

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

Señor(a)
NATIONAL AGRICULTURE AND FOOD RESEARCH ORGANIZATION, SUNTORY
HOLDINGS LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“PRODUCCIÓN DE COLOR AZUL EN FLORES DE CRISANTEMO EMPLEANDO CASETES DE EXPRESIÓN”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2016/069536

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de junio de 2016.

PRIORIDAD(ES): 01/07/2015, JP (JAPON), 2015-133069

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 12 de noviembre de 2019, bajo el número NC2018/0000523, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del radicado N° NC2018/0000523 del 12 de noviembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar plantas de crisantemo transformadas con un color de flor azul, o sus progenies endogámicas o exogámicas, o sus propágulos, cuerpos parciales de plantas, tejidos o células.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un casete de expresión que comprende un primer polinucleótido que comprende el gen 3',5'-O-glucosiltransferasa de antocianina derivado de clitoria y un segundo polinucleótido que comprende el gen 3', 5'-hidroxilasa flavonoide derivado de campánula, un vector que comprende el casete de expresión y un método para producir plantas de crisantemo transformadas con un color de flor azul.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 7 no son claras ni concisas porque emplean la expresión “(...) o fragmentos de los mismos (...)”, la cual no permite determinar la secuencia exacta de los polinucleótidos que hacen parte del casete de expresión e impide determinar el



Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

alcance de las reivindicaciones. Se sugiere eliminar dicha expresión y definir los polinucleótidos únicamente mediante sus características técnicas esenciales estructurales (SEQ ID NO) y funcionales.

- Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque se refieren a “El casete de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7 (...)” y “El casete de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7 u 8 (...)”, no obstante, la reivindicación 7 hace referencia a un método para producir plantas de crisantemo transformadas con un color de flor azul y no a un casete de expresión. Se sugiere realizar las correcciones o aclaraciones a que haya lugar.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de julio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 2423312	“Method for production of chrysanthemum plant having delphinidin-containing petals”	29 de febrero de 2012
D3	Sasaki et al., <i>Plant Cell Physiol.</i>	“Achievements and Perspectives in Biochemistry Concerning Anthocyanin Modification for Blue Flower Coloration”	01 de enero de 2015

El documento D1¹ divulga un método para producir una planta de crisantemo que contiene delfinidina en los pétalos usando una región reguladora transcripcional del gen flavanona 3-hidroxilasa derivado de crisantemo, un ácido nucleico de esa región reguladora, un vector de expresión que comprende un casete que contiene el ácido nucleico, y una planta de crisantemo, su progenie o un producto de proliferación vegetativa, o una parte o tejido de la planta, y particularmente un pétalo o una flor cortada de la planta, en donde se ha introducido la región reguladora (Pág. 2, Párr. [0001]).

El documento D3² divulga una revisión de la bioquímica de la biosíntesis de antocianinas relacionada con la coloración de flor azul. Destaca los logros recientes en el diseño de flores de crisantemo de color azul más brillante, así como la elucidación de las vías biosintéticas de las antocianinas 7-poliaciladas (Pág. 29, Col. Izq., Párr. 4).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un casete de expresión que comprende (...)” (Radicado N° NC2018/0000523 del 12 de noviembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un casete de expresión que comprende	Un casete de expresión que comprende (Pág. 5, Párr. [0019],	No menciona

1https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=2423312A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20120229&DB=&locale=en_EP

2 Sasaki, N., Nakayama, T. (2015). Achievements and perspectives in biochemistry concerning anthocyanin modification for blue flower coloration. *Plant Cell Physiol.* 56(1). Recuperado desde: <https://academic.oup.com/pcp/article/56/1/28/1898792>



Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

	Pág. 6, Párr. [0025], Pág. 81, Reiv. 4, Fig. 2)	
un primer polinucleótido seleccionado del grupo que consta de los siguientes (1-a) a (1-c) o fragmentos de los mismos (1-a) un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que figura como SEC ID NO: 1; (1-b) un polinucleótido que codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 2; (1-c) un polinucleótido que codifica para una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos, la cual es la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 2 con una delección, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 20 aminoácidos, que tiene actividad de transferencia de azúcares a los grupos de 3' y 5' hidroxilo de antocianinas	No menciona	Antocianina 3',5'-glucosiltransferasa (CtUA3'5'GlcT) de <i>Clitoria ternatea</i> (Pág. 35, Col. Izq., líneas 12 a 37)
un segundo polinucleótido seleccionado del grupo que consta de los siguientes (2-a) a (2-c) o fragmentos de los mismos (2-a) un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que figura en SEC ID NO: 3; (2-b) un polinucleótido que codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 4; y (2-c) un polinucleótido que codifica para una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos, la cual es la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 4 con una delección, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 20 aminoácidos, y que tiene actividad de hidroxilación de las posiciones 3' y 5' de flavonoides	El gen 3',5'-hidroxilasa flavonoide (F3'5'H) derivado de campánula, unido a una región reguladora transcripcional del gen flavanona 3-hidroxilasa (F3H) de crisantemo y un terminador NOS (Pág. 6, Párr. [0026], Pág. 13 y 14, Ejemplo 2). El gen F3'5'H tiene la SEQ ID NO: 51 (Pág. 13, Párr. [0071]) (La SEQ ID NO: 51 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud, ver Figura 1)	No menciona
en donde el casete de expresión comprende además un primer promotor y un primer terminador unidos funcionalmente al primer polinucleótido, y un segundo promotor y un segundo	El casete comprende una región reguladora transcripcional del gen flavanona 3-hidroxilasa (F3H) de crisantemo y un terminador NOS (Pág. 5, Párr. [0019], Pág. 6, Párr. [0025] y [0026], Pág. 13 y 14,	

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

terminador funcionalmente al segundo polinucleótido	unidos al segundo	Ejemplo 2, Pág. 81, Reiv. 4, Fig. 2)	
---	----------------------	--------------------------------------	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un casete de expresión que comprende el gen 3',5'-hidroxilasa flavonoide (F3'5'H) derivado de campánula, unido a una región reguladora transcripcional del gen flavanona 3-hidroxilasa (F3H) de crisantemo y un terminador NOS (Pág. 5, Párr. [0019], Pág. 6, Párr. [0025] y [0026], Pág. 13 y 14, Ejemplo 2, Pág. 81, Reiv. 4, Fig. 2), lo que permite obtener plantas de crisantemo que contienen delfinidina en los pétalos. El gen F3'5'H tiene la SEQ ID NO: 51 (Pág. 13, Párr. [0071]), la cual es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud, como se evidencia en alineamiento de la Figura 1. El documento divulga que cuando la delfinidina se acumula en los pétalos, el color de la flor se vuelve más azul (Pág. 6, Párr. [0023]) y que es conocido que el color se vuelve más azul a medida que el número de grupos hidroxilo del anillo B de las antocianidinas (que es el cromóforo de las antocianinas) y/o el número de grupos acilo aromáticos aumenta (Pág. 2, Párr. [0003]).

Figura 1 Alineamiento de la SEQ ID NO: 51 del documento D1 con la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment			
EP2423312A1_51	GTGAAGCCACCATGTCTATAGACATAACCATCTCTTATGTGAACCTGTTGCTGCAATTT	60	
SOLICITUD_3	GTGAAGCCACCATGTCTATAGACATAACCATCTCTTATGTGAACCTGTTGCTGCAATTT	60	

EP2423312A1_51	CACCTCACTTATTAACTACTATTTCATTTGTTTCCTCTTCAAACCTCTCATCATCACC	120	
SOLICITUD_3	CACCTCACTTATTAACTACTATTTCATTTGTTTCCTCTTCAAACCTCTCATCATCACC	120	

EP2423312A1_51	ACCACCTCCCTCCCGGCCAACCGGATGGCCGATCATTGGATCCCTTCTCTCTTAGGCA	180	
SOLICITUD_3	ACCACCTCCCTCCCGGCCAACCGGATGGCCGATCATTGGATCCCTTCTCTCTTAGGCA	180	

EP2423312A1_51	CTATGCCACATGTTTCTTAGCCGACATGGCCGTAATAACGGGCTATAATGTACCTAA	240	
SOLICITUD_3	CTATGCCACATGTTTCTTAGCCGACATGGCCGTAATAACGGGCTATAATGTACCTAA	240	

