

Señora

María José Lamus Becerra

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada
Movilización de Elementos Transponibles en Células Vegetales
Expuestas a Estrés e Inhibidores de la Transcripción /oy Metilación
del ADN

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 6755 de 2019.

Expediente No. NC2018/0005897

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de **Universität Basel**, doy respuesta al Oficio No. 6755 de 2019, bajo los siguientes términos:

1. Claridad de la solicitud

- Título

La Examinadora objeta el título de la solicitud argumentando que el mismo implícitamente menciona el uso del método de la invención. Con el fin de subsanar la objeción de la examinadora, el solicitante modifica el título de la solicitud de la siguiente manera:

Movilización de Elementos Transponibles en Células Vegetales Expuestas a Estrés e Inhibidores de la Transcripción y Metilación del ADN

- Reivindicaciones

La Examinadora objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando lo siguiente:

- La Examinadora objeta la claridad de las reivindicaciones independientes 1 y 7, argumentando que la manera en que se reclama el método genera un amplio número de posibilidades no exploradas por el solicitante. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante modifica la reivindicación 1, combinando las características de las reivindicaciones anteriores 2, 4, 9, 10 y 12. En particular, se ha incluido el inhibidor de metilación de ADN de la reivindicación anterior 2, los inhibidores de

metilación de ADN de la reivindicación anterior 10, los inhibidores de ARN polimerasa II de la reivindicación anterior 12, los distintos tipos de estrés abiótico, biótico y químico de la reivindicación anterior 9 y la etapa de aislamiento de la célula y determinación de cambios en su genotipo y/o fenotipo, basada en la reivindicación anterior 4 y en la reivindicación anterior 8.

- La Examinadora objeta la claridad de la reivindicación 2, argumentando que la misma caracteriza el método porque se pone en contacto adicionalmente con un inhibidor de metilación de ADN, pero no define cual es el agente inhibidor. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante elimina dicha reivindicación del nuevo capítulo reivindicatorio adjunto. En las reivindicaciones 1 y 5 modificadas (anteriormente reivindicaciones 1 y 7) se han incluido los inhibidores de metilación de ADN de la reivindicación anterior 10, los inhibidores de ARN polimerasa II de la reivindicación anterior 12 y los distintos tipos de estrés abiótico, biótico y químico de la reivindicación anterior 9, con lo que el solicitante entiende que esta objeción estaría superada.
- La Examinadora objeta la claridad de la reivindicación 3, argumentando que menciona que los inhibidores de metilación y la transcripción son compuestos exógenos, pero no especifica cuáles fueron usados en el desarrollo del método. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual en la reivindicación modificada 2 (anteriormente reivindicación 3), se ha sustituido "inhibidor de transcripción" por "inhibidor de la ARN polimerasa II".

En la página 2, primer párrafo de la acción oficial, la Sra. Examinadora sugiere restringir el método al estrés por temperatura. En la página 2, último párrafo de la acción oficial, la Sra. Examinadora sugiere restringir el método al estrés abiótico por temperatura y al estrés químico por flagelina.

En los ejemplos se han sometido plantas tanto a estrés abiótico por temperatura como a estrés químico por flagelina (ver Figuras 11 y 12). Además, se conocen en el estado de la técnica transposones que responden y se activan por la aplicación de distintos tipos de estrés. La Tabla 1 menciona distintos transposones y el estrés por el que se activan. En dicha tabla se mencionan distintos tipos de estrés abiótico: sequía y frío; distintos tipos de estrés biótico: formación de heridas, desencadenantes bióticos y ataques patogénicos de extractos de hongos; y distintos tipos de estrés químico por: ácido salicílico, ácido abscísico, jasmonato de metilo, peróxido de hidrógeno y la auxina sintética 2,4-D.

La Sra. Examinadora ha sugerido limitar la invención a alfa-amanitina y zebularina. El experto en la técnica entenderá que dichos compuestos son un ejemplo de inhibidor de la ARN polimerasa II y un ejemplo de inhibidor de la metilación del ADN,

respectivamente, y esperaría conseguir el mismo efecto con todos los inhibidores de las reivindicaciones independientes (reivindicaciones 1 y 5 modificadas). Más aún, tomando en consideración las indicaciones de los inventores, que en el Ejemplo 1 además de ensayar la alfa-amanitina, indican que la transcripción de la ARN polimerasa II se inhibe por alfa-amanitina, sino también con derivados de la misma o por otros inhibidores de la ARN polimerasa II. En el Ejemplo 1, los inventores, además de ensayar la zebularina, indican que la inhibición de la metilación del ADN se consigue con tratamientos con no solo con zebularina sino también con 5-aza-2'-desoxicitidina o con derivados de los mismos.

