

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2018/0003188**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“POLINUCLEÓTIDO RECOMBINANTE QUE CODIFICA PROTEÍNAS DE INSECTOS DERIVADAS DE PAENIBACILLOS POPILLAE”**

Solicitantes: **MONSANTO TECHNOLOGY LLC**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 5655** notificado en julio 3 de 2019 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 9-14 objetadas y por lo tanto, las objeciones formulada a este respecto se deben tener por superadas.

Adicionalmente, se ha redactado la reivindicación 1 de tal forma que continua recitando una molécula de ácido nucleico recombinante y el mismo se encuentra ahora caracterizado por la secuencia de nucleótidos de dicha molécula y además, por la secuencia de aminoácidos que codifica.

De otro lado, en la reivindicación 2 se ha eliminado la expresión *“en donde dicha molécula de ácido nucleico recombinante se expresa en una célula vegetal para producir una cantidad eficaz como pesticida de dicha proteína pesticida”*.

2. No es una invención

Con respecto a la objeción formulada a la reivindicación 3 por referirse a materia que no es una invención, el Examinador señala que la reivindicación 3 incluye células bacterianas de origen natural que se consideran material aislado tal como se encuentra en la naturaleza. En ese sentido, vale la pena resaltar que en la descripción tal como

fue inicialmente presentada y de los conocimientos de una persona versada en la materia, es evidente que términos tales como “aislado” y “heterólogo” demuestran que la materia reivindicada en la reivindicación 3 no se encuentra como tal en la naturaleza y por lo tanto, a diferencia de lo señalado por el Examinador, SI corresponde a materia que es una invención y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

En particular, se aclara que la memoria descriptiva señala en el último párrafo de la página 31 que: *“una “molécula aislada de ADN”, o una frase o término equivalente, signifique que la molécula de ADN está presente sola o en combinación con otras composiciones, pero no está en su entorno natural. Por ejemplo, los elementos de ácido nucleico que se encuentran naturalmente dentro del ADN del genoma de un organismo no se consideran “aisladas”.*

En todo caso, la reivindicación 3 que depende de la reivindicación independiente 1, ha sido modificada y ahora recita una célula hospedadora bacteriana que comprende la *“molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un polinucleótido”* de la reivindicación 1. El término heterólogo significa que dicha molécula es derivada de una especie distinta y una persona normalmente versada en la materia entendería que un promotor de una especie unido operativamente a un polinucleótido de una segunda especie, no es natural.

3. Excepción de patentabilidad

Con relación a las objeciones recibidas en base al Artículo 20 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que la reivindicación 13 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

Con respecto a las objeciones formuladas a las reivindicaciones 6 y 7 por referirse a usos y basadas en el Artículo 14 de la Decisión 486, se hace notar que las reivindicaciones 6 y 7 no son reivindicaciones de uso y ningún experto en la materia entendería que la frase “donde dicha proteína presenta actividad contra un insecto lepidóptero” se refiere a un uso o requiera de un uso para llevarlo a la práctica. La frase objetada es una mera descripción de la composición. La frase describe una característica de la molécula o la composición, que retiene este atributo aún cuando no está en uso. Por lo tanto, es claro que dichas reivindicaciones no se refieren a un uso y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5. Título

Se modifica el título de la presente solicitud de patente de la siguiente manera: *“Polinucleótido recombinante que codifica proteínas de insectos derivadas de Paenibacillos popillae”.*

6. Reivindicaciones

Con el fin de superar las objeciones formuladas por claridad de la reivindicación 1 porque la definición se refiere a aminoácidos, mientras que se reivindica un polinucleótido, se hace notar que se modificó la redacción de la misma aclarando que la secuencia de aminoácidos hace referencia a la secuencia del polinucleótido unido al promotor heterólogo de la molécula de ácido nucleico e igualmente, es claro que la molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17.

