

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2022/0012196
Asunto: Solicitud de patente de invención para: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DE GENES DE CALICREÍNA (KLKB1)"
Solicitante: INTELLIA THERAPEUTICS, INC.
Fecha de solicitud: 26 DE AGOSTO DE 2022

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio N° **19087**, notificado el 27 de octubre de 2025, para el cual se solicitó una extensión del plazo de respuesta el 21 de enero de 2026.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de limitar y diferenciar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el anteriormente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

La **reivindicación 1 actualizada** se modifica para eliminar las características que especifican la variación de secuencia de las secuencias guía reivindicadas del ARN guía, y también para indicar que el ARN guía se utiliza para editar el gen KLKB1. Esto se puede encontrar en la descripción original, por ejemplo, en [00149] («... *la composición genera la edición del gen KLKB1*»).

Las **reivindicaciones 3** (anteriormente reivindicación 2), **13** (anteriormente 12) y **14 actualizadas** se han modificado para especificar que «*la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 202 es 3' de la secuencia guía*», que «*la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 171 es 3' de la secuencia guía*» y que «*la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 173 es 3' de la secuencia guía*», respectivamente. Esto se puede encontrar en la descripción original, por ejemplo, en [0011] y [00175] («... *el ARN guía comprende además una secuencia de*

nucleótidos de SEQ ID NO: 170, 171, 172 y 173, en donde la secuencia de SEQ ID NO: 170, 171, 172, o 173 es 3' de la secuencia guía...» y «...el ARN guía comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de SEQ ID NO: 1-149 y comprende además una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, o cualquiera de SEQ ID NO: 400-450, en donde los nucleótidos de SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, o cualquiera de las porciones conservadas de sgARN de la Tabla 4, siga la secuencia guía en su extremo 3'», respectivamente). También se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [0011] y [0024], [00222] y las reivindicaciones originales 1 y 16.

Se ha añadido la **nueva reivindicación 2** para especificar que el ARN guía comprende la secuencia de SEQ ID NO: 15. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [009], [0024], [00222] y en las reivindicaciones originales 1 y 16.

Las **reivindicaciones 4-12 actualizadas** (anteriormente reivindicaciones 3-11, respectivamente) se han modificado para mantener la base antecedente.

Se ha eliminado la **reivindicación 13**.

Se ha modificado la **reivindicación 15** para enumerar cada una de las «SEQ ID NO 248-255» anteriormente mencionadas.

Las **reivindicaciones 16-18** han sido eliminadas.

La **reivindicación 16 actualizada** (anteriormente reivindicación 19) ha sido modificada para corregir un error gramatical y mantener la base antecedente.

Se ha eliminado la **reivindicación 20**.

Se ha añadido la **nueva reivindicación 17** para especificar que la secuencia guía del ARN guía consiste en la secuencia SEQ ID NO: 15. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [009], [0024], [00222] y en las reivindicaciones originales 1 y 16.

Se ha añadido la **nueva reivindicación 18** para especificar que el ARN guía comprende la SEQ ID NO: 405, cuya secuencia se ha descrito íntegramente en la reivindicación. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [0021] y en la tabla 4 de la

descripción original. La **reivindicación 18 actualizada** también especifica la definición de los símbolos «*» y «m», que se describen en la descripción original, por ejemplo, en [00479]-[00480] y [00485]-[00487].

La **reivindicación 19 actualizada** (anteriormente reivindicación 21) se ha modificado para especificar que el ARN guía comprende la secuencia de SEQ ID NO: 603, y para indicar que el ARN guía es para editar el gen KLKB1. Además, la **reivindicación 19** se ha modificado para detallar las abreviaturas de ciertas modificaciones, en consonancia con la reivindicación anterior. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [0029] y [00149] («... *la composición genera la edición del gen KLKB1*»).

Se han eliminado las **reivindicaciones 22-24**.

La **reivindicación 20 actualizada** (anteriormente reivindicación 25) se ha modificado para especificar que la composición comprende un ARN guía y un agente de unión al ADN guiado por ARN o un mensajero (ARNm) que comprende una secuencia que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00205] («... *la composición comprende además un mARN que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN*»).

La **reivindicación 21 actualizada** (anteriormente reivindicación 26) se ha modificado para mantener la base antecedente.

