

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0007046

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “PLATAFORMAS DE ENTREGA DE ARN DE GUÍA ÚNICA CRISPR TRUNCADO”

Solicitante: UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

Nuestra Ref.: P2020/000091

RESPUESTA AL OFICIO No. 17699, NOTIFICADO EL 25 DE OCTUBRE DE 2023
(TERCER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 24 de agosto de 2023 junto con la respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 4 y 12;
- las nuevas Reivindicaciones 3 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 11;
- en la nueva Reivindicación 1 se especifican las longitudes de la región repetición:anti-repetición y de la región de vástago 2, lo que encuentra soporte en la página 39 del Capítulo Descriptivo y en la antigua Reivindicación 4.
- en la nueva Reivindicación 2 se define la longitud de la región espaciadora truncada, lo que encuentra soporte en la página 6 del Capítulo Descriptivo;

- en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5) se especifica la longitud de la región espaciadora, la región truncada de repetición:anti-repetición, las regiones del vástago 1 y vástago 2, lo que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 12 y en la página 38 del Capítulo Descriptivo. Además, se corrige el error de redacción;
- en las nuevas Reivindicaciones 4 a 6 (antiguas Reivindicaciones 6 a 8) se reemplaza la frase de transición “*que además codifica*” por “*que comprende*”;
- se ajustaron la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- i) El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 5 no son claras ya que no mencionan cuál es la secuencia sgARN reclamada, ni la región de repetición truncada, ni cuantos nucleótidos son truncados, de esta forma, no se mencionan todas las características técnicas esenciales de la invención lo cual impide distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 1 y 5, tal como se encuentran redactadas, incluirían secuencias de sgARN con truncamientos de cualquier longitud que incluso resultarían en moléculas no funcionales;
- las Reivindicaciones 2 y 11 no son claras porque no mencionan cuál es la secuencia de sgARN, ni la longitud del truncamiento, ni donde está truncada, o la secuencia del sgARN;
- las Reivindicaciones 2 y 3, y 11 y 13 comprenden características técnicas del sgARN que deberían estar en las Reivindicaciones 1 y 5, respectivamente;
- las Reivindicaciones 1, 4, y 5 presentan un error de redacción al mencionar “*una región truncada de repetición: región anti-repetición*” cuando debería ser “*una región truncada de repetición: anti-repetición*”.

ii) Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende “cualquier” truncamiento en la región de repetición:anti-repetición y “cualquier” truncamiento en la región de vástago 2, pero no hay evidencia de que incluir un truncamiento de longitud indeterminada en dichas regiones permite obtener un sgARN funcional. Únicamente se evidencia una actividad de edición para ciertos constructos, particularmente los Constructos # 11 y 13.

b- i) En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, la eliminación de las Reivindicaciones 3, 4 y 12, y la corrección en el error de redacción en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5). Por lo que considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

ii) Con respecto a la supuesta amplitud de la Reivindicación 1, respetuosamente me permito diferir en tanto el sgRNA de *Neisseria meningitidis* de la Reivindicación 1 ya está definido como una fusión de un crRNA y un tracrRNA, tal y como se menciona en la página 39 del Capítulo Descriptivo:

“ El sgARN Nme1Cas9 de longitud completa de 145 nt usado convencionalmente incluye un crARN de 48 nucleótidos (nt), un enlazador de 4 nt y un tracrARN de 93 nt. ” (énfasis fuera del texto).

Además, es conocido en el área de la invención que todos los ortólogos de Nme utilizan el mismo ARNsg, tal y como se señala en la página 40 del Capítulo Descriptivo:

“Además, los sgARN para Nme1Cas9 y Nme2Cas9 son idénticos e intercambiables (Figura 35B), por lo que los truncamientos de sgARN son igualmente aplicables a Nme1Cas9 y Nme2Cas9. ” (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, y como se señala en página 64 del Capítulo Descriptivo:

“Se encontraron tres grupos distintos de ortólogos Cas9 con PID drásticamente diferentes. Figura 35A. Se seleccionó una cepa de cada grupo PID, por ejemplo, De11444 del grupo 2 y 98002 del grupo 3. Estos dos loci CRISPR tenían marcos de

lectura abiertos Cas9 intactos y matrices CRISPR con varios espaciadores, lo que sugiere que son loci activos. Curiosamente, el crARN y el tracrARN de estos loci CRISPR eran idénticos a los de 8013 y pueden utilizar los mismos sgARN. Figura 35B.” (énfasis fuera del texto)

En consecuencia, la persona medianamente versa en la materia, a partir de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo comprenderá claramente que el ARNsg de Nme reclamado, representado en la Figura 1, **describe específicamente todas las posiciones y longitudes de nucleótidos** de: i) la región espaciadora; ii) la región repetición:antirepetición; iii) vástago 1; y iv) vástago 2.

En este punto, es importante resaltar que la claridad no podrá analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas y la manera en que los términos son utilizados a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento del área técnica de la solicitud. Lo anterior encuentra soporte en el artículo 51 de la Decisión 486, que establece lo siguiente:

Artículo 51.- El **alcance de la protección** conferida por la patente **estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción y los dibujos**, o en su caso, el material biológico depositado, **servirán para interpretarlas** (énfasis fuera de texto).

Así, el Capítulo Descriptivo sirve para interpretar las reivindicaciones, y por ende, determinar el alcance de protección, puesto que son las reivindicaciones las que determinan dicho alcance. En este sentido, la divulgación de la solicitud debe ser considerada en su totalidad, es decir, incluyendo la información proporcionada por las figuras como en el presente caso.

Sin perjuicio de los argumentos anteriores, y sin aceptar parcial o totalmente los argumentos del Despacho, sino con el único objetivo de facilitar el trámite, la Reivindicación 1 se ha modificado para especificar que los truncamientos son en relación al sgARN Nme de 145 nucleótidos de longitud completa y especificando además las posiciones específicas de los nucleótidos de la región repetición:antirepetición (25-76) y la región de vástago 2 (102-143), lo que encuentra soporte la Figura 1 y en el Capítulo Descriptivo, particularmente en las página 38:

“El sgARN Nme1Cas9 de longitud completa de 145 nt usado convencionalmente incluye un crARN de 48 nucleótidos (nt), un enlazador de 4 nt y un tracrARN de 93

nt. La región de crARN del sgARN se compone de una primera secuencia espaciadora de 24 nt, y una segunda secuencia de repetición de 24 nt que se empareja con una región 5' de anti-repetición tracrARN de 24 nt, formando así una repetición: región anti-repetición. La región tracrARN restante de 69 nt incluye la región del vástago 1 y la región del vástago 2. Figura 1.” (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, la Reivindicación 1 se modifica además para incluir el alcance antes reclamado en la Reivindicación 3. Por tanto, al ser la nueva Reivindicación 1 clara considero completamente superada la objeción relacionada. De forma similar, la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5) ahora incluye todas las definiciones de secuencia incluidas y sustentadas en el presente punto para la Reivindicación 1, considero que es igualmente clara por lo que debe ser igualmente aceptada.

iii) En relación con la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 2 y la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 11), respetuosamente difiero, sin embargo, nuevamente con el objetivo de facilitar el trámite, dichas reivindicaciones se han modificado para señalar que la región espaciadora truncada oscila entre “17-23 nucleótidos de longitud”. Por lo que considero totalmente superada la objeción relacionada.

iv) Con respecto, a lo señalado por el Despacho en cuanto supuestamente la Reivindicación 2 y la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 11), comprenden características técnicas del sgARN que deberían estar en las Reivindicaciones 1 y 3, respectivamente, me permito diferir, particularmente porque nada en el Capítulo Descriptivo señala o sugiere que “una región espaciadora truncada” (por ejemplo, las reclamadas en las Reivindicaciones 2 y 9) son esenciales. De hecho, es un elemento opcional ya que se ha demostrado que el sgRNA Nme de la Reivindicación 1 funciona con un espaciador de 24 nt de longitud completa. Por lo tanto limitar la reivindicación independiente incluyendo elementos no esenciales de la invención es una limitación excesiva e injustificada del concepto inventivo que el inventor tiene derecho de reclamar.

v) Finalmente en relación a la supuesta falta de soporte, que esta sea la oportunidad de señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo

desarrollado. La posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. En este caso, la presente invención está dirigida a la secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* (Nme) Cas9 reclamado en la Reivindicación 1, así como a cualquier modalidad que comprenda dicho producto, lo cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo y en los ejemplos, y que evidentemente está dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Así, en el presente caso, teniendo en cuenta las drásticas limitaciones realizadas con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, no debería existir obligación alguna de limitar los sgARN reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar **todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención**, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que **lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención**, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. Por lo tanto, en el presente caso, el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con este, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486.

vi) En vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

3. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de US20160177278A1 (D1) y del documento “*DNase H Activity of Neisseria meningitidis Cas9*”¹ (D2).

i) El Despacho considera a D2 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una región repetición: anti-repetición truncada, donde para encontrar cuál era la región mínima de repeticiones se generaron truncamientos en esta región, incluso con la pérdida completa de la región repetición: anti-repetición. De esta forma, se logró confirmar que las deleciones y la eliminación completa de la región repetición: anti-repetición no afecta la funcionalidad del sgARN. Así mismo, la eliminación del tallo superior permite obtener sgARN completamente funcionales. D2 también divulga que el sgARN presenta una región espaciadora truncada y muestra que los sgARN guías tienen una longitud total de 145 nucleótidos. Adicionalmente, D2 enseña que el sgARN guía puede estar truncado en la región de vástago 2

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el sARN de D2, consiste en que el sgARN está truncado simultáneamente en la región repetición: antirepetición y en el vástago 2. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que D2 ya hacía referencia a un sgARN truncado completamente funcional. Adicionalmente, no está probado que todos los sgARN reclamados sean funcionales, puesto que algunos no tienen actividad de escisión (Fig. 2, Constructo #3).

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el sgARN conocido en D2 con el fin de proporcionar otro sgARN alternativo?”

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgRNA ya está divulgado en D2 que se refiere a un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgRNA) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al truncar el vástago nexa (int2) se observaron defectos de escisión y al truncar el vástago superior no se detectó ningún efecto. Además, D2 divulga que al introducir deleciones seriales de sgRNA con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que $\Delta 7nt$ no tiene defectos y los ARN $\Delta 14nt$ y $\Delta 22nt$ exhibieron defectos modestos, mientras que los sgRNA $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ y $\Delta 69nt$ fueron

¹ Zhang, Y., et al. (2015). DNase H Activity of *Neisseria meningitidis* Cas9. *Molecular cell*, 60(2), 242–255. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609032/pdf/nihms727268.pdf>

completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total ($\Delta 14\text{nt}$, $\Delta 22\text{nt}$) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas deleciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior.

En consecuencia, el Despacho considera que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 como lo sugiere D1 en la secuencia de sgARN que comprende una región truncada repetición: antirepetición de D2, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

ii) El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 5, porque divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un sistema de CRISPR-CAS9 desde *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado. Donde dicho vector comprende una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) que comprende una repetición truncada y la cual es una secuencia comprendida en un sistema Cas9 de *Neisseria meningitidis*, en donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleótidos. Adicionalmente, D1 menciona que el sgARN forma un bucle R con una unidad de direccionamiento acoplada, para lo cual es clave la complementariedad entre un PAM específico de la nucleasa Cas9 y un sitio objetivo donde el sgARN está truncado y comprende 20 nucleótidos. Donde el plásmido vírico comprende un promotor específico del hígado y el AAV es un serotipo AAV8. El sgARN es complementario a una región del sitio diana del gen de interés y el gen de interés puede ser *pcsk9*.

El Despacho afirma que la diferencia entre la Reivindicación 5 y el plásmido de D1, consiste en que el vástago 2 de la secuencia de sgRNA está truncado. Sin embargo, el Despacho señala que no hay evidencia de que incluir el vástago 2 truncado específicamente proporcione un sgRNA con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que sgRNAs truncados ya habían sido previstos en dicho documento los cuales permiten deleciones o inserciones en la secuencia blanco. Adicionalmente, no está probado que todos los sgARN incluidos en el alcance de la reivindicación son funcionales, puesto que algunos no tienen actividad de escisión (Fig. 2, Constructo #3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el plásmido conocido en D1 con el fin de proporcionar otro plásmido alternativo?”.

