

P-12634

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0005027**
Solicitud de patente a nombre de **OXITEC LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **OXITEC LIMITED**, domiciliada en Abingdon, Reino Unido, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **155** notificado el 6 de enero de 2017 relacionado con requerimientos formales y técnicos de la solicitud, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos y modificaciones en respuesta a dichos requerimientos, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite.

1. Poder.

Primeramente, de acuerdo con lo requerido, me permito acompañar con este escrito el poder conferido por el solicitante, OXITEC LIMITED, el cual me faculta para ratificar las actuaciones surtidas en este expediente y representarla en el presente trámite. De esta forma, me permito informar que la presente solicitud se ajusta a las disposiciones del Artículo 26 de la Decisión 486/00.

2. Cesión.

Además, aunque no fue requerida la presentación de la cesión en el oficio que se contesta, me permito presentar junto a este memorial copia del documento en el cual consta la cesión del derecho de patente de invención por parte de los inventores al solicitante, junto con su respectiva traducción al castellano.

3. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otro lado, me permito mencionar que es deseo del solicitante presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 37 reivindicaciones, reemplaza al anteriormente presentado, y contempla, entre otras modificaciones que

serán detalladas a lo largo de este documento al responder a las objeciones del examinador, la eliminación de las reivindicaciones 29, 30, 35 a 37 y 39 anteriormente presentadas y la subsecuente actualización de la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y fueron realizadas con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado.

Adicionalmente, con relación al número de reivindicaciones, atentamente me permito decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y se refiere en esencia al mismo objeto, pero definido con mayor claridad y concisión.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

En conexión con lo anterior, respecto a lo señalado por el examinador en cuanto a que: *«El uso de la(s) reivindicación(es) 40 a 42 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14»*, me permito indicar que las reivindicaciones 40 a 42 anteriormente presentadas, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 34 a 36, fueron modificadas para definir el primer y la sonda en términos de secuencias de nucleótidos específicas, es decir, ya no hacen referencia a usos y por tanto son materia patentable.

5. Excepción de la patentabilidad

Asimismo, respecto a lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *«El objeto de las reivindicaciones 29 a 33 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que se refiere a animales (artrópodos)»*, me permito indicar, en primer lugar, que las reivindicaciones 29 y 30 anteriormente presentadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por su parte, las reivindicaciones 31 a 33 anteriormente presentadas, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 29 a 31, fueron modificadas para referirse a un constructo genético y depender de las nuevas reivindicaciones 23 a 28 (que corresponden a las reivindicaciones 23 a 28 anteriormente presentadas). De esta manera, las nuevas reivindicaciones no reclaman un animal y por tanto son materia patentable.

6. Claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio

Finalmente, en relación con las objeciones de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado, amablemente me permito manifestar que mediante las nuevas reivindicaciones quedan subsanadas dichas objeciones, toda vez que la presente invención se reclama de manera

clara, concisa y con pleno soporte en la descripción de la presente solicitud. En particular, frente a cada objeción planteada por el examinador, amablemente me permito resaltar lo siguiente:

6.1. «La reivindicación 1 no es clara porque no define mediante su estructura los sistemas de expresión que comprende el polinucleótido reclamado.».

La reivindicación 1 fue modificada para mencionar precisar que una o ambas de la primera y segunda secuencia de control de empalme se derivan, independientemente, de un gen *transformer* (*tra*), *doublesex* (*dsx*), o *Actina-4*. Los genes *tra*, *dsx* y *Actina-4* y sus secuencias son descritas en detalle en la memoria descriptiva de la presente solicitud. Por ejemplo, véase la página 30 (en donde se divulga que el intrón *tra* de *Ceratitis capitata* (*Cctra*) del gen transformador se caracterizó inicialmente por Pane *et al.*, (2002)); la página 31 (en donde se divulga que el gen *tra* se puede formar a partir del género *Ceratitis*, *Bactrocera*, *Anastrepha* o *Rhagoletis*, y a partir de especies particulares como *Ceratitis rosa* o *Bactrocera zonata*, y que la secuencia de *B. zonata tra* (*Bztra*) es conocida con el número de acceso a GenBank BzTra KJ397268); y la página 32 (en donde se divulga que los genes *dsx* y *Actina-4* pueden ser independientemente del género *Ceratitis*, *Bactrocera*, *Anastrepha* o *Rhagoletis*, y de especies particulares como *Ceratitis capitata*, *Trocera oleae*, *Ceratitis rosa* o *Bactrocera zonata*). Por tanto, la nueva reivindicación 1 es clara como está redactada, sin necesidad de incluir secuencias específicas para las secuencias de control de empalme *tra*, *dsx* o *Actina-4* mencionadas.

