

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

Señores

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SISTEMAS DE EDICIÓN GÉNICA PARA EDITAR UN GEN REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA (*CFTR*)”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/064718.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de diciembre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/775,637 5 de diciembre 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 21 de agosto de 2024, bajo el número NC2024/0011258, 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 generar nuevos mecanismos terapéuticos para tratar y mejorar la calidad de vida de sujetos que padecen fibrosis quística (CF).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), donde el sistema de edición génica comprende: (a) un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; (b) un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, o la endonucleasa de ADN guiada por ARN; y (c) un tercer polinucleótido, que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica un ARN guía (gRNA), en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, que es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR*.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 21 de agosto de 2024, bajo el número NC2024/0011258.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de diciembre de 2018, 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	EP3129485	“Crispr/cas-related methods and compositions for treating cystic fibrosis”	15 de febrero de 2017
D2	Patrick T. H. et al., <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>	“Gene editing & stem cells”	09 de diciembre de 2017
D3	Bednarski C. et al., <i>PLOS ONE</i>	“Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model”	15 de agosto de 2016

D1¹ divulga composiciones y métodos relacionados con CRISPR/CAS para el tratamiento de la fibrosis quística (Resumen).

D2² divulga la edición de genes relacionados con la fibrosis quística (CF) en el contexto del trasplante de células progenitoras de pulmón utilizando modelos de CF en ratones, el potencial de las células madre pluripotentes inducibles editadas genéticamente tanto para modelar la enfermedad de CF, como para la detección de fármacos, y el desarrollo y utilización de un modelo de ratón diseñado para expresar el gen *CFTR* humano para probar terapias de edición de genes *in vivo* (Pagina 11, Col. Izq. Párr. 2, Introducción).

D3³ divulga pruebas de que la integración dirigida de un superexón en el exón 11 restableció la expresión de CFTR funcional en la línea celular CFBE41o-, lo que a su vez corrigió las características transepiteliales de estas células. Los resultados demuestran que se puede aplicar una estrategia de superexón para corregir la mayoría de las mutaciones del gen *CFTR* y que se puede emplear un modelo de línea celular simple para validar funcionalmente dichos enfoques de edición genética (Resumen).

5. 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.

5.1. 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 (NC2024/0011258 del 21 de agosto de 2024) refiere a: “Un sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), donde el sistema de edición génica comprende: (a) un primer polinucleótido, que comprende una

¹<https://patents.google.com/patent/EP3129485B1/de?q=EP3129485>
²Patrick T. H. et al., 2017. Gene editing & stem cells. *Journal of Cystic Fibrosis*. Vol: 17, Nr: 1, Page(s): 10 – 16. Recuperado desde: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(17\)30975-X/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30975-X/fulltext).
³Bednarski C. et al., 2016. Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model. *PLOS ONE*. Vol: 11, Nr: 8, Page(s): 1 – 15. Recuperado desde: DOI:10.1371/journal.pone.0161072.

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen CFTR; (b) una endonucleasa de ADN guiada por ARN o un segundo polinucleótido, que comprende una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, en donde la endonucleasa de ADN guiada por ARN es una endonucleasa Cas9; y (...)".

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición de ácido nucleico que comprende: (a) una primera secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de ARNg que comprende un dominio de direccionamiento que es complementario con una secuencia objetivo de un gen *CFTR*, en donde dicho dominio de direccionamiento comprende una secuencia de nucleótidos que es igual o difiere en no más de 3 nucleótidos de una secuencia del dominio de direccionamiento seleccionada de las secuencias del dominio de direccionamiento descritas en las Tablas 37A-37D, 38A-38E y 39A-39D; y (b) un ácido nucleico molde que comprende una secuencia codificante contigua de los exones 3 al exón 27 de dicho gen *CFTR*. Además, la composición de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula Cas9, en la que dicha molécula Cas9 es una molécula Cas9 de *S.pyogenes* (Páginas 928 y 929, Reivs.5 a 8).

Por otro lado, se menciona un virus asociado a adenovirus (AAV) recombinante que comprende una composición de ácido nucleico descrita anteriormente, en donde este comprende repeticiones terminales invertidas; una secuencia promotora para expresar una secuencia que codifica Cas9; y una secuencia señal de poliadenilación (Página 929, Reivs. 11 a 14).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el sistema de edición génica para modificar un gen *CFTR* divulgado en D1, consiste en que el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) de la invención comprende un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; un ARN guía (gRNA), en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR*, o un tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica el gRNA, en donde la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes: (i) ACCCAGCCTGACACCAAATTTA (SEQ ID NO: 2); (ii) TACTAAAAGGCAGCCTCCTAGA (SEQ ID NO: 3); (iii) ATTGGCTACCTTGTTGGATGA (SEQ ID NO: 4); (iv) GACAGCTGGCTATCCAGGATTC (SEQ ID NO: 5); (v) ACTTGCAGGAGGTGAGGGATTA (SEQ ID NO: 6); (vi) ATTAGGGAATGCAGACTCTGGG (SEQ ID NO: 7); (vii) TGGGTGAGATTAGAGGCCACTG (SEQ ID NO: 8); (viii) TGCTTCCTCCCTTGTCTCCCTA (SEQ ID NO: 9); (ix) TGGCATATGAGAAAAGTCACAG (SEQ ID NO: 10); y (x) CCTTATTCTTTTGATATACTCC (SEQ ID NO: 11), o la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes: (i) ACCCAGCCUGACACCAAUUUA (SEQ ID NO: 51); (ii) UACUAAAAGGCAGCCUCCUAGA (SEQ ID NO: 61); (iii) AUUGGCUACCUUGGUUGGAUGA (SEQ ID NO: 88); (iv) GACAGCUGGCUAUCCAGGAUUC (SEQ ID NO: 96); (v) ACUUGCAGGAGGUGAGGGGAUUA (SEQ ID NO: 109); (vi) AUUAGGGAAUGCAGACUCUGGG (SEQ ID NO: 110); (vii) UGGGUGAGAUUAGAGGCCACUG (SEQ ID NO: 114); (viii) UGCUUCCUCCCUUGUCUCCCUA (SEQ ID NO: 115); (ix) UGGCAUAUGAGAAAAGUCACAG (SEQ ID NO: 119); y (x)

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

CCUUAUUCUUUUGAUUAUACUCC (SEQ ID NO: 137), y en donde: i. el primer polinucleótido comprende además un brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y un brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5' comprende una cuarta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región arriba con respecto al sitio diana, y en donde el brazo homólogo 3' comprende una quinta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región abajo con respecto al sitio diana; ii. el brazo homólogo 5' y el brazo homólogo 3' comprenden la cuarta y quinta secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18, respectivamente; SEQ ID NO: 19 y SEQ ID NO: 20, respectivamente; SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 22, respectivamente; SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24, respectivamente; SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 345, respectivamente; SEQ ID NO: 346 y SEQ ID NO: 347, respectivamente; SEQ ID NO: 348 y SEQ ID NO: 349, respectivamente; SEQ ID NO: 350 y SEQ ID NO: 351, respectivamente; SEQ ID NO: 352 y SEQ ID NO: 353, respectivamente; y SEQ ID NO: 354 y SEQ ID NO: 355, respectivamente; y iii. el primer polinucleótido comprende además un primer fragmento arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y abajo con respecto al brazo homólogo 5', y en donde el primer fragmento contiene un sitio de empalme aceptor y comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1.

No se evidencia un efecto técnico inesperado o sorprendente asociado a dichas diferencias, dado que, en el sistema de edición génica de la solicitud, las tasas indel establecidas para las secuencias espaciadoras del gRNA en los sitios diana en las posiciones 1220, 2068, 3821, 5052, 5278, 5343, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR* (Páginas 34 a 42 – Tabla 1), se encuentran entre el 33,4% y 54,8%, las cuales, a pesar de considerarse como resultados positivos, puesto que, se encuentran por encima del umbral de 7.5%, no se consideran tasas significativas para la inserción efectiva del ácido nucleico que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, con respecto a las tasas indel establecidas para las secuencias espaciadoras del gRNA en los sitios diana en las posiciones 4462, 5041 y 5538 del intrón 10 en el gen *CFTR* que se encuentran entre el 72,4% y 89,4% (Páginas 34 a 42 – Tabla 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el sistema de edición génica para modificar un gen *CFTR* divulgado en D1 con el fin de obtener un sistema de edición génica alternativo?

Sin embargo, el incluir un sistema de edición génica que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, con el objetivo de reparar mutaciones relevantes que causan fibrosis quística (CF), ya está divulgado en D2, que se refiere a un sistema de edición génica que comprende una única combinación de nucleasa y donante, en donde el donante en este caso comprende los exones 11-27 del gen *CFTR* fusionados como un único "superexón" precedido por un sitio aceptor de empalme y seguido por un sitio poli A; en donde la construcción también contenía un marcador seleccionable para permitir el enriquecimiento de las células editadas y está flanqueado por brazos de homología para facilitar el proceso de recombinación homóloga (HDR). En este caso, cuando se usa con una nucleasa que crea una introducción de roturas de doble hebra (DSB) en el intrón 10 del gen *CFTR*, el superexón se incorpora con éxito al genoma, lo que da como resultado un ARNm que comprende los exones 1 a 10 del gen endógeno empalmados sin problemas con los exones 11-27 del superexón. El ARNm corregido se expresa bajo el control de los elementos reguladores endógenos del gen *CFTR*, por lo que debe conservar el perfil de expresión temporal y espacial correcto. La función del canal iónico se restableció cuando se probó en células homocigotas para c.1521_1523delCTT/ Mutación p.Phe508del (Página 11, Col. Der. Párr. 1).

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el donante que comprende los exones 11-27 del gen *CFTR* fusionados como un único "superexón" precedido por un sitio aceptor de empalme y seguido por un sitio poli A) del D2 en el sistema de edición génica para modificar un gen *CFTR* de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación 1, también aplica para la reivindicación independiente 18 puesto que, dicha reivindicación se refiere a un ácido nucleico para modificar un gen *CFTR* que comprende: (a) una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; (b) un brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5' comprende una segunda secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región arriba con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR*; y (c) un brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 3' comprende una tercera secuencia de nucleótidos que es homóloga a una región abajo con respecto a un sitio diana en el intrón 10 del gen *CFTR*, en donde la segunda y tercera secuencias de nucleótidos son seleccionadas del grupo que consiste en: (i) SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18, respectivamente; (ii) SEQ ID NO: 19 y SEQ ID NO: 20, respectivamente; (iii) SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 22, respectivamente; (iv) SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24, respectivamente; (v) SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 345, respectivamente; (vi) SEQ ID NO: 346 y SEQ ID NO: 347, respectivamente; (vii) SEQ ID NO: 348 y SEQ ID NO: 349, respectivamente; (viii) SEQ ID NO: 350 y SEQ ID NO: 351, respectivamente; (ix) SEQ ID NO: 352 y SEQ ID NO: 353, respectivamente; y (x) SEQ ID NO: 354 y SEQ ID NO: 355, respectivamente; (d) en donde el sitio diana es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR*; y en donde: i. la primera secuencia de nucleótidos comprende además un primer fragmento arriba con respecto a la secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 al 27 del gen *CFTR* y abajo con respecto al brazo homólogo 5', en donde el primer fragmento comprende un sitio de empalme aceptor, y/o una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN no fusionada o fusionada en marco con la NLS, y en donde el primer fragmento comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1; y ii. el ácido nucleico comprende además una quinta secuencia de nucleótidos que codifica un gRNA, en donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en el sitio diana, en donde la quinta secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes:

(i) ACCCAGCCTGACACCAAATTTA	(SEQ ID NO: 2);	(ii)
TACTAAAAGGCAGCCTCCTAGA	(SEQ ID NO: 3);	(iii)
ATTGGCTACCTTGTTGGATGA	(SEQ ID NO: 4);	(iv)
GACAGCTGGCTATCCAGGATTC	(SEQ ID NO: 5);	(v)
ACTTGCAGGAGGTGAGGGATTA	(SEQ ID NO: 6);	(vi)
ATTAGGGAATGCAGACTCTGGG	(SEQ ID NO: 7);	(vii)
TGGGTGAGATTAGAGGCCACTG	(SEQ ID NO: 8);	(viii)
TGCTTCCTCCCTTGTCTCCCTA	(SEQ ID NO: 9);	(ix)
TGGCATATGAGAAAAGTCACAG	(SEQ ID NO: 10);	y (x)
CCTTATTCTTTTGATATACTCC (SEQ ID NO: 11); o en donde la quinta secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes: (i) ACCCAGCCUGACACCAAUUUA (SEQ ID NO: 51); (ii) UACUAAAAGGCAGCCUCCUAGA (SEQ ID NO: 61); (iii) AUUGGCUACCUUGGUUGGAUGA (SEQ ID NO: 88); (iv) GACAGCUGGCUAUCCAGGAUUC (SEQ ID NO: 96); (v) ACUUGCAGGAGGUGAGGGAUUA (SEQ ID NO: 109); (vi) AUUAGGGAAUGCAGACUCUGGG (SEQ ID NO: 110); (vii) UGGGUGAGAUUAGAGGCCACUG (SEQ ID NO: 114); (viii) UGCUUCCUCCCUUGUCUCCCUA (SEQ ID NO: 115); (ix)		



Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

UGGCAUAUGAGAAAAGUCACAG (SEQ ID NO: 119); y (x) CCUUAUUCUUUUGAUUAUACUCC (SEQ ID NO: 137). En consecuencia, las reivindicaciones 19 a 23 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Página 16, Párrs. [0159 -0160] - Página 928, Reivs.5 y 6 - Página 929, Reivs. 11 a 14) y D2 (Página 11, Col. Der. Párr. 1 - Página 14, Col. Der. Párr. 2).

Adicionalmente, D2 menciona una célula iPSC editada genéticamente que comprende un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) endógeno editado genéticamente, en el que se inserta un ácido nucleico exógeno en el intrón 10 del gen *CFTR* endógeno (Página 14, Col. Der. Párr. 2).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14, 19 a 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 15 (NC2024/0011258 del 21 de agosto de 2024) refiere a: *“Un método in vitro para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en una célula, en donde el método comprende poner en contacto la célula con (i) el sistema de edición génica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12; o (ii) la partícula viral de la Reivindicación 13 o la Reivindicación 14”*.

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15, ya que divulga un método para alterar una célula, por ejemplo, alterar la secuencia de un ácido nucleico diana de una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con: (a) un ARNg que se dirige al gen *CFTR*; (b) una molécula Cas9; y opcionalmente, (c) un segundo, tercer y/o cuarto ARNg que se dirige al gen *CFTR*; y opcionalmente, (d) un ácido nucleico molde. En una realización, el método comprende poner en contacto dicha célula con (a) y (b); o poner en contacto dicha célula con (a), (b) y (c); o poner en contacto dicha célula con (a), (b), (c) y (d). El ARNg de (a) y opcionalmente (c) se puede seleccionar de cualquiera de las Tablas 1A-1E, 2A-2E, 3A-3D, 4A-4D, 5A-5E, 6A-6C, 7A-7D, 8A-8E, 9A-9B, 10A-10C, 11A-11E, 12A-12C, 13A-13D, 14A-14E, 15A-15C o 16A-16D, 17A-17E, 18A-18C, 19A-19D, 20A-20E, 21A-21B, 22A-22D, 23A-23E, 24A-24D, 25A-25D, 26A-26E, 27A-27D, 28A-28D, 29A-29E, 30A-30B, 31A-31D, 32A-32D, 33A-33B, 34A-34D, 35A-35D, 36A-36D, 37A-37D, 38A-38E, 39A-39D, 40A-40D, 41A-41E, 42A-42D, 43A-43E, 44A-44G, 45A-45E, 46A-46E, 47A-47G o 48A-48E, o un ARNg que difiere en no más de 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de una secuencia de dominio de direccionamiento de cualquier de las Tablas 1A-1E, 2A-2E, 3A-3D, 4A-4D, 5A-5E, 6A-6C, 7A-7D, 8A-8E, 9A-9B, 10A-10C, 11A-11E, 12A-12C, 13A-13D, 14A-14E, 15A-15C, o 16A-16D, 17A-17E, 18A-18C, 19A-19D, 20A-20E, 21A-21B, 22A-22D, 23A-23E, 24A-24D, 25A-25D, 26A-26E, 27A-27D, 28A-28D, 29A-29E, 30A-30B, 31A-31D, 32A-32D, 33A-33B, 34A-34D, 35A-35D, 36A-36D, 37A-37D, 38A-38E, 39A-39D, 40A-40D, 41A-41E, 42A-42D, 43A-43E, 44A-44G, 45A-45E, 46A-46E, 47A-47G o 48A-48E (Página 16, Párr. [0161 - 0165]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 15 y el método *in vitro* para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) en una célula divulgado en D1, consiste en que en el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) de la invención que se pone en contacto con la célula que comprende el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que se va a editar, se caracteriza por un primer polinucleótido, que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*; un ARN guía (gRNA), en