El solicitante respetuosamente alega que los ejemplos de la solicitud no son limitantes y que el objeto de las reivindicaciones independientes (reivindicaciones 1 y 5 modificadas) constituyen una generalización razonable de lo incluido en dichos ejemplos. Así, se considera que los objetos de las reivindicaciones independientes (reivindicaciones 1 y 5 modificadas) incluyen un número razonable de opciones que están de acuerdo con el capítulo descriptivo. El solicitante respetuosamente puntualiza que la Decisión 486 no obliga al solicitante a proporcionar ejemplos para todas y cada una de las realizaciones de la invención y que las reivindicaciones modificadas se deberían considerar debidamente soportadas por la descripción de la presente solicitud.

Se considera que las objeciones señaladas previamente también en las reivindicaciones anteriores 2 y 3 han sido superadas gracias a las modificaciones realizadas en la reivindicación independiente 1.

- La Examinadora objeta la claridad de las reivindicaciones 4 y 8, argumentando que no son claras ni concisas, toda vez que mencionan como características técnicas esenciales del método: determinar cambios en el fenotipo de la célula o planta. Se sugiere mencionar las características fenotípicas iniciales de la célula en la reivindicación 4 y en la planta en la reivindicación 8 o los cambios obtenidos después de la implementación del método, considerando el sustento en el capítulo descriptivo. La Examinadora también objeta la reivindicación 8, aduciendo que no es clara porque caracteriza una etapa del método por un resultado alcanzar, cuando menciona "en particular un aumento de la resistencia a un agente estresante aplicado en la etapa ii.a".

En relación con esta objeción, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo, considerando que el experto en la técnica conoce bien cómo caracterizar dichas características fenotípicas y cambios inducidos por los métodos reivindicados, siendo, por tanto, en opinión del solicitante, innecesario incluir las mismas en las reivindicaciones.



De otro lado, en la reivindicación modificada 6 (anteriormente reivindicación 8), se ha eliminado la expresión “en particular un aumento en la resistencia a un agente estresante aplicado en la etapa ii-a”, superando de esta forma la objeción planteada por la Sra. Examinadora.

- Por último, la Examinadora objeta la claridad de la reivindicación 15, argumentando que caracteriza el método por un resultado alcanzar, cuando menciona “dicho aumento de la variación genética y/o epigenética en una pluralidad de plantas da como resultado (...)”. Con el fin de subsanar esta objeción, la reivindicación en cuestión ha sido eliminada.

Por otro lado, y con el fin de resolver las objeciones de la Examinadora, así como también mejorar la claridad del capítulo reivindicatorio, el solicitante hace las siguientes modificaciones adicionales:

- Las reivindicaciones anteriores 9-12 han sido eliminadas.
- En la reivindicación modificada 7 (anteriormente reivindicación 13), se ha sustituido la expresión “dicha amatoxina, en particular” por “dicho inhibidor de la ARN polimerasa II” y se ha eliminado el término “se usa”, para mejorar la claridad de la reivindicación.
- En la reivindicación modificada 8 (anteriormente reivindicación 14), se ha sustituido la expresión “en particular” por “es” y se ha eliminado la expresión “se usa” para mejorar la claridad de la reivindicación.

Se ha modificado la numeración de las reivindicaciones y las dependencias de acuerdo con las modificaciones arriba expuestas. Se han realizado algunas otras modificaciones menores, para mejorar la claridad de las reivindicaciones. El solicitante considera que las reivindicaciones modificadas no amplían la materia más allá del contenido de la solicitud original.

- Descripción

La Examinadora objeta la claridad de la descripción, argumentando que carece de suficiencia, toda vez que el método para movilizar elementos transponibles se reclama en diferentes plantas de cultivo “en particular arroz, caña de azúcar, maíz, trigo, centeno, cebada, avena o mijo”, de las plantas en mención, se evidencia pruebas específicamente en *Oriza sativa* (arroz). Se le sugiere al solicitante restringir el método, de acuerdo a lo desarrollado en el capítulo descriptivo.