EP2423312A1_51	AACCTGGTTCAAAGGGCACCGTCGTGGCCTCAAATCCAAAGCCGCCGAGCATTCTTGA	300	
SOLICITUD_3	AACCTGGTTCAAAGGGCACCGTCGTGGCCTCAAATCCAAAGCCGCCGAGCATTCTTGA	300	

EP2423312A1_51	AATCCCATGATGCCAATTTTCTAACCGTCCGATTGATGGGGGGCCACCTACCTCGCGT	360	
SOLICITUD_3	AATCCCATGATGCCAATTTTCTAACCGTCCGATTGATGGGGGGCCACCTACCTCGCGT	360	

EP2423312A1_51	ATAATGCACAAGACATGGTTTTGCAGAATATGGCCCAAAATGGAAGCTTTTGCAGAAAGC	420	
SOLICITUD_3	ATAATGCACAAGACATGGTTTTGCAGAATATGGCCCAAAATGGAAGCTTTTGCAGAAAGC	420	

EP2423312A1_51	TATGTAGCTTGACATGTTAGGCCCGAAGGCACTCGAGGATTGGGCTCATGTCAGAGTTT	480	
SOLICITUD_3	TATGTAGCTTGACATGTTAGGCCCGAAGGCACTCGAGGATTGGGCTCATGTCAGAGTTT	480	

EP2423312A1_51	CAGAGGTCGGTCATATGCTCAAAGAAATGTACGAGCAATCGAGTAAGTCCGTGCCAGTGG	540	
SOLICITUD_3	CAGAGGTCGGTCATATGCTCAAAGAAATGTACGAGCAATCGAGTAAGTCCGTGCCAGTGG	540	

EP2423312A1_51	TGGTGCCAGAGATGTTAACTTATGCCATGGCTAATATGATTGGACGAATCATACTCAGTC	600	
SOLICITUD_3	TGGTGCCAGAGATGTTAACTTATGCCATGGCTAATATGATTGGACGAATCATACTCAGTC	600	

EP2423312A1_51	GACGCCCTTTTGTATCACGAGCAAATTAGACTCGTCTGCTTCTGCTGCTTCTGTTAGTG	660	
SOLICITUD_3	GACGCCCTTTTGTATCACGAGCAAATTAGACTCGTCTGCTTCTGCTGCTTCTGTTAGTG	660	

EP2423312A1_51	AATTCCAATATATGTTTATGGAGCTCATGAGGATGGCAGGGTTGTTCAATATTGGTGATT	720	
SOLICITUD_3	AATTCCAATATATGTTTATGGAGCTCATGAGGATGGCAGGGTTGTTCAATATTGGTGATT	720	

