

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Señores
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PLATAFORMAS DE ENTREGA DE ARN DE GUÍA ÚNICA CRISPR TRUNCADO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/060126

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de noviembre de 2018.

PRIORIDADES: US 62/596,375 8 de diciembre de 2017

US 62/584,310 10 de noviembre de 2017

US 62/667,084 4 de mayo de 2018

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 11 de marzo de 2024 bajo el número NC2020/0007046, 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.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar secuencias mejoradas de Cas9s y sgARN que puedan proporcionar una edición específica y precisa de una gama más amplia de sitios objetivo, especialmente cuando se combinan con plataformas confiables de entrega de ácido nucleico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una 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 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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 presentado el 11 de marzo de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *"Una 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 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"* pero no menciona todas las características técnicas esenciales de sgARN como es el caso de las SEQ ID NO. De esta forma, cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105 y 107 nucleótidos sin ninguna otra especificación dan lugar a un sinnúmero de sgARN que no han sido explorados por el solicitante y que no encuentran sustento en la descripción. Así mismo, la reivindicación no es clara porque menciona que el sgARN tiene 145 nucleótidos sin las regiones truncadas, pero indica que los nucleótidos 25 a 76 son la región repetición:anti-repetición y los nucleótidos 102 – 143 son la región de vástago 2, así las cosas, el sgARN si trunca tiene 143 nucleótidos no 145 de acuerdo con lo mencionado en la reivindicación, además, no se especifica la secuencia de los nucleótidos del sgARN ni cuáles son los nucleótidos que se truncan, puesto que, en la descripción se evidencia que los cortes se realizan sobre nucleótidos específicos. Tampoco cualquier secuencia de sgARN con cualquier truncamiento en las regiones mencionadas permite definir el sgARN reclamado. La reivindicación independiente debería ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del sgARN reclamado. Se sugiere incluir y especificar las SEQ ID NO: de los sgARN que se reclaman de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo y realizar las aclaraciones respectivas en torno a especificar para cada SEQ ID NO: la longitud de los nucleótidos.

La reivindicación 2 menciona características técnicas esenciales del sgARN que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Por tanto, se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente 1.

La reivindicación 3 no es clara y carece de sustento porque menciona *"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 de 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"* pero no menciona todas las características técnicas esenciales del sgARN como la secuencia correspondiente de cada sgARN ni a donde se realizan específicamente los truncamientos. De esta manera, un sgARN con una longitud de 111, 107, 105, 103, 102, 101, 100 o 99 nucleótidos da lugar a un sinnúmero de sgARN que no son explorados por el solicitante. Se sugiere incluir y especificar las SEQ ID NO: de los sgARN que se reclaman

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo y realizar las aclaraciones respectivas en torno a especificar para cada SEQ ID NO la longitud de los nucleótidos.

La reivindicación 9 no es clara y carece de sustento porque menciona “*en donde la región espaciadora truncada tiene una longitud de 17-23 nucleótidos*” pero no menciona la secuencia de dicha región espaciadora y esto daría lugar a sgARN que no encuentran sustento en la descripción. Además, la reivindicación 9 carece de sustento porque no se evidencia en la descripción se desarrollen sgARNs con una región espaciadora truncada con una longitud de las que abarcarían el rango 17 a 23 nucleótidos, puesto que, solo hay sustento para las longitudes de región espaciados de 22, 23 o 24 nucleótidos. Se realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

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

4.2. 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 ni suficiente porque menciona 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 (ej. Constructos #11 y #13). Por lo tanto, una persona capacitada en la materia tendría una carga excesiva tras prueba y error para reproducir la invención y, además, no son extrapolables los efectos técnicos a cualquier sgARN que comprenda cualquier truncamiento en las regiones mencionadas.