Adicionalmente, me permito destacar que los términos «gen letal dominante», «promotor» y «factor de transcripción» son bien conocidos y bien definidos, como se ilustra por su discusión en el capítulo descriptivo, así como en la literatura científica.

El término «gen letal dominante» es claro. Por ejemplo, genes letales dominantes ejemplares son descritos en WO2005/012534, como se menciona en la página 16 de la descripción de la presente solicitud, y muchos de ellos son divulgados en la misma para su uso en la Técnica de Insecto Estéril (SIT, por su sigla en inglés) en insectos, tal como la proteína AIF descrita en Cande *et al.* (Journal of Cell Science 115, 4727-4734 (2002)), la proteína Hid descrita por Heinrich y Scott (Proc. Natl Acad. Sci USA 97, 8229-8232 (2000)), el mutante HidAla5 descrito por Horn y Wimmer (Nature Biotechnology 21, 64-70 (2003)), y RprKR, un mutante de Rpr, descrito en White *et al.*, 1996, Wing *et al.*, 2001, and Olson *et al.*, 2003. Véase la página 18 de la descripción de la presente solicitud.

Además, es esperado que Hid y Rpr trabajen a través de una amplia gama filogenética, aunque su propia secuencia no está bien conservada (Huang *et al.*, 2002, Vernooy *et al.*, 2000). la descripción de la presente solicitud también divulga Nipp1Dm, el homólogo de *Drosophila* de Nipp1 mamífero (Parker *et al* Biochemical Journal 368, 789-797 (2002);

Bennett et al., Genetics 164, 235-245 (2003)), como un gen letal dominante adecuado para usar en la presente secuencia de polinucleótidos. Genes letales dominantes adicionales incluyen tTA, tTAV, tTAV2, tTAV3 y VP16. De hecho, tTAV y tTAV3 son usados como genes letales dominantes en ejemplos reales de trabajo tales como los mostrados en la Figura 2 y los usados en el Ejemplo 1. Como tal, al recitar un «gen letal dominante», el alcance de la reivindicación es claro y la persona normalmente versada en la materia puede hacer y usar la materia reclamada sin experimentación indebida.

El término «promotor» es también claro al ser un término que se entiende bien en el estado de la técnica relevante. Es evidente para una persona normalmente versada en la materia cómo obtener una secuencia promotora y asegurar que el promotor sea activo. Por ejemplo, en las páginas 20 y 21 de la descripción de la presente solicitud se proporcionan numerosos ejemplos de promotores adecuados para uso en la presente secuencia de polinucleótidos, tal como un promotor mínimo derivado de *Hsp70*, un promotor mínimo de P, un promotor mínimo de *CMV*, un promotor mínimo con base en *Act5C*, un fragmento promotor de *Bm43* y un promotor de núcleo *Adh* (Bieschke, E., Wheeler, J., y Tower, J. (1998). Mol Gen Genet, 258, 571-579), el promotor *Hsp73*, promotor específico del embrión de *srya* (Horn & Wimmer (2003)), y el promotor *lento como melaza (slam)*. De nuevo, el alcance de la reivindicación es claro y la persona normalmente versada en la materia puede hacer y usar la secuencia de polinucleótidos reclamada que comprende el promotor mencionado sin experimentación indebida.