Argumenta también la Examinadora que la descripción carece de suficiencia, toda vez que el método para movilizar elementos transponibles comprende: estrés abiótico se selecciona entre calor, frío, sequía, inmersión/ exceso de agua, viento, radiación UV, radiación nuclear, salinidad, metales pesados, pH del suelo, cultivo del medio de cultivo tisular y privación de fósforo, nitrógeno, luz o CO₂ y/o estrés biótico se selecciona entre el impacto negativo de hongos, bacterias, virus, insectos, formación de heridas por herbívoros y competencia biológica, y/o dicho estrés químico se selecciona entre herbicidas, protector de herbicida, insecticidas, fungicidas, metabolitos secundarios de plantas y que compuestos sintéticos o naturales que inducen la defensa de la planta, en particular flagelina, más particularmente flg22. De las diferentes opciones de estrés en mención, solo se evidencia pruebas técnicas para estrés abiótico: por temperatura, estrés químico: con alfa amanitina, zebularina y flagelina. Se le sugiere al solicitante restringir el método, a un número razonable de opciones, de acuerdo a lo desarrollado en el capítulo descriptivo.

El solicitante respetuosamente discrepa y recuerda a la Sra. Examinadora que la Decisión 486 no menciona que una solicitud de patente deba incluir ejemplos para todas y cada una de las realizaciones posibles de la invención. Se considera que la descripción es suficiente siempre que un experto en la materia pueda reproducir la invención sin un esfuerzo indebido, condiciones que se cumplen en la presente solicitud. Por otro lado, el solicitante respetuosamente alega que los ejemplos de la solicitud no son limitantes y que los métodos de las reivindicaciones independientes (reivindicaciones 1 y 5 modificadas) constituyen una generalización razonable de lo incluido en dichos ejemplos e incluyen un número razonable de opciones que están de acuerdo con el capítulo descriptivo. Por lo tanto, el solicitante considera que la descripción cumple con los requisitos establecidos por la Decisión 486.

2. Nivel Inventivo

La Examinadora objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 7 a la luz de las enseñanzas combinadas de los documentos D1 y D2. Particularmente, la examinadora argumenta que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 o la reivindicación 7 y el método divulgado de D1 consiste en la etapa de la solicitud que menciona: poner en contacto dicha célula con un inhibidor de transcripción.

No hay efecto técnico al poner en contacto la célula con un inhibidor de la transcripción, toda vez que en el documento D1 se evidencia un aumento del número de copias del retrotransposon ONSEN como consecuencia del incremento de la expresión de ONSEN al estrés térmico de forma exclusiva, en el tratamiento de las células por 30 h a 37 °C. (Figure 1. A-D). En concordancia, la solicitud muestra que el mayor nivel de copias observado no obedece al tratamiento con el inhibidor de la transcripción, alfa amanitina y el estrés térmico (Figura 1 A y B).

Prosigue la Examinadora argumentando que el incluir la etapa que comprende: poner en contacto dicha planta con un inhibidor de metilación y/o un inhibidor de transcripción ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a un método para la movilización por retrotransposición de elementos nucleares cortos intercalados (SINE), mediante la implementación del tratamiento de células con inhibidores de la actividad de la polimerasa II como alfa-amanitina e inhibidores de metilación del ADN como 5-azacitidina (Abstract, Introduction, Methods, section: Cell culture).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una etapa que comprenda: poner en contacto dicha planta con un inhibidor de metilación y/o un inhibidor de transcripción en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que los retrotransposones en el genoma de plantas y animales son regulados por diferentes factores a nivel epigenético (Abstract). En consecuencia, el documento D1 divulga específicamente, un mecanismo de respuesta a estrés térmico desarrollado en *Arabidopsis thaliana* que conduce a generar un aumento en la transcripción y la acumulación de ADN extracromosómico de longitud completa a temperaturas elevadas (Abstract, Methods, Results, Figures 1-3).

Al respecto, el solicitante argumenta que D1 describe los mecanismos de transcripción del retrotransposón ONSEN en *Arabidopsis*. En D1, se divulga que ONSEN tiene un elemento sensible al calor y se observa un incremento de la transcripción en respuesta a estrés térmico. En plantas mutantes con metilación del ADN reducida, la transcripción de ONSEN no se incrementa en comparación con la planta silvestre si no se aplica un estrés térmico.

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 5 modificadas y el método divulgado en D1 consiste en la etapa b) en la que se pone en contacto la célula vegetal con una combinación de un inhibidor de la ARN polimerasa II con un inhibidor de metilación de ADN y en la etapa d) en la que se determina si ha cambiado su genotipo y/o fenotipo.