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	TCATACCATATATTGCGTGGATGGATTGCAAGGCATTCAACGCGATATGAAGGTTATAC TCATACCATATATTGCGTGGATGGATTGCAAGGCATTCAACGCGATATGAAGGTTATAC *****	780 780
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	AGCAAAAGTTTGATGCTTGTGTTGAACAAAATGATCAAGGAACATACAGAATCCGCTCATG AGCAAAAGTTTGATGCTTGTGTTGAACAAAATGATCAAGGAACATACAGAATCCGCTCATG *****	840 840
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	ATCGTAAAGATAATCCTGATTTTCTTGATATTCTTATGGCGGCTACCCAAGAAAACACGG ATCGTAAAGATAATCCTGATTTTCTTGATATTCTTATGGCGGCTACCCAAGAAAACACGG *****	900 900
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	AGGGAATTGAGCTTAATCTCGTAAATGTTAAGGCGCTTCTTTGGATTATTACGCGCGG AGGGAATTGAGCTTAATCTCGTAAATGTTAAGGCGCTTCTTTGGATTATTACGCGCGG *****	960 960
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	GCACGGATACATCGTCGAGTGTGATCGAATGGGCACATAGCCGAAATGTTGAACAATCGAC GCACGGATACATCGTCGAGTGTGATCGAATGGGCACATAGCCGAAATGTTGAACAATCGAC *****	1020 1020
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	AGATCCTAAACCGGCCACGAAGAAATGGACCAAGTCATTGGCAGAAACAGAAGACTAG AGATCCTAAACCGGCCACGAAGAAATGGACCAAGTCATTGGCAGAAACAGAAGACTAG *****	1080 1080
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	AACAATCTGACATACCAAATTTGCCATATTTCCAAGCCATATGCAAGAAACATTCCGAA AACAATCTGACATACCAAATTTGCCATATTTCCAAGCCATATGCAAGAAACATTCCGAA *****	1140 1140
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	AACACCTTCCACGCCCTTAACCTCCCAAGAAATCTCAACAGAAGATGTGAAGTCGAAG AACACCTTCCACGCCCTTAACCTCCCAAGAAATCTCAACAGAAGATGTGAAGTCGAAG *****	1200 1200
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	GATTTGCGATACCCAAAACACTAGACTAATAGTGAACATATGGGCAATAGGGAGAGACC GATTTGCGATACCCAAAACACTAGACTAATAGTGAACATATGGGCAATAGGGAGAGACC *****	1260 1260
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	CTAAAGTGTGGGAAAAATCCATTGGATTTTACCCCGGAACGATTCTTGAGTGAAAAACACG CTAAAGTGTGGGAAAAATCCATTGGATTTTACCCCGGAACGATTCTTGAGTGAAAAACACG *****	1320 1320
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	CGAAAAATTGATCCGCGAGGTAATCATTTTGAGTTAATCCATTGGGGCGGGACGGAGGA CGAAAAATTGATCCGCGAGGTAATCATTTTGAGTTAATCCATTGGGGCGGGACGGAGGA *****	1380 1380
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	TATGTGCAGGGGCTAGAATGGGAGCGGCCTCGGTGAGTACATTTTAGGTACATTGGTGC TATGTGCAGGGGCTAGAATGGGAGCGGCCTCGGTGAGTACATTTTAGGTACATTGGTGC *****	1440 1440
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	ACTCATTTGATTGGAAATTGCCTGATGGAGTTGTGGAAGTTAATATGGAAGAGAGCTTTG ACTCATTTGATTGGAAATTGCCTGATGGAGTTGTGGAAGTTAATATGGAAGAGAGCTTTG *****	1500 1500
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	GGATAGCATTGCAGAAAAAGATGCCTCTTTCTGCTATTGTTACTCCAAGATTGCCTCCAA GGATAGCATTGCAGAAAAAGATGCCTCTTTCTGCTATTGTTACTCCAAGATTGCCTCCAA *****	1560 1560
EP2423312A1_51 SOLICITUD_3	GTGCTTACACTGTCTAGGCAATGC 1585 GTGCTTACACTGTCTAGGCAATGC 1585 *****	

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: EP2423312A1_51 100.00 100.00
2: SOLICITUD_3 100.00 100.00

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el casete de expresión divulgado en D1 consiste en que el casete de expresión reclamado en la solicitud comprende adicionalmente un polinucleótido de SEQ ID NO: 1, correspondiente al gen A3'5'GT derivado de *Clitoria ternatea* o un fragmento del mismo.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, toda vez que se define el segundo polinucleótido en términos parciales mediante la referencia a fragmentos del gen que codifica la A3'5'GT; no obstante, las pruebas técnicas proporcionadas en el capítulo descriptivo sólo dan cuenta de la obtención de plantas de crisantemo con color de flor más azul por medio de la introducción de un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica una enzima F3'5'H y un polinucleótido que codifica una enzima A3'5'GT, mas no de secuencias parciales o fragmentos de los mismos. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia tal como se reclama, y establecer cuál es el aporte al estado de la técnica.

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el casete de expresión conocido en D1 con el fin de obtener un casete de expresión alternativo?