El término «factor de transcripción» es claro también. Debido a que las reivindicaciones mencionan que «cada uno de dichos factores de transcripción de activación es capaz de activar al menos uno de dichos promotores», una persona normalmente versada en la materia entendería qué «factor de transcripción» abarca. Por ejemplo, un factor de transcripción de activación puede unirse a un promotor operativamente unido al gen, activando de este modo el promotor y, en consecuencia, potenciando la expresión del gen. Alternativamente, un factor de transcripción de activación puede unirse a un potenciador asociado con dicho promotor, promoviendo así la actividad del promotor a través del potenciador (véase la página 8 de la descripción de la presente solicitud). El capítulo descriptivo de la presente solicitud proporciona numerosos ejemplos de factores de transcripción adecuados para uso en la secuencia de polinucleótidos reclamada, tal como tTA, tTAV, tTAV2, tTAV3 y GAL4, mencionados en las páginas 19 y 20 del mismo.

En vista de todo lo anterior, los términos a los que se refiere la reivindicación 1 son claros y proporcionan los elementos estructurales del polinucleótido reclamado. Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia entendería fácilmente las fronteras de dicha reivindicación, y no es necesario limitarla con secuencias de nucleótidos específicas.

6.2. *«Adicionalmente, la reivindicación 1 se refieren a la actividad de los factores de transcripción y de las secuencias de empalme, que es un resultado a alcanzar y no definen polinucleótido reclamado, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado».*

En primer lugar, me permito manifestar que las expresiones objetadas no corresponden a resultados a alcanzar, sino a características técnicas funcionales que facilitan la mejor comprensión de la invención reclamada. Asumiendo que la reivindicación 1 mencionara un efecto deseado, ese punto por sí solo no hace que la misma sea incierta o indefinida. Por ejemplo, en la famosa patente «Lámpara Eléctrica» de Thomas Edison (U.S. 223,898), la reivindicación 1 se refiere a una lámpara eléctrica «para dar luz por incandescencia, que consiste en un filamento de carbono de alta resistencia, fabricado como se ha descrito, y asegurado a alambres metálicos, según se expone». El término «para dar luz por incandescencia» describe claramente un efecto deseado, sin embargo, debido a que la reivindicación en su conjunto recita elementos estructurales, la afirmación es clara y definitiva.

Además, la nueva reivindicación 1 no se basa únicamente en el supuesto efecto deseado para describir el polinucleótido reclamado. De hecho, esta menciona elementos estructurales que incluyen el gen letal dominante, el promotor, el factor de transcripción y la secuencia de control de empalme de un gen *transformer* (*tra*), *doublesex* (*dsx*), o *Actina-4*. Como se detalla anteriormente, los elementos estructurales proporcionan claridad, concisión y suficiencia técnica. Por tanto, al igual que la cláusula de la «Lámpara Eléctrica» de Thomas Edison, la presente reivindicación es también clara.

6.3. *«Las reivindicaciones 2 a 4 tampoco son claras porque no se proporcionan las secuencias características de los factores de transcripción, el gen letal dominante, la secuencia de empalme, de activación que hacen parte del polinucleótido reclamado».*

A este respecto, me permito expresar que las nuevas reivindicaciones 2 a 4, que corresponden a las reivindicaciones 2 a 4 anteriormente presentadas, especifican de manera adicional la relación existente entre los componentes estructurales mencionados en la reivindicación 1 de la cual dependen; por tanto, también son claras.

6.4. *«La reivindicación 5 no es clara porque se pretende caracterizar el gen letal mediante una sigla que no ha sido previamente definido se sugiere caracterizar dicho gen mediante su secuencia».*

Frente a lo anterior, me permito indicar que la reivindicación 5 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 5) fue modificada para precisar que *tTA*

representa el activador de la transcripción reprimible con tetraciclina, y que *tTAV* representa una variante del gen *tTA*.