En cualquier caso, una persona normalmente versada en la materia entiende que una secuencia de nucleótidos puede codificar un polipéptido. Al proporcionar una secuencia de aminoácidos para describir un polinucleótido, una persona versada en la materia inmediatamente reconoce a cada polinucleótido que puede codificar a dicha secuencia de aminoácidos a través de la aplicación del código genético.

Por otro lado, se señaló que las secuencias proporcionadas en la reivindicación 1 corresponden a genes aislados o naturales. A este respecto, se reitera a su Despacho que una persona versada en la materia sabe que una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un polinucleótido no existe en la naturaleza.

Por otra parte, las objeciones formuladas a las antiguas reivindicaciones 9-12 y 14 son superadas por cuanto dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

7. Nivel inventivo

La materia de invención recitada en las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 8 a 12 y 14 a 17 en la solicitud de patente de la referencia, fueron objetadas por carecer de nivel inventivo con base en las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 (US20080019914) y D2 (US20130097728). A este respecto, mi representada respetuosamente desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador por las siguientes razones:

De acuerdo con la Decisión 486, este requisito se resume en que la invención no debe ser obvia ni derivarse de manera obvia del estado de la técnica para una persona normalmente versada en la materia.

A fin de afectar la obviedad del invento, las referencias del estado de la técnica deberían enseñar o sugerir todos los elementos de las reivindicaciones, o debe haber alguna sugerencia o motivación en las referencias o en el conocimiento común del arte para modificar o combinar las referencias.

Ahora bien, en el caso particular bajo estudio (i) el problema técnico identificado está basado en la incorrecta interpretación de la memoria descriptiva; (ii) las referencias citadas no proporcionan todos los elementos de las reivindicaciones; (iii) no hay

enseñanza o sugerencia en las referencias que permitirían a una persona normalmente versada en la materia identificar los elementos faltantes de las reivindicaciones; y, (iv). no se demostró que una persona normalmente versada en la materia tendría expectativas razonables de llegar al objeto reivindicado a partir de las referencias citadas, tal como se demuestra a continuación:

7.1 Formulación del problema técnico.

El Examinador señala que el problema a resolver podría formularse como: “¿Cómo modificar el vector recombinante conocido en D1 con el fin de obtener una molécula de ADN recombinante alternativa?”. Para llegar a esta conclusión, se señala que “No se evidencia un efecto técnico asociado a todas las secuencias de nucleótidos incluidas en la reivindicación, en razón a que los ensayos biológicos que dan cuenta de la actividad contra insectos, solo demuestran un efecto insecticida para la secuencias de nucleótidos para la toxina TIC6757 (SEQ ID NO: 1) o para sus secuencias optimizadas (SEQ ID NO: 3 o 5) (Tablas 4-13).” Esta aseveración es falsa y contradice al contenido de la memoria descriptiva.

Tal como se señala en el informe, en la memoria descriptiva se ejemplifica TIC6757. En la Tabla 4, se muestra que tanto TIC7472 como TIC7473 tienen actividad insecticida contra CEW, FAW, SAW y SBL. La Tabla 5 demuestra que tienen además actividad insecticida contra SWCB. Por lo tanto, al contrario de lo señalado, la memoria descriptiva muestra que cada una de las secuencias reivindicadas presenta actividad insecticida demostrada.

Además, solo se demostró que las toxinas de D1 son activas contra CEW, TBW y TBH. La memoria descriptiva establece que TIC6757 tiene actividad insecticida contra CEW y TBW, así como actividad contra al menos 15 especies de insectos adicionales. En consecuencia, TIC6757, TIC7472 y TIC7473 tienen rangos de huésped diferentes y expandidos en comparación con las toxinas de D1. Por lo tanto, TIC6757, TIC7472 y TIC7473 no pueden considerarse como meras alternativas a la toxina de D1 porque proporcionan un rango superior de huésped y representan un avance significativo sobre D1.