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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de noviembre de 2017, 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	US20160177278A1	“Cas9-DNA Targeting Unit Chimeras”	23 de junio de 2016
D2	Zhang, Y., <i>et al.</i> <i>Molecular cell,</i>	“DNase H Activity of <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9”	15 de octubre de 2015

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

D1¹ divulga una plataforma Cas9 derivada de *Neisseria meningitidis* para facilitar la precisión de edición de genes de nucleasa de sitio único dentro de un genoma humano, donde el sistema Cas9 comprende un sgARN de guía única que comprende una repetición truncada: región de antirepetición y está comprendido en un vector que cuenta con un promotor y el cual está comprendido dentro de un plásmido vírico adenoasociado (Abstract, Reiv. 9, Párrs. [0019] y [0184] – [0187]).

D2² divulga un estudio de la actividad de DNasa H de Cas9 de *Neisseria meningitidis* y la importancia de las secuencias guías (sgARN) características en el sistema CRISPR CAS9 de tipo II-C, donde al introducir delecciones seriales de sgARN con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

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 NC2020/0007046 del 11 de marzo de 2024) refiere a: “Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* (Nme) Cas9 que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> (Nme) Cas9 que comprende	Una secuencia de ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende (Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
una región truncada de repetición:anti-repetición y	Una repetición truncada: región anti-repetición (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
una región truncada de vástago 2 con respecto a un sgRNA Nme de 145 nucleótidos.	Donde el sgARN de guía única puede estar truncado en la región de vástago 2, donde el sgARN con una longitud total es de 145 nucleótidos (Fig. 7B, Pág. 8, sección - Limited tolerance for protospacer/PAM linker length variation for NmeCas9; Pág. 10, sección, Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
En donde los nucleótidos 25-76 son una región repetición:anti-repetición y los nucleótidos 102- 143 son una región de vástago 2,	El sgARN comprende una una región repetición:anti-repetición y una región de vástago 2 (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
en donde el ARNsg tiene una longitud de secuencia seleccionada del grupo que consiste en 111 nucleótidos, 107 nucleótidos, 105 nucleótidos, 103 nucleótidos, 102	con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/9b/fa/63/bd2da932c982cd/US20160177278A1.pdf>
Zhang, Y., et al. (2015). DNase H Activity of *Neisseria meningitidis* Cas9. *Molecular cell*, 60(2), 242–255. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609032/pdf/nihms727268.pdf>
Página 4 de 20



Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

nucleótidos, 101 nucleótidos, 100 nucleótidos y 99 nucleótidos.	
--	--

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en 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 (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). De esta forma, se logró confirmar que las delecciones y la eliminación completa de la región repetición: anti-repetición no afecta la funcionalidad del sgARN (Pág. 5, sección - Cleavage site selection and RNA guide requirements for ssDNA cleavage, Figs. 3B y 4A). Así mismo, la eliminación del tallo superior permite obtener sgARN completamente funcionales (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). D2 también divulga que el sgARN presenta una región espaciadora truncada y muestra que los sgARN guías tienen una longitud total de 145 nucleótidos (Pág. 8, sección - Limited tolerance for protospacer/PAM linker length variation for NmeCas9; Pág. 10, sección, Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Donde los truncamientos se realizan para la eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' obteniendo sgARN con longitudes de 76, 88, 100, 123, 131 o 138 nucleótidos (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Adicionalmente, D2 enseña que el sgARN guía puede estar truncado en la región de vástago 2 (Fig. 7B).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el sARN divulgado en D2, consiste en que el sgARN de la solicitud está truncado simultáneamente en la región repetición: anti-repetición y en el vástago 2.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un vástago 2 truncado en el sgRNA que presenta la región repetición: anti-repetición truncada proporcione un sgARN con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un sgARN truncado que es completamente funcional ya había sido previsto en dicho documento (Figs. 3B, 4A y 7B). Adicionalmente, no está probado que cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105, 107 o 111 nucleótidos es funcional, puesto que, algunos no tienen actividad de escisión (Fig. 2, Constructo #3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿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 sgARN 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 (sgARN) 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 (Pág. 10, fig. 7B). Además, D2 divulga que al introducir delecciones seriales de sgARN 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 sgARN $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ 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 (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). D2 también menciona que la región espaciadora truncada puede tener una longitud de 24, 12, 8 o 4 nt (Fig. 4).