Por otro lado, me permito resaltar que no es necesario especificar secuencias de ácido nucleico específicas para que dicha reivindicación sea clara, toda vez que el «activador de la transcripción reprimible con tetraciclina», es decir, *tTA*, es un término bien conocido en el estado del arte, y la memoria descriptiva de la presente solicitud proporciona muchos ejemplos de una variante de *tTA*, tal como *tTAV* (SEQ ID NO: 26), *tTAV2* (SEQ ID NO: 27), y *tTAV3* (SEQ ID NO: 28) en la página 19 de la misma.

6.5. *«Las reivindicaciones 7 a 10 no son claras porque pretende definir las secuencias de control de empalme mediante siglas que no han sido previamente definidas o mediante la mención del organismo de origen».*

Respecto a lo anterior, me permito manifestar que en vista de la modificación a la reivindicación 1, los términos *tra* and *dsx* son claros. *Actina-4* es el nombre completo del gene y no una sigla. Como se ha discutido anteriormente, estos términos son bien conocidos en la técnica y discutidos en detalle en la memoria descriptiva de la presente solicitud. Por lo tanto, son innecesarias las secuencias específicas de las secuencias de control de empalme *tra*, *dsx* o *Actina-4* mencionadas para que dichas reivindicaciones sean claras.

6.6. *«Las reivindicaciones 11 a 13 no son claras porque pretenden definir el potenciador mediante siglas que no han sido previamente definidas».*

Con relación al potenciador, me permito señalar que dicho término es bien conocido en el estado de la técnica, y una persona normalmente versada en la materia reconocería cuales potenciadores son adecuados para usar en la presente invención. La reivindicación 12 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 12) fue modificada para precisar que «*tetO*» se refiere a «operador de tetraciclina». Véanse las páginas 34 y 35 de la descripción de la presente solicitud.

6.7. *«La reivindicación 14 se refiere a la capacidad del promotor para expresarse durante el desarrollo embrionario lo cual se considera un resultado alcanzar».*

A este respecto, me permito comentar que una persona normalmente versada en la materia entendería cuales promotores conducen la expresión en el desarrollo embrionario. Por ejemplo, en la página 21 del capítulo descriptivo de la solicitud en estudio se divulgan los promotores específicos del embrión de *srya* (Horn & Wimmer (2003)) y *lento como melaza* (*slam*); por tanto, no es necesario mencionar secuencias específicas para dichos promotores.

6.8. *«La reivindicación 16 no es clara porque pretende caracterizar el promotor por el uso de siglas que no han sido previamente definidas».*

En respuesta a lo anterior, la reivindicación 16 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 16) fue modificada para precisar que *Hsp70* se refiere a la «proteína de choque térmico 70» y *srya* se refiere a la «proteína del locus de serendipia alfa». Estos genes y sus secuencias son bien conocidos en el estado del arte y, por tanto, es claro su alcance y significado.

6.9. *«La reivindicación 17 no es clara porque no define mediante su estructura, es decir su secuencia, el tercer gen dominante letal y el tercer promotor operativamente unido al tercer gen letal dominante».*

Como se discutió anteriormente, el término «gen letal dominante» es claro porque muchos genes letales dominantes adecuados se divulgan en la descripción de la presente solicitud y son conocidos en el estado de la técnica. El término «promotor» también es claro. Es evidente para una persona normalmente versada en la materia cómo obtener una secuencia promotora y asegurar que el promotor sea activo. Por ejemplo, en las páginas 20 y 21 de la descripción de la presente solicitud se divulgan numerosos ejemplos de promotores adecuados para uso en la presente secuencia de polinucleótidos; por tanto, referirse a secuencias específicas para el tercer gen letal dominante y el tercer promotor mencionados es innecesario.

6.10. *«La reivindicación 18 no es clara porque no define la estructura del potenciador asociado con el promotor».*

En relación con lo anterior, me permito reiterar que el término «potenciador» es bien conocido en el estado de la técnica, y una persona normalmente versada en la materia reconocería cuales potenciadores son adecuados para usar en la presente invención. Véanse las páginas 34 y 35 de la descripción de la presente solicitud. Como tal, una secuencia específica del potenciador mencionado es innecesaria.

