

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-140880- -00019-0000

Fecha: 2015-04-24 16:25:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

ref

Referencia : Expediente No. **09.140.880**
Asunto : Solicitud de patente para: **"UNA CÉLULA DE PLANTA
TRANSGÉNICA QUE COMPRENDE UN
POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA UNA DIOXIGENASA
ARILOXIALCANOATO, EL POLINUCLEÓTIDO Y EL
MÉTODO DE OBTENCIÓN"**
Solicitante : **DOW AGROSCIENCES LLC**
Fecha de solicitud : 09 de Diciembre de 2009

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **DOW AGROSCIENCES LLC** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **11357** del 13 de Marzo de 2015, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"UNA CÉLULA DE PLANTA TRANSGÉNICA QUE COMPRENDE UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA UNA DIOXIGENASA ARILOXIALCANOATO, EL POLINUCLEÓTIDO Y EL MÉTODO DE OBTENCIÓN"** a favor de **DOW AGROSCIENCES LLC**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **11357** del 13 de Marzo de 2015, con fecha de publicación listado del 17 de Marzo de 2015, fecha de vencimiento del 17 de Abril de 2015, y fecha del término legal el 24 de Abril de 2015.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0769 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

- 3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:
- 3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“UNA CÉLULA DE PLANTA TRANSGÉNICA QUE COMPRENDE UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA UNA DIOXIGENASA ARILOXIALCANOATO, EL POLINUCLEÓTIDO Y EL MÉTODO DE OBTENCIÓN”**
- 3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:
- 3.2.1 Las características esenciales de la invención de la reivindicación 1 habían sido derivadas de manera evidente previamente en los documentos D1 y D2, los cuales dan a conocer un polinucleótido que codifica una proteína que enzimáticamente degrada una estructura química de un herbicida de ariloxialcanoato, en donde dicho polinucleótido esta operablemente conectado a un promotor, que es una célula de planta funcional, el polinucleótido comprende la secuencia seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 5.
- 3.2.2 Las características esenciales de la invención de la reivindicación 5 habían sido derivadas de manera evidente previamente en el documento D1, el cual da a conocer un método para controlar malezas en un área.
- 3.2.3 “La solicitante afirma que la solicitud tiene nivel inventivo, porque el arte previo no revela o sugiere específicamente las secuencias de la solicitud. Sin embargo, este Despacho se permite aclarar las secuencias optimizadas referidas en la solicitud con actividad herbicida han sido previamente divulgadas por los documentos D1 y D2. El documento D1 describe secuencias de polinucleótidos las cuales se han optimizado para incrementar el nivel de expresión del gen y el nivel de la proteína codificada en uno o más tipos de planta (Párr. [0019]), por otra parte se evidencia que la SEQ ID NO: 3 de la solicitud tiene un 97% de similitud con la SEQ ID NO: 29 de dicho documento. Por su parte el documento D2 hace referencia a polinucleótidos que codifican una proteína con actividad dioxigenasa ariloxialcanoato (Resumen y Pág. 6069, columna izquierda, párrafo 8). Por lo tanto las secuencias optimizadas son nuevas pero no cumplen con el

requisito de nivel inventivo, puesto que un experto en la materia se vería motivado a modificar las secuencias de polinucleótidos S. herbicidovorans del documento D2; con los procedimientos técnicos ya conocidos para producir secuencias de polinucleótidos optimizadas en plantas de maíz enseñados en el documento D1, con el fin de que dichas plantas adquieran resistencia a herbicidas, de tal manera que la solicitud es obvia y las secuencias polinucleótidas optimizadas carecen de nivel inventivo.”

- 3.2.4 “Con relación al argumento en el cual la solicitante afirma que el gen de la solicitud presenta actividad dual. Este Despacho considera que el documento D1 también enseña dicha actividad herbicida puesto que las subestructuras químicas de ariloxialcanoato son una entidad común de muchos herbicidas comercializados incluyendo las auxinas fenoxi (tales como 2,4-D y diclorprop), auxinas piridiloxi (tales como fluroxipir y triclopir), ariloxifenoxipropionatos (AOPP) carboxilasa inhibidores de A (ACCasa) acetil-coenzima (tales como haloxifop, quizalofop, y diclofop), y los inhibidores de LX protoporfirinógeno oxidasa fenoxiacetato 5-sustituídos (tales como piraflufeno y flumiclorac). Sin embargo, estas clases de herbicidas son estructuralmente distintos, por lo tanto se enseña una enzima multifuncional de la degradación de los herbicidas que cubren múltiples modos (resumen, párr. [00015]). Por otra parte es importante aclarar que la solicitante hace referencia a él gen de la naturaleza AAD-13, el cual no se considera una invención de acuerdo al artículo 15 b) de la referida Decisión 486, tal como se señaló en el Oficio N°.9341.”

