

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам рассмотрения
 возражения **заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции, действующей на дату подачи возражения, и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности (далее - Роспатент) споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020, № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020, регистрационный № 59454, дата вступления в силу 06.09.2020, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела поступившее 28.07.2023 возражение от Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – заявитель), на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее – Роспатент) от 20.02.2023 об отказе в выдаче патента на изобретение по заявке № 2021139313/10, при этом установлено следующее.

Заявлен «Способ редактирования гена GJB2 для исправления патогенного варианта c.del35G в ооцитах человека, культивируемых in vitro», совокупность признаков которого изложена в формуле, представленной на дату подачи (28.12.2021), в следующей редакции:

«Способ редактирования гена GJB2 на основе системы CRISPR-Cas для исправления варианта с.del35G в ооците человека, культивируемом *in vitro*, в котором готовят смесь для редактирования, включающую 165 нМ гидовой РНК, содержащей последовательность SEQ ID NO: 1, 300 нМ ДНК олигонуклеотида, представляющего собой последовательность 5'-T*C*GTCTTTTCCAGAGCAAACCGCCCAGAGTAGAAGATGGATTGGGGC ACGCTGCAGACGATCCTCGGGGGTGTGAACAAACACTCCACCAGCATT GGAAAGATCTGGCTCACCGTCC*T*C*T-3', где * - фосфоротиоатная межнуклеотидная связь, и 150 нМ белка Cas9 *Streptococcus pyogenes*, после чего доставляют эту смесь в ооцит в момент оплодотворения».

Данная формула была принята к рассмотрению при экспертизе заявки по существу.

По результатам рассмотрения заявки по существу Роспатентом было принято решение от 20.02.2023 об отказе в выдаче патента на изобретение (далее – решение об отказе), в связи с невозможностью предоставления правовой охраны заявленному способу, на основании пункта 4 статьи 1349 Гражданского Кодекса, действующего на дату подачи заявки (далее – Кодекс).

Упомянутое решение Роспатента от 20.02.2023 мотивировано тем, что полученные заявителем модифицированные клетки имеют измененный, не существующий в природе геном. При этом вносимые изменения будут сохраняться в геноме как на более поздних стадиях развития эмбриона, так и в геноме взрослой человеческой особи, имеющей половые клетки с соответствующими генетическими изменениями.

На основании изложенного в решении Роспатента от 20.02.2023 сделан вывод, что заявленный способ предназначен для внесения изменений в геном эмбриональных клеток человека, в то время как в соответствии с пунктом 4 статьи 1349 Кодекса, не могут быть объектами патентных прав способы модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека.

В соответствии с пунктом 3 статьи 1387 упомянутого выше Гражданского кодекса, заявитель подал возражение.

В поддержку приведенных в возражении доводов заявитель ссылается на сведения из следующих источников информации (приобщены к возражению):

- Primordial Germ Cells in the Chordates: Embryogenesis and Phylogenesis.
- CUP Archive, 1979. - ISBN 978-0-521-223034 (далее – [1]);

- Organization of the Early Vertebrate Embryo. - Springer, 30 November 1995. p.2, ISBN 978-0-306-45132-4 (далее – [2]);

- Арефьев В.А., Лисовенко ЛА, «Англо-русский толковый словарь генетических терминов». Москва: изд-во ВНИРО, 1995 (далее – [3]);

- Биология: учебник в 2 т./под ред.В.Н.Ярыгина. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2015. ТЛ . 736 с.:ил.-БВГ4 978-5-97043564-9 (далее – [4]).

Суть доводов, содержащихся в возражении, сводится к тому, что заявленный способ не относится к модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека, поскольку зигота и продукты первых ее делений (бластомеры) не являются клетками зародышевой линии.

В возражении отмечено, что эмбрион человека до стадии гастрюлы (14 дней) не содержит клеток зародышевой линии, в то время как модификация ДНК по предлагаемому способу происходит на стадии единственной клетки (зиготы) еще до начала процесса дробления (1-е сутки) и, таким образом, не может затрагивать клетки зародышевой линии человека, которых на данном этапе развития не существует, а «содержат лишь их предшественники». Заявитель, со ссылкой на источники [1]-[4] отмечает, что клетками зародышевой линии человека считают первичные половые клетки (гоноциты) и образующиеся из них гаметы.

Заявитель отмечает, что зигота и бластоциста не содержат клеток зародышевой линии и являются лишь ее предшественниками. При этом, по мнению заявителя, воздействие на предшественников клеток зародышевой линии человека не может подпадать под действие пункта 4 статьи 1349

Кодекса, «поскольку при такой трактовке законодательства объектами патентных прав не могут быть способы модификации генетической целостности практически любых клеток человека (из-за их естественной способности к ре-дифференцировке), что, среди прочего, блокирует развитие методов генной терапии наследственных заболеваний».