6.11. *«La reivindicación 19 no es clara porque pretende definir el gen letal por el uso de siglas que no han sido previamente definidas».*

Con respecto a lo anterior y como se mencionó anteriormente, la *Hsp70* se refiere a la «proteína de choque térmico 70» y *srya* se refiere a la «proteína del locus de serendipia alfa». Además, la reivindicación 19 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 19) fue modificada para precisar que VP16 se refiere a la «proteína del virus del herpes simple vmw65». Estos genes y sus secuencias son bien conocidos en el estado de la técnica y, por tanto, es claro su alcance y significado.

6.12. *«La reivindicación 20 no es clara porque no proporciona la secuencia característica del marcador genético que hace parte de la secuencia reclamada».*

Frente a lo anterior, me permito expresar que «marcador genético» es un término bien conocido en el estado del arte, y marcadores genéticos adecuados serían evidentes para una persona normalmente versada en la materia. Además, el capítulo descriptivo de la presente solicitud proporciona numerosos marcadores genéticos adecuados para uso en el presente polinucleótido, incluyendo marcadores fluorescentes como DsRed2, AmCyan y ZsGreen. Véanse las páginas 40 y 46 de la descripción de la presente solicitud. Como tal, referirse a una secuencia específica para el marcador genético mencionado es innecesario.

6.13. *«Las reivindicaciones 24 a 26 no son claras porque no proporcionan la estructura de las repeticiones invertidas de transposón».*

En respuesta a lo anterior, me permito destacar que "repeticiones invertidas de transposón" es un término bien conocido en el estado de la técnica, y las repeticiones invertidas de transposón adecuadas serían evidentes para una persona normalmente versada en la materia. De hecho, la memoria descriptiva de la presente solicitud proporciona una serie de ejemplos de repeticiones invertidas de transposón, incluyendo varias combinaciones de las repeticiones invertidas piggyBac 5' o 3' y externas e internas (por ejemplo, las SEQ ID NOs: 30 a 32). Véase la página 47 de la descripción de la presente solicitud. Como tal, referirse a una secuencia específica para las repeticiones invertidas de transposón es innecesario.

6.14. *«La reivindicación 28 no es clara porque no se proporciona la secuencia de los marcadores genéticos».*

Como se mencionó anteriormente, «marcador genético» es un término bien conocido en el estado del arte, y marcadores genéticos adecuados serían evidentes para una persona normalmente versada en la materia. Además, el capítulo descriptivo de la presente solicitud proporciona numerosos marcadores genéticos adecuados, incluyendo marcadores fluorescentes como DsRed2, AmCyan y ZsGreen. Véanse las páginas 40 y 46 de la descripción de la presente solicitud. Como tal, referirse a una secuencia específica para el marcador genético mencionado es innecesario.

6.15. *«La reivindicación 34 no es clara porque no proporciona las secuencias para los primers necesarios para llevar a cabo el método».*

Respecto a lo anterior, me permito indicar que la reivindicación 34 anteriormente presentada, que corresponde a la nueva reivindicación 32, fue modificada para incorporar

en ella los elementos de las reivindicaciones 35 a 37 anteriormente presentadas, con el fin de superar esta objeción.

6.16. *«La reivindicación 38 no es clara porque no proporciona la estructura de la sonda necesaria para llevar a cabo el método».*

En conexión con lo anterior, me permito indicar que la reivindicación 38 anteriormente presentada, que corresponde a la nueva reivindicación 33, fue modificada para incorporar en ella los elementos de la reivindicación 39 anteriormente presentada, con el fin de superar esta objeción.

En este sentido, me permito indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 37 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

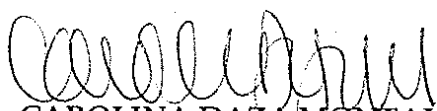
7. Anexos

Finalmente, adjunto al presente memorial me permito presentar:

- Nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 37 reivindicaciones.
- Documento de poder.
- Documento de cesión.

