

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Dirección de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No.NC2016/0004542
Solicitud de Patente a nombre de DUPONT NUTRITION
BIOSCIENCES APS.

Me refiero al Oficio No.11218 de fecha 19 de Setiembre de 2018, proferido en el asunto de la referencia y me permito dar respuesta al mismo de acuerdo a las siguientes consideraciones.

Con el fin de superar las objeciones realizadas por el Examinador en el Oficio 11218, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio que no aumenta el alcance inicialmente reivindicado por la solicitud original. Las correcciones a las reivindicaciones están completamente sustentadas por la Solicitud original y, en consecuencia, no se extienden más allá de la misma.

1. De la solicitud de patente

1.1. Objeciones frente a las Reivindicaciones (Art 30 D486, Art 22 PCT)

El Examinador objeta las reivindicaciones 1 y 2 puesto que no son concisas por que reclaman una célula hospedera únicamente en términos de sus características técnicas esenciales funcionales, y no incluye las características técnicas esenciales estructurales, es decir la estructura aminoácido completa (Con su respectivo SEQ ID No.) del polipéptido que presenta actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante.

El Examinador resalta que la solicitante no presenta evidencia que demuestre que cualquier polipéptido con cualquier secuencia de aminoácidos presente la

actividad enzimática mencionada. En este sentido el capítulo descriptivo evidencia que los polipéptidos que presentan actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 a 5. Agregado a lo anterior, la mencionada reivindicación no indica el tipo de modificación genética que permite que la célula hospedera sea deficiente para celulasa, amilasa, mananasa y peptinasa, la cual como demuestra el capítulo descriptivo corresponde a la eliminación de los genes *amyE* de alfa-amilasa, *bgIC* de endoglucanasa, *gmuG* de mananasa, *pel* de pectato liasa, y a la inserción del marcador de espectinomicina.

El Examinador resalta que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y por eso debe comprender todas las características técnicas esenciales de la célula hospedera reclamada. El examinador le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, e incorporar las características técnicas esenciales estructurales de las reivindicaciones dependientes en la reivindicación independiente, con el objetivo de distinguir la invención inequívocamente del estado de la técnica.

En respuesta a esto, la reivindicación 1 se modificó para eliminar el requisito de que la célula huésped "puede fermentar un sustrato lácteo".

La reivindicación 1 también se ha modificado para especificar "en donde la célula huésped es una bacteria del género *Bacillus*" ya que de acuerdo con el estado de la técnica citado es claro que este genero no comprendía las funcionalidades descritas en la presente invención y de acuerdo con los ejemplos sus características son extrapolables bajo los mismos efectos técnicos.

El Examinador argumentó que la reivindicación 1 no era clara ni concisa, por lo tanto la reclamación 1 se modificó como se indicó anteriormente, para especificar *que la célula huésped comprende un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y/o se transforma con un ácido nucleico que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y que la célula huésped es una bacteria Bacillus*; lo cual es suficientemente claro y el técnico medio versado en la materia podría llevarlo a cabo.

Adicionalmente me permito expresar que para el objeto de la invención no se requiere la divulgación expresa de la modalidad particular en cuanto a las secuencias SEQ ID NO. ya que es evidente que un técnico versado en la materia con el fin de realizar la invención puede llevar a cabo las modificaciones mencionadas en la descripción, e incluirlas en un vector heterólogo dentro de una bacteria del género Bacillus sin necesidad de esfuerzo adicional. Sin embargo, es evidente que tal desarrollo no había sido divulgado previamente y por lo tanto mi mandante se permite mantener las características estructurales reivindicadas en la extensión propia del objeto inventivo y no restringirse a una única secuencia, tal como es su derecho.

1.2. Fermentación de sustrato lácteo.

El Examinador argumentó que la reivindicación 1 no exigía que la cepa fuera capaz de fermentar la lactosa o lo que es igual, que tuviera actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante.

Respetuosamente expresamos que **no es necesario que la célula huésped sea capaz de fermentar la lactosa** ya que es *la composición del polipéptido o el polipéptido* de la presente invención la que se utiliza para fermentar un sustrato de leche que comprende la lactosa. Al parecer es claro que la invención no ha sido estudiada debidamente.