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **11357** del 13 de Marzo de 2015.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“UNA CÉLULA DE PLANTA TRANSGÉNICA QUE COMPRENDE UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA UNA DIOXIGENASA ARILOXIALCANOATO, EL POLINUCLEÓTIDO Y EL MÉTODO DE OBTENCIÓN”** a favor de **DOW AGROSCIENCES LLC**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

En consecuencia de lo anterior, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

A este respecto, el señor Examinador afirma que la SEQ ID NO: 29 de D1 es 97% idéntica a la SEQ ID NO 3 de la presente solicitud. A este respecto ponemos de presente nuestro desacuerdo, ya que estas dos secuencias tienen 49.2% de homología, contrario a lo afirmado por el señor Examinador. Adicionalmente, incluso esto también es soportado porque la SEQ 29 codifica una proteína AAD-2, mientras que la SEQ 3 de la presente solicitud codifica una proteína AAD-13.

Así las cosas, el documento D1 se refiere principalmente a AAD-1, que es un gen/proteína diferente al gen/proteína de la presente solicitud de patente. Además, tal como se mencionó anteriormente las proteínas de D1 (AAD-1 y AAD-2) son menos del 50% idénticas a la proteína AAD-13 de la presente invención. De esta forma, en vista del nivel de porcentaje de identidad, no habría manera de predecir si la proteína AAD-13 es activa en plantas (incluso con codones optimizados para la expresión en plantas).

Así, la SEQ ID N° 29 de D1 codifica una proteína AAD-2, la cual no corresponde a la proteína objeto AAD-13. Así mismo, la SEQ ID NO 29 de D1 (AAD-2) **se encuentra esencialmente INACTIVA en plantas** (ver el ejemplo 11 de la presente solicitud).

En vista de lo anterior, es claro que la SEQ ID NO 29 (AAD-2) de D1 es completamente diferente a la SEQ ID NO 3 y la SEQ ID NO 5 actualmente reivindicadas. Por lo tanto, basados en las mismas afirmaciones del señor Examinador, en donde dice que la SEQ ID N° 29 de D1 que está muy relacionada con lo reivindicado actualmente, se encuentra inactiva en plantas; por tanto, una persona versada en la materia esperaría que el objeto de los genes/proteínas AAD-13 se encuentran inactivas en plantas. Por lo tanto, los resultados de la presente solicitud son sorprendentes e impredecibles, esencialmente por las propias admisiones y declaraciones del señor Examinador.

Por otro lado, el gen AAD-1 de D1 (también diferente de AAD-2 y AAD-13 actualmente reivindicados en la presente solicitud) es mejor para el uso en plantas monocotiledóneas, mientras el gen AAD-13 es mejor para su uso en las plantas dicotiledóneas.

Además, la doble actividad de AAD-1 de D1 es DIFERENTE de la doble actividad de AAD-13, tal como se encuentra en la presente solicitud. Como se señaló anteriormente, la doble actividad del gen AAD-13 es mejor para su uso con las plantas monocotiledóneas, mientras que una persona del oficio normalmente versada en la materia no esperaría que el gen/proteína de D2 que funcionara en plantas.

Sumado a lo anterior, es muy importante poner de presente que el gen/proteína de D2 es bacteriano, y por tanto, la expresión de genes bacterianos para la tolerancia a herbicidas en plantas es impredecible. De nuevo, esto se encuentra ilustrado por el gen AAD-2 del Ejemplo 11 de la presente solicitud, lo cual demuestra que el gen AAD-2 se encuentra activo en bacterias, pero se encuentra esencialmente inactivo/no activo en plantas. Esta es una confusión – no se puede predecir fácilmente si un gen bacteriano para la tolerancia a herbicidas es inactivo en plantas – del señor Examinador, ya que él mismo confirma que el gen AAD-13 se encuentra por lo tanto sorprendentemente activo en plantas.