Así pues, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 155 notificado el 6 de enero de 2017, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-12634

Nuevo capítulo reivindicatorio

Marzo 6, 2017

REIVINDICACIONES

1. Una secuencia de polinucleótidos que comprende un primero y un segundo sistema de expresión génica, en el que:

- i) el primer sistema de expresión génica comprende un primer gen letal dominante operativamente unido a un primer promotor, un gen que codifica un primer factor de transcripción de activación, y una primera secuencia de control de empalme,
- ii) el segundo sistema de expresión génica comprende un segundo gen letal dominante operativamente unido a un segundo promotor, un gen que codifica un segundo factor de transcripción de activación, y una segunda secuencia de control de empalme,

en donde

cada uno de dichos factores de transcripción de activación es capaz de activar al menos uno de dichos promotores, con la condición de que ambos de dichos promotores se activan cuando se expresan ambos de dichos factores de transcripción,

cada una de la primera y segunda secuencias de control de empalme media la expresión específica para la hembra del primero y segundo gen letal dominantes, respectivamente, mediante empalme alternativo, y una o ambas de la primera y segunda secuencia de control de empalme se derivan, independientemente, de un gen *transformer* (*tra*), *doublesex* (*dsx*), o *Actina-4*.

la actividad de transactivación de cada uno del primero y el segundo factores de transcripción de activación es represible por un primero y un segundo factor de control exógeno, respectivamente, en donde dicho primer factor de control exógeno es igual o diferente de dicho segundo factor de control exógeno; y

cada uno de dichos componentes de dicho primer sistema de expresión génica es el mismo o diferente de dichos componentes de dicho segundo sistema de expresión génica.

2. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer factor de transcripción de activación es el producto génico del primer gen letal

dominante y/o el segundo factor de transcripción de activación es el producto génico del segundo gen letal dominante, de manera que dicho factor de transcripción también proporciona el efecto letal conferido por dicho gen letal dominante.

3. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que una o ambas de la primera y la segunda secuencia de control de empalme media la expresión específica de la hembra por el respectivo gen letal dominante, junto con un spliceosoma mediando el empalme de un transcripto de ARN del gen letal dominante respectivo para producir un mARN que codifica una proteína funcional y al menos un mARN que codifica una proteína no funcional, en donde el mARN que codifica una proteína funcional se produce en una hembra.

4. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que cada uno de los promotores primero y segundo es sustancialmente inactivo en ausencia del factor de transcripción de activación capaz de activar dicho promotor.

5. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o ambos del primero y segundo gen letal es, independientemente, tTA (activador de la transcripción reprimible con tetraciclina) o una tTAV (variante del gen tTA).

6. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 5, en la que uno o ambos del primero y segundo gen letal dominantes es, independientemente, uno de *tTAV* (SEQ ID NO: 26), *tTAV2* (SEQ ID NO: 27) y *tTAV3* (SEQ. ID NO: 28).

7. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que una o ambas de la primera y segunda secuencia de control de empalme se derivan, independientemente, de un intrón *tra*, un gen *dsx* o un gen *Actina-4*, preferiblemente un intrón *tra*.

8. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 7, en la que una o ambas de la primera y segunda secuencia de control de empalme se derivan de un Tephritid, preferiblemente de uno de los géneros *Ceratitis*, *Bactrocera*, *Anastrepha* y *Rhagoletis*.

9. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 8, en la que una o ambas de la primera y segunda secuencia de control de empalme se derivan de *Ceratitis capitata*.

-
10. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 8, en la que una de la primera y segunda secuencias de control de empalme se deriva de *Ceratitis capitata* y la otra secuencia de control de empalme se deriva de una especie diferente.
 11. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o ambos del primero y segundo sistemas de expresión de génica además comprende un potenciador asociado con el promotor respectivo, y al menos uno de los factores de transcripción de activación actúa en el potenciador respectivo.
 12. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el potenciador, o uno o ambos de los potenciadores, es un elemento tetO (operador de tetraciclina) que comprende una o más repeticiones de tetO.
 13. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 12, en la que cada potenciador es, independientemente, tetOx7, tetOx14 o tetOx21.
 14. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o ambos del primero y segundo promotores se expresan durante al menos el desarrollo embrionario.
 15. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno o ambos de los promotores primero y segundo es un promotor mínimo.
 16. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en la que cada uno de los promotores primero y segundo es, independientemente, *Hsp70* (proteína de choque térmico 70) o *srya* (proteína del locus de serendipia alfa), preferiblemente en el que uno es *Hsp70* y el otro es *srya*.
 17. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que uno del primero y segundo sistemas de expresión génica comprende un tercer gen dominante letal y un tercer promotor operativamente unido al tercer gen letal dominante, en el que el factor de transcripción de activación capaz de activar el promotor de dicho sistema de expresión génica también es capaz de activar el tercer promotor.
 18. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 17, dependiente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicho sistema de expresión génica comprende además un potenciador asociado con el promotor de dicho sistema de expresión génica, y el tercer promotor está también asociado con dicho potenciador,

preferiblemente en el que el promotor de dicho sistema de expresión génica está asociado con un extremo de dicho potenciador y el tercer promotor está asociado con el otro extremo de dicho potenciador.

19. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, en la que el tercer gen letal dominante es *VP16* (proteína del virus del herpes simple vmw65) y el tercer promotor es *Hsp70* o *srya*.

20. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la secuencia de polinucleótidos comprende además un marcador genético, preferiblemente en el que el marcador genético es un marcador fluorescente, más preferiblemente en el que el marcador genético es *DsRed2*.

21. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el primer gen letal dominante es tTAV (SEQ ID NO: 26), el primer factor de transcripción de activación es el producto del gen tTAV, el primer promotor es *Hsp70*, la secuencia de control es Ccra,

el segundo gen letal dominante es tTAV3 (SEQ ID NO: 28), el segundo factor de transcripción de activación es el producto génico tTAV3, el segundo promotor es *srya* y la segunda secuencia control de empalme es Bztra,

el primer sistema de expresión génica comprende además un primer potenciador asociado con el primer promotor, en el que el primer potenciador es tetOx7,

el segundo sistema de expresión génica comprende además un segundo potenciador asociado con el segundo promotor, en el que el segundo potenciador es tetOx14,

la secuencia de polinucleótidos comprende además un tercer gen letal dominante operativamente unido a un tercer promotor, estando asociado el tercer promotor al segundo potenciador, en el que el tercer gen dominante letal es *VP16* y el tercer promotor es *Hsp70*, en el que el segundo promotor está asociado con un extremo del segundo potenciador y el tercer promotor está asociado con el otro extremo del segundo potenciador,

la secuencia de polinucleótidos comprende además un primer marcador genético, que es *DsRed2*.

22. La secuencia de polinucleótidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la secuencia de polinucleótidos comprende la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1.

23. Un constructo genético para transformar un artrópodo, que comprende la secuencia de polinucleótidos según se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

24. El constructo genético de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el constructo comprende además, al menos cuatro repeticiones invertidas de transposón, formando al menos dos pares de repeticiones invertidas de transposón opuestas, en donde dicha secuencia de polinucleótidos está situada entre dos pares de repeticiones invertidas de transposón opuestas de tal manera que la escisión por una transposasa o transposasas de dichos pares, *in situ*, es efectiva para poder dejar dicha secuencia de polinucleótidos integrada en el genoma del huésped, sin repeticiones invertidas del transposón flanqueante en el genoma del huésped.

25. El constructo genético de acuerdo con la reivindicación 24, en la que cada una de las repeticiones invertidas del transposón que delimitan dicha secuencia de polinucleótidos es una repetición invertida terminal mínima, preferiblemente en la que las repeticiones invertidas del transposón son de elementos transponibles Clase II, más preferiblemente piggyBac.