Contrario a lo que señala el Examinador, TIC6757, TIC7472 y TIC7473 resuelven el problema técnico de proporcionar nuevas toxinas con un amplio rango de hospedantes, incluida la actividad contra al menos el gusano soldado africano (*Spodoptera exempta*), gusano cortador grasiento (*Agrotis ipsilon*), gusano elotero (*Helicoverpa zea*), gusano medidor de la hoja del algodónero (*Alabama argillacea*), palomilla dorso de diamante (*Plutella xylostella*), taladro del maíz (*Ostrinia nubilalis*), cogollero del maíz (*Spodoptera frugiperda*), cogollero del maíz resistente a Cry1Fa1 (*Spodoptera frugiperda*), oruga del viejo mundo (OWB, *Helicoverpa armigera*), gusano meridional (*Spodoptera eridania*), lagarta verde (*Chrysodeixis includens*), gusano moteado (*Earias vittella*), barrenador del maíz del suroeste (*Diatraea grandiosella*), gusano bellotero (*Heliothis virescens*), gusano gris del tabaco (*Spodoptera litura*, también conocido como gusano defoliador), gusano trozador occidental del frijol (*Striacosta albicosta*) y oruga del frijol terciopelo

(*Anticarsia gemmatalis*). Por lo menos por estas razones, el problema técnico presentado está mal planteado.

7.2 Las referencias citadas no proporcionan todos los elementos de las reivindicaciones.

La objeción por supuesta falta de altura inventiva es incorrecta al menos porque se reconoce que el arte previo no proporciona las secuencias reivindicadas. En el informe se establece que *"...en el documento D1 que enseña, como la SEQ ID NO: 37 que tiene una identidad superior al 83% con las secuencias de las proteínas pesticidas de la solicitud SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 14 o 18 como se evidencia en la Figura 1."* La Figura 1 del informe proporciona una alineación que demuestra que la SEQ ID NO: 37 tiene menos del 84% de identidad de secuencia con cualquier SEQ ID NO mencionada en las reivindicaciones. D2 no puede remediar esta deficiencia. En consecuencia, el examinador no ha podido proporcionar referencias que revelen todos los elementos de las reivindicaciones.

7.3 Las referencias citadas no proporcionan enseñanza, sugerencia o motivación a una persona normalmente versada en la materia.

En el informe se alega que *"la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar moléculas de ADN recombinantes que comprendan secuencias codificantes de variantes de una proteína insecticida como la del documento D2"*. Nuevamente, y como se describió anteriormente, las SEQ ID NO de la presente solicitud no pueden considerarse meras variantes de ninguna secuencia descrita en D1.

A lo sumo, D1 y D2 proporcionan un enfoque general o una invitación a experimentar sin ninguna motivación u orientación para llevar a una persona normalmente versada en la técnica a concluir que cualquier selección particular sería más deseada o predecible sobre cualquier otra variante de las moléculas de la técnica anterior. De hecho, como lo demuestra la alineación proporcionada por el examinador, existen al menos 142 diferencias de aminoácidos entre la SEQ ID NO: 37 y las secuencias reivindicadas en esta solicitud. Esto demuestra que las secuencias reivindicadas son significativamente diferentes de la SEQ ID NO: 37 y no se considerarían como meras variantes.

De hecho, la memoria descriptiva establece que las variantes de las SEQ ID NO de la presente solicitud de patente deben retener la actividad inhibidora de insectos de al menos TIC6757, TIC7472 o TIC7473. Como se indicó anteriormente, TIC6757, TIC7472 y TIC7473 proporcionan un rango de huéspedes significativamente mayor en comparación con la toxina de D1. En consecuencia, una persona versada en la materia no consideraría a TIC6757, TIC7472 o TIC7473 como variantes de las secuencias de D1 en base a la divulgación de la memoria descriptiva de esta solicitud. Por lo menos por estas razones, en el informe no se ha podido identificar una sugerencia o motivación de enseñanza en el arte previo citado que conduciría a una persona normalmente versada en la técnica al objeto reivindicado.

