

P- 2021/4968

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0004223**Solicitud de patente a nombre de **CRISPR THERAPEUTICS AG**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad CRISPR THERAPEUTICS AG, domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 3101 notificado electrónicamente el 22 de febrero de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

El examinador afirma que el título de la invención "MÉTODO PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA DONANTE UNIVERSAL" no se relaciona con el objeto de la solicitud contenida en las reivindicaciones.

Para superar la objeción, el título se modifica de conformidad con las modificaciones del capítulo reivindicatorio: "MÉTODO *IN VITRO* PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA GENÉTICAMENTE MODIFICADA".

2. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de quince (15) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 15 de enero de 2024. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1 Se modificaron las reivindicaciones 1 y 15 con el fin de aclarar que la célula que se modifica genéticamente puede ser una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre y célula progenitora hematopoyética (HSPCs). Dicha modificación se sustenta en la antigua reivindicación 11 y el párrafo [00014] de la descripción.
- 2.2 Se eliminaron las reivindicaciones 10 a 12. Además, se ajustó la numeración del documento.

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

3. Pago de tasas

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

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

Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que, si la examinadora no encuentra persuasivas las modificaciones y argumentos presentados en esta respuesta, proceda a emitir un nuevo examen de patentabilidad, para lo cual se anexa el respectivo pago de

4. Excepción de patentabilidad

El examinador objeta las reivindicaciones 1 a 18, pues, en su opinión, hacen referencia a materia no patentable de conformidad con lo establecido en el literal a) del artículo 20 de la decisión 486 del 2000. Dicha objeción se debe a que el capítulo reivindicatorio hace referencia a métodos de generación de células genéticamente modificadas a partir de un sistema CRISPR. En concreto, el examinador considera que la materia reclamada está definida en forma general, por lo que el

alcance de las reivindicaciones incluye modificaciones en célula madre embrionarias, lo que a la luz de la interpretación prejudicial 21-IP-2000 Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, se puede considerar como técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, con el fin de dar continuidad al trámite, las antiguas reivindicaciones 1 y 18 (nuevas reivindicaciones independientes 1 y 15) se han modificado para reclamar la materia citada en la antigua reivindicación 11 en relación con el tipo de célula modificada genéticamente. En ese sentido, dichas reivindicaciones ahora mencionan que la célula genéticamente modificada corresponde a "*una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre hematopoyética y progenitora (HSPC)*". Por lo tanto, los métodos y la composición tal como se reclaman actualmente no abarcan las células madre embrionarias, lo cual fue la base central de la objeción del examinador.

Además, la persona versada en la materia, al consultar la descripción, entendería claramente que el objetivo del método de la invención que se define en las reivindicaciones no se relaciona con la edición del genoma en un sujeto, sino con lograr obtener células que sean aptas para el trasplante en un individuo, toda vez que las células han demostrado tener una supervivencia y capacidad de injerto aumentada en comparación con las células no editadas. Véase, por ejemplo, la Descripción en los párrafos [000130]-[000156]).

Por ende, no habría ninguna razón sobre la base de la descripción y las reivindicaciones, para aplicar las ediciones a ninguna célula con fines de clonación reproductiva o para alterar la línea germinal de un individuo.

Por último, como se menciona actualmente en las reivindicaciones, las células no se editan *in vivo*, sino *in vitro*. Por lo tanto, no se administran componentes de edición genética (p. ej., Cas9) a un individuo. En cambio, las células que han sido editadas y modificadas previamente se pueden trasplantar a un sujeto. Véase, por ejemplo, *id.*, párrafo [000180].

Adicionalmente, se desea resaltar que las modificaciones realizadas en este caso son una aclaración del tipo de modificación génica realizando una drástica limitación al tipo de célula con el fin de evitar el impacto de mutaciones con consecuencias adicionales a las esperadas. Dicha

estrategia se asemeja a la implementada el método de CRISPR- Cas9 de la patente 14259531 concedida por la oficina Colombiana el pasado 22 de junio del 2020.

En ese sentido, la materia divulgada con las aclaraciones ya mencionadas no atenta contra el orden público ni la moral, de manera que amablemente se solicita reconsiderar y dar por superado la presente objeción.