El efecto técnico es una movilización dependiente del estrés de los elementos transponibles en las células vegetales. El tratamiento combinado con un inhibidor de la ARN polimerasa II y con un inhibidor de la metilación del ADN proporciona una movilización mucho mayor que en cualquiera de las otras condiciones ensayadas. Esto se ha observado en el Ejemplo 1, 3 y 4, tanto en plantas sometidas a estrés abiótico por temperatura (ver Fig. 1b) como en plantas sometidas a estrés químico por flagelina (Fig. 11).

La movilización de los elementos transponibles obtenida con la combinación del inhibidor de la ARN polimerasa II con un inhibidor de la metilación del ADN es mucho mayor que la obtenida exclusivamente con el estrés térmico (ver Fig. 1b), o con el estrés químico por

flagelina (ver Fig. 11). Dichos resultados evidencian que el efecto técnico de la combinación del inhibidor de la ARN polimerasa II con el inhibidor de la metilación del ADN no se debe exclusivamente al estrés aplicado.

El problema técnico objetivo en vista de estas diferencias consiste en proporcionar un método para incrementar la movilización de los elementos transponibles en las células vegetales y aumentar la variabilidad fenotípica en una población vegetal.

La presente solicitud soluciona este problema mediante las características definidas en las reivindicaciones independientes.

D2 describe poner en contacto células animales con un inhibidor de transcripción o con un inhibidor de metilación de ADN. Pero en D2 se utilizan dichos inhibidores con un objetivo distinto al que se persigue en la presente solicitud. En D2 se utilizan dichos inhibidores para determinar la transcripción de un tipo de transposones, los elementos nucleares cortos intercalados (SINE). En D2 se tratan células animales con alfa-amanitina, caetocina (un inhibidor de la metilación de las histonas) o 5-azacitidina (un inhibidor de la metilación de ADN). El tratamiento con alfa-amanitina o con 5-azacitidina no causa un incremento en la transcripción de SINE. El tratamiento con caetocina causa un incremento en la transcripción de SINE.

Además de no tratar células vegetales, en D2 no se describe ni se sugiere ningún efecto atribuible a un inhibidor de transcripción y aún menos a un inhibidor de la ARN polimerasa II, o de un inhibidor de metilación de ADN, sobre la movilización de elementos transponibles. Adicionalmente, D2 no describe la combinación de un inhibidor de transcripción (y aún menos de un inhibidor de la ARN polimerasa II) con un inhibidor de metilación de ADN.

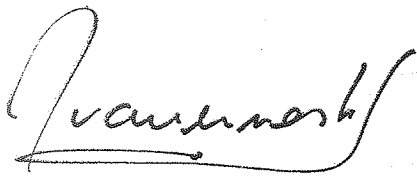
En vista de esto, el experto en la técnica no encontraría ninguna motivación para combinar las enseñanzas de D2 con las de D1, ni tendría una expectativa razonable de que la combinación de un inhibidor de la ARN polimerasa II y un inhibidor de la metilación de ADN resolvería el problema técnico objetivo. Máxime si se tiene en cuenta que en D2 cuando se ensayó un inhibidor de la metilación del ADN, como es la 5-azacitidina, no se observó un incremento en la transcripción de transposones SINE. Siendo así, D2 dirigiría al experto hacia otra dirección distinta a la de la invención (teach away).

D2 no divulga o motiva de manera implícita al experto en la materia a emplear la combinación de un inhibidor de la ARN polimerasa II y un inhibidor de la metilación de ADN para resolver el problema técnico objetivo.

Por lo tanto, el solicitante opina que debe concluirse que las reivindicaciones independientes cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.



SIC - 1.9.0.25395 - PTOEXTAPP2

BANDEJA DE ENTRADA >

NC2019/0013599 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente NC2018/0005897

Datos de la solicitud

Número de solicitud	NC2019/0013599
Referencia	P181547CO FNFN00510743
Fecha de radicación	02 dic 2019
Estado	Presentada

Contacto

Apoderado	Número de identificación	Nombre(s)		Apellido(s)			
	79339809	JUAN CARLOS		CUESTA QUINTERO			
Solicitante	Número de identificación	Nombre(s)	Apellido(s)	Dirección (es)			
			UNIVERSITÄT BASEL	Dirección Física : Petersgraben 35 Vizerektorat Forschung 4003 Basel 4003 (CH)			
Contacto de la solicitud	Número de identificación	Nombre	Dirección	Ciudad	Código postal	País	Tipo de dirección
	79339809	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO	CLL 72 # 10 -07 OFC 603	BOGOTÁ		CO	Dirección Física