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

donde el gRNA dirige la escisión por parte de la endonucleasa de ADN guiada por ARN en un sitio diana, en donde el sitio diana es la posición 1220, 2068, 3821, 4262, 5041, 5052, 5278, 5343, 5538, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR*, o un tercer polinucleótido que comprende una tercera secuencia de nucleótidos que codifica el gRNA, en donde la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes: (i) ACCCAGCCTGACACCAAATTTA (SEQ ID NO: 2); (ii) TACTAAAAGGCAGCCTCCTAGA (SEQ ID NO: 3); (iii) ATTGGCTACCTTGTTGGATGA (SEQ ID NO: 4); (iv) GACAGCTGGCTATCCAGGATTC (SEQ ID NO: 5); (v) ACTTGCAGGAGGTGAGGGATTA (SEQ ID NO: 6); (vi) ATTAGGGAATGCAGACTCTGGG (SEQ ID NO: 7); (vii) TGGGTGAGATTAGAGGCCACTG (SEQ ID NO: 8); (viii) TGCTTCCTCCCTTGTCTCCCTA (SEQ ID NO: 9); (ix) TGGCATATGAGAAAAGTCACAG (SEQ ID NO: 10); y (x) CCTTATTCTTTTGATATACTCC (SEQ ID NO: 11), o la tercera secuencia de nucleótidos comprende una de las siguientes: (i) ACCCAGCCUGACACCAAUUUA (SEQ ID NO: 51); (ii) UACUAAAAGGCAGCCUCCUAGA (SEQ ID NO: 61); (iii) AUUGGCUACCUUGGUUGGAUGA (SEQ ID NO: 88); (iv) GACAGCUGGCUAUCCAGGAUUC (SEQ ID NO: 96); (v) ACUUGCAGGAGGUGAGGGAUUA (SEQ ID NO: 109); (vi) AUUAGGGAAUGCAGACUCUGGG (SEQ ID NO: 110); (vii) UGGGUGAGAUUAGAGGCCACUG (SEQ ID NO: 114); (viii) UGCUUCCUCCCUUGUCUCCCUA (SEQ ID NO: 115); (ix) UGGCAUAUGAGAAAAGUCACAG (SEQ ID NO: 119); y (x) CCUUAUUCUUUUGAUUAUACUCC (SEQ ID NO: 137), y en donde: i. el primer polinucleótido comprende además un brazo homólogo 5' arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y un brazo homólogo 3' abajo con respecto a la primera secuencia de nucleótidos, en donde el brazo homólogo 5' comprende una cuarta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región arriba con respecto al sitio diana, y en donde el brazo homólogo 3' comprende una quinta secuencia de ácido nucleico que es homóloga a una región abajo con respecto al sitio diana; ii. el brazo homólogo 5' y el brazo homólogo 3' comprenden la cuarta y quinta secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 17 y SEQ ID NO: 18, respectivamente; SEQ ID NO: 19 y SEQ ID NO: 20, respectivamente; SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 22, respectivamente; SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24, respectivamente; SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 345, respectivamente; SEQ ID NO: 346 y SEQ ID NO: 347, respectivamente; SEQ ID NO: 348 y SEQ ID NO: 349, respectivamente; SEQ ID NO: 350 y SEQ ID NO: 351, respectivamente; SEQ ID NO: 352 y SEQ ID NO: 353, respectivamente; y SEQ ID NO: 354 y SEQ ID NO: 355, respectivamente; y iii. el primer polinucleótido comprende además un primer fragmento arriba con respecto a la primera secuencia de nucleótidos y abajo con respecto al brazo homólogo 5', y en donde el primer fragmento contiene un sitio de empalme aceptor y comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1.