5. Respuesta a los argumentos dados en el oficio 16722

Ahora bien, dado que el Oficio No. 3101 no comenta ni parece haber considerado nuestras respuestas a las diversas objeciones planteadas s en el Oficio anterior, el solicitante considera necesario reiterar los argumentos presentados con el fin de demostrar que cumple con los requerimientos de claridad, concisión y novedad para ser concedida.

5.1 Claridad y concisión

5.1.1 En la primera acción de la Oficina, el examinador manifestó que la reivindicación 33 (correspondiente a la presente reivindicación 15) carece de claridad porque las características técnicas esenciales de las células no se mencionan en la reivindicación. Además, términos como "al menos", "dentro o cerca de al menos", "uno o más" y "parcialmente con" supuestamente no son claros. Por último, el examinador considera que la reivindicación 33 presentada anteriormente no está sustentada en la descripción.

En este sentido el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con dicha objeción. Sin embargo, con el fin de contribuir al proceso se ha modificado la reivindicación 15 para reclamar:

15. Una composición que comprende células que comprenden:

- (i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y*
- (ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica a un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases del sitio de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en donde el polinucleótido que codifica el factor tolerogénico está flanqueado por (a) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13 que tiene homología de secuencia con una región ubicada a la izquierda del sitio en (i) y (b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19 que tiene una homología de secuencia con una región ubicada*

a la derecha del sitio en (i), y en donde el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 17; y

en donde la célula es una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre y progenitora hematopoyética (HSPCs).

En ese sentido, la reivindicación 15 ahora reclama una delección e inserción específicas (por ejemplo, delección en el locus del gen B2M e inserción de un polinucleótido que codifica PD-L1 en el locus del gen B2M), así como el SEQ ID NO del polinucleótido que codifica PD-L1, así como las secuencias de los brazos de homología que definen el sitio de inserción (por ejemplo, a través de procesos como la reparación dirigida por homología). Además, las células modificadas genéticamente mencionadas en la reivindicación están plenamente respaldadas por la descripción, por ejemplo, en el Ejemplo 4.

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

5.2 Descripción

En el primer requerimiento de fondo, el examinador opinó que la descripción no describe adecuadamente la invención reivindicada de conformidad con lo establecido en el art. 28 de la Decisión 486 del 2000.

Como se ha indicado anteriormente, la reivindicación independiente 15 recita una delección e inserción específicas (por ejemplo, delección en el locus del gen B2M e inserción de un polinucleótido que codifica PD-L1 en el locus del gen B2M). Análogamente, la reivindicación 1 reclama:

1. *Un método de generación de una célula genéticamente modificada, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante:*
 - (i) *la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M); y*
 - (ii) *la introducción en el genoma de la célula de una inserción de un polinucleótido que codifica un factor tolerogénico, en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en el que el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende una secuencia de SEQ ID NO: 17,*

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

Lo anterior está totalmente respaldado por la descripción, por ejemplo, en el Ejemplo 4, que describe la inserción de la secuencia PD-L1 (SEQ ID NO: 17) en un sitio en el locus del gen B2M después de la introducción de una rotura de doble cadena utilizando un sistema CRISPR/Cas9 y utilizando brazos de homología definidos por las secuencias de SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 19. Las secuencias espaciadoras de ARNg citadas actualmente se validaron como se describe en los ejemplos 1 y 3 de la descripción.

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

5.3 Novedad

Por último, la reivindicación 33 (correspondiente a la presente reivindicación 15) fue rechazada por el examinador en el primer requerimiento de fondo por carecer de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2016/183041).

Como se ha indicado anteriormente, la reivindicación 15 indica actualmente que las células comprenden una delección en el locus del gen B2M y la inserción de un polinucleótido que codifica PDL1 en el locus B2M. En ese sentido, resulta importante resaltar que D1 no revela la inserción de PD-L1 en el locus B2M.

De hecho, D1 enseña la inserción de PD-L1 en un lugar de puerto seguro, AAVS1, no en el lugar B2M. Por ejemplo, D1 revela células que: *"comprenden uno o más factores tolerogénicos insertados en un locus de puerto seguro (por ejemplo, el locus AAVS1) de al menos un alelo de la célula. En ciertas realizaciones, tales factores tolerogénicos inhiben el rechazo inmune. En ciertas realizaciones, los factores tolerogénicos se seleccionan del grupo que consiste en HLA-C, HLA-E, HLA-G, PD-L1, CTLA-4-Ig, CD47, inhibidor de C1 e IL-35."* (D1, pág. 4, líneas 24 a 28) (Énfasis Añadido).

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

16. Conclusión

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

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

- v) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión 486;

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

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

17. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por quince (15) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.
- Recibo de pago por nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

1. Un método de generación de una célula genéticamente modificada, comprendiendo el método modificar genéticamente una célula mediante:

(i) la introducción de una delección y/o inserción de al menos un par de bases en el genoma de la célula en un sitio dentro o cerca del locus del gen beta-2 microglobulina (B2M);
y

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

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

en donde la célula es una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre y progenitora hematopoyética (HSPCs).

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

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

4. El método de la reivindicación 3, en donde el promotor exógeno es un promotor constitutivo, inducible, temporal, específico del tejido o específico del tipo de célula, en donde, opcionalmente, el promotor exógeno es un promotor de CMV, EFla, PGK, CAG o UBC.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la nucleasa CRISPR es Cas9, Cpf1, un homólogo de las mismas, una versión modificada de las mismas, una versión con optimización de codones de las mismas o cualquier combinación de las mismas.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la nucleasa CRISPR es una Cas9 de *S. pyogenes*.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la nucleasa CRISPR comprende una señal de localización nuclear N-terminal (NLS) y/o una NLS C-terminal.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la nucleasa CRISPR y el ARN guía están presentes en una proporción en peso de 1:1.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la célula es una célula de mamífero, opcionalmente, en donde la célula es una célula humana.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la célula genéticamente modificada es capaz de diferenciarse en células progenitoras de linaje restringido o células somáticas completamente diferenciadas.
11. El método de la reivindicación 10, en donde las células progenitoras de linaje restringido son células progenitoras endodérmicas pancreáticas, células progenitoras endocrinas pancreáticas, células progenitoras mesenquimatosas, células progenitoras musculares, blastocitos o células progenitoras neuronales.
12. El método de la reivindicación 10, en donde las células somáticas completamente diferenciadas son células secretoras endocrinas tales como células beta pancreáticas, células epiteliales, células endodérmicas, macrófagos, hepatocitos, adipocitos, células renales, células sanguíneas o células del sistema inmunitario.
13. Una pluralidad de células genéticamente modificadas generadas mediante el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde al menos una porción de la pluralidad de células genéticamente modificadas comprende;
 - (i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y

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

14. La pluralidad de células genéticamente modificadas de la reivindicación 13, mantenidas durante un tiempo y en condiciones suficientes para que las células se sometan a diferenciación.

15. Una composición que comprende células que comprenden:

- (i) Una delección dentro o cerca del locus del gen beta-2-microglobulina (B2M); y
- (ii) Una inserción de un polinucleótido que codifica a un factor tolerogénico en un sitio dentro de 50 pares de bases del sitio de una delección genética de (i), en donde el factor tolerogénico es el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), en donde el polinucleótido que codifica el factor tolerogénico está flanqueado por (a) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13 que tiene homología de secuencia con una región ubicada a la izquierda del sitio en (i) y (b) una secuencia de nucleótidos que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 19 que tiene una homología de secuencia con una región ubicada a la derecha del sitio en (i), y en donde el polinucleótido que codifica PD-L1 comprende la secuencia de SEQ ID NO: 17; y

en donde la célula es una célula madre pluripotente (PSC), una célula madre adulta (ASC), una célula madre pluripotente inducida (iPSC) o una célula madre y progenitora hematopoyética (HSPCs).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0004223
Recibo: 24-39952
Fecha: 22/05/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 969284
CUS: 655569963

Patente PCT
MÉTODO PARA LA GENERACIÓN DE UNA CÉLULA DONANTE UNIVERSAL

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000