1 Casos asociados

Número de solicitud	Tipo de solicitud	Tipo de enlace	Título/Denominación	Fecha de radicación	Estado(s)	Titular
NC2018/0005897	Patente PCT	Vinculado	MOVILIZACIÓN DE ELEMENTOS TRANSPONIBLES PARA AUMENTAR LA	07 jun 2018	Requerimiento de Examen de Fondo	UNIVERSITÄT BASEL

VARIABILIDAD
GENÉTICA Y
EPIGENÉTICA EN UNA
POBLACIÓN

© 2008 por las 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 P&X; (571)5870000 . Call center: (571)5820400 Línea gratuita nacional 01800-910105
www.sic.gov.co . e-mail: contactenos@sic.gov.co Bogotá D.C. - Colombia.

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co :: Todos los derechos reservados 2008 - 2019

NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT
8001760892

CONCEPTO DE PAGO: SIPI PSE

A continuación encontrará el detalle de su transacción:

Número Id del Pagador	79339809
Numero de Factura	473769
Identificador de Pago	2663784
Tipo de Documento Pagador	Cédula de Ciudadanía
Nombre y Apellidos Pagador	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
Numero Id Empresa R	
Tipo de Documento Empresa R	
Nombre Empresa R	UNIVERSITÄT BASEL
Tipo de Pago	
Nombre de la Solicitud	
Numero de Radicado	
Fecha Vencimiento de Cupón.	31/12/2019
Correo Electrónico del Pagador	juancuesta@cuestalawyers.com
Dirección de Residencia	Dirección Física : CLL 72 # 10 -07 OFC 603 BOGOTÁ D.C. (CO)
Número Telefónico	2113097
Numero Id Titular Cuenta	800075616
Tipo de Documento Titular Cuenta Nit	
Nombre del Titular Cuenta	Cuesta & Asociados S.A.S.
Valor del Pago	\$161,500.00
IP Origen	172.31.44.163
Nro. de Factura o Referencia de Pago	64109040
Fecha de Creación	02/12/2019 08:53:10 a.m.
Banco	BANCOLOMBIA
Número de Confirmación/CUS	528477122
Estado de la Transacción	APROBADA

Su transacción fué APROBADA en la Entidad Financiera.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la movilización de un elemento transponible en una célula vegetal, dicho método comprendiendo las etapas
5 de:

- a) proporcionar una célula vegetal que comprende un elemento transponible;
- 10 b) poner en contacto dicha célula con un inhibidor de transcripción y con un inhibidor de metilación de ADN, en el que dicho inhibidor de transcripción es un inhibidor de la ARN polimerasa II que se selecciona entre: amatoxinas, en particular alfa-amanitina, derivados de
15 amatoxinas, en particular oleato de alfa-amanitina, análogos de nucleósido, en particular 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosilbencimidazol (DRB), actinomicina D, flavopiridol y triptólido; y en el que dicho inhibidor de metilación de ADN se selecciona entre: 5-azacitidina, 5-
20 aza-2'-desoxicitidina, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y zebularina;
- c) exponer dicha célula a un estrés abiótico, estrés biótico o estrés químico, en el que dicho estrés abiótico se
25 selecciona entre: calor, frío, sequía, inmersión/ exceso de agua, viento, radiación UV, radiación nuclear, salinidad, metales pesados, pH del suelo, cultivo del medio de cultivo tisular y privación de fósforo, nitrógeno, luz o CO₂; dicho estrés biótico se selecciona
30 entre: el impacto negativo de hongos, bacterias, virus, insectos, formación de heridas por herbívoros y

competición biológica; y dicho estrés químico se
selecciona entre: herbicidas, protector de herbicida,
insecticidas, fungicidas, metabolitos secundarios de
plantas y compuestos sintéticos o naturales que inducen
5 la defensa de la planta, en particular flagelina, más
particularmente flg22;

d) aislar dicha célula y determinar cualquier cambio en su
genotipo y/o en su fenotipo;

10

proporcionando de ese modo una célula vegetal con un elemento
transponible movilizado.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
15 el inhibidor de metilación de ADN y/o el inhibidor de la ARN
polimerasa II es un compuesto exógeno, en particular un
compuesto de molécula pequeña exógeno.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el
20 que dicha célula vegetal es parte de una planta, y en el que
después de la exposición de dicha célula a la etapa c), la
célula se cultiva para presentar una planta, y el fenotipo de
dicha planta, en particular una resistencia a un agente
estresante, en el que el agente estresante produce el estrés
25 aplicado en la etapa c), se determina.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que
dicha célula vegetal es parte de plantas de cultivo, en
particular arroz, caña de azúcar, maíz, trigo, centeno, cebada,
30 avena o mijo.