Las **reivindicaciones 22 y 23 actualizadas** (anteriormente reivindicaciones 27 y 28, respectivamente) se han modificado para especificar que la Cas9 es una nucleasa Cas9 (reivindicación 22) y que la nucleasa Cas9 es *Streptococcus pyogenes* Cas9 (SpyCas9) (reivindicación 23). Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00408], [00428] y [00434].

La **reivindicación 24 actualizada** (anteriormente reivindicación 29) se ha modificado para especificar que, en el ARNm que codifica el agente de unión al ADN guiado por ARN, «*cada timidina en las SEQ ID NOs: 501 y 506-515 se sustituye por una uridina modificada o no modificada*». Un experto en la materia sabría que el ADN incluye timidina (T), mientras que el ARN incluye uridina (U). Además, la descripción original enseña que las secuencias descritas como ADN (por ejemplo, SEQ ID NOs: 501 y 506-515) contienen uridina en lugar

de timidina cuando se encuentran en forma de ARN. Véase [00410] («...*Las diferencias entre ARN y ADN (generalmente el intercambio de uridina por timidina o viceversa) y la presencia de análogos de nucleósidos tales como uridinas modificadas no contribuyen a diferencias en la identidad o complementariedad entre los polinucleótidos siempre que los nucleótidos pertinentes (tales como timidina, uridina o uridina modificada) tengan el mismo complemento (por ejemplo, adenosina para todas de timidina, uridina o uridina modificada; otro ejemplo es citosina y 5-metilcitosina, que tienen guanosina o guanosina modificada como un complemento) ...*»).

Se han añadido las **nuevas reivindicaciones 25-26** para especificar que el ARNm que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN comprende la secuencia de ARN de SEQ ID NO: 511 (reivindicación 25) o SEQ ID NO: 516 (reivindicación 26). Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00589] («... *para producir ARNm que comprenda un ARNm descrito aquí (véanse las SEQ ID NOs: 501-516 en la tabla 5 a continuación para los ORF de Cas9) [...]*») y en la tabla 5 (véanse las páginas 132 y 139). La reivindicación 25 también especifica que «*cada timidina en SEQ ID NO: 511 se sustituye por una uridina modificada o no modificada*». Como se ha comentado anteriormente, un experto en la materia sabría que el ADN incluye timidina (T), mientras que el ARN incluye uridina (U).

La **reivindicación 27 actualizada** (anteriormente reivindicación 30) se ha modificado para especificar que el ARNm que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una uridina modificada en una, varias o todas las posiciones ocupadas por la uridina en el ARNm. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00496]-[00497] («... *en algunas formas de realización, una composición o formulación divulgada en la presente comprende un mARN que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN ... comprende un ORF que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN ... el ORF que codifica una nucleasa de ADN guiada por ARN es un "ORF de agente de fijación a ADN guiado por ARN modificado*» y «*En algunas formas de realización, el ORF modificado puede comprender una uridina modificada en al menos una, una pluralidad o la totalidad de las posiciones de uridina...*», respectivamente).

Se ha añadido la **nueva reivindicación 28** para especificar que la uridina modificada es N1-metil-seudouridina. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00497] («... *La uridina modificada puede ser, por ejemplo, ... N1-metil-seudouridina, ...*»).

Se ha añadido la **nueva reivindicación 29** para enumerar los componentes de una composición farmacéutica que comprende un ARN guía que comprende la SEQ ID NO: 603 y un ARNm que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 516 que codifica una proteína SpyCas9, en la que la N1-metilpseudouridina se encuentra en todas las posiciones ocupadas por la uridina en la SEQ ID NO: 516, tal y como se especifica en la misma. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [0029], [00408], [00428], [00434], [00497], [00589] y la tabla 5.

La **reivindicación 30 actualizada** (anteriormente reivindicación 31) se ha modificado para mantener la base antecedente.

La **reivindicación 31 actualizada** (anteriormente reivindicación 32) se ha modificado para especificar que la composición comprende una nanopartícula lipídica. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00195] y [00198] («...*en donde el ARN guía está asociado con una nanopartícula lipídica (LNP)*» y «... *en donde la LNP comprende un lípido neutro.*», respectivamente).