La reivindicación 1 se modificó como se describió anteriormente y se eliminó la reivindicación 14 para aclarar que no es necesario que la célula huésped pueda fermentar un sustrato lácteo. Es el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante, producida por la célula huésped de las presentes reivindicaciones, que se usa para fermentar un sustrato de leche que comprende lactosa.

1.3. Expresión de un ácido nucleico heterólogo.

El examinador argumentó que no era claro si la célula huésped en realidad expresaba un ácido nucleico heterólogo que codificaba la actividad de β -galactosidasa y/o transgalactosilación o solo era capaz de hacerlo.

La célula huésped de la reivindicación 1 modificada contiene un vector de expresión que consiste en una secuencia de nucleótidos heteróloga (es decir, una secuencia que no es natural para la célula que se va a transformar) que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante. Por lo tanto, tales objeciones deben darse por superadas.

Así mismo, el examinador afirma que las reivindicaciones 1, 2, 6, 7 y 14 no son concisas porque reclaman una célula hospedera capaz de expresar un polipéptido

que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante en más de una reivindicación independiente. El examinador le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.

En respuesta a esto la solicitante modificó la reivindicación 1 para incorporar el objeto de la anterior reivindicación 7 y para especificar *"en donde la célula huésped comprende un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y/o la célula huésped se transforma con un ácido nucleico que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante"*.

Así mismo, se agregó la nueva reivindicación dependiente 5 para especificar "en donde el gen de pectinasa que está inactivado es el pectato liasa". En la página 26, líneas 13-14 de la solicitud se puede encontrar el fundamento del mismo modo como se presentó.

Igualmente, se agregaron las nuevas reivindicaciones dependientes 6 y 11 para especificar que la célula huésped es *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *B. lentus*, *B. brevis*, *B. stearothermophilus*, *B. alkalophilus*, *B. amyloliquefaciens*, *B. coagulans*, *B. circulans*, *B. lautus* o *B. thuringiensis*. En la página 50, líneas 24-25 de la solicitud se puede encontrar el fundamento del mismo modo como se presentó.

Las anteriores reclamaciones 5 y 10 (actuales reclamaciones 7 y 12) se modificaron para mantener la consistencia y para especificar que la célula

huésped es *B. subtilis* o *B. licheniformis*. En la página 50, líneas 27-28 de la solicitud se puede encontrar el fundamento del mismo modo como se presentó.

También, el examinador refiere que las reivindicaciones 14 y 23 no son concisas ni presentan sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan los polipéptidos que tiene actividad de β -galactosidasa y/o transgalactosilante, y a porcentajes de identidad de las secuencias de polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos, sin embargo en la descripción no se hace referencia a que la solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o eliminación de polinucleótidos o aminoácidos que justifique el reclamar moléculas entre un 70% y 97% de identidad con respecto a las secuencias de polinucleótidos de SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12 y 13; o con respecto a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 y 5. El examinador sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en estas reivindicaciones por su secuencia completa, la cual además debe estar adjunta en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción.

Para superar esta objeción la solicitante modificó la reivindicación 15 para especificar que la etapa (a) puede ser alternativamente *"proporcionar una composición polipeptídica que comprende un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y que tiene un contenido reducido de celulasa no deseada, mananasa y pectinasa actividades enzimáticas laterales que utilizan el método de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13"*. En la especificación se puede encontrar el fundamento.

La célula huésped se utiliza para producir el polipéptido o composición del polipéptido de la presente invención. Esto se especifica, por ejemplo, en la anterior reivindicación 13 (actual reivindicación 11), y en la página 19, líneas 14-18 de la solicitud presentada que describen que la célula huésped de la presente invención "comprende una secuencia de nucleótidos que codifican un polipéptido que tiene propiedades específicas definidas en este documento o un vector de expresión como se describió anteriormente y *que se utiliza en la producción de un polipéptido con las propiedades específicas como se definen en este documento*".