На основании приведенных в источниках информации [1]-[4] определений термина «клетки зародышевой линии», заявитель делает вывод о том, что зигота и продукты первых ее делений (бластомеры) не являются клетками зародышевой линии и поэтому заявленный способ не относится к способам модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека, предусмотриваемых пунктом 4 статьи 1349 Кодекса.

По мнению заявителя, предложенный им способ направлен лишь на модификацию ДНК на стадии зиготы до начала процесса дробления, в связи с чем, данный способ не подпадает под действие пункта 4 статьи 1349 Кодекса.

Изучив материалы дела, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (28.12.2021) правовая база для оценки патентоспособности предложенного изобретения включает Кодекс, Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы, утвержденные приказом Минэкономразвития России от 25.05.2016 № 316 (далее – Правила ИЗ).

Согласно пункту 4 статьи 1349 Кодекса не могут быть объектами патентных прав: способы клонирования человека; способы модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека; использование человеческих эмбрионов в промышленных и коммерческих целях; иные решения, противоречащие общественным интересам, принципам гуманности и морали.

Согласно пункту 43 Правил ИЗ экспертиза заявки по существу включает, в частности, проверку соответствия заявленного изобретения требованиям, установленным пунктом 4 статьи 1349 Кодекса.

Анализ доводов, содержащихся в решении Роспатента от 20.02.2023, и в возражении, показал следующее.

Существо заявленного предложения выражено в приведённой выше формуле изобретения, которую коллегия принимает к рассмотрению.

Заявленное предложение относится к клеточной, молекулярной биологии экспериментальной биологии и медицине, может быть использовано для изменения генома ооцита человека, оплодотворяемого в условиях *in vitro*.

Согласно описанию заявки «метод позволяет изменять геном небольшой области (до 120 нуклеотидов) хромосомы 13 для исправления мутации патогенного генотипа *c.del35G* гена *GJB2* (полиморфизм *rs80338939*)», а также может быть использован для создания моделей предотвращения генетически-обусловленной глухоты на генетическом уровне, тестирования методов экспериментальной генетической терапии (см. описание заявки). В качестве гена –мишени, подвергающегося изменению в заявленном способе выбран ген *GJB2* с мутацией *c.35delG* в (полиморфизм *rs80338939* номер *dbSNP*), являющейся распространенной генетически-ассоциированной причиной аутосомно-рецессивной глухоты.

Таким образом, заявленное предложение относится к области клеточной или генной инженерии, а именно, к технологиям внесения направленных изменений (редактирования) генома человека, в частности, к технологии изменения последовательности гена *GJB2* человека, имеющего патологическую «мутацию *c.35delG*» (*rs80338939*), с целью «создания возможности исправления участка генома человека, несущего мутацию *c.del35G* в гене *GJB2* человека, на вариант генома здорового человека (вариант референсного генома человека) с синонимичной заменой *C.G30C* в

гене GJB2 в ооците человека, оплодотворяемом *in vitro*» (см. описание заявки).

Согласно описанию заявки «представленные данные подтверждают создание возможности исправления участка генома человека размером менее 120 нуклеотидов, несущего мутацию c.del35G в гене GJB2 человека, на вариант генома здорового человека (вариант референсного генома человека) с синонимичной заменой C.G30C в гене GJB2 в раннем эмбрионе человека».

То есть, заявленный способ используется для редактирования генома человека путем реконструкции гена GJB2 человека на ранней стадии эмбрионального развития для лечения наследственной формы глухоты, связанной с мутацией c.del35G.

Данное также подтверждается содержащимися в описании заявки сведениями о том, что «подвергшиеся редактированию оплодотворенные ооциты человека, и развивающиеся из них эмбрионы нельзя культивировать далее стадии бластоцисты. Все клетки ранних эмбрионов, полученные в результате применения данного способа, необходимо лизировать (полностью лишить жизнеспособности)», а «полученные эмбрионы и их клетки предназначены исключительно для научных исследований в целях создания моделей исправления мутации c.del35G и не предназначены для использования в промышленных или коммерческих целях» (см. описание).

Следовательно, предложенный способ редактирования гена GJB2 человека, несущего мутацию GJB2 реализуется путем внесения в гомозиготном варианте недостающего нуклеотида G в нужное место последовательности мутантного гена, которое осуществляют «в раннем эмбрионе человека», то есть, на ранней стадии эмбрионального развития или на стадии оплодотворенной зиготы.

Заявленным от реализации предложенного способа результатом является «исправление участка генома человека размером менее 120 нуклеотидов, несущего мутацию c.del35G в гене GJB2 человека, на вариант генома здорового человека (вариант референсного генома человека) с

синонимичной заменой C.G30C в гене GJB2 в ооците человека, оплодотворяемом *in vitro*» (см. описание). То есть, по своей сути, в результате вмешательства заявителем в последовательность природного гена получается новый (искусственно созданный) организм.

