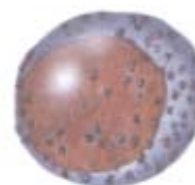


# JORNADAS DE ESTUDIO Y ACTUALIZACIÓN EN MATERIA DE PATENTES ("Los Lunes de Patentes")

---

## PATENTABILIDAD DE CÉLULAS TRONCALES



Vicente González Díaz  
ABG Patentes, S.L.  
[Miembros de "Biotech Committee of EPI"]

Madrid, 25 de junio 2007

## Sumario

---

- Introducción
- Bases legales
- Patentabilidad

# Introducción

---

## Células troncales: entre la esperanza y la controversia

### Esperanza

2003: Dr. Stephen Minger y su equipo cultivaron colonias de células embrionarias humanas en el Reino Unido.

Beneficios múltiples: transformar esas células troncales en células cardíacas, nerviosas, pancreáticas, retinales, etc.

### Controversia

2004: Cardenal William Keeler, director del Comité de Actividades pro-vida de la Conferencia Episcopal Estadounidense y arzobispo de Baltimore, en relación con el anuncio de clonación de embriones humanos hechos por un equipo surcoreano como un "signo de regresión moral".

# Introducción

---

¿Qué son las células troncales?

¿Para qué se investigan?

¿Qué implicaciones éticas tienen estas investigaciones?

# Introducción

---

## Células troncales

[Células madre – Stem Cells – SC]

Células no diferenciadas (o poco diferenciadas) con capacidad para dividirse indefinidamente sin perder sus propiedades y llegar a producir células especializadas

# Introducción

---

## Características de las células troncales

- Proliferación: Capacidad de dividirse
- Auto-renovación: Capacidad de renovarse a sí mismas a través de la división celular durante largos periodos de tiempo.
- Diferenciación: Capacidad, bajo ciertas condiciones fisiológicas o experimentales, de ser inducidas a diferenciarse en otros tipos de células diferenciadas específicas

# Introducción

## Tipos de células troncales según su potencial de diferenciación

**Totipotentes:** pueden crecer y formar un organismo completo, tanto los componentes embrionarios (e.g., las tres capas embrionarias, el linaje germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino), como los extraembrionarios (e.g., la placenta); ej.: cigoto

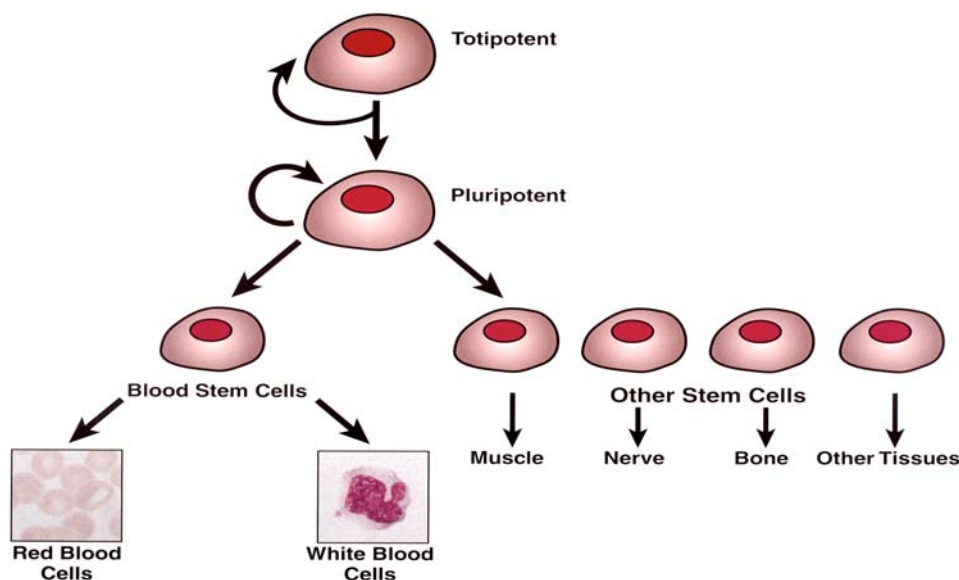
**Pluripotentes:** no pueden formar un organismo completo, pero pueden formar cualquier otro tipo de célula proveniente de los tres linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo), así como el germinal y el saco vitelino; ej., blastocisto (células troncales embrionarias); pueden proceder de embriones o de tejido fetal

**Multipotentes:** solo pueden generar células de su propia capa o linaje embrionario de origen (e.g., una célula madre mesenquimal de médula ósea, al tener naturaleza mesodérmica, dará origen a células de esa capa tales como miocitos, adipocitos u osteocitos, entre otras).

**Unipotentes:** pueden formar únicamente un tipo de célula particular.

# Introducción

## Hierarchy of Stem Cells



# Introducción

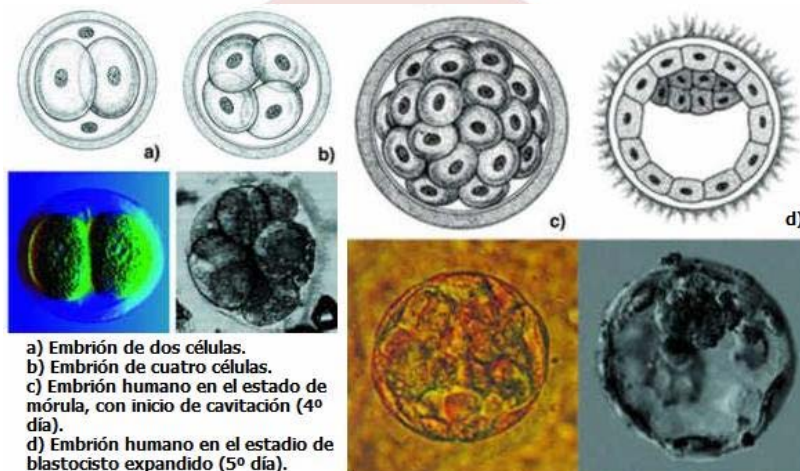
## Células troncales pluripotentes

**Células troncales embrionarias ("ES cells"):** Células troncales pluripotentes aisladas de la masa celular interna de un blastocisto (embrión de 4-5 días); pueden obtenerse por fertilización in vitro o por transferencia de un núcleo adulto a un cigoto u oocito enucleado (transferencia nuclear de células somáticas)

**Células germinales embrionarias ("EG cells"):** Células troncales pluripotentes aisladas de células germinales primordiales localizadas en las crestas de los genitales o gónadas de un feto de 5-10 semanas

# Introducción

## Células troncales embrionarias



# Introducción

## Células troncales multipotentes

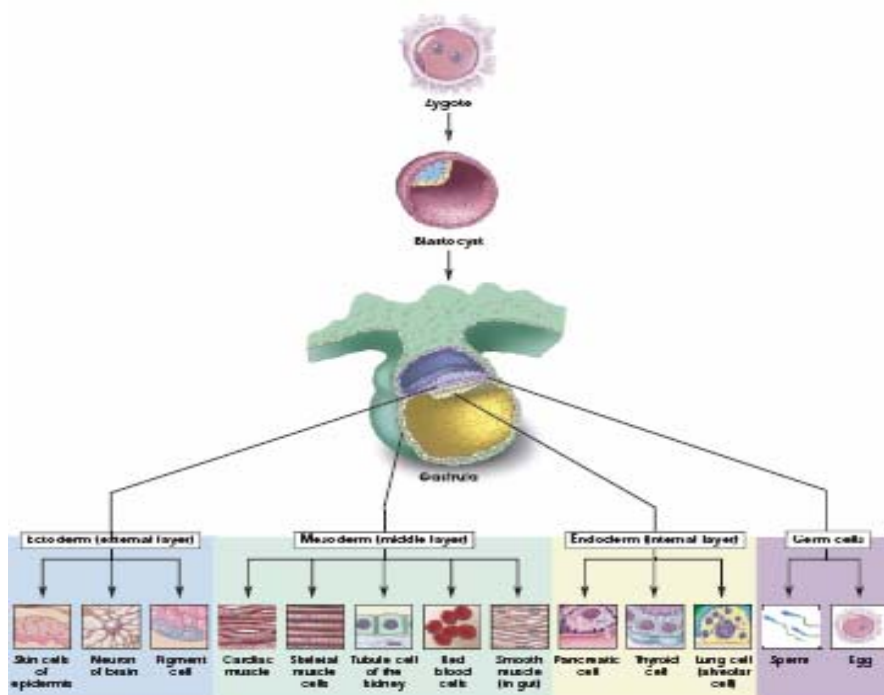
**Células troncales fetales:** Células troncales multipotentes aisladas de tejido fetal (e.g., células troncales neurales pueden ser aisladas de tejido neural fetal o células troncales hematopoyéticas que pueden ser aisladas de sangre del cordón umbilical)

**Células troncales adultas (células troncales de tejido):** Células troncales multipotentes presentes en adultos (no son diferenciadas aunque se encuentran en un tejido diferenciado).

Se conocen unos 20 tipos distintos de células troncales adultas encargadas de regenerar tejidos en continuo desgaste (e.g., piel, sangre, etc.) o dañados (e.g., hígado).



# Introducción



# Introducción

---

## Aplicaciones de las células troncales (1)

Muchas enfermedades son consecuencia de:

- malfunciones celulares
- destrucción (degeneración y muerte) de tejidos

(e.g., infartos, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, lesiones medulares, quemaduras, lesiones de corazón o cerebrales, diabetes, osteoporosis, artritis reumatoide, etc.)

Uno de los remedios, en casos muy graves, es el **transplante**.

# Introducción

---

## Aplicaciones de las células troncales (2)

Problemas actuales ligados a los aloinjertos:

- ✓ escasez de donantes histocompatibles,
- ✓ necesidad de administrar drogas inmunosupresoras (ciclosporina, corticoides) con sus efectos secundarios (riesgo de infecciones, de cáncer, nefropatías, etc.).

# Introducción

---

## Aplicaciones de las células troncales (3)

Las células troncales permiten el desarrollo de **terapias celulares y trasplantes de tejidos**, sin los problemas actuales ligados a los aloinjertos.

Lo ideal sería derivar tejido con la **identidad histológica del propio paciente** para hacer **autotrasplantes**:

- ✓ Obtener células troncales del propio individuo (e.g., a partir de células troncales propias de su cordón umbilical obtenido en el momento del parto y conservado congelado, o bien del propio individuo adulto)
- ✓ Especializar dichas células para obtener el tejido deseado o para reconstruir los órganos necesarios.
- ✓ Transplantar al individuo enfermo el tejido cultivado o las células necesarias para regenerar el órgano enfermo.