Finalmente, a este respecto la presente solicitud reivindica ADN con optimización de codones (SEQ 3 para plantas, SEQ 5 (mucho menos importante) para *E. coli*). Así, estas son secuencias muy específicas, y por lo tanto, respetuosamente señalamos que no hay dos científicos que diseñaran la misma secuencia de codones optimizados (ver la Declaración adjunta (en relación con otro gen) para mayor explicación.

De los argumentos arriba presentados se puede identificar claramente un indicio de presencia de nivel inventivo de acuerdo con el numeral 2.13.5.3.1 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su despacho:

- Efecto técnico sorprendente/mejorado, ya que se demuestra *la doble actividad del gen AAD-13, el cual es mejor para su uso con las plantas monocotiledóneas y se encuentra activo en plantas.*

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

Conclusión

El documento D1, el documento D2, o su combinación no resulta anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **11357** del 13 de Marzo de 2015, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **"UNA CÉLULA DE PLANTA TRANSGÉNICA QUE COMPRENDE UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFICA**

UNA DIOXIGENASA ARILOXIALCANOATO, EL POLINUCLEÓTIDO Y EL MÉTODO DE OBTENCIÓN” a favor de DOW AGROSCIENCES LLC.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

DOW AGROSCIENCES LLC

9330 Zionsville Road,
Indianapolis 46268, Indiana,
Estados Unidos de América

VIII. ANEXOS

- Declaración de Sean Russell en Español

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

mcm
COLO-10975-0841-0032-7
SGD\SGD\ID-279650\WPC10975
No. M-2015-279650\SGD

Declaro lo siguiente:

1. Al momento de la invención, trabajaba como Científico Investigador en Dow AgroSciences, LLC en Indianápolis, IN. Tengo quince años de experiencia en investigación en el campo de biotecnología, y recibí una Licenciatura en Ciencias (B.S.) y Master de Ciencias (M.S.) de la Universidad Estatal de Kansas, en Biología. Soy co-inventor en catorce patentes o solicitudes de patentes Estadounidenses, y un co-autor de tres artículos en publicaciones científicas revisadas por expertos. Mi investigación ha estado en las áreas de biotecnología de plantas y sistemas de expresión heteróloga bacteriana.

2. Tengo conocimiento directo de los resultados descritos adelante, ya que era el responsable del diseño y construcción de las secuencias de polinucleótidos optimizadas de codones de monocotiledóneas/dicotiledóneas de la presente invención.

3. Hay diversos y diferentes tipos de estrategias de optimización de codones que se pueden implementar para diseñar y producir una secuencia de polinucleótidos optimizada de codones novedosa. Las diferentes estrategias de diseño de optimización de codones aplican diferentes parámetros para el diseño y la configuración de la secuencia de polinucleótido optimizada de codones. La secuencia de polinucleótidos optimizada de codones resultante es una secuencia única que resulta de la estrategia de diseño seleccionada y la implementación subjetiva de la estrategia utilizada para generar la secuencia. Como tal, la selección de la estrategia de optimización de codones, y su implementación, influye directamente en la secuencia de polinucleótidos optimizada de codones resultante.

4. El proceso de optimización de codones utilizado para el desarrollo de la invención reivindicada se describe en el Ejemplo 1 de la solicitud. La implementación de este proceso resulta en la incorporación de sustituciones de codón dentro de una secuencia de polinucleótidos de tal manera que la secuencia de polinucleótido posee una distribución de codón equilibrada de los codones utilizados con frecuencia encontrados en los genes de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Una lista de ejemplo del uso de codones para secuencias de codificación de genes de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas está

disponible en la Tabla 1 y Tabla 2 de la presente solicitud. Es importante destacar que, las mejoras adicionales de la secuencia de polinucleótidos se realizan posteriormente de acuerdo con el proceso de optimización de codones de la presente solicitud. Por ejemplo, se hacen mejoras para eliminar secuencias indeseables y perjudiciales. Dichas secuencias incluyen; sitios de restricción de reconocimiento de enzimas, sitios de corte y empalme de intrón de plantas potenciales, series largas de residuos de A/T o de C/G, y otros motivos que podrían interferir con la estabilidad, transcripción o traducción del mRNA de la región de codificación en células de planta. Se hacen otros cambios para introducir sitios de reconocimiento de enzimas de restricción deseados, y para eliminar los Marcos de Lectura Abierta internos largos (*es decir*, marcos diferentes de +1). Estos cambios potenciales se deben equilibrar con la necesidad de retener la composición de codones sesgada de monocotiledóneas y dicotiledóneas de las secuencias optimizadas de codones, lo que requiere tomar la decisión individualizada para cada selección de codón con base en la experiencia y juicio.