No se evidencia un efecto técnico inesperado o sorprendente asociado a dichas diferencias, dado que, en el sistema de edición génica que se pone en contacto con una célula que comprende un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) las tasas indel establecidas para las secuencias espaciadoras del gRNA en los sitios diana en las posiciones 1220, 2068, 3821, 5052, 5278, 5343, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR* (Páginas 34 a 42 – Tabla 1), se encuentran entre el 33,4% y 54,8%, las cuales, a pesar de considerarse como resultados positivos, puesto que se encuentran por encima del umbral de 7.5%, no se consideran tasas significativas para la inserción efectiva del ácido nucleico que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, con respecto a las tasas indel establecidas para las secuencias espaciadoras del gRNA en

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

los sitios diana en las posiciones 4462, 5041 y 5538 del intrón 10 en el gen *CFTR* (Páginas 34 a 42 – Tabla 1), que se encuentran entre el 72,4% y 89,4%.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) en una célula divulgado en D1 con el fin de obtener un método *in vitro* de edición génica alternativo?

Sin embargo, el incluir en un método *in vitro* para editar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) en una célula un sistema de edición génica que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*, con el objetivo de reparar mutaciones relevantes que causan fibrosis quística (CF), ya está divulgado en D3, que se refiere a un sistema de edición génica que comprende una nucleasa diseñada para dirigir la integración de un superexón, que abarca las secuencias de los exones del gen *CFTR* 11 a 27, en el exón 11, que permite la reactivación de la expresión endógena del gen *CFTR* en una línea celular epitelial bronquial $\Delta F508$ CFBE41o- en un modelo de enfermedad de fibrosis quística (FQ). En particular, se demuestra que la integración de este superexón resulta en la expresión de un ARNm corregido del promotor *CFTR* endógeno. Se utilizan mediciones de corriente de cortocircuito en cámaras de Ussing para corroborar el transporte de iones restaurado de los canales *CFTR* reparados. En conclusión, se demuestra que la integración dirigida de un superexón grande en el exón 11 de *CFTR* conduce a la corrección funcional de *CFTR*, lo que sugiere que esta estrategia se puede utilizar para corregir funcionalmente todas las mutaciones del gen *CFTR* ubicadas corriente abajo del extremo 5' del exón 11 (Resumen; Página 5 - Fig. 2A - Resultados; Páginas 9 y 10 - Fig. 5 - Resultados).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el donante que comprende los exones 11-27 del gen *CFTR* fusionados como un único "superexón" del D3 en el método de edición génica para modificar un gen *CFTR* de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 16 y 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 15, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP3129485	1 a 23	Nivel inventivo
D2	Patrick T. H. <i>et al.</i> , <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>	1 a 14, 18 a 23	Nivel inventivo
D3	Bednarski C. <i>et al.</i> , <i>PLOS ONE</i>	15 a 17	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2024/0011258 del 21 de agosto de 2024) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “Considerando las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1, deseo resaltar que el arte previo citado no divulga dicha primera



Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 del gen CFTR en combinación con los sitios diana enumerados en la Reivindicación 1, ni una plantilla donante que tenga la estructura particular reivindicada, es decir, las secuencias de nucleótidos del brazo homólogo 5' arriba de la primera secuencia de nucleótidos; las secuencias de nucleótidos que contienen un sitio de empalme acceptor; la primera secuencia de nucleótidos que codifica los exones 11 a 27 de los genes CFTR; y las secuencias de nucleótidos del brazo homólogo 3' abajo de la primera secuencia de nucleótidos. Por lo tanto, el arte previo citado no revela ni sugiere las características particulares del sistema de edición genética reivindicado. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia requeriría al menos cierta habilidad inventiva para combinar una plantilla donante que comprenda los exones 11-27 de CFTR con los sitios objetivo específicos enumerados en la Reivindicación 1 (...).