Las **reivindicaciones 32-33 actualizadas** (anteriormente reivindicaciones 33-34, respectivamente) se han modificado para mantener la base antecedente. La **reivindicación 33 actualizada** también se ha modificado para eliminar el nombre alternativo del lípido ionizable especificado en ella.

Se ha añadido la **nueva reivindicación 34** para especificar que la composición comprende además un lípido neutro, un lípido auxiliar y un lípido sigiloso. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00198], [00200] y [00202].

Se ha añadido la **nueva reivindicación 35** para especificar que la composición comprende además un lípido neutro. Se puede encontrar soporte en la descripción original, por ejemplo, en [00198].

Las **reivindicaciones 36-37 actualizadas** (anteriormente reivindicaciones 35-36, respectivamente) se han modificado para mantener la base antecedente. La reivindicación 36 también se ha modificado para eliminar el nombre alternativo del lípido ionizable especificado en ella.

Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio** está conformado por **37 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. MODIFICACIONES AL LISTADO DE SECUENCIAS

El solicitante proporciona un listado de secuencias actualizado que ahora incluye las **SEQ ID NO 603, 604 y 605**.

Las secuencias representadas por las **SEQ ID NO 603 y 604** se definen en la descripción tal como se presentó originalmente, en los párrafos **[0029] y [0030]**, respectivamente.

Por otro lado, del contexto de la descripción, se desprende claramente que la secuencia representada por la **SEQ ID NO 605** debía aparecer en el párrafo **[0031]**. Si bien el párrafo **[0031]** se refiere a la **SEQ ID NO 41** como la secuencia guía dentro del ARN guía descrito en dicho párrafo, la secuencia guía mostrada es incorrecta, debido a un error de copia y pegado, o tipeo. En particular, la secuencia **SEQ ID NO 605** presentada en el listado de secuencias modificado corresponde a una modalidad particular que contiene las secuencias **SEQ ID NO 41** en conjunto con la **SEQ ID NO 168**. Tal como se puede observar en las últimas tres líneas del listado de secuencias modificado presentado con esta respuesta, la **SEQ ID NO 605** es como se presenta a continuación:

<400> 605	
<u>uuuacuccca</u> <u>gaagacugua</u> <u>guuuuagagc</u> <u>uagaaauagc</u> <u>aaguuaaaau</u> <u>aaggcuaguc</u>	60
<u>cguuaucaac</u> <u>uugaaaaagu</u> <u>ggcaccgagu</u> <u>cggugcuuuu</u>	100

En donde los primeros ribonucleótidos de dicha secuencia provienen de la secuencia original **SEQ ID NO 40**:

<210>	41	
<211>	20	
<212>	ARN	
<213>	Homo sapiens	
<400>	41	
	<u>uuuacuccca</u> <u>gaagacugua</u>	20

Y los siguientes provienen de la secuencia original SEQ ID NO: 168:

<210>	168	
<211>	80	
<212>	ARN	
<213>	Secuencia Artificial	
<220>		
<223>	Sintética	
<220>		
<221>	<u>misc feature</u>	
<223>	contiene modificaciones 2'-O-Me y enlaces de enlace PS	
<400>	168	
	<u>guuuuagagc</u> <u>uagaaauagc</u> <u>aaguuaaaau</u> <u>aaggcuaguc</u> <u>cguuaucaac</u> <u>uugaaaaagu</u>	60
	<u>ggcaccgagu</u> <u>cggugcuuuu</u>	80

Así las cosas, el **Nuevo Listado de Secuencias se compone de 605 secuencias**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. MODIFICACIONES A LA DESCRIPCIÓN

En primer lugar, y con el ánimo de limitar y diferenciar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el anteriormente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

Se ha aclarado la numeración correcta de las secuencias presentadas en los párrafos [0029] a [0031]. Particularmente, Las secuencias representadas por las **SEQ ID NO 603 y 604** se presentaban en la descripción tal como se presentaron originalmente, en los párrafos **[0029] y [0030]**, respectivamente.