La composición del polipéptido o del polipéptido producida por la célula huésped de la presente invención se utiliza para fermentar un sustrato de lácteo que comprende lactosa. Esto se especifica, por ejemplo, en la anterior reivindicación 15 (actual reivindicación 12) y en la página 57, líneas 19-21, que describe "un método para producir un producto lácteo mediante el tratamiento de un sustrato a base de leche que comprende la lactosa *con un polipéptido o una composición del polipéptido como se describe aquí*".

Las anteriores reclamaciones 7, 12 y 14 se han eliminado y las reclamaciones restantes y sus dependencias se vuelven a numerar en consecuencia.

El examinador afirma que las reivindicaciones 9 a 11, 14 y 23 no son claras, porque utilizan expresiones como "*opcionalmente*", "*al menos*", "*como máximo*" y "*uno o más*" las cuales son imprecisas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlas por un valor preciso o rango concreto.

En respuesta a esto, la anterior reclamación 8 (actual reclamación 9) ha sido modificada para obtener consistencia al incorporar el objeto de la anterior

reclamación 12. Adicionalmente se ha revisado la redacción y observamos que los términos que se mantiene se encuentran definidos para dar concisión al capítulo y no hacer más extensas y reiterativas las modalidades presentes.

La anterior reclamación 8 (actual reclamación 9) se modificó por consistencia. En la página 50, línea 16 de la solicitud se puede encontrar fundamento del mismo modo que fue presentado.

El examinador asegura que las reivindicaciones 27 -33 no son claras y como respuesta me permito informar que dichas reivindicaciones han sido canceladas del actual pliego reivindicatorio modificado

En vista de que las objeciones formuladas han sido atendidas una a una y que se han enmendado las faltas a la claridad en el capítulo modificado que adjunto al presente memorial, el nuevo juego de reivindicaciones es ahora claro, conciso y se encuentra enteramente sustentado en la descripción tal como establece el Art. 30 de la Decisión 486 de la CAN.

1.4. Unidad de Invención

El Examinador refiere que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:

- I. Una célula hospedera capaz de expresar un polipéptido que tiene actividad de β -galactosidasa y/o transgalactosilante y el método de producción de este; y un método para producir una composición que comprende un

polipéptido que tiene actividad de β -galactosidasa y/o transgalactosilante (Reivindicaciones 1 a 30).

II. Un producto lácteo (Puede ser un helado, leche UHT/ESL o leche condensada, yogur entre otros) y el método de producción de este (Reivindicaciones 30 a 33).

En respuesta a esto por favor note que el presente capítulo reivindicatorio modificado únicamente incluye la materia mencionada como el grupo 1 y me permito aclarar que la reivindicación 15 se refiere a un método para producir un producto lácteo que comprende la producción de un polipéptido mediante los métodos empleados utilizando el cultivo de la célula huésped modificada reivindicada de forma tal que el proceso emplea TODAS las características de las reivindicaciones de las cuales depende y por lo tanto se considera una única invención. Adicional a esto, se observa que las únicas características esenciales de ese método se comparten en todo el pliego reivindicatorio y por lo tanto el capítulo reivindicatorio modificado comprende un solo grupo inventivo.

2. Sobre el Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El examinador objeta que los documentos **D1 WO2013182686** "*Polypeptides having transgalactosylating activity*" del 12/Diciembre/2013 y **D2 Pokusaeva K. et al.**, 2011. *Genes Nutr.* Vol. 6, Pág. 285 – 306. "*Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria*" del 16/02/2011.; anticipan el objeto de esta solicitud.

El documento D1 divulga polipéptidos que tienen actividad de transgalactosilante y los ácidos nucleicos que los codifican (Asbtract).

El documento D2 divulga una revisión acerca de los conocimientos disponibles sobre el metabolismo de los carbohidratos bifidobacterianos, que abarca la utilización de monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos (Pág. 286, Col. 2, Párr. 1).