5. La presente solicitud describe un gen de sintasa de ácido 5-enolpiruvil-3-fosfosiquímico (EPSPS) natural de *Zea mays*. La secuencia de polinucleótidos EPSPS natural se enumera en la presente solicitud como SEQ ID NO: 1. Esta secuencia de polinucleótidos se modificó para introducir una Isoleucina por Treonina en el residuo de aminoácidos 102, y una Serina por Prolina en el residuo de aminoácidos 106. El gen EPSPS modificado se marca como "2mEPSPS v1" y se enumera en la presente solicitud como SEQ ID NO: 4. La secuencia de 2mEPSPS v1 es un codón optimizado que utiliza un protocolo de selección de codones sesgada de monocotiledónea/ dicotiledónea equilibrada como se describe en el Ejemplo 1. La secuencia de polinucleótidos optimizada de codones resultante se enumera en la presente solicitud como SEQ ID NO: 5 y se marca como "2mEPSPS v2".

6. La secuencia de polinucleótidos optimizada de codones de monocotiledónea/dicotiledónea enumerada como SEQ ID NO: 5 en la presente solicitud se muestra en la Tabla 1 adelante.

Tabla 1. La secuencia de polinucleótidos optimizada de codones de monocotiledónea/dicotiledónea SEQ ID NO: 5 se marca como “2mEPSPS v2” en la presente solicitud.

```
GCTGGAGCTGAAGAGATTGTGCTCCAACCCATCAAGGAGATCTCTGGCAGTCAAACCTCCCTGGCTCAAAGTCACITTCAA
ACCGTATCCTCTTGCTTGCAGCTCTTTCTGAAGGGACCACAGTGGTTGACAACCTTCTCAACTCAGAGGATGTCCACTACATG
CTCGGAGCCTTGAGGACTCTTGGCTTGTCTGTTGAAGCAGACAAAGCTGCCAAGCGTGC'TGTTGTGGTTGGCTGTGGTGGAA
AGTTCCAGTTGAAGATGCCAAAGAGGAAGTCCAGCTCTTCCTTGGGAATGCTGGGATTGCCATGAGATCCTTGACTGCAGC
TGCACTGCAGCTGGTGGGAATGCCACCTATGTTCTTGATGGCGTGCCACGCATGAGGGAGAGACCCATTGGCGACTTGGTG
GTTGGCTTGAAGCAACTTGGAGCTGATGTTGACTGCTTCCITGGCACCGACTGTCCACCTGTTCGTGTCAATGGGATTGGAGG
TCTCCCTGGTGGCAAGGTCAAGCTCTCTGGCTCCATCAGCTCCCACTACTTGTGAGCCTTGCTCATGGCAGCTCCCTTGGCTC
TTGGTGATGTGGAGATTGAGATCATTGACAAACTCATCTCCATTCCTATGTGGAGATGACCTTGAGATTGATGGAAAGGTTT
GGTGTGAAAGCTGAGCATTCTGACAGCTGGGACAGATTCTACATCAAGGGAGGTCAGAAGTACAAGTACCCCAAGAATGCC
TATGTTGAAGGTGATGCCAGCTCTGCCAGCTACTTCTTGGCTGGTGCTGCAATCACTGGAGGGACTGTGACAGTGGAAAGGTT
GTGGCACTACCAGCTTGCAAGGTGATGTGAAGTTTGTGAGGTGCTTGAGATGATGGGAGCAAAGGTCACCTGGACTGAAA
CCTCCGTACAGTGACTGGACCTCCAAGGGAGCCATTCGGAAGGAAACATCTCAAAGCCATTGATGTCAACATGAACAAGA
TGCCAGATGTTGCCATGACTCTTGCTGTGGTTGCACITTTGCCGATGGACCAACAGCCATCAGAGATGTGGCTTCTGGAGA
GTCAAGGAGACAGAGAGGATGGTTGCAATACGCACAGAGTTGACCAAACTTGGAGCCAGCGTTGAGGAAGGACCAGACTAC
TGCATCATCACACCTCCCGAGAAGCTCAACGTGACAGCCATAGACACCTATGATGACCACCGCATGGCAATGGCTTTTCCCC
TTGCAGCCTGTGCAGAAAGTCCCTGTCAACATACGTGACCCCTGGGTGCACTCGCAAGACCTTCCAGACTACTTTGATGTGCTC
AGCACCTTTGTCAAGAACTGA
```