Por otro lado, del contexto de la descripción, se desprende claramente que la secuencia representada por la SEQ ID NO 605 debía aparecer en el párrafo [0031]. Si bien el párrafo [0031] se refiere a la SEQ ID NO 41 como la secuencia guía dentro del ARN guía descrito en dicho párrafo, la secuencia guía mostrada es incorrecta (probablemente debido a un error de copia y pegado).

Tal como se describió en la sección anterior de esta respuesta “II. MODIFICACIONES AL LISTADO DE SECUENCIAS”, dichas modificaciones al Capítulo de la Descripción no corresponden a una introducción de materia pues son meramente modificaciones aclaratorias de las numeraciones de secuencias que ya se encontraban descritas en el Capítulo de la Descripción y en el Listado de Secuencias presentados originalmente.

Así las cosas, se presenta un Capítulo modificado de la Descripción junto con esta respuesta, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la descripción actualmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

El examinador objetó la **reivindicación 1 pendiente** por falta de claridad, supuestamente al no especificar varias características técnicas estructurales y funcionales que el examinador considera esenciales. En concreto, el examinador sostiene que la reivindicación 1 no especifica claramente: i) que el ARN guía se dirige al gen de la calicreína KLKB1; ii) que una secuencia situada en el extremo 3' de la secuencia guía se selecciona de entre las SEQ ID NOs: 170-173; y iii) el patrón de modificación específico del ARN guía (SEQ ID NO: 300) (Resolución de la Oficina, página 2). El examinador afirma además que la reivindicación independiente debe ser autónoma y debe incluir todas las características técnicas esenciales del ARN guía reivindicado para distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica (Resolución de la Oficina, página 2).

En respuesta, el Solicitante ha modificado la reivindicación 1 para limitar la secuencia guía a una que comprenda únicamente las secuencias SEQ ID NO: 15, 8 o 41 y para indicar que el ARN guía se utiliza para editar el gen KLKB1.

Además, en relación con la afirmación del examinador de que la reivindicación 1 también debería especificar (i) una secuencia de porción conservada situada en 3' de la secuencia guía y (ii) el patrón de modificación específico del ARN guía, el experto en la materia entendería que cualquier secuencia guía funciona según los principios del sistema CRISPR/Cas, en combinación con varias secuencias de porción conservadas posibles y patrones de modificación asociados, con el fin de editar su gen diana. De hecho, es la secuencia guía la que «*guía*» a la «*endonucleasa guiada por ARN*» hasta el gen objetivo. Por lo tanto, el experto en la materia sería consciente de las porciones de secuencias conservadas y patrones de modificación posibles que podrían utilizarse con las secuencias guía de la reivindicación 1, las cuales son finitas y podrían ser fácilmente definidas de acuerdo con las características técnicas definidas en la reivindicación (en particular, las secuencias definidas en la misma).

Además, los ejemplos prácticos del solicitante describen el desarrollo satisfactorio de las secuencias guía específicas requeridas por las presentes reivindicaciones, es decir, una secuencia guía que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 15, 8 o 41, mediante la comprobación de aproximadamente 88 ARN guía diferentes para KLKB1 entre sí, manteniendo constantes la secuencia de la parte conservada y el patrón de modificación del ARN guía. En este conjunto de experimentos, estas 88 secuencias guías diferentes se probaron en el contexto de una porción de secuencia conservada particular. Sin embargo, eso no significa que la porción de secuencia conservada utilizada para esos experimentos sea una característica técnica esencial de la invención. De hecho, también se podría haber utilizado una porción de secuencia conservada diferente en esos experimentos. Es habitual en los experimentos científicos elegir mantener constante un parámetro, como una porción de secuencia conservada o un patrón de modificación, con el fin de probar el efecto de parámetros diferentes, como una secuencia guía.

Además, el examinador afirma que la **reivindicación 1** carece de fundamento en la descripción de la Descripción, ya que las características reivindicadas del ARN guía abarcan numerosas moléculas de ARN guía que no fueron consideradas ni exploradas experimentalmente por el solicitante (página 2 del Oficio No 19087). Como se ha señalado

anteriormente, la reivindicación 1 se ha modificado para limitar la secuencia guía a solamente las secuencias SEQ ID NO: 15, 8 o 41, tal como lo sugirió el Examinador. Por lo tanto, considero esta objeción superada.