En respuesta a esto se observa que en el examen de búsqueda internacional de la solicitud PCT del que se desprende la presente solicitud de patente se consideró que D1 representaba la técnica anterior más cercana y que describe una bacteria *Bacillus* (*Bacillus subtilis* BG3594) transformada para comprender un ácido nucleico heterólogo que codifica una β -galactosidasa que también tiene una actividad transgalactosilante. Como miembro de la familia, la cepa de *Bacillus subtilis* **expresará celulasa, mananasa, pectinasa y amilasa.**

El objeto de la presente invención difiere de D1 en que la bacteria del género *Bacillus* **es deficiente en celulasa, mananasa, pectinasa y, opcionalmente, la actividad de amilasa.**

Un efecto técnico de esta diferencia es que la bacteria *Bacillus* reivindicada actualmente **se puede utilizar para producir una composición del polipéptido capaz de hidrolizar lactosa y/o producir GOS en medios que contienen lactosa**, sin hacer que el medio sea inadecuado para la aplicación posterior de hidrocoloides.

Por lo tanto, un problema técnico objetivo se refiere a la provisión de una bacteria *Bacillus* mejorada para producir una composición de polipéptidos capaz de hidrolizar lactosa y/o producir GOS en medios que contienen lactosa.

La solución proporcionada por las reivindicaciones modificadas es una bacteria *Bacillus* deficiente en celulasa, mananasa, pectinasa y opcionalmente amilasa. La bacteria *Bacillus* de las reivindicaciones modificadas no produce enzimas adicionales que podrían perturbar posteriormente los pasos de procesamiento, como cuando se utilizan hidrocoloides.

En este orden de ideas, el uso de una bacteria *Bacillus* para la producción de una composición de polipéptido capaz de hidrolizar lactosa y/o producir GOS no era obvia en el momento de la solicitud prioritaria, debido a que la producción de enzimas que degradan los hidrocoloides no se describe en la técnica anterior. Por consiguiente, la técnica anterior no puede motivar a un experto en la técnica a llegar a la solución proporcionada por la presente solicitud, es decir, hacer que la bacteria *Bacillus* sea deficiente en enzimas que degradan los hidrocoloides.

Por otro lado, el Sr. Examinador argumentó que la persona experta no sería capaz de probar si una célula huésped era deficiente en celulasa, mananasa y pectinasa en comparación con la célula huésped parental en la presente solicitud. Sin embargo, teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio modificado, la reivindicación 1 especifica que la célula huésped es una bacteria *Bacillus*, está implícito que la célula huésped parental también es una bacteria *Bacillus* y dado que los *Bacilos* producen de forma intrínseca celulasa, mananasa y/o pectinasa, sería posible distinguir la célula huésped (es decir, *deficiencia* en celulasa, mananasa y pectinasa) de la célula huésped parental (que produce celulasa, mananasa y/o pectinasa).

Adicionalmente argumentó que existen varias cepas de bacterias del ácido láctico que intrínsecamente no tienen actividades de celulasa, manasa y pectinasa y

respalda esta afirmación por referencia a D2, Tabla 1 para *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* IL1403 y D3, Tabla 6 para varias especies de *Bifidobacterium*.

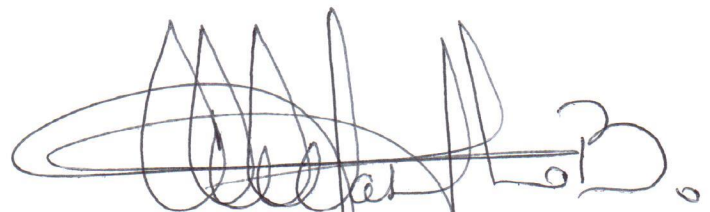
Sin embargo, observamos que ninguna de estas cepas son *Bacilos*, por lo que no habría sido obvio emplearlas en combinación con el documento D1 y esperar resultados positivos. Es más, no habría razones para incluir un vector heterólogo probado en especies de *Bifidobacterium* dentro de *Bacillus subtilis* como en D1, ya que ambos documentos no buscaban un microorganismo deficiente en enzimas que degradaran hidrocoloides y al mismo tiempo hidrolizar lactosa y/o producir GOS.

En resumen, el actual pliego reivindicatorio modificado subsana la totalidad de las objeciones del Examinador y demuestran que la materia objeto de la presente invención es inventiva bajo las divulgaciones de los documentos citados D1 y D2.