26. El constructo genético de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25, que tiene cuatro repeticiones invertidas de transposón.

27. El constructo genético de acuerdo con la reivindicación 26, en la que las cuatro repeticiones invertidas de transposón forman un primero y un segundo par de repeticiones invertidas opuestas, en donde:

Las cuatro repeticiones invertidas del transposón son repeticiones invertidas piggyBac

El primer par consta de un extremo 3' piggyBac interno proximal de la secuencia de polinucleótidos y un extremo 5' *piggyBac* externo distal de la secuencia de polinucleótidos, y el segundo par consiste en un extremo 5' piggyBac interno proximal de la secuencia de polinucleótidos y un extremo distal 3' *piggyBac* externo de la secuencia de polinucleótidos, preferiblemente en la que:

El extremo interno 3' piggyBac consiste en la secuencia de polinucleótidos representada por la SEQ ID NO: 32

El extremo 5' piggyBac externo consiste en la secuencia de polinucleótidos representada por la SEQ ID NO: 30

El extremo 5' piggyBac interno consiste en la secuencia de polinucleótidos representada por la SEQ ID NO: 30, y

El extremo 3' piggyBac externo consiste en la secuencia de polinucleótidos representada por la SEQ ID NO: 31.

28. El constructo genético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-27, que comprende, además, al menos un marcador genético entre las repeticiones invertidas de transposón de al menos un par de repeticiones invertidas de transposón opuestas, que comprende preferiblemente al menos un marcador genético entre las repeticiones invertidas de cada uno de los al menos dos pares de repeticiones opuestas.

29. El constructo genético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en el que el artrópodo es un Tephritidae, Drosophilidae, Lonchaeidae, Pallopteridae, Platystomatidae, Pyrogothidae, Richardiidae o Ulidiidae, preferiblemente un Tephritidae.

30. El constructo genético de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el artrópodo es del género *Ceratitis*, siendo preferiblemente *Ceratitis capitata*.

31. El constructo genético según la reivindicación 29 o 30, en el que el artrópodo comprende la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 2 ó 3, preferiblemente la SEQ ID NO: 2.

32. Un método para detectar un insecto transformado que comprende el constructo genético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-28, que comprende las etapas de:

i) poner en contacto una muestra de ADN aislado de un insecto con un par de primers específico para el insecto transformado, en el que el primer primer en el par es específico para la secuencia de polinucleótidos del constructo genético del insecto y el segundo primer en el par es específico para una secuencia nucleótido genómico que flanquea la secuencia de polinucleótidos,

ii) amplificar la muestra de ADN, y

iii) detectar el ADN amplificado,

en el que el primer primer tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 6 y el segundo primer tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 7; o el primer primer tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 4 y el segundo primer tiene la secuencia de

nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 5; o el primer primer tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 10 y el segundo primer tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 11.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en el que la etapa i) comprende además poner en contacto la muestra de ADN con una sonda específica del producto de amplificación por PCR producido en la etapa ii), para la detección del producto de amplificación por PCR, preferiblemente en el que la sonda es una sonda doblemente etiquetada que comprende una molécula reportera y una molécula de desactivación fluorescente, y en el que la molécula reportera es liberada de la sonda por Taq polimerasa durante la amplificación por PCR, cuando dicha sonda se hibrida a dicho producto de amplificación por PCR, en el que la sonda tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 12.

34. Un primer, que comprende la secuencia de nucleótidos representada por una de las SEQ ID NOs: 4, 5, 6, 7, 10 u 11.

35. Un par de primers, que comprenden las secuencias de nucleótidos representadas por las SEQ ID NOs: 10 y 11.

36. Una sonda, que comprende la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 12.

37. Un método para controlar una población de artrópodos que comprende la liberación de un artrópodo que comprende el constructo genético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-28, preferiblemente en el que el artrópodo es *Ceratitis capitata*.