7. La secuencia de polinucleótidos optimizada de codones de monocotiledónea/dicotiledónea de la SEQ ID NO: 5 descrita en la presente solicitud es una secuencia de polinucleótido inventiva y novedosa. La secuencia de polinucleótidos descrita de la SEQ ID NO: 5 es una secuencia de muchas posibles secuencias de polinucleótidos que pueden codificar la proteína EPSPS modificada. Un cálculo de las secuencias de polinucleótidos teóricos totales que pueden codificar la proteína EPSPS modificada, indica que 1.2332×10^{230} secuencias de polinucleótidos pueden codificar la proteína de la proteína EPSPS modificada de la presente solicitud. De acuerdo con lo anterior, la SEQ ID NO: 5 es de 1.2332×10^{230} secuencias de polinucleótidos que pueden codificar la proteína EPSPS modificada.

8. Entiendo que en la Acción Oficial de fecha 02 de abril de 2014 emitida para la presente solicitud, el Examinador rechazó las reivindicaciones 1 a 22 de la presente solicitud ya que supuestamente no son patentables porque, de acuerdo con el Examinador, son obvias en virtud de 35 U.S.C. § 103 sobre LeBrun et al., (Patente Estadounidense No. 6,566,587; en

adelante, patente '587) en vista de Kawabe et al., (2003, *Genes Genet Syst.*, 78: 343 a 352; en adelante Kawabe) y Green et al., (2008, *Pest Management and Science*, 64: 332-339), y en vista adicional de Barry et al, (Patente Estadounidense 5,633,435), y Pallet et al., 7,250, 561).

9. La patente '587 describe la SEQ ID NO: 4 que es una secuencia de polinucleótidos que codifica una proteína EPSPS modificada que es 76,5% idéntica a la SEQ ID NO: 5 de la presente solicitud como lo indica el Examinador. Una alineación de la secuencia de proteínas de la SEQ ID NO: 5 (traducción de SEQ ID NO: 4) de la patente '587 con la secuencia de proteínas traducida de la SEQ ID NO: 5 de la presente solicitud indica que las secuencias de proteínas traducidas comparten el 100% de identidad de secuencia. La secuencia de polinucleótidos que codifica una proteína EPSPS modificada (es decir, SEQ ID NO: 4) de la patente '587 se aísla de *Zea mays*.

10. La patente '587 no describe un proceso para la optimización de codones. Sin embargo, el Examinador cita a Kawabe para la fabricación de las moléculas de ácido nucleico reivindicadas (es decir, secuencias de polinucleótidos) de la presente solicitud. Se menciona que Kawabe enseña que las secuencia de codificación de monocotiledóneas contienen un mayor contenido de G + C que las secuencias de codificación de dicotiledóneas en la página 343, y los codones preferidos en plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas en la Tabla 2 en la página 347.

11. Kawabe enseña el análisis de cientos de secuencias de codificación (CDS) de cuatro especies de plantas monocotiledóneas y tres especies de plantas dicotiledóneas, que se analizan para el sesgo de uso de codón. Se identifican las características comunes de la elección de codón en las especies de plantas seleccionadas. Por ejemplo, el sesgo de codón de los codones preferidos se correlaciona con el contenido de G + C en la tercera posición del codón. Como tal, la Tabla 2 en la página 347 de Kawabe presenta los codones preferidos que se determinan para cada una de las cuatro especies de plantas monocotiledóneas y tres especies de plantas dicotiledóneas. Sólo uno de los tres codones se identifica como el codón preferido para cada aminoácido en las cuatro especies de plantas monocotiledóneas y tres

especies de plantas dicotiledóneas. En algunos casos, no se identifican codones preferidos para una especie de planta.

12. El Examinador cita las enseñanzas de Kawabe para elaborar las moléculas de ácido nucleico reivindicadas (es decir, secuencias de polinucleótidos) de la presente solicitud. Sin embargo, la aplicación de las enseñanzas de Kawabe para las secuencias de polinucleótidos optimizadas de codones que codifican una proteína EPSPS modificada es un proceso de optimización de codones diferente en comparación con el proceso de optimización de codones de la presente solicitud. Por ejemplo, los codones preferidos identificados descritos por Kawabe son diferentes a aquellos de la distribución de codón equilibrada de los codones utilizados con frecuencia encontrados en los genes de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas enseñados por la presente solicitud. Kawabe enumera los codones preferidos para cada una de las cuatro especies de planta monocotiledóneas y tres especies de plantas dicotiledóneas en la Tabla 2 en la página 347. Sólo uno de tres codones preferidos se identifica para cada especie de planta. En algunos casos, no se identifican codones preferidos para una especie de planta. Adicionalmente, Kawabe no proporciona una única tabla de uso de codones consolidada que comprende la distribución de codón equilibrada de los codones utilizados con frecuencia encontrados en ambos genes de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Finalmente, Kawabe no requiere una eliminación completa o casi completa de secuencias perjudiciales tales como sitios de corte y empalme de intrones de plantas potenciales, series largas de residuos de A/T o C/G, y otros motivos que podrían interferir con la estabilidad, transcripción o traducción del mRNA de la región de codificación en células de plantas.

13. Por ejemplo, los codones preferidos de Kawabe (Tabla 2, página 347 de Kawabe) se pueden comparar con los codones preferidos de la presente solicitud (Tabla 1 o Tabla 2 de la presente solicitud). La comparación de los codones preferidos de Kawabe en relación con los codones preferidos de la presente solicitud indica que existen diferencias significativas en la elección de codón. Kawabe identifica de uno a tres codones preferidos para cada residuo de aminoácidos. En algunos casos, no se identifican codones preferidos para una especie de planta. Más aún, Kawabe enumera individualmente los codones

preferidos para una sola especie de planta (es decir, se proporcionan codones preferidos de *T. aestivum*, se proporcionan codones preferidos de *H. vulgare*, se proporcionan codones preferidos de *Z. mays*, se proporcionan codones preferidos de *O. sativa*, se proporcionan codones preferidos de *A. thaliana*, se proporcionan codones preferidos de *N. tabacum*, y se proporcionan codones preferidos de *P. sativum*).

Comparativamente, la presente solicitud proporciona una distribución del uso de codones para cada codón que codifica un residuo de aminoácidos. La mayoría de codones¹ que codifican un aminoácido se incorporan en una secuencia optimizada de codones como codones preferidos. Como tal, la presente solicitud enseña la incorporación de un mayor número de codones preferidos para cada aminoácido y enseña la incorporación de estos codones preferidos en una secuencia optimizada de codones en una distribución de un promedio ponderado.

La Tabla 2, enumerada adelante, proporciona un ejemplo de la distribución de codón para los aminoácidos Arginina y Asparagina de la presente solicitud en comparación con Kawabe. Como se muestra en la Tabla 2, el uso del codón de la presente solicitud resulta en la incorporación de 4 a 6 codones de arginina en frecuencias variables, de tal manera que la secuencia optimizada del codón resultante posee una distribución de codón equilibrada de los codones utilizados frecuentemente encontrados en genes de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Por el contrario, el uso de codones de Kawabe varía dependiendo de las especies de plantas seleccionadas. Algunas especies de plantas identifican 2 de 6 codones preferidos de Arginina, otras especies de plantas no enumeran codones preferidos. De acuerdo con lo anterior, la presente solicitud enseña la incorporación de un mayor número de codones preferidos para cada aminoácido que Kawabe.

Más aún, Kawabe no describe la frecuencia de distribución de codón por la cual los codones preferidos se incorporarían en una secuencia de polinucleótidos optimizada de

¹ Algunos codones que rara vez se utilizan en plantas monocotiledóneas o dicotiledóneas no se incorporan en la secuencia optimizada de codones. Estos codones se identifican en la Tabla 1 y Tabla 2 de la presente solicitud como "DNU" (No Utilice).

codones. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 2, el uso del codón de la presente solicitud resulta en la incorporación de codones de Asparagina en las frecuencias de 61,4% para AAC y 38,6% para AAT, de tal manera que dicha secuencia optimizada de codones resultante posee una distribución de codón equilibrada de los codones de Asparagina. Por el contrario, el codón preferido para Asparagina enseñado por Kawabe es sólo el codón AAC. Siguiendo las enseñanzas de Kawabe, el codón AAT no se puede incorporar en una secuencia optimizada de codones. En contraste directo, la presente solicitud enseña la incorporación de codones preferidos en una secuencia optimizada de codones en una distribución de un promedio ponderado.

Tabla 2. Comparación de codones preferidos para los aminoácidos Arginina (ARG) y Asparagina (ASN) para la presente solicitud en comparación con la referencia de Kawabe.

		Presente Solicitud	Kawabe						
		Monocot-Dicot Equilibrado							
			T. aestivum	H. vulgare	Z. mays	O. sativa	A. thaliana	N. tabacum	P. sativum
ARG	AGA	27,4%	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida
	AGG	31,5%	Preferida	No preferida	Preferida	Preferida	Preferida	No preferida	No preferida
	CGA	DNU	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida
	CGC	21,7%	Preferida	No preferida	Preferida	Preferida	No preferida	No preferida	No preferida
	CGG	DNU	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida
	CGT	19,4%	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	Preferida	Preferida	No preferida
ASN	AAT	38,6	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida	No preferida
	AAC	61,4	Preferida	Preferida	Preferida	Preferida	Preferida	Preferida	Preferida

DNU- No Utilice

14. Adicionalmente, la secuencia de polinucleótidos optimizada de codones de monocotiledónea/dicotiledónea de la presente solicitud está relativamente libre de secuencias perjudiciales. Durante el diseño de la secuencia de polinucleótidos optimizada de codones de dicotiledóneas/monocotiledóneas, los inventores, basados en nuestra experiencia y juicio,

eliminamos lo que consideramos podrían ser secuencias potencialmente perjudiciales, como, por ejemplo, sitios de reconocimiento de restricción de enzimas, sitios de corte y empalme de intrones de plantas potenciales, series largas de residuos de A/T o C/G, y otros motivos que potencialmente podrían interferir con la estabilidad, transcripción o traducción del mRNA de la región de codificación en células de planta. Además, se hacen otros cambios para introducir los sitios de reconocimiento de enzimas de restricción deseada, y eliminar Marcos de Lectura Abierta internos largos (es decir, marcos diferentes de +1). Kawabe no muestra ningún ejemplo para identificar dichas secuencias, ni Kawabe enseña la eliminación de dichas secuencias.

15. Con base en las enseñanzas de Kawabe, una persona medianamente versada en la técnica puede comenzar con una secuencia de proteína EPSPS natural que contiene dos modificaciones para la tolerancia al glifosato y que utiliza el contenido de G + C y los codones preferidos descritos para monocotiledóneas y dicotiledóneas en la Tabla 2 en la página 347 de Kawabe. La persona medianamente versada en la técnica puede seleccionar los codones preferidos de una especie de planta (ya sea una de las tres plantas dicotiledóneas, o una de tres plantas monocotiledóneas descritas en Kawabe) y utilizar estos codones preferidos en una secuencia optimizada de codones. Como resultado, la secuencia optimizada de codones comprendería sólo uno, dos, o tres codones preferidos para cada residuo de aminoácidos. Cabe señalar adicionalmente que pueden haber casos donde no se ha identificado el codón preferido para una especie de planta específica. En dichos casos, las enseñanzas de Kawabe no indican qué el codón preferido sería incorporado en una secuencia optimizada de codones. Adicionalmente, las enseñanzas de Kawabe no describen la frecuencia de uso del codón para la secuencia optimizada de codones de la presente solicitud. La persona medianamente versada en la técnica selecciona los codones preferidos enseñados en Kawabe, pero no incorporarían los codones dentro de la secuencia optimizada de codones de la presente solicitud a una frecuencia de distribución de codón definida.