En este sentido, deseo resaltar que las conclusiones del Examinador parecen basarse en un enfoque retrospectivo, porque el Examinador simplemente combinó características estructurales no conectadas de partes dispersas de D1 y D2 a partir del conocimiento proporcionado por la presente invención. En el presente caso, la mera mención de secuencias de nucleótidos de gRNA en el estado de la técnica no orienta inequívocamente al experto en la materia a obtener la invención y esperar razonablemente los efectos específicos logrados. Dichas divulgaciones sólo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no orientan de ninguna manera al experto en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata el objeto reivindicado. Cuando se enfrenta a la evaluación de la obviedad de la presente solicitud, la persona medianamente versada en la materia tiene que centrarse en la motivación más que en la capacidad de modificar la divulgación más cercana a partir de algún documento complementario. En este sentido, dicha persona tendría que, como se explicó, seleccionar los exones 11 a 27, cambiar el intrón 2 por el intrón 10, desarrollar las secuencias específicas de la plantilla donante (es decir, los brazos homólogos correspondientes, el sitio de empalme acceptor y la secuencia que codifica los exones 11 a 27 de los genes CFTR) y determinar posiciones de escisión particulares de D1 para modificar con las enseñanzas de D2 con el objetivo de obtener el mismo sistema de edición genética. D2 podría sugerir la selección de los exones correspondientes e, incluso, motivar el cambio al intrón 10. Sin embargo, no habría ninguna orientación o sugerencia para seleccionar los diez sitios específicos de las diversas posibilidades y secuencias reveladas en D1, y tampoco habría ninguna sugerencia para obtener las secuencias específicas de la plantilla donante. Esta selección sería prácticamente imposible dado que D2 no discute ni menciona los sitios preferidos para la edición y tampoco menciona secuencias particulares para la plantilla del donante (...).

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, contrario a lo afirmado por el solicitante, los documentos D1 y D2 proveen enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia derivar de forma obvia el sistema de edición génica para modificar un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) reivindicado. En este sentido, como se demostró anteriormente, D2 motiva a generar un sistema de edición génica para modificar el gen CFTR que comprende seleccionar, al igual que la presente solicitud, los exones 11 a 27 del gen CFTR fusionados como un único "superexón" precedido por un sitio acceptor de empalme y seguido por un sitio poli A. Además, menciona el uso de una nucleasa que crea una introducción de roturas de doble hebra (DSB) en el intrón 10 del gen CFTR, con el objetivo de que el superexón se incorpore con éxito al genoma, lo que da como resultado un ARNm que comprende los exones 1 a 10 del gen endógeno empalmados sin problemas con los exones 11-27 del superexón (Página 11, Col. Der. Párr. 1). No obstante, le asiste razón al solicitante cuando afirma que las anterioridades citadas no presentan orientación

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

o sugerencia para seleccionar los diez sitios diana particulares para la escisión de la endonucleasa en el intrón 10 del gen *CFTR*. Sin embargo, esta Oficina le aclara al solicitante, que la identificación y optimización de los mejores sitios de corte para una edición efectiva, la cual se puede establecer a a partir de un cribado de Indel de gRNAs, con el propósito de generar sistemas de edición génica que permitan corregir mutaciones en genes de interés, corresponden a procedimientos rutinarios propios del quehacer de la persona normalmente versada en la materia interesada en desarrollar nuevos mecanismos para el tratamiento de la fibrosis quística (CF).

Por otra parte, esta Oficina le aclara al solicitante que la implementación de sistemas de edición genética CRISPR/Cas que comprenden; (a) un primer polinucleótido que codifica los exones de interés; (b) un segundo polinucleótido que codifica una endonucleasa de ADN guiada por ARN, tal como la Cas9; (c) caracterización y secuenciación de gRNAs que dirigen la escisión por parte de la endonucleasa Cas a sitios diana del gen de interés; y (d) caracterización y secuenciación del brazo homólogo 5' y el brazo homólogo 3' que actúan como moldes reparadores de la DSB que flanquean el minigen de interés, también resultan en protocolos experimentales rutinarios, conocidos y ampliamente utilizados en el estado del arte⁴ por la persona normalmente versada en la materia interesada en corregir las mutaciones alélicas perjudiciales en un gen de interés. De hecho, esta no requiere de enseñanzas o pasos adicionales que impliquen experimentación excesiva que le impidan llegar a la solución propuesta por el solicitante, dado que, cuenta con los conocimientos suficientes, tiene a disposición los medios y capacidades para producir mediante experimentación rutinaria y con gran expectativa de éxito, el sistema de edición génica de la invención.