# Introducción

---

## Aplicaciones de las células troncales (4)

Las células troncales:

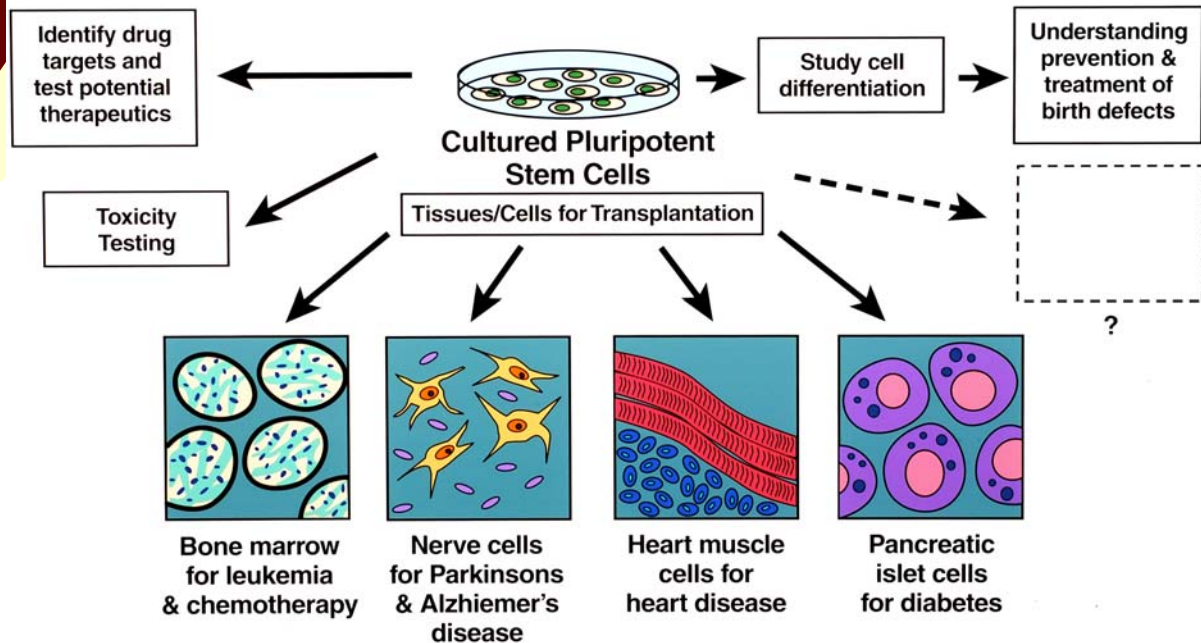
- ✓ permiten **conocer los mecanismos de especialización** celulares (cáncer)
- ✓ permiten **probar nuevos medicamentos** en todo tipo de tejidos antes de hacer las pruebas reales en animales o en humanos
- ✓ pueden ser utilizadas **en terapias celulares, medicina regenerativa o ingeniería tisular**:
  - posibilidad de reemplazar células y tejidos dañados
  - posibilidad de emplearse en tratamiento de enfermedades de Parkinson y Alzheimer, lesiones medulares, quemaduras, lesiones de corazón o cerebrales, diabetes, osteoporosis, artritis reumatoide, etc.



# Introducción

## Aplicaciones de las células troncales (5)

### The Promise of Stem Cell Research



Madrid, 25 de junio de 2007

17

# Introducción

## Aplicaciones de las células troncales (6) - Algunos ejemplos reales

Abril 2000 (Science): Dos bebés con un defecto genético que les ocasionaba una **severa inmunodeficiencia** fueron tratados con células troncales de su médula ósea en las que se había reemplazado el gen defectuoso.

En la Clínica Universitaria de Navarra se ha curado un **corazón infartado** implantando células troncales autólogas (propio paciente). El paciente tenía una parte del músculo cardíaco muerta a causa de varios infartos. Se le extrajeron células del muslo se seleccionaron y purificaron las células madre. Después de cultivarlas durante tres semanas se inyectaron en el músculo infartado. La recuperación fue prodigiosa.

Un trabajo del Hospital John Hopkins presentado durante el encuentro anual de la Sociedad Americana de Neurociencia explicaba que la inyección de células troncales en el LCR de los animales lograba **devolver el movimiento a unos roedores con parálisis**. Se introdujeron células troncales neuronales en los roedores paralizados por un virus que atacaba específicamente a las neuronas motoras y comprobaron que el 50% recuperaba la habilidad de apoyar las plantas de una o de dos de sus patas traseras.

Madrid, 25 de junio de 2007

18

# Introducción

## Conclusiones sobre células troncales y sus aplicaciones

Investigaciones muy prometedoras y avanzan muy rápidamente

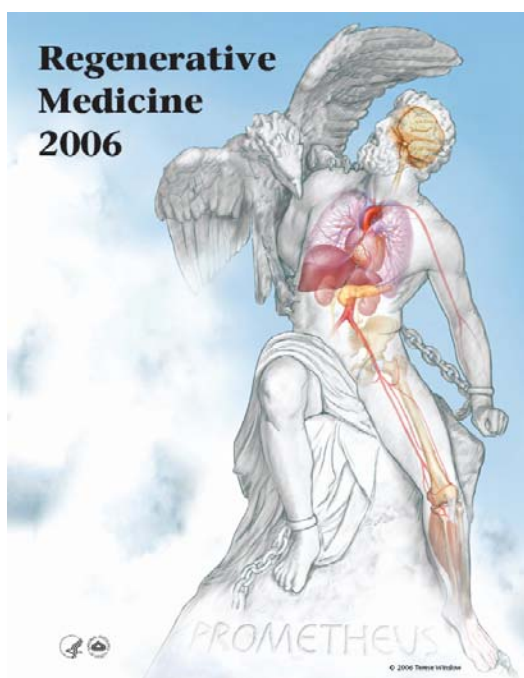
Queda mucho por hacer para llegar a aplicaciones clínicas reales

Todavía falta por conocer los mecanismos que permiten la especialización de las células troncales humanas para obtener tejidos especializados válidos para el trasplante.

