

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-48157- -5	FECHA: 2013-01-17 10:56:55
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JERONIMO CASTILLO BONILLA
INFO@PCASTILLOPINEDA.COM

Asunto: Radicación: 10-48157- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 484
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2008/081721				
Fecha de Presentación Internacional	30/10/2008				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 11 a 61	23/Abril/2010
Reivindicaciones:	Folios 62 a 64	23/Abril/2010
	Folios 165 a 169	9/Agosto/2010
Dibujos:	Folios 65 a 80	23/Abril/2010
Prioridad:	US 60 984 430	23/Abril/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud “Secuencias señal y chaperonas Co-Expresadas para mejorar la producción de proteína en una célula hospedera”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de expresión extracelular mejorada de proteínas deseadas en sistemas fúngicos de expresión.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos y composiciones para una producción mejorada de proteína, que implica métodos de secuencia señal conectada operacionalmente a una proteína deseada y se combina con por lo menos una chaperona en una célula hospedera.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C 12N 15/62, 15/80, C 12P 21/20

4. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque éste se refiere a las secuencias señal y chaperonas para mejorar la producción de una proteína en una célula específica. Sin embargo, las reivindicaciones hacen referencia al método por medio del cual se puede producir una laccasa u otra proteína deseada.

En este sentido no hay una relación directa entre el título y los objetos de protección ó se genera una interpretación de la solicitud en la que se reclama un producto definido por su proceso de fabricación.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La Reivindicación 1 define un método para producir una laccasa, en la cual se tienen 4 pasos:

- a) Introducir la secuencia del ácido nucleico en una célula hospedera. Aunque la descripción incluye de manera general los métodos por medio de los cuales se pueden introducir secuencias nucleotídicas extrañas en células hospederas; la información brindada no es suficiente para llevar a cabo este procedimiento, pues la eficiencia del método puede variar según su desarrollo.
- b) Expresar la secuencia de ácido nucleico. La información que soporta éste paso tampoco es suficiente, pues la expresión de la proteína puede variar según las condiciones del medio en el que se desarrolla la célula hospedera.
- c) Co-expresar la segunda secuencia que codifica la chaperona foldasa seleccionada. Nuevamente éste procedimiento no es claramente descrito, por lo que carece de soporte en la solicitud.
- d) Recolectar la laccasa segregada. Finalmente, en este punto también la información suministrada no es suficiente para soportar el paso del método de la solicitud.

La reivindicación 1 no incluye las características esenciales del método, no hace evidente su diferencia con el estado de la técnica, por lo que no responde al problema planteado en la solicitud. En ella se reconoce que el objeto de protección es el método de producción de la laccasa, pero carece de características esenciales que la diferencien de las metodologías conocidas en el estado de la técnica.

La reivindicaciones 2 – 11, 15 - 17 carecen de concisión toda vez que le dan al capítulo reivindicatorio una complejidad innecesaria; exceden el número de reivindicaciones para dar una característica específica a la primera secuencia, mencionada en el numeral a del método.

Las reivindicaciones 12 – 14 carecen de concisión debido a que le dan una complejidad innecesaria al capítulo reivindicatorio para dar opciones de células en las que se puede producir la laccasa. La reivindicación 1 debe tener todas las características esenciales del método, de tal manera que la solicitud sea clara.

Las reivindicaciones 18 - 20 aumentan de manera innecesaria el número de reivindicaciones en la medida que brindan características puntuales a la segunda secuencia de ácido nucleico, las cuales brindan mayor claridad si se mencionan en la reivindicación 1.

La reivindicación 21 está definida por el resultado a alcanzar, la cual no es una característica de la invención y se sugiere sea eliminada.

La reivindicación 22 carece de los elementos esenciales que componen la composición, carece de claridad y debe replantearse.

Las reivindicaciones 23 – 38 carecen de concisión porque duplican información de manera innecesaria (de las reivindicaciones 1 – 20), generando mayor complejidad en el proceso. De esta manera, el capítulo reivindicatorio carece de concisión y de claridad.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque la información que contiene no permite comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, debido a que la información brindada es general de los métodos existentes para cada uno de los pasos del proceso y los vectores usados no son definidos. Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Noviembre 1 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO20050473052	Expression in filamentous fungi of protease inhibitors and variants thereof	26/Mayo/2005
D2	Applied and Environmental Microbiology	Improvement of Foreign-Protein Production in Aspergillus niger var. awamori by Constitutive Induction of the Unfolded-Protein Response	Diciembre/2003

D1 <http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2005047302&recNum=2&office=&queryString=2005047302&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=3>

Divulga (resumen) métodos para expresar inhibidores de proteasas en hongos filamentosos a través del uso de ácidos nucleicos de fusión, vectores y polipéptidos de fusión. Así mismo, enseña procesos por medio de los cuales se pueden obtener los inhibidores de la proteasa.