El examinador sostiene además que las **reivindicaciones 1 y 5** carecen de claridad, afirmando que el término «*al menos*» es impreciso y no limita el alcance de las reivindicaciones (Resolución de la Oficina, página 2). El solicitante ha modificado las reivindicaciones 1 y 5 (ahora reivindicación 6) para eliminar los términos «*al menos*» y «*al menos uno*», respectivamente, por lo que considero superada la objeción.

El examinador sostiene que las **reivindicaciones 24 y 26** carecen de claridad por no definir la composición en términos de sus características técnicas (resolución de la oficina, páginas 2-3). En consecuencia, el solicitante ha eliminado la reivindicación 24. Por lo tanto, la objeción de la reivindicación 24 ya no tiene fundamento. El solicitante también ha modificado la reivindicación 26 (ahora reivindicación 21) para que dependa de la reivindicación 20 modificada (antes reivindicación 25), que fue objetada por este motivo. Por lo tanto, la objeción de la reivindicación 26 (ahora reivindicación 21) tampoco tiene fundamento.

En vista de que se ha dado respuesta a cada una de las objeciones presentadas por el Examinador, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE Y CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

El Examinador objeta que la Descripción no divulga la invención de forma suficientemente clara y completa para que un experto en la materia pueda reproducirla.

En primer lugar, el examinador sostiene que la Descripción solo soporta los siguientes ARN guía: G012267, G012260 y G012293, que comprenden la secuencia de ARN guía de SEQ ID NO: 15, 8 o 41, respectivamente, y la secuencia modificada del andamio guía de SEQ ID NO: 405, y que comprenden colectivamente las secuencias de ARN guía de SEQ ID NOs: 603, 604 y 605 (Oficio No 19087, páginas 3-4).

Como se desprende de manera clara en lo expuesto anteriormente, la reivindicación 1 se ha modificado para incluir la secuencia guía de SEQ ID NO: 15, 8 o 41, **tal como lo sugirió el Examinador**. El solicitante sostiene que las secuencias guía que figuran en la reivindicación 1 son acordes con el alcance de la divulgación. Como se ha comentado anteriormente, la Descripción presenta el desarrollo satisfactorio de las secuencias guía específicas requeridas por las presentes reivindicaciones, es decir, una secuencia guía que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 15, 8 o 41.

Como se ha señalado anteriormente, no es necesario restringir aún más las reivindicaciones a las secuencias de partes conservadas concretas o a los patrones de modificación del ARN guía con respecto a los cuales se identificaron y se sometieron a pruebas iniciales las secuencias guía reivindicadas que comprenden las SEQ ID NOs: 15, 8 y 41. Una persona experta en la materia reconocería que, al someter a prueba las secuencias guía, resulta útil mantener constantes otras variables, como la secuencia de la parte conservada o el patrón de modificación, de modo que cualquier diferencia en la edición pueda atribuirse a la secuencia guía. Mantener una variable constante durante las pruebas experimentales no convierte a esa variable en una característica técnica esencial. De hecho, los expertos en la materia comprenderían que, una vez determinadas las secuencias guía adecuadas a partir de experimentos como los de los ejemplos prácticos de la presente divulgación, dichas secuencias guía pueden emparejarse con otras secuencias de partes conservadas y patrones de modificación conocidos en la técnica según los conocimientos de la técnica.

Por otro lado, quisiera destacar el solicitante no está obligado a limitar el alcance de las reivindicaciones únicamente al de los ejemplos prácticos presentados en la Descripción, ya que estos solo proporcionan realizaciones ilustrativas de las invenciones. Asimismo, respetuosamente considero que el Examinador no ha proporcionado argumentos o una base jurídica sólida para limitar las reivindicaciones del solicitante a los ejemplos prácticos con el fin de cumplir los requisitos de suficiencia. En cambio, dadas las enseñanzas de la divulgación y el estado de la técnica, una persona experta podría fabricar y utilizar fácilmente no solo los ARN guía descritos en los ejemplos prácticos de la divulgación, sino también variantes de los mismos utilizando, por ejemplo, otras secuencias de partes conservadas conocidas y patrones de modificación. Sin un ámbito de protección razonable, el Solicitante corre el riesgo de que otra parte que, sin tener derechos sobre la invención, pueda sin embargo sacar provecho de ella. Esto es claramente contrario al objetivo

principal del sistema de patentes: estimular la innovación recompensando adecuadamente a los inventores.