En consecuencia, me permito solicitar a ese despacho un nuevo estudio de la solicitud acorde con las reivindicaciones adjuntas. Estoy dentro del término hábil para formular esta petición. En esta misma fecha he realizado el pago correspondiente al examen de patentabilidad, así como el correspondiente al excedente de cinco (5) reivindicaciones adicionales.

En los términos anteriores doy repuesta a los requerimientos del Oficio No.11218.

Atentamente,



JERONIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 de Bogotá
T.P. 104.167 del C.S.J.

Reivindicaciones

1. Una célula huésped recombinante capaz de expresar un ácido nucleico heterólogo que codifica un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante, CARACTERIZADO PORQUE dicha célula huésped es modificada para ser deficiente en celulasa, manasa y pectinasa en comparación a la célula huésped parental, opcionalmente la célula huésped se modifica para que sea deficiente en amilasa; y además PORQUE la célula huésped comprende un vector de expresión compuesto por un ácido nucleico que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y/o la célula huésped se transforma con un ácido nucleico que codifica el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante; y donde dicha célula huésped es una bacteria del género *Bacillus*.
2. Una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es modificada mediante: mutagénesis, preferiblemente en donde la mutagénesis es química o física; o en la cual la célula huésped es modificada por manipulación genética, en donde la manipulación genética es preferiblemente por interrupción del gen de una fase, inserción de marcador, mutagénesis de sitio dirigida, supresión, interferencia de RNA o RNA antisentido.
3. Una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE los polipéptidos que tienen actividad celulasa, manasa y pectinasa son inactivos, preferentemente en el cual un polipéptido que tiene actividad amilasa es inactivo o de preferencia donde los polipéptidos que tienen celulasa, manasa y pectinasa están inactivos y opcionalmente el polipéptido amilasa, está funcionalmente inactivo con respecto a la actividad enzimática.
4. Una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE los polipéptidos que tienen actividad celulasa, mannanasa y pectinasa, y opcionalmente el polipéptido que tiene actividad de amilasa, se hacen inactivos por mutagénesis, preferiblemente en donde la mutagénesis es química o mutagénesis física; o en donde los polipéptidos que tienen actividad celulasa, mannanasa y

pectinasa, y opcionalmente el polipéptido que tiene actividad de amilasa, se hacen inactivos por manipulación genética de preferencia en donde la manipulación genética es una interrupción del gen de una etapa, una inserción de marcador mutagénesis dirigida al sitio, supresión, interferencia de ARN o ARN antisentido.

5. Una célula huésped de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADA PORQUE el gen pectinasa que se inactiva es el pectato liasa.

6. Una célula huésped de acuerdo con cualquier reivindicación precedente CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *B. lentus*, *B. brevis*, *B. stearothermophilus*, *B. alkalophilus*, *B. amyloliquefaciens*, *B. coagulans*, *B. circulans*, *B. lautus* or *B. thuringiensis*.

7. Una célula huésped de acuerdo con cualquier reivindicación precedente CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es *B. subtilis* o *B. licheniformis*.

8. Una célula huésped de acuerdo con cualquier reclamación precedente CARACTERIZADA PORQUE el polipéptido con actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante es seleccionado del grupo que consiste en:

- a) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90%-100% idéntica con la secuencia SEQ ID NO: 1, en la que dicho polipéptido comprende 980 de residuos de aminoácidos,
- b) Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es 97%-100% idéntica con la secuencia SEQ ID NO: 2, en la que dicho polipéptido comprende 975 de residuos de aminoácidos,
- c) Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es 96.5% - 100% idéntica con la secuencia SEQ ID NO: 3, en la que dicho polipéptido comprende 1300 de residuos de aminoácidos.
- d) Un polipéptido codificado por un polinucleótido que se hibrida bajo condiciones de baja rigurosidad con i) la secuencia de ácido nucleico comprendida en SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12 o 13 que codifica el

polipéptido de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 o 5; o ii) la cadena complementaria de i),

- e) Un polipéptido codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que es 70% - 100% idéntica con la secuencia de nucleótidos codificada para el polipéptido de la SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, o 5 o la secuencia de nucleótidos comprendida en la SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12 o 13 que codifica un polipéptido maduro, y
- f) Un polipéptido que comprende una supresión, inserción y/o sustitución de conservación de uno o más residuos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 o 5.