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgRNA ya está divulgado en D2 que se refiere a un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgRNA) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al truncar el vástago nexa (int2) se observaron defectos de escisión y al truncar el vástago superior no se detectó ningún efecto. Además, D2 divulga que al introducir delecciones seriales de sgRNA con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3', se mostró que $\Delta 7nt$ no tiene defectos y los ARN $\Delta 14nt$ y $\Delta 22nt$ exhibieron defectos modestos, mientras que los sgRNA $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ y $\Delta 69nt$ fueron completamente defectuosos, lo que sugiere que los 7 nucleótidos del terminal 3' son prescindibles para escisión, interrupción parcial o total ($\Delta 14nt$, $\Delta 22nt$) de la horquilla terminal suprimiendo la actividad NmeCas9, de tal forma que esta solo tolera pequeñas delecciones terminales 3' o la eliminación del tallo superior.

En consecuencia, el Despacho considera que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgRNA como lo sugiere D2 en el plásmido de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En respuesta, señalo respetuosamente que la Reivindicación 1 hace referencia a secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* (Nme) Cas9 que comprende una región truncada de repetición:anti-repetición y una región truncada de vástago 2 con respecto a un sgRNA Nme de 145 nucleótidos, en donde los nucleótidos 25-76 son una región repetición:anti-repetición y los nucleótidos 102-143 son una región truncada de vástago 2, en donde el ARNsg tiene una longitud de secuencia seleccionada del grupo que consiste en 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.

ii) Ahora bien, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho, en particular, D2 enseña delecciones de regiones individuales en el sgRNA, no **una combinación de diferentes delecciones** como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De igual manera, D2 no proporciona motivación alguna para **combinar las delecciones duales de sgRNA** como se describe en la presente solicitud.

Adicionalmente, contrario a la opinión del Despacho, la región truncada de vástago 2 de Nme sgRNA de la presente solicitud tiene un efecto técnico relevante y muy significativo que es diferente de los sgRNA divulgados en D2. En particular, el Despacho parece estar haciendo una interpretación incorrecta al comparar el sgRNA de D2 que media la escisión

del ADN monocatenario de Cas9 (por ejemplo, actividad similar a la ADNasa) con el del reclamado que media la escisión del ADN bicatenario de Cas9 (por ejemplo, actividad catalítica completa).

Como afirma el Despacho, D2 está relacionado con problemas relacionados con la actividad de la ADNasa H. Particularmente, D2 enseña que la actividad de la ADNasa H mediada por Nme Cas9 se limita a la escisión de ADN monocatenario y no requiere un ARNtracr: “En consecuencia, nos referimos a esta actividad de escisión de ADNss guiada por ARN, independiente de ARNtracr, como similar a ADNasa H”. (D2, Zhang et al. pág 245 col 1 (mi traducción - énfasis añadido).

Por el contrario, el ARNsg Nme truncado aquí reclamado se describe como escisión de ADN bicatenario: “Como se usa en el presente documento, el término “Cas9” se refiere a una nucleasa de sistemas CRISPR de tipo II, una enzima especializada para generar cortes de doble cadena en el ADN, con dos sitios de corte activos (los dominios HNH y RuvC), uno para cada hebra de la doble hélice.” (página 10 del Capítulo Descriptivo, énfasis añadido)

De forma similar, la página 21 de Capítulo Descriptivo señala que:

“La figura 2 presenta secuencias de sgARN Nme1Cas9 de ejemplo y una actividad de edición de genes asociada que tiene una repetición truncada: región anti-repetición o una región truncada del vástago 2. [...]”

Los sgARN Nme1Cas9 más cortos (# 10 - 101 nt; secuencia guía de 24 nt; y # 11 - 100 nt; secuencia guía de 23 nt) editan eficientemente tres sitios objetivo distintos (NTS7, NTS27 y NTS55) en el genoma humano.” (énfasis añadido)

Además, D2 también enseña que la escisión de ADN bicatenario mediada por Nme Cas9 requiere un ARNtracr: “Los ensayos de escisión de plásmidos mostraron que NmeCas9 escinde el ADNbc que contiene el protoespaciador coincidente y la reacción requiere el ARNcr, el ARNtracr y el magnesio (Figura 1C).” (D2, Zhang et al. pág 243 col 1 - mi traducción - énfasis añadido).