Madrid, 25 de junio de 2007

19

## Prometeo Símbolo de la Medicina Regenerativa



**T**he Greek Titan, Prometheus, is a fitting symbol for regenerative medicine. As punishment for giving fire to Humankind, Zeus ordered Prometheus chained to a rock and sent an eagle to eat his liver each day. However, Prometheus' liver was able to regenerate itself daily, enabling him to survive. The scientific researchers and medical doctors of today hope to make the legendary concept of regeneration into reality by developing therapies to restore lost, damaged, or aging cells and tissues in the human body.

Madrid, 25 de junio de 2007

20

## Tántalo

### EL SUPPLICIO DE TÁNTALO

Dice la mitología griega que Tántalo fue condenado por los dioses a vivir sediento y hambriento en un jardín lleno de hermosos árboles cargados de abundante agua y dulces frutas sin que pudiera satisfacer su sed ni su hambre. Este mito refleja el tormento de alguien que ve lo que desea a su alcance, pero no lo puede conseguir.

Para muchas personas, el hecho de saber o comprobar que se puede tratar a los ratones de su diabetes, su infarto o su enfermedad de Parkinson, evoca el suplicio de Tántalo. Pues en efecto, los resultados preliminares obtenidos en animales son más que prometedores y las perspectivas terapéuticas con las células troncales son esperanzadoras. Sin embargo, los obstáculos a superar son numerosos, y de gran envergadura, de manera que superarlos requerirá esfuerzo e imaginación, además de una cuantiosa inversión económica.

Es esencial tomar en consideración los aspectos todavía no resueltos de los tratamientos con células troncales y no darse una excesiva prisa en saborear sus frutos, pues de lo contrario se podría frustrar el propio desarrollo de estas tecnologías.

Ser cautos, avanzando sobre conocimientos sólidos, es la mejor forma de llegar al final, aunque temporalmente tengamos que padecer el suplicio de Tántalo.

Madrid, 25 de junio de 2007

21

## Introducción

### Algunas implicaciones éticas relacionadas con la investigación con células troncales

- ¿Es un embrión en la etapa de mórula o blastocisto un ser humano o simplemente un cúmulo de células?
- ¿Cuándo se convierte un embrión o feto en un ser humano? [fecundación?, 8ª semana?, 5 meses y medio?, al nacer?]
- ¿Es lícita la producción de embriones humanos con el único objetivo de la investigación médica?
- ¿Prevalecen más los beneficios de la investigación en células troncales que cualquier agravio que se pueda producir?
- ¿Predominan los derechos de un blastocisto a los de un individuo (niño o adulto) que padece una enfermedad incurable?

Madrid, 25 de junio de 2007

22

# Sumario

---

- Introducción
- **Bases legales**
- Patentabilidad

Madrid, 25 de junio de 2007

23

# Bases legales para patentar invenciones biotecnológicas

---

- Leyes nacionales de patentes
- Convenio sobre la Concesión de Patentes Europeas (CPE)
- TRIPS (Art. 27.2 y 27(3) contienen exclusiones similares a las del Art. 53(a) y (b) CE)
- Directiva comunitaria 98/44/EC sobre la protección jurídica de invenciones biotecnológicas
  - implementada por la mayoría de los países miembros de la Unión Europea
  - incorporada en el Reglamento ejecución CPE

Madrid, 25 de junio de 2007

24

## Aspectos relevantes de la Directiva

---

- Confirma la **patentabilidad** de:
  - productos naturales
  - organismos vivos
  - elementos del cuerpo humano
  
- Potencia la **dimensión ética**:
  - establece 4 exclusiones específicas de patentabilidad

## El cuerpo humano y sus elementos (Art. 5 Dva 98/44/UE - Rule 23e CPE)

---

- **No patentable**: el cuerpo humano, el simple descubrimiento de uno de sus elementos, **incluyendo la secuencia de un gen**
  
- **Patentable**: un elemento aislado del cuerpo humano, **incluyendo la secuencia de un gen**, independientemente de que sea idéntica al elemento natural
  
- La aplicación industrial del gen debe ser descrita en la solicitud de patente

## Excepciones: explotación contraria a la moralidad (cuestiones éticas)

---

- **Clonación** de seres **humanos**
- **Modificación** de identidad genética **germinal** de seres **humanos**
- Uso de **embriones humanos** con fines comerciales o industriales
- **Modificación genética de animales** que supongan un sufrimiento para ellos **sin utilidad médica sustancial** para el hombre o los animales

## Sumario

---

- Introducción
- Bases legales
- **Patentabilidad**



## Células troncales Patentabilidad

---

- Las células troncales son elementos del cuerpo humano o animal
- El cuerpo humano, como tal, no puede ser patentado (Art. 5.1 Dva.)
- **Un elemento aislado del cuerpo humano puede ser patentable incluso aunque sea idéntico al elemento natural (Art. 5.2 Dva.)**



## Células troncales Patentabilidad

---

- Por tanto, en principio, las células troncales son **patentables** ...

pero

- ¿Existen cuestiones **éticas** que pudieran impedirlo?