Enseña (página 3, resumen de la invención) como productos del estudio ácidos nucleicos, células y métodos para la producción de inhibidores de la proteasa y variantes de las mismas. Como un primer paso (página 3, párrafo 1) la realización de ácidos nucleicos que codifican el inhibidor de la proteasa; posteriormente, un ácido nucleico que contiene secuencias reguladoras enlazadas operativamente a la

secuencia de ADN y secuencias de terminación después de la secuencia de ADN.

Expone (página 3, párrafo 2) como segunda parte de la invención, que la secuencia de ADN producida en el paso 1 es expresada en un hongo filamentoso; que la segunda secuencia es expresada en un hongo filamentoso y un ácido nucleico que inhibe la proteasa o secuencia fragmentada de la misma.

Divulga (página 3, párrafo 3) un tercer paso que consiste en un cassette de expresión de ácido nucleico que codifica un inhibidor de la proteasa. Posteriormente, un polinucleótido que codifica una variante del inhibidor de la proteasa.

Adicionalmente, expone (página 3, párrafo 4) una secuencia de ADN que codifica un polipéptido señal que funciona como secuencia secretora de un hongo filamentoso; un segundo ácido nucleico que codifica una porción de un polipeptido secretado en un hongo filamentoso; una secuencia de ADN que codifica un inhibidor de la proteasa y una cuarta secuencia que codifica una variante del inhibidor de la proteasa.

En un siguiente paso, el cassette de expresión esta conformado por un ADN que codifica un inhibidor de la proteasa; posteriormente un polinucleótido que codifica una variante del inhibidor de la proteasa.

Posteriormente el documento divulga (página 3, párrafo 6) una célula hospedera transformada por un cassette que comprende la secuencia de ADN que expresa el inhibidor de la proteasa o su variante, y las condiciones adecuadas para el cultivo que permita expresar dicho inhibidor o su variante. Adicionalmente comprende el método para recuperar el inhibidor de la proteasa o su variante.

D2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC309985/>

Divulga (resumen) que la expresión de foldasas y chaperonas se ha usado en ensayos para mejorar la producción de proteínas en diferentes sistemas de producción. Enseña (resumen) una estrategia novedosa para mejorar la producción de proteínas y demuestra que la disminución proteínas mal plegadas en *Aspergillus niger var* se puede lograr mediante la expresión del factor de transcripción *hacA*, debido a que su inducción aumenta la producción de lacasa, hasta siete veces y de preproquimosina bovina hasta en 2,8-veces en este hongo. El rango de regulación de plegamiento de la proteína fue estudiado mediante el análisis de los niveles de mRNA de un nuevo *A. niger var. awamori* con genes que implicados en funciones secretoras. Finalmente, reveló similitudes y diferencias de los estudios correspondientes en *Saccharomyces cerevisiae*.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para producir una laccasa que comprende los pasos de: (i) Introducir la secuencia del ácido nucleico en una célula hospedera; (ii) expresar la secuencia de ácido nucleico; (c) co-expresar la segunda secuencia que codifica la chaperona foldasa seleccionada; y (iv) recolectar la laccasa segregada.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método de producción de una laccasa.	Métodos para expresar inhibidores de proteasas (resumen)	Método para mejorar la producción de proteínas mal plegadas en <i>Aspergillus niger var</i> (resumen)
Paso 1: Introducción la secuencia del ácido nucleico en una célula hospedera.	Paso 1: realización de ácidos nucleicos que codifican el inhibidor de la proteasa. (página 3, párrafo 1)	Construcción de cepas y plásmidos (Página 2, materiales y métodos)
Paso 2: expresar la secuencia de ácido nucleico.	Paso 2: Expresión de la secuencia de ADN producida en el paso en un hongo filamentoso. (página 3, párrafo 2)	Expresión de la secuencia de ADN en <i>A. niger var</i> . (Página 2, materiales y métodos)
Paso 3: co-expresar la segunda secuencia que codifica la chaperona foldasa seleccionada.	Paso 3: un ácido nucleico que contiene secuencias reguladoras enlazadas operativamente a la secuencia de ADN y secuencias de terminación después de la secuencia de ADN. (página 3, párrafo 1)	Divulga la expresión de foldasas y chaperonas para mejorar la producción de proteínas en diferentes sistemas de producción. (resumen)
Paso 4: recolectar la laccasa segregada.	Método para recuperar el inhibidor de la proteasa o su variante. (página 3, párrafo 6)	Incluye un método para analizar la proteína producida. (página 2, materiales y métodos)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un método para producir una proteína a través del uso de vectores (de proteína deseada) en cultivos de células hospederas de los mismos; emplean la co-expresión de una segunda secuencia de ADN modificada; el uso de foldasas y chaperonas para mejorar la secreción de la proteína deseada y finalmente, un método para recuperar o recolectar la proteína producida.