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el truncamiento de vástago 2 como lo sugiere D2 en el sgARN que comprende una región repetición: antirepetición truncado de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al sgARN de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece 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 3 (Radicado NC2020/0007046 del 11 de marzo de 2024) refiere a: “Un vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de *Neisseria meningitidis* Cas9 que comprende, (...)”. 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 vector vírico adeno-asociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única (sgARN) de <i>Neisseria meningitidis</i> Cas9 que comprende,	Un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que codifica un ácido ribonucleico de guía única de <i>Neisseria meningitidis</i> que comprende (Párrs. [0019], [0184] – [0187], [0407]).	Un vector de ácido nucleico que comprende un sistema Cas9 (Pág. 14, sección - Plasmid DNA Cleavage).
una región truncada de repetición: anti-repetición	Una repetición truncada: región anti-repetición (Reiv. 9).	Una repetición truncada: región anti-repetición o una región de vástago 2 truncada (Fig. 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
y una región de vástago 2 truncada con respecto a un sgRNA Nme de 145 nucleótidos.	No menciona	Donde el sgARN de guía única puede estar truncado en la región de vástago 2, donde el sgARN con una longitud total es de 145 nucleótidos (Fig. 7B, Pág. 8, sección - Limited tolerance for protospacer/PAM linker length variation for NmeCas9; Pág. 10, sección, Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
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 de vástago 1 y los nucleótidos 102-143 son una región de vástago 2,	en donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019], [0184] – [0187]).	El sgARN comprende una una región repetición:anti-repetición y una región de vástago 2 (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).
en donde el sgRNA tiene una 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.		con eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un



Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

sistema de CRISPR-CAS9 desde *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado (Párrs. [0019], [0184] – [0187] y [0407]). 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 (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]). 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 (Párr. [0235], Fig. 52A), donde el sgARN está truncado y comprende 20 nucleótidos (Párr. [0018]). Donde el plásmido vírico comprende un promotor específico del hígado y el AAV es un serotipo AAV8 (Párr. [0407]). El sgARN es complementario a una región del sitio diana del gen de interés y el gen de interés puede ser *pcsk9* (Párrs. [0018] y [0407]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 el vector divulgado en D1, consiste en que el vástago 2 de la solicitud de la secuencia de sgARN está truncado.

No hay evidencia de que incluir el vástago 2 truncado específicamente proporcione un sgARN con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que sgARNs truncados ya habían sido previstos en dicho documento, los cuales permiten delecciones o inserciones en la secuencia blanco (Fig. 55, Párr. [0154]). Adicionalmente, no está probado que cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105, 107 o 111 nucleótidos es funcional, puesto que algunos no tienen actividad de escisión (Fig. 2, Constructo #3).

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

Sin embargo, el incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgARN 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 (sgARN) 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 (Pág. 10, Fig. 7B). Además, D2 divulga que al introducir delecciones seriales de sgARN 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 sgARN $\Delta 45nt$, $\Delta 57nt$ 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 (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Donde los truncamientos se realizan para la eliminación de 7, 14, 22, 45, 57 y 69 nucleótidos del extremo 3' obteniendo un sgARN con longitudes de 76, 88, 100, 123, 131 o 138 nucleótidos (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgARN como lo sugiere D2 en el vector de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 4 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20160177278A1	3 a 9	Nivel inventivo
D2	Zhang, Y., et al. Molecular cell,	1 a 9	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta a los argumentos por las objeciones de claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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.*

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.” 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 (...)

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.

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 nucleotidos 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 (...)



Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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.

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.

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.

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 Página 6 de 15 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

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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.

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”.