## Células troncales

### Patentabilidad

---

- Existen células troncales adultas, fetales y embrionarias.
- Las células troncales **adultas y fetales**:
  - ✓ en principio, son patentables
  - ✓ no plantean cuestiones éticas especiales (obtenidas por donación)

Sin embargo ...

## Células troncales

### Patentabilidad

---

- La patentabilidad de **células troncales embrionarias humanas** plantea algunas dudas de orden ético (Art. 6.2c) Dva.: el uso industrial o comercial de embriones humanos no patentable)
- En general, las células troncales embrionarias humanas se obtienen a partir de embriones humanos:
  - ✓ directamente – a partir de blastocistos
  - ✓ indirectamente – a partir de líneas de células troncales embrionarias humanas
- Pero, ¿y los nuevos avances tecnológicos relacionados?



## Células troncales

### Patentabilidad

---

- Obtención de hES a partir de:
  - cigotos triploides no viables (FIVIER)
  - transferencia nuclear alterada (Meissner & Jaenisch, Nature 439, 212-215, 2006)
  - "single-cell embryo biopsy" (Chung et al., Nature 439, 216-9, 2006)

## Células troncales

### Comentarios

---

- **EP 1516925 FIVIER** [FUNDACION IVI PARA EL ESTUDIO DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA]
- **Field of the invention**  
This invention is in the **stem cell field**. In particular, it relates to the derivation of **embryonic stem cells from dispermic triploid zygotes, which zygotes arise during *in vitro* fertilisation but are unsuitable for implantation.**
- Aproximadamente el 5% de los cigotos generados en fertilizaciones *in vitro* son cigotos triploides "no viables" debido a un exceso de cromosomas haploides

# Células troncales

## Comentarios

---

➤ EP 1516925 FIVIER (cont.)

➤ Claims

1. A **method for preparing embryonic stem cells**, comprising the steps of: (a) providing a tripronucleated zygote; (b) removing one of the pronuclei to provide a diploid heteroparental zygote; (c) culturing the diploid zygote to produce a blastocyst; (d) obtaining one or more cells from the inner cell mass of the blastocyst; and (e) culturing the cells obtained from the inner cell mass to obtain embryonic stem cells.

13. An **embryonic stem (ES) cell** derived from a **tripronucleated zygote**.

# Células troncales

## Comentarios

---

➤ Transferencia nuclear alterada (Meissner & Jaenisch, Nature 439, 212-215, 2006)

- Se crean blastocistos anormales mediante transferencia nuclear que no pueden implantarse en el útero sino que sirven para generar células troncales embrionarias "a la carta"
- No son viables (no está comprometida la viabilidad del organismo)

# Células troncales

## Comentarios

---

### “Single-cell embryo biopsy” (Chung et al., Nature 439, 216-9, 2006)

- Extracción de una única célula de un embrión utilizando una técnica similar a la usada en ensayos de diagnósticos genéticos para analizar defectos genéticos previos a la implantación de un embrión.
- Los embriones de los ratones sometidos a este tratamiento llegaron a término sin efectos negativos en su capacidad de desarrollo (aparentemente).
- No interfiere el proceso de desarrollo del embrión.

Madrid, 25 de junio de 2007

37

# Células troncales

## Patentabilidad

---

### Células troncales adultas/fetales [y embrionarias, en su caso]

- **Mismos requisitos** de patentabilidad que para patentar otras invenciones de otros sectores de la técnica: novedad, actividad inventiva, aplicación industrial, descripción suficiente y reproducibilidad
- **Topo tipo** de células troncales adultas/fetales puede ser patentado hematopoyéticas, mesenquimales, neuronales, etc.
- Pueden ser definidas por **características funcionales** presencia/ausencia de marcadores, etc.
- **Líneas celulares específicas** que se vayan a reivindicar deben ser **depositadas** en una Institución Autorizada (e.g. ATCC) antes de presentar la solicitud de patente

Madrid, 25 de junio de 2007

38

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

### ECLA C12N5

- Undifferentiated human, animal or plant cells, e.g. cell lines;
- Tissues;
- Cultivation or maintenance thereof;
- Culture media therefor, [N: Supports therefor] (plant reproduction by tissue culture techniques A01H4/00)

Madrid, 25 de junio de 2007

39

# Células troncales

## Ejemplos de patentes (pluripotentes)

---

### Células troncales embrionarias humanas

1. Manipulación de células troncales embrionarias de origen no-humano (reivindican células troncales embrionarias humanas)

### **US 6200806 "Primate embryonic stem cells" (WARF)**

- R1. A purified preparation of pluripotent **human embryonic stem cells** which (i) will proliferate in an *in vitro* culture for over one year, (ii) maintains a karyotype in which the chromosomes are euploid and not altered through prolonged culture, (iii) maintains the potential to differentiate to derivatives of endoderm, mesoderm, and ectoderm tissues throughout the culture, and (iv) is inhibited from differentiation when cultured on a fibroblast feeder layer.
- R9. A **method of isolating a pluripotent human embryonic stem cell line**, comprising the steps of:
  - (a) isolating a human blastocyst;
  - (b) isolating cells from the inner cell mass of the blastocyte of (a);
  - (c) plating the inner cell mass cells on embryonic fibroblasts, wherein inner cell mass-derived cell masses are formed;
  - (d) dissociating the mass into dissociated cells;
  - (e) replating the dissociated cells on embryonic feeder cells;
  - (f) selecting colonies with compact morphologies and cells with high nucleus to cytoplasm ratios and prominent nucleoli; and
  - (g) culturing the cells of the selected colonies to thereby obtain an isolated pluripotent human embryonic stem cell line.