El documento D1 divulga métodos para expresar inhibidores de proteasas en hongos filamentosos a través del uso de ácidos nucléicos de fusión, vectores y polipéptidos de fusión; enseña procesos por medio de los cuales se pueden obtener los inhibidores de la proteasa a través de los siguientes pasos: (i) realización de ácidos nucleicos que codifican el inhibidor de la proteasa; (ii) ácido nucleico que contiene secuencias reguladoras enlazadas operativamente a la secuencia de ADN y secuencias de terminación después de la secuencia de ADN; (iii) expresión de las secuencias de ADN en un hongo filamentoso; (iv) el uso de un cassette de expresión de ácido nucleico que codifica un inhibidor de la proteasa y un polinucleótido que codifica una variante del inhibidor de la proteasa; (v) emplea una secuencia de ADN que codifica un polipéptido señal que funciona como secuencia secretora de un hongo filamentoso, un segundo ácido nucleico que codifica una porción de un polipeptido secretado en un hongo filamentoso, una tercer secuencia de ADN que codifica un inhibidor de la proteasa y una cuarta secuencia que codifica una variante del inhibidor de la proteasa; (vi) uso de un cassette de expresión conformado por un ADN que codifica un inhibidor de la proteasa; posteriormente un polinucleótido que codifica una variante del inhibidor de la proteasa; (vii) la introducción de los cassettes de expresión proteica en una célula hospedera con sus condiciones de cultivo para llevar a cabo la expresión de dicho inhibidor o su variante; finalmente, (viii) comprende el método de recuperación del inhibidor de la proteasa o su variante.

Por su parte, el documento D2 divulga un método para producir cepas transformadas con plásmidos que contienen la proteína deseada; enseña el uso de foldasas y

chaperonas para mejorar la producción de proteínas en diferentes sistemas de producción y expone una estrategia que mejora la producción de proteínas debido a que disminuye el mal plegamiento haciendo uso de un factor de transcripción *hacA*, empleando cultivos de *A. niger var. awamori* y *Saccharomyces cerevisiae*, entre otros.

La diferencia entre la invención de la solicitud y lo divulgado por el documento D1 consiste en que la proteína deseada corresponde específicamente a laccasa, que contiene un péptido señal se carbohidrolasa o NSP24; y emplea una chaperona y un grupo de foldasas empleadas.

El efecto técnico asociado a la diferencia es que la invención emplea una chaperona o una foldasa para mejorar la producción intracelular y extracelular de la proteína, mientras que en el documento D3 emplea diferentes secuencias de ADN para la expresión de la proteína deseada.

El problema técnico objetivo consiste en un método de producción proteica que permita aumentar la productividad de la misma, a partir de sistemas fúngicos de expresión.

Sin embargo, las modificaciones en ala secuencia de ADN de los vectores portadores de la proteína deseada como variable determinante para mejorar la producción proteica fue divulgado previamente en el documento D1 que enseña un método de producción de proteínas en un cultivos fúngicos expresando vectores con modificaciones genéticas, así como a través de la co-expresión de plásmidos que hagan variaciones en los patrones de producción proteica. Así mismo, el uso de chaperonas y foldasas para aumentar la productividad en el cultivo fúngico fue divulgado previamente en el documento D2, el cual enseña un método para producir cepas fúngicas transformadas con plásmidos que contienen la proteína deseada, en el cual emplea foldasas y chaperonas para mejorar la producción de proteínas y haciendo uso del factor de transcripción *hacA*.

En consecuencia, para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica resulta obvio o derivado del estado de la técnica controlar las variables contempladas en el método de la solicitud como quiera que los documentos del ET D1 y D2 le sugerían que el uso de vectores modificados genéticamente, así como el uso de chaperonas y foldasas ejercen una modificación sobre la producción proteica en sistemas fúngicos.

En conclusión, reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo, como se solicita en el artículo 18 de la Decisión Andina 486.

Por otra parte la reivindicación 23 consiste en un método para producir una proteína deseada que comprende los pasos de: (i) Introducir la secuencia del ácido nucleico en una célula hospedera; (ii) expresar la secuencia de ácido nucleico; (c) co-expresar la segunda secuencia que codifica la chaperona foldasa seleccionada; y (iv) recolectar la laccasa segregada.

Sin embargo, debido a que el método es el mismo con respecto a la reivindicación 1, éste tiene el mismo análisis y por ende no cumple con el requisito de nivel inventivo, como se solicita en el artículo 18 de la Decisión Andina 486.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO20050473052	1 y 23	Nivel Inventivo
D2	Applied and Environmental	1 y 23	Nivel Inventivo

	Microbiology		
--	--------------	--	--

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

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-01-22

Elaboró: Maria Andrea Rueda

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon