivamente a la secuencia polinucleótida específica que caracteriza el ARNd de la presente invención.
- La reivindicación 35 no presenta sustento en la descripción porque define un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd), en términos de que este es “(...) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR), que comprende una secuencia de ARN complementaria que se hibrida con el ARN objetivo”, definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales de ARNd que comprenden cualquier secuencia de ARN complementaria que se hibrida con cualquier ARN objetivo, en donde dicho ARN complementario comprende un desajuste de citidina o adenosina en cualquier posición del ARNd, las cuales no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad de reclutar una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) para desaminar una adenosina objetivo en el ARN objetivo. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los ARNd contemplados de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 37 no es clara porque en su preámbulo se incluye el término “construcción” el cual impreciso y no permite establecer cuál es el producto específico que se desea reclamar. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones que considere pertinentes y definir las reivindicaciones en términos de un vector viral o plásmido teniendo en cuenta lo soportado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 38 no es clara porque define una biblioteca en términos de que esta comprende una “pluralidad”, el cual es un término ambiguo e impreciso que no permite establecer el número específico de ARNd contenidos en dicho producto. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir términos precisos o rangos concretos de los ARNd presentes en la biblioteca.
- La reivindicación 38 no es clara porque presenta errores de redacción relacionados con la numeración de las reivindicaciones de las cuales depende, en razón a que se indica el ARNd “(...) de la reivindicación 41 o 42 (...)”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y correcciones que considere pertinentes.

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

- La reivindicación 40 no es clara porque presenta errores tipográficos en razón a que se indica “(...) *construcción de la reivindicación 4373*”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y correcciones que considere pertinentes.
- La reivindicación 41 no es clara porque no define un “kit” en términos de sus características técnicas esenciales, es decir, indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido, el indicar que el kit comprende “*un ARN de reclutamiento de desaminasas, en el que el ARN de reclutamiento de desaminasas comprende una secuencia de ARN complementaria que se hibrida con el ARN objetivo, en el que el ARN de reclutamiento de desaminasas es capaz de reclutar una ADAR para desaminar una adenosina objetivo en el ARN objetivo*”, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico. Se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a dicha reivindicación.

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

6.3. 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 (...)”

Lo anterior porque, se reclama cualquier ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en cualquier ARN objetivo que comprende cualquier secuencia de ARN complementaria que se hibrida con cualquier ARN objetivo, en donde la secuencia de ARN complementaria comprende un desajuste de citidina o adenosina localizado en cualquier posición de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para la generación de un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEQ ID NOs: 25-44, 142-205, 341-342. En particular, se demostró el diseño de ARNd dirigidos a cuatro genes KRAS, PPIB, β -Actina y GAPDH, en donde, para el ARNm de KRAS, se diseñaron ARNd de 91, 111, 131, 151, 171 y 191 nucleótidos de longitud (Ejemplo 3, Fig. 4A – Listado de secuencias). Además, se diseñaron tres tipos de variantes de ARNd 91-nt y cuatro tipos de variantes de ARNd 111-nt que contienen diferentes combinaciones de desajustes A-G basados en los resultados estadísticos de la figura 5D y conocimiento existente: ARNd-AG1 (A41, A46, A74); ARNd-AG2 (A41, A43, A45, A46, A74, A79); ARNd-AG3 (A31, A32,

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

A33, A41, A43, A45, A46, A47, A74, A79); ARNd-AG4 (A7, A31, A32, A33, A40, A41, A43, A45, A46, A47, A74, A79, A95) (Ejemplo 4, Fig. 4E).

7. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR), que comprende una secuencia de ARN complementaria que se hibrida con el ARN objetivo, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Sinnamon J. R. *et al.*, *PNAS*, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Un ARNd que comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 25 (Reiv. 35 a 41 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Un ARNd que comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 26 (Reiv. 35 a 41 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Un ARNd que comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 27 (Reiv. 35 a 41 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 4:** Un ARNd que comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 28 (Reiv. 35 a 41 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Un ARNd que comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 29 (Reiv. 35 a 41 – Todas parcialmente).
- **Grupos inventivos 6 a 86:** Un ARNd que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEQ ID NOs: 30-44, 142-205, 341-342 (Reiv. 35 a 41 – Todas parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

8. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

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	Sinnamon J. R. et al., PNAS	"Site-directed RNA repair of endogenous Mecp2 RNAin neurons"	22 de septiembre de 2017

D1² divulga un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) que comprende un dominio deaminasa ADAR2, etiquetado con una señal de localización nuclear, fusionado con un péptido de unión a ARN del bacteriófago λ (λN) (Resumen).

9. 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.

9.1. 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 35 (NC2022/0018441 del 20 de diciembre de 2022) refiere a: *“Un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR), que comprende una secuencia de ARN complementaria que se hibrida con el ARN objetivo”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR)	Un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) que comprende (Página 9397, Fig. 1B). Una editasa híbrida que contiene un dominio de unión a ARN del bacteriófago λ (λN) y el dominio catalítico de hADAR2 (dominio desaminasa). También se incluyen, tres copias de un NLS y dos copias de una etiqueta de epítipo HA. Un ARN guía (verde) es complementario al ARNm de Mecp2 (negro) y contiene la horquilla (bucle de tallo) reconocida por el dominio de unión del ARN λN. En oposición al objetivo A (rojo), se ha introducido una C en el libro para mejorar la eficiencia de la edición. (Página 9397, Fig. 1B). comprende un dominio desaminasa ADAR2 (Página 9397, Fig. 1B).

²Sinnamon J. R. et al., 2017. Site-directed RNA repair of endogenous Mecp2 RNAin neurons. PNAS. Vol: 114, Nr: 44, Page(s): E9395 - E9402. Recuperado desde: <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1715320114>.
Página 7 de 14



Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 35 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) que comprende un dominio desaminasa ADAR2, etiquetado con una señal de localización nuclear, fusionado con un péptido de unión a ARN del bacteriófago λ (λ N), diseñado con el objetivo de reparar a nivel del ARNm una mutación de guanosina a adenosina (G > A) que causa enfermedades (síndrome de Rett (RTT)) en el dominio de unión al ADN del gen que codifica el factor de transcripción de la proteína de unión a metil CpG 2 (MECP2) del ratón (Editasa híbrida). Para mediar en la reparación, se utiliza el dominio catalítico de la adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR2) que desamina A a residuos de inosina (I) que posteriormente se traducen como G (Resumen, Página 9397, Fig. 1).

Por otro lado, D1 menciona que la editasa híbrida λ N-ADAR2 podría guiarse para unirse a objetivos específicos de ARN mediante un ARN de fusión que consta de un bucle de tallo BoxB y ARN antisentido. Este método puede editar el objetivo A a I mediante la introducción de un desajuste A-C en la base A objetivo, lo que da como resultado la edición de la base del ARN A a G. Se demostró, que la edición de ARN dirigida al sitio repara una mutación endógena que causa RTT, restaurando los niveles de proteína y la función MeCP2. En este sentido, se probó si la editasa con la mutación en el dominio de desaminasa E488Q podría (i) reparar la mutación sin sentido R106Q en el ARNm endógeno de *Mecp2*, (ii) recuperar los niveles de proteína y (iii) restaurar la capacidad de MeCP2 para unirse a la heterocromatina. Para estas pruebas, se aislaron neuronas de ratones diseñados para contener la mutación R106Q en el gen endógeno *Mecp2*. Las neuronas cultivadas se transdujeron con cualquiera de dos AAV (AAV1/2). Ambos virus expresaron la editasa E488Q bajo el control del promotor *Synapsin I* humano, y un virus contenía adicionalmente seis copias de la guía (guía de desajuste fuera del objetivo; Fig. 2C), cada una bajo el control del promotor U6 humano. El otro virus sirvió como control y carecía de todas las secuencias guía. Se generaron neuronas del hipocampo a partir de ratones P0 *Mecp2*^{R106Q/y} y se transdujeron con vectores AAV que contienen guía o de control que transportan las cápsides híbridas AAV1/2 a los 7 días *in vitro* (DIV 7). Después de permitir la expresión del virus durante 7 días adicionales, se preparó el ADNc de *Mecp2* a partir de cultivos experimentales y de control y se analizó mediante secuenciación de Sanger. Se determinó que el $72 \pm 5\%$ del ARNm de *Mecp2* se reparó en los cultivos que expresaban tanto la editasa como la guía (Fig. 3A), mientras que no hubo edición detectable en las neuronas transducidas con el virus de control que carecía de guía. Además de la edición en R106Q, el análisis de secuencia también identificó varios sitios de edición fuera del objetivo dentro del ADNc de *Mecp2* (Fig. 3B) (Página 9396, Col. Der. Párr. 3 - Página 9397, Col Izq. Párr. 1 - Resultados).

Las reivindicaciones 37 a 41 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Sinnamon J. R. et al., <i>PNAS</i>	35, 37 a 41	Nivel inventivo

11. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2024/0000345 del 16 de enero de 2024) de la solicitud bajo

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

estudio en donde manifestó que “Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, aporto junto con este memorial un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 35 reivindicaciones, en el que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se modifica la Reivindicación 1 incorporando el alcance de las antiguas Reivindicaciones 7 y 10 a 12, así como características que encuentran soporte en la Página 4 - líneas 12 a 24, Página 5 - líneas 10 a 17 y Página 35 - líneas 8 a 10 del Capítulo Descriptivo;
- Las nuevas Reivindicaciones 2 a 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 2 a 6 y 8 a 9, respectivamente;
- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 7 y 10 a 12;
- Las nuevas Reivindicaciones 9 a 29 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 13 a 33, respectivamente;
- Se elimina la antigua Reivindicación 34 (...).

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante la modalidad de “un método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera ex vivo, caracterizado porque comprende introducir un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd en la célula hospedera, en el que el ARNd comprende una secuencia de ARN complementaria que hibrida con el ARN objetivo, en donde la secuencia de ARN comprende un desajuste de citidina o adenosina directamente opuesto a la adenosina objetivo en el ARN objetivo, y en donde el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, **y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd (...)**” y el producto de ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) con dicha característica, no ha sido contemplada específicamente en el capítulo descriptivo presentado en la solicitud inicial. En este sentido, la descripción divulga inequívocamente que el desajuste de citidina o adenosina se localiza: “(...) **al menos a 20 nucleótidos, por ejemplo, al menos a 25, 30, 35 o más nucleótidos, lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria.** En algunas modalidades, el desajuste de citidina no se localiza en 20 (por ejemplo, 15, 10, 5 o menos) nucleótidos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria. En algunas modalidades, **el desajuste de citidina se localiza al menos 20 nucleótidos (por ejemplo, al menos 25, 30, 35 o más nucleótidos) lejos del extremo 3' (...)**” (Página 23, líneas 8 a 13); “En algunas modalidades, **el desajuste de citidina está al menos a 20 nucleótidos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria**” (Página 30, líneas 1 a 5); y “El método de la modalidad 3, en el que **el desajuste de citidina se localiza al menos a 20 nucleótidos del extremo 3' de la secuencia complementaria y al menos a 5 nucleótidos del extremo 5' de la secuencia complementaria en el ARNd**” (Página 45, líneas 10 a 12). Por consiguiente, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en la nueva reivindicación independiente de proceso, se considera una ampliación del objeto de la solicitud, que no había sido contemplado en la divulgación contenida en la solicitud inicial e incumple con lo establecido en el Art. 34 D486.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la materia considerada como excepción de patentabilidad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “Con respecto a la objeción divulgada en el punto 5 de la Acción Oficial, en donde el Examinador manifestó que el objeto de las Reivindicaciones 1 a 33 no es patentable toda vez que equivale a un método de tratamiento terapéutico, me permito resaltar que las

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

nuevas Reivindicaciones 1 a 33 han sido enmendadas de modo que ahora se define que el método reclamado es llevado a cabo en condiciones “ex vivo”. Por lo tanto, el objeto de dichas reivindicaciones no se relaciona más con un método de tratamiento terapéutico aplicado a los seres humanos o animales, y se considera que tal y como se presentan ahora se dirige a la protección de materia patentable”.

De lo anterior, esta Oficina se permite manifestar, que pese que el estudio se realizó sobre el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2022/0018441 del 20 de diciembre de 2022, se aclara que, que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en las nuevas reivindicaciones 1 a 29 (Radicado N° NC2024/0000345 del 16 de enero de 2024), es una excepción a la patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal d). De hecho, lo que logró el solicitante al incorporar el término *ex vivo* en el preámbulo de la reivindicación independiente de proceso, fue reafirmar la objeción planteada por esta oficina en el Oficio N° 16771, que resaltaba que precisamente el método para editar un ARN objetivo en una célula hospedera caracterizado porque comprende introducir un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd en la célula hospedera, como lo menciona explícitamente el capítulo descriptivo (Páginas 35 y 36), se realiza de manera *ex vivo*, lo que implica que la célula T en donde se introduce un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) o una construcción que codifica el ARNd, posteriormente será regresada al cuerpo de un sujeto que lo necesite. Esto, equivale a un método de tratamiento terapéutico aplicable a los seres humanos que no es susceptible de aplicación industrial por cuanto la acción de un ser humano sobre el cuerpo de otro ser humano, o sobre el de un animal, y la relación profesional entre un médico y su paciente, no se consideran actos industriales.

En lo referente a los argumentos del solicitante expuestos en el Radicado N° NC2024/0000345 del 16 de enero de 2024, con relación a las objeciones planteadas en el Oficio N° 16771 de acuerdo con lo establecido en los Artículos 15 (b), 16, 20 lit (d), 25, 28 y 30 D486, esta Oficina se permite manifestar que no serán tenidos en cuenta, en razón a que, el capítulo reivindicatorio modificado amplía el objeto de la solicitud, dado que, contempla materia que no se encontraba en la divulgación contenida en la solicitud inicial y, por consiguiente, incumple con lo establecido en el Art. 34 D486. No obstante, esta Oficina se permite reiterarle al solicitante que, si bien no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio, la reivindicación 30 allí incluida, aún carece de claridad y sustento, en la medida que el ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR), no se define en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir indicando la secuencia polinucleótida (Con su respectivo SEQ ID No.) particular que lo caracteriza y mencionando el número particular de desajustes (por ejemplo, G-A, C-A, U-C, A-A, G-G, C-C, U-U) que comprende el ARNd formado por hibridación entre el ARNd y el ARN objetivo y la posición exacta donde se localiza. Además, no se indica cual es el ARN objetivo particular (Con su respectiva secuencia polinucleótida SEQ ID No.) que se edita por parte del ARNd de la invención (por ejemplo, los genes KRAS, PPIB, β -Actina y GAPDH). En este punto, se le aclara al solicitante que, según los lineamientos establecidos por esta Oficina, es indispensable definir una molécula de ADN o ARN en términos de la estructura polinucleótida que la caracteriza (Con su respectivo SEQ ID No.). Además, se debe definir la funcionalidad del ARNd de la invención indicando cual es el ARN objetivo que se desea editar.

Por otro lado, esta Oficina reitera que el ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) de la nueva reivindicación 30, no presenta sustento en la descripción, en razón a que se define, en términos de que este es “(...) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

sobre el ARN (ADAR), caracterizado que comprende una secuencia de ARN complementaria que se hibrida con el ARN objetivo y en donde la secuencia de ARN complementaria comprende un desajuste de citidina o adenosina directamente opuesto a la adenosina objetivo en el ARN objetivo, y en donde el desajuste de citidina o adenosina se localiza al menos a 20 nucleótidos lejos del extremo 5' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, y al menos a 5 nucleótidos lejos del extremo 3' de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd, en donde el ARNd tiene de 50 a 260 nucleótidos de longitud, y en donde el ARNd no comprende un dominio de reclutamiento de ADAR", definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales de ARNd que comprenden cualquier secuencia de ARN complementaria que se hibrida con cualquier ARN objetivo, en donde dicho ARN complementario comprende un desajuste de citidina o adenosina en cualquier posición del ARNd, las cuales no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad de reclutar una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) para desaminar una adenosina objetivo en el ARN objetivo y editar un ARN objetivo. En este punto, se le aclara al solicitante que según lo establecido Art. 30 de la Decisión 486, en una reivindicación independiente se debe determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente y, en consecuencia, esta debe ser clara por sí misma sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante, defina el ARNd en términos de sus características técnicas esenciales. Lo anterior, con el objetivo de que la reivindicación sea autosuficiente y le permita a la persona normalmente versada en la materia la reproducción del producto reclamado.