Madrid, 25 de junio de 2007

40

# Células troncales

## Ejemplos de patentes (pluripotentes)

---

### Células troncales embrionarias humanas

2. Manipulación de células troncales embrionarias de origen no-humano (sin disclaimer "non-human")

#### EP 695351 B1 "Isolation, selection and propagation of animal transgenic stem cells" (Edinburgh patent)

1. A method of isolating and/or enriching and/or selectively propagating desired animal stem cells, which comprises maintaining a source of said cells under culture conditions conducive to cell survival, characterised in that the source of cells includes stem cells containing a selectable marker which is capable of differential expression in (a) desired stem cells of said source and (b) cells of said source other than the desired stem cells, whereby differential expression of said selectable marker results in preferential isolation and/or survival and/or division of the desired stem cells containing the said selectable marker.
37. An animal cell capable of being cultured to form a mixture of cells including desired stem cells and cells other than the desired stem cells, characterised in that all cells in the said mixture of cells contain a selectable marker and in that in the said mixture of cells, under appropriate selective culture conditions, differential expression of the selectable marker in (a) the desired stem cells and (b) cells other than the desired stem cells enables selective survival or growth of the desired stem cells to occur, so as to enable isolation and/or enrichment and/or propagation

Madrid, 25 de junio de 2007

41

# Células troncales

## Ejemplos de patentes (pluripotentes)

---

### Células troncales embrionarias humanas

3. Manipulación de células troncales embrionarias humanas

#### US 6280718 "Hematopoietic differentiation of human pluripotent embryonic stem cells" (WARF)

1. A method for obtaining **human hematopoietic cells**, comprising exposing a human pluripotent embryonic stem cell culture to mammalian hematopoietic stromal cells so as to thereby produce human hematopoietic cells, wherein at least some of the human hematopoietic cells that are so produced will form hematopoietic cell colony forming units if placed in methylcellulose culture.
6. A **method of transplanting human cells** into a human recipient host, comprising: obtaining human hematopoietic cells which have been derived in vitro from a human pluripotent embryonic stem cell culture; obtaining a selected human cell other than hematopoietic cells, the selected non-hematopoietic cell having major histocompatibility complex compatibility to the human hematopoietic cells; and transplanting both the human hematopoietic cells and selected human non-hematopoietic cell into the human host.

Madrid, 25 de junio de 2007

42

# Células troncales

## Ejemplos de patentes (pluripotentes)

---

### Células germinales embrionarias humanas

US 6090622 "Human embryonic pluripotent germ cells" (John Hopkins School of Medicine)

1. **Human pluripotential embryonic germ cells**, wherein the cells exhibit the following culture characteristics during maintenance:
  - (a) dependence on a ligand which binds to a receptor which can heterodimerize with glycoprotein 130 (gp 130); and
  - (b) dependence on a growth factor.

US 6245566 "Human embryonic pluripotent germ cells and methods of use" (John Hopkins School of Medicine)

1. A method for producing **human pluripotent embryonic germ (hEG) cells**, comprising culturing human primordial germ cells (PGCs) in a culture medium comprising:
  - (a) a ligand which binds to a receptor which can associate with glycoprotein 130 (gp 130); and
  - (b) a growth factor;until cells with the morphology of human pluripotent embryonic germ cells are observed, and wherein the cells exhibit the following culture characteristics during maintenance:
  - (i) dependence on a ligand that binds to a receptor, which can associate with gp 130; and
  - (ii) dependence on a growth factor.

Madrid, 25 de junio de 2007

43

# Células troncales

## Ejemplos de patentes (multipotentes)

---

### Células troncales fetales humanas

WO 01/66698 "Human cord blood as a source of neural tissue for repair of the brain and spinal cord" (Cryo-Cell)

1. Neural cells obtained by exposing pluripotent stem or progenitor cells obtained from umbilical cord blood to an amount of a differentiation agent effective for changing the phenotype of said stem or progenitor cells to a neural phenotype.

4. A method of producing neural cells from umbilical cord blood comprising:
  - a. obtaining a sample of mononuclear cells from said umbilical cord blood; and
  - b. growing said mononuclear cells from step a in a culture medium containing an effective amount of a differentiation agent for a period sufficient to change the phenotype of said stem or progenitor cells to neural.

24. A method of treating a patient with a neurodegenerative disease comprising administering an effective number of neural cells according to any of claims 1-20 to said patient.

Madrid, 25 de junio de 2007

44

# Células troncales

## Ejemplos de patentes (multipotentes)

---

### Células troncales adultas humanas

#### US 6265175 "Method for production of neuroblasts" (Univ. California)

1. A method for identifying a composition which stimulates or inhibits neuroblast proliferation or differentiation comprising:

a) incubating components comprising a neuroblast and a composition to be tested for the ability to stimulate or inhibit proliferation or differentiation of the neuroblast, wherein the incubating is carried out under conditions and for a time sufficient to allow the composition to be tested to bind to the neuroblast and to allow the neuroblast to be cultured in the absence of oncogenic transformation and in a vessel in a serum-free basal media supplemented with about 1 ng/ml to 100 ng/ml of basic fibroblast growth factor,

wherein a surface in the vessel allows attachment of the cells, and

wherein the neuroblast proliferates for greater than seven days, and thereby can result in a long term continuously proliferating neuroblast culture; and

b) detecting an effect of the composition of the proliferation or differentiation of the neuroblast, thereby identifying a composition that stimulates or inhibits neuroblast proliferation or differentiation.