9. Un método para proporcionar una composición de polipéptido que comprende un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y que tiene un contenido reducido de actividad enzimática de celulasa, manasa y pectinasa indeseada, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende:

proporcionar una célula huésped capaz de expresar el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante, un polipéptido que tiene actividad celulasa, un polipéptido que tiene actividad manasa y un polipéptido que tiene actividad pectinasa; e inactivando dicha actividad celulasa, manasa y pectinasa- opcionalmente el método comprende además inactivar un polipéptido que tiene actividad amilasa;

En donde la célula huésped comprende un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y/o la célula huésped se transforma en un ácido nucleico que codifica un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y/o la célula huésped se transforma con un ácido nucleico que codifica un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante; y en donde la célula huésped es una bacteria del género *Bacillus*.

10. El método de acuerdo con la reclamación 9, CARACTERIZADO PORQUE los polipéptidos tienen actividad celulasa, manasa y pectinasa y opcionalmente el

polipéptido que tiene actividad amilasa, está inactivo por mutagénesis, preferiblemente donde la mutagénesis es mutagénesis química o física; o en donde los polipéptidos tienen actividad celulasa, manasa y pectinasa, y opcionalmente el polipéptido que tiene actividad amilasa, está inactivo por manipulación genética, preferiblemente donde la manipulación genética es una interrupción del gen de una fase, inserción de marcador, mutagénesis dirigida al sitio, supresión, interferencia RNA o RNA antisentido.

11. Una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, CARACTERIZADA PORQUE la célula huésped es *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *B. lentus*, *B. brevis*, *B. stearothermophilus*, *B. alkalophilus*, *B. amyloliquefaciens*, *B. coagulans*, *B. circulans*, *B. lautus* or *B. thuringiensis*.

12. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la célula huésped es *B. subtilis* o *B. licheniformis*.

13. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, CARACTERIZADO PORQUE el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante es seleccionado del grupo que consiste de:

- a) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es 90% - 100% idéntica con la secuencia SEQ ID NO: 1, en la que dicho polipéptido comprende 980 de residuos de aminoácidos,
- b) Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que 97% - 100% idéntica con la secuencia SEQ ID NO: 2, en la que dicho polipéptido comprende 975 de residuos de aminoácidos,
- c) Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es 96.5% - 100% idéntica con la secuencia SEQ ID NO: 3, en la que dicho polipéptido comprende 1300 de residuos de aminoácidos.
- d) Un polipéptido codificado por un polinucleótido que se hibrida bajo condiciones de baja rigurosidad con i) la secuencia de ácido nucleico comprendida en SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12 o 13 que codifica el polipéptido de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 o 5; o ii) la cadena complementaria de i),

- e) Un polipéptido codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que es 70% - 100% idéntica con la secuencia de nucleótidos codificada para el polipéptido de la SEQ ID NO: 1,2,3,4, o 5 o la secuencia de nucleótidos comprendida en la SEQ ID NO: 9,10,11,12 o 13 que codifica un polipéptido maduro, y
- f) Un polipéptido que comprende una supresión, inserción y/o sustitución de conservación de uno o más residuos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 o 5.

14. Un método para producir un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar la célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en un medio de cultivo bajo condiciones adecuadas para expresar el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante, y opcionalmente recuperar el polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante del medio de cultivo o de la célula huésped.

15. Un proceso para producir un producto lácteo CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(a) Producir un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante utilizando el método de la reivindicación 14 o proporcionar una composición que comprende un polipéptido que tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante y que tiene un reducido contenido de actividad enzimática indeseada de celulasa, manasa y pectinasa utilizando el método de cualquiera de las reivindicaciones de la 9 a 13 y

(b) Añadir dicho polipéptido o dicha composición polipeptídica a un producto lácteo que comprende lactosa, de preferencia en donde el producto lácteo comprende GOS y el polipéptido tiene actividad β -galactosidasa y/o transgalactosilante.