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 el 11 de marzo de 2024 no cumple con los requisitos de claridad y sustento de acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486. En primer lugar, llama la atención que la reivindicación independiente no presenta todas las características técnicas esenciales del sgARN reclamado, puesto que no incluye cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en las regiones repetición: anti-repetición y en la región de vástago 2, de tal forma que el mismo sea funcional. Además, pese a que se indica la longitud posible del sgARN no se menciona la SEQ ID NO en cada uno de los casos. Por tanto, se reitera que en la reivindicación independiente se debe mencionar todas las características técnicas esenciales de la materia reivindicada. Particularmente, en el capítulo descriptivo se evidencia que los nucleótidos que se trunca en la región repetición: anti-repetición no son cualquiera, sino que siempre son los mismos y algunos nucleótidos específicos de la región central no se cortan (Fig. 2), por tanto, la reivindicación independiente debería indicar cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en dicha región. Así mismo, en la región de vástago 2, hay una región central que comprende los nucleótidos UUCU, la cual no es truncada en ninguna de las modalidades, por tanto, debería también indicarse cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en la reivindicación independiente. Es importante mencionar, que justamente el alcance de la materia como está redactada la reivindicación no es claro, pues incluiría modalidades de sgARN que no son exploradas ni realizadas por el solicitante, tampoco todas las permutaciones podrían reclamarse porque no todas son funcionales, puesto que, su actividad de escisión es 0 como se indica en la figura 2. En esta vía, es importante resaltar que la reivindicación modificada aún no define dichos truncamientos, puesto que, como se mencionó previamente se evidencia en el capítulo descriptivo que hay regiones en los sgARN que no son truncadas y se conservan, además, cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105 y 107 nucleótidos sin ninguna otra especificación dan lugar a un sinnúmero de sgARN que no explorados por el solicitante y que no encuentran sustento en la descripción.

De esta manera, es importante mencionar las características técnicas esenciales de la materia que permita comprender su alcance. Por su parte, el solicitante indica que la región espaciadora no es una característica técnica esencial del sgARN reclamado y, por esto, no se incluye en la reivindicación independiente y no se indica cuáles son las secuencias de la región espaciadora y en cuántos y cuáles nucleótidos está truncada, aun así, en el capítulo descriptivo se divulga dichas regiones cuentan con 22 a 24 nucleótidos que son de mayor eficiencia (Fig. 36C) y se hace alusión a que el rango de longitud de dicha secuencia espaciadora esta entre 17 a 24 nucleótidos, pero en la reivindicación 2 se indica que la longitud es entre 17 a 23 nucleótidos y el solicitante en sus argumentos indica que secuencias espaciadoras de 24 nucleótidos es completamente funcional, pero saca dicha longitud de las reivindicaciones.

Así las cosas, las reivindicaciones tal y como están redactadas no permiten definir el alcance de la materia reclamada y da lugar a que se reclamen un sinnúmero de sgARN que no son explorados ni desarrollados por el solicitante.

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Adicionalmente, la reivindicación 3 actual reclama el vector de AAV que comprende el ácido nucleico que codifica el sgARN pero no menciona todas las características técnicas esenciales de dicho sgARN, como se indicó previamente, además de la longitud del sgARN debería incluirse la secuencia, cuántos y cuáles nucleótidos son truncados en la región repetición: anti-repetición y en el vástago 2 para que el mismo siga siendo funcional. Así las cosas, tal y como está reclamada la materia en las reivindicaciones puede interpretarse como que es posible truncar cualquier número determinado de nucleótidos en la región mencionada y que no importa cuáles son los nucleótidos que se deletan, lo cual no concuerda con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Así mismo, en la descripción se divulgan unos números de secuencias de la invención, pero estos no aparecen en las reivindicaciones y esto coloca en evidencia que no se trata de cualquier sgARN de 99, 100, 101, 102, 103, 105 y 107 nucleótidos sin ninguna otra especificación que permita llegar a los sgARN que se pretenden reclamar.

Respuesta a los argumentos del solicitante por las objeciones de nivel inventivo.

Respecto a las objeciones sobre el nivel inventivo de la materia reclamada, el solicitante argumenta que *“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” (D2) (...)*

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.

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 Por el contrario, el ARNsg Nme truncado aquí reclamado se describe como escisión de ADN Bicatenario

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.