7.4 Expectativa razonable de éxito

El informe recibido no señala más que una guía genérica para respaldar un análisis de que el arte previo proporciona una expectativa razonable de éxito para obtener el invento reivindicado. Específicamente, se alega que una persona normalmente versada en la materia podría usar métodos de rutina para diseñar 142 mutaciones de aminoácidos en la secuencia de D1 para llegar a las secuencias reivindicadas. En el mejor de los casos, D1 y D2 ofrecen una invitación para experimentar sin ninguna expectativa razonable de éxito para llegar al invento de la presente solicitud.

Específicamente, el examinador alega que *"D1 menciona métodos para identificar o caracterizar genes que codifican toxinas pesticidas que comprenden secuencias de nucleótidos útiles como sondas de hibridación y/o cebadores bajo condiciones de alta astringencia (Pág. 11, Párr. [0150] y [0156])"*. Incluso si D1 proporcionara los métodos descritos, la alegación describe nada más que la investigación de rutina. No se ha identificado ninguna guía específica que pueda llevar a una persona de habilidad ordinaria en el arte a las secuencias reivindicadas. En consecuencia, nada en las referencias citadas respalda una expectativa razonable de éxito.

El examinador alega además que D1 proporciona *"la célula huésped que produce la proteína insecticida"*. Sin embargo, no se ha proporcionado evidencia de que las células de las cepas identificadas en D1 comprendan las SEQ ID NOs recitadas en la presente de tal manera que una persona versada en la materia pueda encontrarlas utilizando los métodos descritos. D1 enseña las cepas bacterianas DAS 1529 y DB482 (ver D1 en [0054]). La memoria descriptiva establece que *"las proteínas pesticidas, TIC6757, TIC7472 y TIC7473, [fueron] aisladas de las cepas Paenibacillus popilliae DSC004343, DSC007648 y DSC008493, respectivamente"*. Por consiguiente, no hay evidencia de que las cepas de D1 puedan usarse para aislar las secuencias de D1. De hecho, en el informe no se ha establecido que las cepas descritas en la memoria descriptiva se conocieran antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

En el informe no se ha podido identificar ninguna referencia que enseñe las cepas de *Paenibacillus popilliae* DSC004343, DSC007648 y DSC008493 o métodos para la identificación de nuevas cepas de las que podrían aislarse nuevas proteínas. Sin evidencia de que las cepas divulgadas en la presente memoria descriptiva se conocían en el momento de la presentación, no puede haber una expectativa razonable de éxito para recrear el invento.

En consecuencia, la oficina no ha aportado pruebas de que una persona normalmente versada en la materia tenga una expectativa razonable de recrear el invento reivindicado con base en las enseñanzas de D1 y D2 por si solos o combinados. Por lo menos por estas razones, es claro que la objeción formulada por ausencia de nivel inventivo se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** tiene actividad inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

8. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

9. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P4863

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un polinucleótido, donde dicho polinucleótido:
 - a. codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16 o la SEQ ID NO:18; o
 - b. comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17.
2. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1, en la que:
 - a. dicha molécula de ácido nucleico recombinante comprende una secuencia que funciona para expresar dicha proteína pesticida en una planta; o
 - b. dicha molécula de ácido nucleico recombinante se une de manera operativa a un vector y dicho vector se selecciona del grupo que consiste en un plásmido, fagémido, bácmido, cósmido y un cromosoma artificial de levadura o bacteriano.
3. Una célula hospedadora bacteriana que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 1.
4. La célula hospedadora bacteriana de la reivindicación 3, donde dicha célula hospedadora bacteriana es de un género de bacterias que se selecciona del grupo que consiste en: *Agrobacterium*, *Rhizobium*, *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Pantoea* y *Erwinia*.
5. La célula hospedadora bacteriana de la reivindicación 4, donde dicha especie de *Bacillus* es *Bacillus cereus* o *Bacillus thuringiensis*, dicho *Brevibacillus* es *Brevibacillus laterosperous*, y dicha *Escherichia* es *Escherichia coli*.
6. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1, donde dicha proteína

presenta actividad contra un insecto lepidóptero.

7. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 6, donde dicho insecto lepidóptero se selecciona del grupo que consiste en: oruga del frijol terciopelo, taladro de la caña de azúcar, gusano barrenador del tallo inferior del maíz, gusano elotero, oruga del tabaco, lagarta verde, gusano soldado africano, gusano meridional, cogollero de maíz, gardama, gusano cogollero, gusano defoliador, gusano rosado, gusano cortador grasiento, barrenador del maíz del suroeste, gusano medidor de la hoja del algodón, palomilla dorso de diamante, gusano de cápsula moteado, gusano gris del tabaco, gusano cortador occidental y taladro del maíz.
8. Una composición inhibidora de insectos que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1.
9. Un método para detectar la presencia de una proteína pesticida en una muestra que comprende una proteína y en el que dicha proteína pesticida comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:16 o SEQ ID NO:18, que comprende:
 - a. poner dicha muestra en contacto con un anticuerpo inmunorreactivo y
 - b. detectar la presencia de dicha proteína pesticida.
10. El método de la reivindicación 9, en el que la etapa de detección comprende un ensayo ELISA o de inmunotransferencia Western.
11. Una proteína pesticida que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, y SEQ ID NO:18.

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un polinucleótido, donde dicho polinucleótido:
 - a. codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16 o la SEQ ID NO:18; o
 - b. comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17.
2. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1, en la que:
 - a. dicha molécula de ácido nucleico recombinante comprende una secuencia que funciona para expresar dicha proteína pesticida en una planta; o
 - b. dicha molécula de ácido nucleico recombinante se une de manera operativa a un vector y dicho vector se selecciona del grupo que consiste en un plásmido, fagémido, bácmido, cósmido y un cromosoma artificial de levadura o bacteriano.
3. Una célula hospedadora bacteriana que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 1.

4. La célula hospedadora bacteriana de la reivindicación 3, donde dicha célula hospedadora bacteriana es de un género de bacterias que se selecciona del grupo que consiste en: *Agrobacterium*, *Rhizobium*, *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Pantoea* y *Erwinia*.
5. La célula hospedadora bacteriana de la reivindicación 4, donde dicha especie de *Bacillus* es *Bacillus cereus* o *Bacillus thuringiensis*, dicho *Brevibacillus* es *Brevibacillus laterosperous*, y dicha *Escherichia* es *Escherichia coli*.
6. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1, donde dicha proteína presenta actividad contra un insecto lepidóptero.
7. La molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 6, donde dicho insecto lepidóptero se selecciona del grupo que consiste en: oruga del frijol terciopelo, taladro de la caña de azúcar, gusano barrenador del tallo inferior del maíz, gusano elotero, oruga del tabaco, lagarta verde, gusano soldado africano, gusano meridional, cogollero de maíz, gardama, gusano cogollero, gusano defoliador, gusano rosado, gusano cortador grasiento, barrenador del maíz del suroeste, gusano medidor de la hoja del algodón, palomilla dorso de diamante, gusano de cápsula moteado, gusano gris del tabaco, gusano cortador occidental y taladro del maíz.
8. Una composición inhibidora de insectos que comprende la molécula de ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1.
9. Un método para detectar la presencia de una proteína pesticida en una muestra que comprende una proteína y en el que dicha proteína pesticida

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:16 o SEQ ID NO:18, que comprende:

- a. poner dicha muestra en contacto con un anticuerpo inmunorreactivo y
- b. detectar la presencia de dicha proteína pesticida.

10. El método de la reivindicación 9, en el que la etapa de detección comprende un ensayo ELISA o de inmunotransferencia Western.

11. Una proteína pesticida que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:16, y SEQ ID NO:18.