Así las cosas, esta Oficina le reitera al solicitante que, a pesar de las diferencias técnicas estructurales encontradas entre la materia reclamada en la solicitud y el estado de la técnica, no es posible establecer un efecto técnico inesperado o mejorado para un sistema de edición génica que comprende un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), en donde las tasas indel establecidas para las secuencias espaciadoras del gRNA en los sitios diana en las posiciones 1220, 2068, 3821, 5052, 5278, 5343, o 6150 del intrón 10 en el gen *CFTR* (Páginas 34 a 42 – Tabla 1) se encuentran entre el 33,4% y 54,8%, las cuales, a pesar de considerarse como resultados positivos, puesto que se encuentran por encima del umbral de 7.5%, no se consideran tasas significativas para la inserción efectiva del ácido nucleico que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*. Sin embargo, esta Oficina se permite resaltarle al solicitante que eventualmente un sistema de edición génica que comprende un gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), en donde las tasas indel establecidas para las secuencias espaciadoras del gRNA en los sitios diana en las posiciones 4462, 5041 y 5538 del intrón 10 en el gen *CFTR* (Páginas 34 a 42 – Tabla 1), se encuentran entre el 72,4% y 89,4% podrían mostrar un efecto técnico mejorado relacionado con la inserción efectiva del ácido nucleico que codifica los exones 11 a 27 del gen *CFTR*.

En consecuencia, esta oficina le aclara al solicitante, que la materia objeto de estudio, es simplemente un sistema de edición génica alternativo que no genera un verdadero salto cualitativo a la regla técnica y un efecto técnico inesperado o sorprendente a la luz de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2, por lo que carece de altura inventiva.

⁴Jiang W. & Marraffini L. A. 2015. CRISPR-Cas: New Tools for Genetic Manipulations from Bacterial Immunity Systems. *Annu Rev Microbiol.* Vol. 69, Pags. 209 – 228. Recuperado desde: doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104441.

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

Finalmente, esta Oficina se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en la nueva reivindicación de proceso 15, que comprende la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D3 tal y como se demuestra en detalle en el numeral 5.1 del presente Oficio.

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

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

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



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007320		1°	-	2°	-	3°	X	Revoca	-
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/064718		05/12/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
05/12/2018				X					
Solicitante									
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED									
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 23
Palabras clave utilizadas	Editing a cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene, nucleotide sequence encoding exons 11 to 27 of the CFTR gene, nucleotide sequence encoding an RNA-guided DNA endonuclease Cas/Cas9, CRISPR-Cas9, nucleotide sequence encoding a guide RNA (gRNA).
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/113, C12N 15/864, C12N 15/90

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2020/0004249	07/04/2020	-	-	A
ISA/EPO	EP3129485	15/02/2017	1 a 23	(Página 16, Párr. [0159 -0160]). (Página 928, Reiv.5 y 6). (Página 929, Reiv. 11 a 14).	Y
	Patrick T. H. <i>et al.</i> , <i>Journal of Cystic Fibrosis</i>	09/12/2017	1 a 14, 18 a 23	(Página 11, Col. Der. Párr. 1). (Página 14, Col. Der. Párr. 2).	Y
	Bednarski C. <i>et al.</i> , <i>PLOS ONE</i> .	15/08/2016	15 a 17	(Resumen; Página 5 - Fig. 2A - Resultados; Páginas 9 y 10 - Fig. 5 - Resultados).	Y
Patbase	WO18204469	08/11/2018	-	-	A
	WO18187493	11/10/2018	-	-	A
	US2018208903	26/07/2018	-	-	A
	US2013145485	06/06/2013	-	-	A
	US7972854	05/07/2011	-	-	A
	US2011145940	16/06/2011	-	-	A
	US7888121	15/02/2011	-	-	A
	US6534261	18/03/2003	-	-	A
	WO2003016496	27/02/2003	-	-	A
USPTO	US2017022507	26/01/2017	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Patrick T. H. <i>et al.</i> , 2017. Gene editing & stem cells. <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> . Vol: 17, Nr: 1, Page(s): 10 – 16. Recuperado desde: https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(17)30975-X/fulltext . Bednarski C. <i>et al.</i> , 2016. Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model. <i>PLOS ONE</i> . Vol:			



Oficio N° 3001 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0007320

	11, Nr: 8, Page(s): e0161072. Recuperado desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985144/#:~:text=In%20conclusion%2C%20this%20study%20proves,5%20end%20of%20exon%2011.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (20/02/2025)	