A pesar de ello, el Solicitante ha restringido el alcance de las reivindicaciones, especificando las secuencias del ARN guía en la reivindicación 1, tal como lo sugirió el Examinador. Dado que las reivindicaciones modificadas ahora definen la materia que está **plenamente respaldada por la descripción** y su alcance se ajusta proporcionalmente a la misma, no se requieren aclaraciones ni modificaciones adicionales.

En vista de todo lo anterior, el Solicitante considera respetuosamente que la Descripción cumple plenamente con los requisitos de claridad establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	WO2015031679	<i>“Modulation of prekallikrein (pkk) Expresión”</i>	05 de marzo de 2015
D2 ²	US20170260547	<i>“Methods and compositions for gene editing”</i>	14 de septiembre de 2017

VII. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, ese Despacho considera también que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 36 anteriormente presentadas carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 (WO2015031679) y D2 (US20170260547). Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D1, el cual divulga oligonucleótidos antisentido dirigidos a la precalicreína (PKK) humana la cual es codificada por el gen KLKB1, podría incluir las metodologías para generar sistemas de edición génica

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2015031679A2/en?q=WO2015031679>

² <https://patents.google.com/patent/US20170260547A1/en?q=US2017260547>

que permitan inhibir la expresión de genes diana del D2 para producir un compuesto que permita inhibir la expresión del gen KLKB1 como el de D1, para así supuestamente llegar de manera obvia al objeto de la reivindicación 1.

El examinador afirma que la diferencia entre la invención reivindicada y D1 radica en el hecho de que la presente solicitud reivindica un ARN guía capaz de inactivar el gen KLKB1, en lugar de un oligonucleótido antisentido (Oficio No 19087, página 5). Sin embargo, el Examinador sostiene que no se puede atribuir ningún efecto técnico a esta diferencia porque la reivindicación independiente no define el ARN guía en términos de sus características técnicas estructurales y funcionales esenciales completas, que según el examinador son: i) que el ARN guía se dirige al gen de la calicreína KLKB1; ii) que el ARN guía comprende además una secuencia de nucleótidos situada en su extremo 3' seleccionada de entre las SEQ ID N.º: 170-173; y iii) que el ARN guía tiene un patrón de modificación específico de SEQ ID NO: 300 (Oficio No 19087, página 5).

Sobre estas objeciones, también difiero respetuosamente toda vez que las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención que concierne a ARN guía para editar un gen KLKB1, tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

En primer lugar, D1 divulga una estrategia de edición genética basada en oligonucleótidos antisentido (ASO) diseñados para reducir los niveles de ARNm de KLKB1, mientras que la presente invención se refiere a ARN guía utilizados dentro de un sistema CRISPR/Cas para inactivar el gen KLKB1 a nivel del ADN genómico. Estas dos estrategias siguen procesos biológicos diferentes con resultados diferentes. Un experto en la materia no consideraría una estrategia de mutación inducida e irreversible del genoma a través de CRISPR/Cas como una «*alternativa*» habitual a la inhibición del ARNm, que es transitoria.

Por otro lado, aunque el examinador citó D2 por sus enseñanzas generales sobre CRISPR/Cas9, D2 no incluye ninguna enseñanza relacionada con el gen KLKB1, ya que la mera existencia de una herramienta de edición genética, como lo es CRISPR/Cas9, no hace que sea obvio aplicarla a todos los objetivos terapéuticos conocidos, y mucho menos utilizar una secuencia guía específica que comprenda SEQ ID NO: 15, 8 o 41, como se define en el Capítulo reivindicatorio presentado con esta respuesta.

Adicionalmente, una persona normalmente versada en la materia reconocería que la transición de una tecnología de edición genética como la de oligonucleótidos antisentido (ASO) a la de CRISPR/Cas9, incluso solo por el bien del argumento o por mera suposición (si se estuviera interesado en realizar esta transición), habría implicado importantes retos técnicos, incluida la identificación de uno o varios ARN guías que permitieran una edición suficiente del gen KLKB1.