Por tanto, me permito respetuosamente afirmar que el sgARN Nme reclamado requiere un ARNtracr funcional, aunque puede estar truncado, y funciona para escindir ADN bicatenario. Por otro lado, D2 proporciona enseñanzas y orientación de que un sgRNA Nme **no requiere un tracrRNA para escindir el ARN monocatenario.**

Adicionalmente, una comparación entre los datos de D2 y los de la presente solicitud muestran que el efecto de los truncamientos del vástago 2 no es mutuamente predecible entre la actividad de la ADNasa H de ADN monocatenario y la actividad de escisión del ADN de doble cadena. Por ejemplo, como señala el Despacho, el Constructo #3 de la solicitud, que tiene un truncamiento 3' de "GUCC" (por ejemplo, un truncamiento $\Delta 4$ 3' en el vástago 2) carece de actividad de escisión de ADN bicatenario. Sin embargo, D2 establece que un truncamiento $\Delta 7$ 3' del vástago 2 tiene actividad de ADNasa H completa y por tanto la persona medianamente versada entendería que se requieren truncamientos 3' más largos para inhibir la actividad de ADNasa H:

“Estos resultados sugieren que los 7nt terminales 3' son prescindibles para la escisión, la rotura parcial o total (A14nt, A22nt) de la horquilla terminal que impide modestamente la función y la eliminación completa ($\Delta 45$ nt, $\Delta 57$ nt y $\Delta 69$ nt) de la horquilla. o el anexo más cercano a la horquilla, suprime la escisión.” (D2, Zhang et al. pág 251 columna 2 – mi traducción - énfasis añadido).

Dado lo anterior, me permito señalar que nada en D2 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los sgARN reclamados, considerando que D2 presenta y resuelve un problema técnico completamente diferente, particularmente porque dicho documento y la presente solicitud presentan tecnologías diferentes con respecto a los sgRNA de Nme Cas9 truncados. Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso pequeñas diferencias, sobre la actividad biológica. De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración tridimensional de la molécula hasta las interacciones moleculares de la diana biológica con la molécula específica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación **directa y puntual** de desarrollar los sgARN actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D2, haciendo que los mismos **no** resulten obvios

Por lo tanto, las divulgaciones sobre el truncamiento del vástago 2, en combinación con su determinada actividad de ADNasa H, no logran *alentar* a una persona medianamente versada

en la materia a desarrollar sgARN de Nme como los aquí reclamados con una expectativa razonable de éxito.

iii) Ahora bien, con respecto a la nueva Reivindicación 3, esta ahora hace referencia a un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende una región truncada de repetición: anti-repetición y una región de vástago 2 truncada con respecto a un sgRNA Nme de 145 nucleótidos, en donde los nucleótidos 1-24 son una región espaciadora, los nucleótidos 25-76 son una región repetición:anti-repetición, los nucleótidos 79-99 son una región del vástago 1 y los nucleótidos 102-143 son una región de vástago 2, en donde el sgRNA tiene una longitud seleccionada del grupo que consiste en 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102 nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.

Teniendo clara la materia ahora reclamada, me permito señalar que el Despacho señala que los truncamientos del sgRNA de D1 no están en la región del vástago 2, tampoco están en la región repetición:antirepetición. Sin embargo, aparentemente de nuevo el Despacho está haciendo una interpretación incorrecta de lo señalado por D1, cuando afirma que la Reivindicación 9 de D1 revela "*una región repetida:antirepetición truncada*". Sin embargo, me permito señalar que la reivindicación 9 de D1 dice:

9. *La proteína de fusión de la reivindicación 1, en la que dicho elemento de secuencia guía está truncado. (D1, Wolfe et al., pág. 227, col 1 - mi traducción - énfasis añadido)*

Es decir, D1 enseña que el "*elemento de secuencia guía*" es la secuencia dirigida al gen dentro de la región de crRNA, tal y como se reitera en los párrafos [0007] y [0010] de D1:

"En una realización, dicho complejo comprende además un ARN guía unido a un elemento de secuencia guía que es complementario a una región del sitio objetivo del ADN. [...] En una realización, dicho sitio objetivo comprende además una secuencia complementaria al elemento de la secuencia guía [...]" (mi traducción – énfasis añadido)

Además. El párrafo [0013] de D1 enfatiza además los truncamientos de sgARN contemplados para mejorar la edición de genes dirigida a guiar a la persona medianamente versada en la materia a conocimientos ya establecidos en el arte:

“Se han utilizado sgRNA truncados (es decir, menos de 20 bases de complementariedad) para aumentar la precisión de los complejos Cas9/sgARN al reducir el grado de complementariedad potencial con secuencias fuera del objetivo. Fu et al., mejora de la especificidad de la nucleasa CRISPR-Cas utilizando ARN guía truncados. Biotecnología de la Naturaleza (2014).” (mi traducción – énfasis agregado).