Por otro lado, esta Oficina se permite reiterarle al solicitante que, si bien no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio, el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2024/0000345 del 16 de enero de 2024), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) en la reivindicación independiente de producto se abarca cualquier ARNd caracterizado por cualquier estructura nucleotídica que comprende cualquier secuencia de ARN complementaria que se hibrida con cualquier ARN objetivo, en donde la secuencia de ARN complementaria comprende un desajuste de citidina o adenosina localizado en cualquier posición de la secuencia de ARN complementaria comprendida en el ARNd; pero, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para la generación de un ARN de reclutamiento de desaminasa (ARNd) para la desaminación de una adenosina objetivo en un ARN objetivo mediante el reclutamiento de una adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR) que comprende la secuencia de ácido nucleico de cualquiera de las SEQ ID NOS: 25-44, 142-205, 341-342. En particular, se demostró el diseño de ARNd dirigidos a cuatro genes KRAS, PPIB, β -Actina y GAPDH, en donde, para el ARNm de KRAS, se diseñaron ARNd de 91, 111, 131, 151, 171 y 191 nucleótidos de longitud (Ejemplo 3, Fig. 4A – Listado de secuencias). Además, se diseñaron tres tipos de variantes de ARNd 91-nt y cuatro tipos de variantes de ARNd 111-nt que contienen diferentes combinaciones de desajustes A-G basados en los resultados estadísticos de la figura 5D y conocimiento existente: ARNd-AG1 (A41, A46, A74); ARNd-AG2 (A41, A43, A45, A46, A74, A79); ARNd-AG3 (A31, A32, A33, A41, A43, A45, A46, A47, A74, A79); ARNd-AG4 (A7, A31, A32, A33, A40, A41, A43, A45, A46, A47, A74, A79, A95) (Ejemplo 4, Fig. 4E). En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que todos los ARNd contemplados en la reivindicación independiente de producto, se pueden predecir por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

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° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0005956		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2019/110782		12 de octubre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 12/10/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante									
PEKING UNIVERSITY, EDIGENE THERAPEUTICS (BEIJING) INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	34	Art. 20	1 a 33	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		35 a 41 - Parcialmente	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				35 a 41					
Palabras clave utilizadas				Editing a target RNA, deaminase-recruiting RNA, deamination of an adenosine in a target RNA, deaminase-recruiting RNAs, SEQ ID NO: 25.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/113, C12N 15/11, C12N 15/10, A61K 31/712					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
flnformes 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	NC2019/0005828	04/06/2019	-	-			A		
	NC2021/0015214	11/11/2021	-	-			A		
ISA/CN	WO2016097212	23/06/2016	-	-			A		
	WO2017220751	28/12/2017	-	-			A		
	WO2018041973	08/03/2018	-	-			A		
	WO2018161032	07/09/2018	-	-			A		
EPO	Sinnamon J. R. <i>et al.</i> , <i>PNAS</i> .	16/10/2017	35, 37 a 41	(Resumen, Página 9397, Fig. 1). (Fig. 2A-F). (Página 9396, Resultados – Fig. 3A-B).			X		
	Cox D. B. T. <i>et al.</i> , <i>Science</i> .	24/11/2017	-	-			A		
JP	WO2017010556	19/01/2017	-	-			A		
	JP2017537618	21/12/2017	-	-			A		
	JP2018506297	08/03/2018	-	-			A		
	WO2018134301	26/07/2018	-	-			A		
AU	WO2016097212	23/06/2016	-	-			A		
	WO2017050306	30/03/2017	-	-			A		
	WO2017220751	28/12/2017	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Sinnamon J. R. <i>et al.</i> , 2017. Site-directed RNA repair of endogenous Mecp2 RNAin neurons. <i>PNAS</i> . Vol: 114, Nr: 44, Page(s): E9395 - E9402. Recuperado desde: https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1715320114 . Cox D. B. T. <i>et al.</i> , 2017. RNA editing with CRISPR-Cas13. <i>Science</i> . Vol: 358, Nr: 6366, Page(s): 1019 – 1027. Recuperado desde: https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.aag0180 .							
⁽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				



Oficio N° 2350 de 9 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0005956

“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.	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: (26/01/2024)	