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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 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. 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.

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". 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 trincar la secuencia de direccionamiento del gen crRNA fue solo una de esas mejoras. Por tanto, me permito afirmar que D1 no revela, sugiere ni guía a la persona

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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.

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 previo. 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.

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 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.

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".

En respuesta a los argumentos presentados por el solicitante se indica que la falta de nivel inventivo continúa siendo pertinente para el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0007046 el 11 de marzo de 2024 como se indica previamente en el presente oficio. El solicitante afirma que, no existe ninguna motivación para la persona normalmente versada en la materia frente a las enseñanzas de D2 en consecuencia a que este documento no presenta sgARNs con truncamientos simultáneos en la región repetición: anti-repetición y en el vástago 2, sin embargo, contrario a dicho

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

argumento debe mencionarse que D2 si enseña que pueden realizarse truncamientos en las dos regiones (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides; Fig. 7A – ver Int1 y Δ7). Así las cosas, si existe motivación para incluir truncamientos en la región de vástago 2 como lo enseña D2, en un sgARN que presenta truncamiento en la región repetición: anti-repetición como el que se indica en D2. Adicionalmente, en D2 se divulga que los truncamientos en la región repetición: anti-repetición permite tener sgARN que son completamente funcionales y que no presentan ninguna afectación (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). De esta forma, resulta claro que dicho documento enseña que sgARN truncados en la región anti-repetición son completamente funcionales (Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides).

Adicional a estas enseñanzas, D2 también divulga que se puede truncar la región de vástago 2 y cuando se muta con una delección de 7 nucleótidos en el mismo (Δ7nt) no tiene defectos y cuando se mutan los ARN Δ14nt y Δ22nt exhiben defectos modestos, de tal forma que podría obtenerse sgARNs completamente funcionales con pequeñas delecciones en el vástago 2 o la eliminación del tallo superior (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Por lo cual, una persona normalmente versada en la materia interesada en obtener sgARNs funcionales de menor longitud se vería motivada a truncar tanto la región de vástago 2 como la región de repetición: anti-repetición (ver Int1 en Fig. 7A), ya que las mismas no tienen un impacto en la capacidad de escisión del sgARN y conducen a ARN funcionales. Tampoco se presenta en las reivindicaciones cuántos y cuáles nucleótidos en dichas regiones son los que se truncan, puesto que no parecen ser cualquiera, de hecho, no pueden extrapolarse los efectos técnicos a cualquier sgARN truncado en dichas regiones.

Particularmente, truncar la región de vástago 2 adicional a la región repetición: anti-repetición no proporciona algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un sgARN truncado que es completamente funcional ya había sido previsto en dicho documento (Figs. 3B, 4A y 7B). Así las cosas, cabe aclarar y reiterar que no todos los sgARN de la solicitud son funcionales, como se puede observar en los ejemplos presentados, algunos no tienen actividad de escisión, como es el caso del sgARN # 3 donde el porcentaje de lesión es 0, además hay sgARNs cuyo porcentaje de lesión es muy inferior al sgARN silvestre como es el caso de #6 con el 1% y #9 con el 2% (Fig. 2). Por tanto, no hay un efecto asociado a truncar cualquier región dentro del vástago 2 y la región repetición: anti-repetición, puesto que ya el documento D2 mencionaba que truncamientos en el vástago 2 podían conducir a sgARN completamente funcionales, algunos con defectos modestos en la actividad o algunos completamente defectuosos y mutaciones en la región repetición: anti-repetición conducen a sgARN completamente funcionales (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). En este sentido, el solicitante añade que como los efectos de truncar no son predecibles como lo indica las enseñanzas de D2, este mismo documento no mostraría que truncando se llegarán a sgARN funcionales, sin embargo, se debe indicar que como bien lo enseña D2 podría los truncamientos conducir a sgARN funcionales, algunos con defectos modestos y otros sin actividad cuando las mutaciones se realiza sobre el vástago 2, pero si los truncamientos están sobre la región repetición: antirepetición si condicen a sgARN funcionales (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Por tanto, las enseñanzas de D2 le permiten a una persona normalmente versada en la materia llegar al sgARN reclamado en la reivindicación 1. Esto porque no todos los sgARN de la solicitud tienen el mismo efecto reclamado, y tampoco estos sgARNs tienen cualquier truncamiento o cualquier secuencia. De hecho, en el capítulo descriptivo se evidencia que los nucleótidos que se trunca en la región repetición: anti-repetición no son cualquiera, sino que siempre son los mismos y algunos nucleótidos específicos de la región central no se cortan (Fig. 2), pero esto no es especificado en el capítulo reivindicatorio modificado. Así mismo, en la región