D1 y D2, en conjunto, no proporcionan ninguna orientación sobre cómo utilizar CRISPR/Cas9 para editar el gen KLKB1, y mucho menos hay una sugerencia o intencionalidad en ellos que pudieran guiar a un experto en la materia a querer utilizar las metodologías y crear un ARN guía para editar un gen KLKB1, tal como el que se presenta en las reivindicaciones modificadas.

Tal como se demuestra claramente en los ejemplos prácticos de esta solicitud, se necesitó una cantidad significativa de experimentación para identificar las secuencias guía reivindicadas que comprenden las SEQ ID N.º: 15, 8 y 41, respectivamente.

Por ejemplo, el solicitante probó unas 88 secuencias guía, inicialmente en un formato de guía dual (véase la tabla 6), mediante la transfección de hepatocitos humanos primarios (PHH) y hepatocitos cynomolgus primarios (PCH; véase el ejemplo 1 de la descripción original). Las células se lisaron 48 horas después y se utilizó secuenciación de nueva generación (NGS) para determinar el porcentaje de edición (frecuencia de indeles) en varios sitios dentro del locus KLKB1. Los resultados en PHH se presentan en la Tabla 7A. Bastantes de las secuencias guía probadas lograron una edición insignificante y la mayoría mostró solo una edición modesta, con muchas muy por debajo del 50 %. Solo cinco secuencias guía, incluidas CR005952 (SEQ ID NO:15) y CR005929 (SEQ ID NO:8), mostraron una frecuencia de edición superior al 50 %.

Posteriormente, el solicitante probó las secuencias guía en PHH y PCH en un formato de ARN guía único (ARNsg). Las células se transfectaron como se describe en el ejemplo 1 y se lisaron después del tratamiento para el análisis NGS. El porcentaje de edición en PHH se muestra en la tabla 8A y en las figuras 2A-2B, y el porcentaje de edición en PCH se muestra en la tabla 8B y en las figuras 2C-2D. Una vez más, solo un pequeño número de secuencias guía permitieron una edición más que modesta, y la secuencia guía que comprendía la

secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 15 (con el nombre en clave G012267 como ARNsg) alcanzó frecuencias de *indels* (por sus siglas en inglés, inserciones y deleciones) del 72 %, 79 % y 82 %, respectivamente, en tres lotes de PHH. Ese nivel de edición fue el más alto y constante alcanzado por cualquier secuencia probada. Véase la tabla 8C.

Adicionalmente, la secuencia guía que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 8 (con el nombre en clave G012260 como ARNsg) alcanzó frecuencias de *indels* del 69 %, 73 % y 82 %, respectivamente, en tres lotes de PHH. Véase la tabla 8C. Por último, la secuencia guía que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 41 (con el nombre en clave G012293 como ARNsg) alcanzó porcentajes de edición de KLKB1 del 63,5 % y el 61,6 %, respectivamente, en los conjuntos 1 y 2 de los PHH, y porcentajes de edición del 86,6 % y el 83,3 %, respectivamente, en los conjuntos 1 y 2 de los PCH. Véanse las tablas 8A y 8B. En consecuencia, las secuencias guía reivindicadas se desarrollaron sobre la base de pruebas exhaustivas de un gran número de posibles secuencias guía.

En este sentido, el estado de la técnica no proporciona una motivación clara o una sugerencia para combinar enseñanzas específicas con una expectativa razonable de éxito, y mucho menos predice los resultados inesperados demostrados anteriormente. En este caso, D1 se limita a la inhibición transitoria del ARNm basada en la hibridación mediante oligonucleótidos antisentido, mientras que D2 describe una técnica de CRISPR/Cas9 genérica. No hay ninguna enseñanza o motivación en el estado de la técnica que lleve a una persona experta a abandonar la estrategia antisentido establecida de D1 en favor de una modificación del gen KLKB1 utilizando CRISPR/Cas9.

Por lo tanto, considero respetuosamente que las reivindicaciones 1 a 37 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar al ARN guía para editar un gen KLKB1 reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **37 reivindicaciones**;
2. Pago en línea por concepto de 1 reivindicación adicional;
3. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.
4. Pago en línea por concepto de Examen de Patentabilidad Adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908