# Células troncales

## Tipos de reivindicaciones

---

- Producto
- Procedimiento
- Uso

# Células troncales

## Tipos de reivindicaciones

---

- Reivindicaciones de **producto** hacia:
  - ✓ células troncales:
    - células germinales embrionarias pluripotenciales (US 6090622)
    - células madre embrionarias humanas pluripotenciales (US 6200806)
  - ✓ líneas de células troncales específicas
    - células madre embrionarias humanas pluripotenciales (US 6200806)
  - ✓ células troncales diferenciadas
    - células neurales (WO 01/66698)
  - ✓ células troncales modificadas genéticamente
    - células animales (humanas) capaces de ser cultivadas para formar una mezcla de células incluyendo células madres deseadas y otras (EP 695351)
  - ✓ composiciones que comprenden células troncales + medio de cultivo o de conservación
  - ✓ composiciones farmacéuticas
  - ✓ etc.

# Células troncales

## Tipos de reivindicaciones

---

- Reivindicaciones de **procedimiento** hacia:
  - ✓ aislamiento, concentración y/o selección de células troncales
  - ✓ cultivo de células troncales
  - ✓ modificación genética de células troncales
  - ✓ etc.



# Células troncales

## Tipos de reivindicaciones

---

- Reivindicaciones de **uso** hacia:
  - ✓ uso de células troncales en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad X
  - ✓ método para el tratamiento de la enfermedad X que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de células troncales a un sujeto en necesidad de tratamiento (EEUU)
  - ✓ etc.

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

- **EP 1576091 A2** (WO 03/064601)
  - An isolated **human olfactory stem cell**.
  
- **EP 1627913 A1** (WO2004/106502)
  - A **mesenchymal stem cell differentiated** from a pluripotent stem cell *in vitro*, which is PDGFR-positive and FLK1-negative and does not express Mesp2.

## Células troncales

### Ejemplos de patentes

---

- **EP 1637589 A1** (WO2004/101775)
  - A **stem cell derived from an adult tissue** which is CD45-negative and CXCR4-positive.
  - The stem cell according to claim 1, wherein the adult tissue is a tissue selected from the group consisting of bone marrow, skin, skeletal muscle, fat tissue and peripheral blood.
- **EP 1633859 A3** (WO2004/113511)
  - An **isolated cell line** having A. T. C. C. deposit designation PTA-5201.

## Células troncales

### Ejemplos de patentes

---

- **EP 1589099A1**
  - 1. An **immortalized natural killer cell line** derived from spleen cells that proliferates and activates in the presence of Interleukin-2, has azurophilic granules within cytoplasm, and retains an ability to kill a target cell without presensitization and/or an ability to kill a target cells coated with an antibody.
  - 21. A **method for screening substances promoting or suppressing cellular cytotoxicity of natural killer cells**, wherein the immortalized natural killer cells according to any one of Claims 1 to 19 are cultured in the presence of a test substance, and the cellular cytotoxicity level of the immortalized natural killer cells is measured /estimated.

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

- **EP 1600502A1**
- 1. An **isolated human stem cell originated from human salivary gland**, which is CD49f-positive, and which can be differentiated to (1) a nestin-positive and albumin-positive cell (2) an insulin-positive cell and (3) a glucagon-positive cell by culture *in vitro*.
- 7. A **method for obtaining human stem cells**, comprising culturing *in vitro*, in the presence of fibroblast growth factor, epidermal growth factor and leukemia inhibitory factor, human stem cells originated from human salivary gland, which ...
- 8. A **method for obtaining insulin-positive cells**, comprising culturing *in vitro* human stem cells which are nestin-positive and albumin-positive, which are induced by culturing human salivary gland cells *in vitro*, and which can be differentiated to insulin-positive cells and glucagon-positive cells by culture *in vitro* to induce insulin-positive cells, and collecting the induced insulin-positive cells.

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

- **WO 03/060108 A1**
- 1. An **isolated cell, derived from luminal epithelial cells of a mammary gland**, which is capable of proliferating and capable of differentiating into cells of mammary gland luminal epithelial and myoepithelial cell lineages.
- 4. Cell according to any of claims 1-3 which is capable of forming a cell culture comprising cells which are positive staining for the luminal epithelial marker ESA (ESA+) and negative or weakly positive staining for sialomucin (MUC-), (ESA+/MUC-) cells.

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

- **US 2003/073234**
- 1. A method of establishing a clonal **embryonic stem cell line** capable of sustaining a phenotype of normal embryonic stem cells following at least eight months of in vitro culturing, the method comprising culturing an individual embryonic stem cell for at least eight months in a serum-free medium, thereby establishing the clonal embryonic stem cell line capable of sustaining said phenotype of normal embryonic stem cells following at least eight months of in vitro culture.
- 17. A clonal **human embryonic stem cell line** being capable of sustaining a normal embryonic stem cell phenotype following at least eight months of in vitro culturing.