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

de vástago 2, hay una región central que comprende los nucleótidos UUCU, la cual no es truncada en ninguna de las modalidades, por tanto, debería también indicarse cuántos y cuáles nucleótidos se truncan en la reivindicación independiente. Esto permitiría sin duda llegar al sgARN que tiene los efectos técnicos reclamados. Pero como se indicó previamente no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier sgARN porque no todos los sgARN reclamados tienen el mismo efecto.

De esta forma, no es posible reconocer un efecto técnico a la amplitud de la materia reclamada, ya que, tal como lo demuestran las pruebas presentadas en la solicitud, no todos los sgARN truncados en las regiones de repetición: anti-repetición y vástago 2 son funcionales. Además, tampoco se le pueden atribuir efectos a cualquier sgARN con cualquier región espaciadora, puesto que una región espaciadora de cualquier longitud entre 17 a 23 nucleótidos no es explorado ni desarrollado por el solicitante, como si es el caso de las secuencias espaciadoras de 22, 23 o 24 nucleótidos.

Además, estas enseñanzas también están divulgados en D2, dado que la longitud total del sgARN es de 145 nt, pero cuando se realiza la delección de 45 nucleotidos resulta en un sgARN de 100 nucleotidos que es una de las longitudes que reclaman en la solicitud, además, D2 divulga que la región espaciadora es de una longitud de 24, 12, 8 o 4 nucleótidos (Fig. 4).

En esta misma vía, la reivindicación 3 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y la combinación de dichos documentos llevarían a una persona normalmente versada a obtener la materia. De esta forma, D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un plásmido vírico adenoasociado (AAV) que porta un sistema de CRISPR-CAS9 de *Neisseria meningitidis* y el cual está dentro de un vector que comprende un promotor específico de hígado (Párrs. [0019], [0184] – [0187] y [0407]). Donde dicho vector comprende una secuencia de sgARN que comprende una repetición truncada y en donde la longitud de secuencia de sgARN comprende 20 nucleótidos (Reivs. 8 y 9, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187]). Donde la única diferencia del plásmido divulgado en D1 con el de la solicitud, consiste en que el vástago 2 de la secuencia de sgARN está truncado. Pero, esta diferencia no permite evidenciar algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que sgARNs truncados ya habían sido previstos en dicho documento, los cuales permiten delecciones e inserciones en la secuencia blanco (Fig. 55, Párr. [0154]) y donde ese blanco podría ser el gen *pcsk9* (Párrs. [0018] y [0407]). Además, como se explicó previamente, D2 ya enseña incluir un vástago 2 truncado en una secuencia de sgARN (Figs. 7A y 7B, Págs. 10 y 11, sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides). Por lo cual, a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un truncamiento del vástago 2 de la secuencia de sgARN como lo sugiere D2 en el plásmido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo que carece de 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

Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

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° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007046		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/060126		9 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
10/11/2017				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS									
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 9					
Palabras clave utilizadas				CRISPR CAS9 platform, <i>Neisseria meningitidis</i> , anti-repeat region, ribonucleic acid, single leader, sgRNA two stem, stem loop, crRNA, tracrRNA truncated repeat, spacer, deletion, PCSK9 gene, ROSA26 gene, adeno-associated virus plasmid, PAMs, Type II-C CRISPR-Cas system, , LDL, AVV8. 99, 100, 101, 102, 103, 105, 107 o 111.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 9/22, C12N 15/79, C12N 15/86, A61K 39/12, A61P 3/06				
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)		
ISA	US20160177278A1	23/06/2016	3 a 9	Reivs. 8, Párrs. [0018] – [0019] y [0184] – [0187], Fig. 52A.			Y		
	Zhang, Y., <i>et al.</i>	15/10/2015	1 y 2	Págs. 10 y 11, Sección - Functional anatomy of NmeCas9's RNA guides, Fig. 7-			X		
			3 a 9				Y		
		Amrani, N., <i>et al.</i>	05/12/2018	-	-			T	
PATBASE/ISA	US2016346359 AA	01/12/2016	-	-			A		
PATBASE	US2016201089AA	14/07/2016	-	-			A		
	US2017145394AA	25/05/2017	-	-			A		
	US2016046724 AA	18/02/2016	-	-			A		
	US2017159073 AA	08/06/2017	-	-			A		
	US2017354745 AA	14/12/2017	-	-			A		
	WO17160689 A1	21/09/2017	-	-			A		
	US2017049909 AA	23/02/2017	-	-			A		
	CN105331608 A	17/02/2016	-	-			A		
	CN105331609 A	17/02/2016	-	-			A		
	US2017198277 AA	13/07/2017	-	-			A		
	EP3129393 A1	15/02/2017	-	-			A		
	US2014315985 AA	23/10/2014	-	-			A		
US2016340660 AA	24/11/2016	-	-			A			



Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

	US2014295556 AA	02/10/2014	-	-	A
	US2015284727 AA	08/10/2015	-	-	A
	US2016333377 AA	17/11/2016	-	-	A
	US2014273230 AA	18/09/2014	-	-	A
	US9512446 BA	06/12/2016	-	-	A
	US2017101641 AA	13/04/2017	-	-	A
	US2014271635 AA	18/09/2014	-	-	A
	WO16196388 A1	08/12/2016	-	-	A
	WO17013252 A1	26/01/2017	-	-	A
	US2016298099 AA	13/10/2016	-	-	A
	US2016058889 AA	03/03/2016	-	-	A
	WO17044419 A1	16/03/2017	-	-	A
	CN107267516 A	20/10/2017	-	-	A
	CN105316322 A	10/02/2016	-	-	A
	WO17123697 A1	20/07/2017	-	-	A
	US2016289637 AA	06/10/2016	-	-	A
	WO17077386 A1	11/05/2017	-	-	A
	US2016340660AA	24/11/2016	-	-	A
	WO16205759A1	22/12/2016	-	-	A
	US2017145425AA	25/05/2017	-	-	A
	GB201701180A0	08/03/2017	-	-	A
	AU2015101792 AD	28/01/2016	-	-	A
	US2015165054AA	18/06/2015	-	-	A
	WO17004279A	23/02/2017	-	-	A
	US2016346359 AA	01/12/2016	-	-	A
	US2016177278AA	23/06/2016	-	-	A
	WO18109101A1	21/06/2018	-	-	A
	CN103805606A	21/05/2014	-	-	A
	WO16106236A1	30/06/2016	-	-	A
PUBMED	Lee, C. M., <i>et al</i>	03/2016	-	-	A
	Hou, Z., <i>et al.</i>	24/09/2013	-	-	A
	Walsh, R. M., & Hochedlinger, K	24/09/2013	-	-	A
GOOGLE	Dang, Y., <i>et al.</i>	15/12/2015	-	-	A
	Murovec, J., <i>et al.</i>	08/2017	-	-	A
	Fu, Y., <i>et al.</i>	03/2014	-	-	A
	Zhang, J. H., <i>et al.</i>	04/2016	-	-	A
GOOGLE/ PUBMED	Ding, Q., <i>et al.</i>	15/08/2014	-	-	A
	Zhu, Z., <i>et al.</i>	2014	-	-	A
	Fazio, S., & Tavori, H.	15/08/2014	-	-	A
	Gupta R. M.	12/2014	-	-	A
	Chadwick, A. C., <i>et al.</i>	09/2017	-	-	A
	Wang, X., <i>et al.</i>	05/2016	-	-	A



Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

	Chadwick, A. C., & Musunuru, K.	07/2017	-	-	A
SCIENCE DIRECT	Wassef, M., et al.	15/05/2017	-	-	A
GOOGLE PATENTS/ PATBASE	WO2016176191A1	03/11/2016	-	-	A
	CN105886498 A	24/08/2016	-	-	A
	CN103923911B	08/06/2016	-	-	A
	CN107022572A	08/08/2017	-	-	A
	WO2014190181A1	27/11/2014	-	-	A
	WO2017044419A1	16/03/2017	-	-	A
	WO2017160689A1	21/09/2017	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Amrani, N., et al. (2018). NmeCas9 is an intrinsically high-fidelity genome-editing platform. <i>Genome biology</i> , 19(1), 214.			
		Zhang, Y., et al. (2015). DNase H Activity of Neisseria meningitidis Cas9. <i>Molecular cell</i> , 60(2), 242–255.			
		Lee, C. M., et al (2016). The <i>Neisseria meningitidis</i> CRISPR-Cas9 System Enables Specific Genome Editing in Mammalian Cells. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i> , 24(3), 645–654.			
		Hou, Z., et al. (2013). Efficient genome engineering in human pluripotent stem cells using Cas9 from <i>Neisseria meningitidis</i> . <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 110(39), 15644–15649.			
		Dang, Y., et al. (2015). Optimizing sgRNA structure to improve CRISPR-Cas9 knockout efficiency. <i>Genome biology</i> , 16, 280.			
		Ding, Q., et al. (2014). Permanent alteration of PCSK9 with <i>in vivo</i> CRISPR-Cas9 genome editing. <i>Circulation research</i> , 115(5), 488–492.			
		Walsh, R. M., & Hochedlinger, K. (2013). A variant CRISPR-Cas9 system adds versatility to genome engineering. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 110(39), 15514–15515.			
		Zhu, Z., et al. (2014). The iCRISPR platform for rapid genome editing in human pluripotent stem cells. <i>Methods in enzymology</i> , 546, 215–250.			
		Fazio, S., & Tavori, H. (2014). Peeking into a cool future: genome editing to delete PCSK9 and control hypercholesterolemia in a single shot. <i>Circulation research</i> , 115(5), 472–474.			
		Gupta R. M. (2014). One-shot, one cure with genome editing for dyslipidemia. <i>Circulation. Cardiovascular genetics</i> , 7(6), 967–968.			
		Chadwick, A. C., et al. (2017). <i>In Vivo</i> Base Editing of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) as a Therapeutic Alternative to Genome Editing. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> , 37(9), 1741–1747.			
		Wang, X., et al. (2016). CRISPR-Cas9 Targeting of PCSK9 in Human Hepatocytes <i>In Vivo</i> -Brief Report. <i>Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology</i> , 36(5), 783–786.			
		Chadwick, A. C., & Musunuru, K. (2017). Treatment of Dyslipidemia Using CRISPR/Cas9 Genome Editing. <i>Current atherosclerosis reports</i> , 19(7), 32.			
		Murovec, J., et al. (2017). New variants of CRISPR RNA-guided genome editing enzymes. <i>Plant biotechnology journal</i> , 15(8), 917–926.			
		Fu, Y., et al. (2014). Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs. <i>Nature biotechnology</i> , 32(3), 279–284.			
		Zhang, J. H., et al. (2016). Optimization of genome editing through CRISPR-Cas9 engineering. <i>Bioengineered</i> , 7(3), 166–174.			
		Wassef, M., et al. (2017). Versatile and precise gene-targeting strategies for functional studies in mammalian cell lines. <i>Methods</i> , 121-122, 45–54.			
(²) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					



Oficio N° 6747 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0007046

Fecha del reporte de búsqueda: (02/04/2024)