Согласно описанию, в процессе осуществления заявленного способа заявитель исправляет мутации c.del35G гена GJB2 человека в ооците человека, оплодотворяемом *in vitro* путем применения оригинальной гидовой РНК для локального изменения генома в окрестности мутации c.del35G методом CRISPR-Cas. При этом, согласно заявленному предложению «способ генетического редактирования гена GJB2 с целью исправления патогенного варианта c.del35G в ооцитах человека, оплодотворяемых *in vitro*» включает несколько этапов, а именно: «приготовление смеси для редактирования, доставку смеси в ооцит, культивирование ооцитов и эмбрионов, лизирование клеток эмбриона, приготовление NGS библиотек для генетического анализа, генетический анализ методом NGS» (см. описание).

При этом одним из шагов редактирования гена является доставка «в ооцит приготовленный раствор.., доставку нужно произвести микроинъекцией одновременно с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ) на инвертированном микроскопе с использованием стандартных микроинструментов» (см. описание).

Таким образом, если рассматривать в целом полученную клетку - зиготу, то она имеет модифицированный геном, содержащий геном человека. При этом согласно описанию изобретения редактирование гена осуществляется на самой ранней стадии эмбрионального развития, без указания конкретной стадии. То есть, предложенное заявителем редактирование охватывает все ранние стадии эмбрионального развития.

Учитывая, что предложенный способ основан на реконструкции последовательности гена GJB2 человека, то вносимые изменения будут сохраняться в геноме как на более поздних стадиях развития эмбриона, так и

в геноме взрослой человеческой особи с соответствующими генетическими изменениями, что однозначно приводит к изменению/модификации генома человека и появлению «нового организма».

При этом известно, что зародыш (или эмбрион) у человека или животных – это организм на ранних стадиях развития (см. Советский Энциклопедический словарь. А.М. Прохоров. Изд. 4, М., «Советская Энциклопедия», 1987), а клетки зародышевой линии -это клетки, из которых в результате мейоза образуются гаметы: у самок-это ооциты, у самцов-сперматоциты (см. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. Арефьев В.А. и др., Москва, ВНИРО, 1995).

То есть для изменения генома человека и получения эмбриона с необходимыми качествами/свойствами используются клетки, формирующие зародышевую линию.

Таким образом, заявленный способ основан на действиях с клетками зародышевой линии, содержащими модифицированный геном, включающий основную часть генома человека, а именно, на действии с клеткой, являющейся родоначальницей зародышевой линии, которая впоследствии будет содержать модифицированный геном, являющийся составной частью генома человека.

На основании действующего законодательства, такое решение не может быть признано объектом патентных прав, поскольку в соответствии с пунктом 4 статьи 1349 Кодекса не могут быть объектами патентных прав, в том числе, способы модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека.

В возражении заявитель отмечает, что предлагаемое изобретение не является способом модификации генетической целостности клеток зародышевой линии человека в связи с тем, что эмбрион человека до стадии гастрюлы (14 дней) не содержит клеток зародышевой линии, в то время как модификация ДНК по предлагаемому способу происходит на стадии единственной клетки (зиготы) еще до начала процесса дробления (1-е сутки)

и, таким образом, не может затрагивать клетки зародышевой линии человека (которых на данном этапе развития не существует).

Однако, редактирование (модификация) гена даже на самой ранней стадии (1 сутки) развития будущего потомства, а именно «на стадии единственной клетки зиготы», безусловно, повлечет за собой в последующем модифицированное изменение как зародышевой линии человека, так и полученного потомства. Это также подтверждается описанием заявки, где говорится о том, что «представленные данные подтверждают создание возможности исправления участка генома человека размером менее 120 нуклеотидов, несущего мутацию c.del35G в гене GJB2 человека, на вариант генома здорового человека (вариант референсного генома человека) с синонимичной заменой C.G30C в гене GJB2 в раннем эмбрионе человека», а также о том, что «подвергшиеся редактированию оплодотворенные ооциты человека, и развивающиеся из них эмбрионы нельзя культивировать далее стадии бластоцисты».

То есть, получаемый новый эмбрион (организм) на всех стадиях его развития будет являться новым, генетически модифицированным, чего невозможно достичь без участия клеток зародышевой линии для появления потомства при конструировании гена даже на самой ранней стадии развития организма.

Таким образом, в возражении не содержится доводов, позволяющих признать неправомерность вынесенного Роспатентом решения об отказе в выдаче патента на изобретение (см. пункт 4 статьи 1349 Кодекса).

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

отказать в удовлетворении возражения, поступившего 28.07.2023, решение Роспатента от 20.02.2023 оставить в силе.