Madrid, 25 de junio de 2007

55

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

- **US 6458589 B**
- 1. A set of isolated cell populations, consisting of: a first cell population that comprises undifferentiated cells from a line of human embryonic stem (hES) cells; and a second cell population, wherein at least 60% of the cells in the second population are progeny of said hES cell line, and have at least three of the following characteristics:
  - antibody-detectable expression of [alpha]1-antitrypsin (AAT);
  - antibody-detectable expression of albumin;
  - absence of antibody-detectable expression of [alpha]-fetoprotein;
  - RT-PCR detectable expression of asialoglycoprotein receptor (ASGR);
  - evidence of glycogen storage;
  - evidence of cytochrome p450 activity;
  - evidence of glucose-6-phosphatase activity; or
  - the morphological features of hepatocytes.

Madrid, 25 de junio de 2007

56

# Células troncales

## Ejemplos de patentes

---

- **US 7029913 B**
- 1. A replicating in vitro cell culture of **human embryonic stem cells** comprising cells which (i) are capable of proliferation in *in vitro* culture for over one year without the application of exogenous leukemia inhibitory factor, (ii) maintain a karyotype in which the chromosomes are euploid through prolonged culture, (iii) maintain the potential to differentiate to derivatives of endoderm, mesoderm, and ectoderm tissues throughout the culture, and (iv) are inhibited from differentiation when cultured on a fibroblast feeder layer.

# Células troncales

## Comentarios

---

- **Situación en USA, EPO y UK sobre células troncales embrionarias humanas**
- **USA:**
  - ✓ No tienen un Art. similar a R23d(c) del CPE [no patentabilidad de uso comercial o industrial de embriones humanos]
  - ✓ Patentables
- **EPO:**
  - ✓ En principio, no patentables (R23d(c)) por cuestiones éticas
  - ✓ Pendiente resolución G2/06
- **Reino Unido:**
  - **Admite la patentabilidad** de células troncales embrionarias humanas "**pluripotentes**" procedentes de la división de células totipotentes
  - **No admite la patentabilidad** de células troncales embrionarias humanas "**totipotentes**" procedentes de **embriones humanos**

## Células troncales Comentarios

---

### ➤ Comparativa USA vs EPO

#### **EP 1259593 B1**

Use of a **cultured stem cell** to produce a tooth progenitor cell, *provided that the stem cell is not a human embryonic stem cell.*

#### **US 20030103950 A1**

Use of a cultured stem cell to produce a tooth progenitor cell.

## Células troncales Comentarios

---

### ➤ **EP 770125 WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation)**

- ✓ Cultivo de células troncales embrionarias de primate
- ✓ Único método de obtención descrito: aislamiento a partir de la preimplantación de embriones
- ✓ Rechazada en base a la Regla 23d(c) CPE (uso comercial de embriones)
- ✓ Recurso pendiente (T1374/04)
- ✓ Cuestiones al EBA (G2/06)

## Células troncales Comentarios

---

➤ WARF (cont.)

Reivindicación 1:

A cell culture comprising **primate embryonic stem cells** which (i) are capable of proliferation ... (ii) maintain a karyotype in which ..., (iii) maintain the potential to differentiate to ...

## Células troncales Comentarios

---

➤ WARF (cont.)

➤ **Fundamentos del Recurso T1374/04:**

- ✓ Interpretación de la R23d(c) CPE más restrictiva (solo los embriones humanos no son patentables)
- ✓ OEP no debe actuar como un censor moral
- ✓ Patentes necesarias para potenciar la investigación

➤ **Caso remitido a la Alta Cámara de Recursos de la OEP G2/06 (pendiente de resolución):**

- ✓ Aplicación R23d(c) CPE a solicitudes de patente presentadas **antes de su entrada en vigor** (Junio 1999)
- ✓ Prohibición de patentar hES cells obtenidas mediante un método basado en la destrucción de embriones humanos

# Células troncales

## Comentarios

---

### ➤ Cuestiones remitidas a EBA(G2/06):

1. Does Rule 23d(c) EPC apply to an application filed before the entry into force of the rule?
2. If the answer to question 1 is yes, does Rule 23d(c) EPC forbid the patenting of claims directed to products (here: human embryonic stem cell cultures) which - as described in the application - at the filing date could

Madrid, 25 de junio de 2007

63

# Células troncales

## Comentarios

---

### ➤ Cuestiones remitidas a EBA(G2/06):

be prepared exclusively by a method which necessarily involved the destruction of the human embryos from which the said products are derived, if the said method is not part of the claims?

3. If the answer to question 1 or 2 is no, does Article 53(a) EPC forbid patenting such claims?
4. In the context of questions 2 and 3, is it of relevance that after the filing date the same products could be obtained without having to recur to a method necessarily involving the destruction of human embryos (here: eg derivation from available human embryonic cell lines)?

Madrid, 25 de junio de 2007

64



# Células troncales Comentarios

---

## EP 695351 B1 (Patente de Edimburgo)

### **Método que utiliza la ingeniería genética para aislar células parentales, incluyendo células embrionarias, para producir cultivos celulares puros**

Concesión por la OEP

Debate sobre ética y moral (Art. 53(a) CPE, comercialización de embriones humanos (Regla 23(d) CPE) y Art. 83 CPE

Oposiciones (14) Art. 53(a) CPE

Resolución: La patente se mantiene concedida (22.07.2002) pero excluyendo células embrionarias humanas o animales

Madrid, 25 de junio de 2007

65

---

## **MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN**

**ABG Patentes**

[Miembros del Biotech Committee of EPI]

**[vgonzalez@abgpatentes.com](mailto:vgonzalez@abgpatentes.com)**

Madrid, 25 de junio de 2007

66