En particular, era bien conocido en la técnica que la precisión de direccionamiento de Cas9 se puede mejorar mediante el truncamiento del “*elemento de secuencia guía*” dentro de la región de crRNA, tal y como se señala en el párrafo [0044] de D1:

“En algunos casos, las secuencias guía truncadas dentro del sgRNA o crRNA pueden mejorar la precisión de edición de Cas9 (Fu, et al. 2014 (PMID 24463574)).” (mi traducción – énfasis agregado).

En consecuencia, el problema resuelto por D1 fue desarrollar plataformas Cas9 de alta precisión que minimizaran la edición de genes fuera del objetivo, y **truncar la secuencia de direccionamiento** del gen crRNA fue solo una de esas mejoras:

“Las variaciones de Cas9/sgRNA que pueden mejorar la precisión pero no eliminan la actividad fuera del objetivo incluyen, entre otras: i) nickasas duales (Mali et al., activadores transcripcionales CAS9 para la detección de especificidad del objetivo y nickasas emparejadas para la ingeniería genómica cooperativa). Biotechnology, septiembre de 2013; 31 (9):833-8, y Ran et al., Double Nicking by RNA-Guided CRISPR Cas9 for Enhanced Genome Editing Specificity, Cell, 12 de septiembre de 2013; 154(6):1380-9.); ii) sgRNA truncados (tru-sgRNA; FIG. 22; Fu et al., Improving CRISPR-Cas nucleasespecificity usando truncated Guide RNAs. Nature Biotechnology. Marzo de 2014; 32(3):279-84); y iii) fusiones de FokI con dCas9 (Tsai et al., Dimeric CRISPR RNA-guided FokI nuclease for Highly Specific Genome Editing. Nature Biotechnology. Junio de 2014; 32(6):569-76; y Guilinger et al., Fusion of catalytically Cas9 inactiva a la nucleasa FokI mejora la especificidad de la modificación del genoma. Nature Biotechnology. Junio de 2014; 32(6):577-82.). En consecuencia, puede haber una necesidad insatisfecha de un sistema basado en Cas9 que pueda cortarse en un solo sitio dentro de un genoma.” D1, Wolfe et al., pág. 24 ¶ [0252] . – mi traducción – énfasis agregado)

Por tanto, me permito afirmar que D1 no revela, sugiere ni guía a la persona medianamente versada en la materia a ningún truncamiento de sgARN **dentro de la región repetición:antirepetición o la región vástago 2**. De hecho, D1 ni siquiera menciona alguna de estas regiones en ningún contexto.

A partir de lo anterior, nada en D1, solo o combinado con D2 podría guiar a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un sgARN de Nm Cas9 como el aquí reclamado con alguna expectativa de éxito, considerando la nula guía hacia sus características técnicas, o funcionales, discutidas en el punto anterior.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado** impredecible del arte previo². En el presente caso, las dos condiciones se cumplen, toda vez que no hay enseñanzas en D1 ni D2 que guíen de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a las moléculas de sgARN reclamadas en la Reivindicación 1, o el AAV de la Reivindicación 5, ni mucho menos sugerencias que le permitan predecir de manera razonable los efectos técnicos específicos exhibidos.

v) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes sgARN o AAV alternativos mediante las enseñanzas de D2, o D1, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, **incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas**. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en

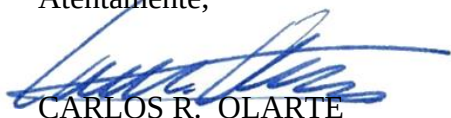
²Manual Andino para el Examen de Patentes (2022). Sección 11.11.1.1

la materia podría haber desarrollado moléculas de sgARN aquí reclamadas, sino en si dicha persona lo habría hecho guiada por las enseñanzas del arte previo.

iv) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las moléculas de sgARN aquí reclamadas con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos técnicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.