5. Un método para aumentar la variación genética y/o epigenética en una población de plantas que comprende:

i. proporcionar una planta,

5

ii. poner en contacto dicha planta con

- un inhibidor de metilación de ADN que se selecciona entre: 5-azacitidina, 5-aza-2'-desoxicitidina, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y zebularina; y

10

- un inhibidor de transcripción, en el que dicho inhibidor de transcripción es un inhibidor de la ARN polimerasa II que se selecciona entre: amatoxinas, en particular alfa-amanitina, derivados de amatoxinas, en particular oleato de alfa-amanitina, análogos de nucleósido, en particular 5,6-dicloro-1-beta-D-ribofuranosilbencimidazol (DRB), actinomicina D, flavopiridol y triptólido;

15

20 ii.a exponer dicha planta a un estrés abiótico, estrés biótico o estrés químico, en el que dicho estrés abiótico se selecciona entre: calor, frío, sequía, inmersión/ exceso de agua, viento, radiación UV, radiación nuclear, salinidad, metales pesados, pH del

25 suelo, cultivo del medio de cultivo tisular y privación de fósforo, nitrógeno, luz o CO₂; dicho estrés biótico se selecciona entre: el impacto negativo de hongos, bacterias, virus, insectos, formación de heridas por herbívoros y competición biológica; y dicho estrés

30 químico se selecciona entre: herbicidas, protector de herbicida, insecticidas, fungicidas, metabolitos

secundarios de plantas y compuestos sintéticos o naturales que inducen la defensa de la planta, en particular flagelina, más particularmente flg22;

- 5 iii. propagar dicha planta, proporcionando una población de plantas con un aumento de la variación genética y/o epigenética.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, dicho método
10 comprendiendo la etapa iv. posterior que a su vez comprende:

- a. determinar cualquier cambio genético en dicha planta, y/o

b. determinar cualquier cambio en el fenotipo de dicha
 planta;

15

en el que dichos cambios genéticos o fenotípicos se determinan en las plantas constituyentes individuales o para una muestra representativa de la población de plantas, o para todas las plantas constituyentes de la población.

20

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho inhibidor de la ARN polimerasa II es alfa-amanitina a una concentración de 0,0005 µg/ml a 50 µg/ml, en particular de 0,001 µg/ml a 25 µg/ml, más en particular de 0,005 µg/ml a
25 20 µg/ml, incluso más particularmente de 0,005 µg/ml a 5 µg/ml.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho inhibidor de metilación de ADN es zebularina a una concentración de 5 µM a
30 100 µM, en particular de 10 µM a 80 µM, más en particular de 10 µM a 40 µM, incluso más en particular de 20 µM a 40 µM.

NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT
8001760892

CONCEPTO DE PAGO: SIPI PSE

A continuación encontrará el detalle de su transacción:

Número Id del Pagador	79339809
Numero de Factura	473767
Identificador de Pago	2663804
Tipo de Documento Pagador	Cédula de Ciudadanía
Nombre y Apellidos Pagador	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
Numero Id Empresa R	
Tipo de Documento Empresa R	
Nombre Empresa R	UNIVERSITÄT BASEL
Tipo de Pago	
Nombre de la Solicitud	
Numero de Radicado	
Fecha Vencimiento de Cupón.	31/12/2019
Correo Electrónico del Pagador	juancuesta@cuestalawyers.com
Dirección de Residencia	Dirección Física : CLL 72 # 10 -07 OFC 603 BOGOTÁ D.C. (CO)
Número Telefónico	2113097
Numero Id Titular Cuenta	800075616
Tipo de Documento Titular Cuenta Nit	
Nombre del Titular Cuenta	Cuesta & Asociados S.A.S.
Valor del Pago	\$1,097,600.00
IP Origen	172.31.44.163
Nro. de Factura o Referencia de Pago	64108969
Fecha de Creación	02/12/2019 08:46:50 a.m.
Banco	BANCOLOMBIA
Número de Confirmación/CUS	528470604
Estado de la Transacción	APROBADA

Su transacción fué APROBADA en la Entidad Financiera.