En la aplicación de Kawabe para construir una secuencia optimizada de codones, la persona medianamente versada en la técnica no produciría una secuencia optimizada de codones que contenga la misma distribución de codón y uso como la secuencia optimizada de

codones de la presente solicitud (es decir, SEQ ID NO: 5). La presente solicitud incorpora codones dentro de un polinucleótido optimizado con codones que no se identifica como codones preferidos en Kawabe. Como tal, la secuencia optimizada de codones de Kawabe resultante excluye muchos de los codones no preferidos que se incorporan en la secuencia optimizada de codones de la presente solicitud. La secuencia optimizada de codones resultante de Kawabe contendría una menor variedad de codones en comparación con la secuencia optimizada de codones de la presente solicitud. Siguiendo la enseñanza de Kawabe para optimizar codones una secuencia de nucleótidos no resultaría en la producción de la secuencia de polinucleótidos de la presente solicitud (es decir, SEQ ID NO: 5).

16. De acuerdo con lo anterior, la secuencia de polinucleótidos optimizada de codones de monocotiledónea/dicotiledónea de la invención de la presente solicitud es una secuencia única que comprende diferentes atributos de la secuencia seleccionada porque se produce a partir de una estrategia de optimización de codones diferente en comparación con los procedimientos de optimización de codones enseñados por Kawabe. El proceso de optimización de codones de la presente solicitud resulta en la incorporación de sustituciones de codones dentro de una secuencia de polinucleótidos de tal manera que la secuencia de polinucleótidos posee una distribución de codón equilibrada de los codones utilizados con frecuencia encontrados en los genes de plantas monocotiledóneas y dicotiledóneas. Adicionalmente, la presente solicitud enseña la eliminación de secuencias perjudiciales. Además, el proceso de optimización de codones de la presente solicitud es subjetivo, en que la selección de cada codón se determina con base en la experiencia y juicio del científico que diseña la secuencia de polinucleótidos optimizada de codones. La elección de la selección de cada codón requiere equilibrar numerosos factores (por ejemplo, presencia de la secuencia perjudicial, eliminación de estructuras de bucle de tallo, eliminación de Marcos de Lectura Abiertos internos largos, etc.) con la necesidad de mantener la composición de codones sesgada de monocotiledóneas y dicotiledóneas de la secuencia optimizada de codones. Dado que cada aminoácido comprende numerosos codones diferentes, el científico que diseña la secuencia de polinucleótidos optimizada de codones proporciona muchas opciones de codones diferentes. De acuerdo con lo anterior, el polinucleótido optimizado de codón generado por el proceso de optimización de codones de la presente solicitud requiere la toma

de decisiones individualizadas para cada selección de codones con base en la experiencia y juicio. Comparativamente, el proceso de optimización de codones de Kawabe resulta en la incorporación de sustituciones de codón dentro de una secuencia de polinucleótidos de tal manera que la secuencia de polinucleótidos posee sólo uno, dos, o tres codones preferidos encontrados en el gen de una sola especie de plantas. Adicionalmente, Kawabe no enseña la eliminación de las secuencias perjudiciales.

17. Con base en el análisis anterior, es mi concepto experto de que diferentes investigadores se enfrentan con el problema de optimizar con codón una secuencia de polinucleótidos 2mEPSPS particular para la expresión en plantas que no podrían llegar a las secuencias de polinucleótidos optimizadas de codones idénticas. Especialmente, dado que existe un total de 1.2332×10^{230} secuencias de polinucleótidos diferentes posibles que pueden codificar la proteína de la proteína EPSPS modificada de la presente solicitud. Es altamente improbable que diferentes investigadores lleguen a las secuencias de polinucleótidos optimizadas utilizando diferentes protocolos de optimización de codones, y en mi concepto de experto existe la certeza de que un investigador que sigue la enseñanza de Kawabe llegaría a una secuencia optimizada diferente a aquella de la secuencia de polinucleótidos de la invención reivindicada.

Todas las declaraciones hechas particulares de mi propio conocimiento son verdaderas, y todas las declaraciones hechas en este documento sobre la información a mi leal saber y entender son verdaderas; estas declaraciones se hacen con el conocimiento de que declaraciones falsas intencionales y similares son punibles por multa o cárcel, o ambos, en virtud de la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos; y que dichas declaraciones falsas intencionales pueden perjudicar la validez de la solicitud, cualquier patente que se emita de esta, o cualquier patente a la que se dirija esta declaración verificada.

Fecha:

Por:

Sean Russell