Sin embargo, el incluir un gen de A3'5'GT derivado de *Clitoria ternatea*, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a las estrategias para obtener flores azules, entre las que se encuentra la manipulación genética de flores para generar una acumulación de antocianinas del tipo delfinidinas poliaciladas (Pág. 34, Col. Izq., líneas 34 a 49) y específicamente de delfinidinas 3'- o 7-poliaciladas (Pág. 37, Col. Der., Párr. 3). El documento menciona que la modificación de las antocianinas con grupos glicosilo y acilo es catalizado por glicosiltransferasas (GTs) y aciltransferasas (ATs) en un orden apropiado, donde la glicosilación por las GTs proporciona la base para la acilación por las ATs. Adicionalmente, dichas modificaciones son importantes para mantener la estabilidad del color y se cree que sirven como señales para el transporte vacuolar (Pág. 34, Col. Der., Párr. 3). Indica además, que la acilación 3' o 7-aromática es más importante que la acilación 3- y/o 5-aromática para la coloración azul, y que ejemplos de antocianinas con 3'-poliacilación se encuentran en la gentiodelfina de *Gentiana triflora* y las ternatinas de *Clitoria ternatea* (Pág. 34, Col. Der., líneas 26 a 31). Finalmente, divulga que las UA3'GTs proporcionan la base para la 3'-poliacilación y que una de las enzimas con dicha actividad es la antocianina 3',5'-glucosiltransferasa (CtUA3'5'GlcT) de *Clitoria ternatea*, involucrada en la biosíntesis de ternatina (Pág. 35, Col. Izq., líneas 12 a 37).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el gen de la antocianina 3',5'-glucosiltransferasa (CtUA3'5'GlcT) de *Clitoria ternatea* del documento D3 en el casete de expresión divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al casete de expresión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 7 consiste en: “Un método para producir plantas de crisantemo transformadas con un color de flor azul o sus progenies endogámicas o exogámicas, o sus propágulos, cuerpos parciales de plantas, tejidos o células, el método que comprende la etapa de introducir (...)” (Radicado N° NC2018/0000523 del 12 de noviembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un método para producir plantas de crisantemo transformadas con un color de flor azul o sus progenies endogámicas o exogámicas, o sus propágulos, cuerpos parciales de plantas, tejidos o células, el método que comprende	Método para producir una planta de crisantemo que contiene delfinidina en sus pétalos (Pág. 80, Reiv. 1) Cuando la delfinidina se acumula en los pétalos, el color de la flor se vuelve más azul (Pág. 6, Párr. [0023])	No menciona
la etapa de introducir un primer polinucleótido seleccionado del grupo que consta de los siguientes (1-a) a (1-c) o fragmentos de los mismos: (1-a) un polinucleótido que comprende la secuencia de	No menciona	Antocianina 3',5'-glucosiltransferasa (CtUA3'5'GlcT) de <i>Clitoria ternatea</i> (Pág. 35, Col. Izq., líneas 12 a 37)

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

nucleótidos que figura como SEC ID NO: 1; (1-b) un polinucleótido que codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 2; (1-c) un polinucleótido que codifica para una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos, la cual es la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 2 con una delección, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 20 aminoácidos, y que tiene actividad de transferencia de azúcares a los grupos de 3' y 5' hidroxilo de antocianinas		
un segundo polinucleótido seleccionado del grupo que consta de los siguientes (2-a) a (2-c) o fragmentos de los mismos: (2-a) un polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que figura en SEC ID NO: 3; (2-b) un polinucleótido que codifica una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 4; y (2-c) un polinucleótido que codifica para una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos, la cual es la secuencia de aminoácidos que figura como SEC ID NO: 4 con una delección, sustitución, inserción y/o adición de 1 a 20 aminoácidos, y que tiene actividad de hidroxilación de las posiciones 3' y 5' de flavonoides, en un huésped	Expresar F3'5'H (3',5'-hidroxilasa flavonoide) en una planta de crisantemo usando una región reguladora transcripcional del gen F3H (flavanona 3-hidroxilasa) (Pág. 5, Párr. [0016], Pág. 80, Reiv. 1) Transformar una planta de crisantemo con un vector que comprende un casete de expresión que comprende el gen 3',5'-hidroxilasa flavonoide (F3'5'H) de campánula regulado por el promotor de flavanona 3-hidroxilasa (F3H) de crisantemo. El gen F3'5'H tiene la SEQ ID NO: 51 (Pág. 13 y 14, Ejemplo 2) (La SEQ ID NO: 51 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud, ver Figura 1)	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga un método para producir una planta de crisantemo que contiene delfinidina en sus pétalos, donde el método comprende transformar una planta de crisantemo con un vector que contiene un casete de expresión que comprende el gen 3',5'-hidroxilasa flavonoide (F3'5'H) de campánula, regulado por el promotor de flavanona 3-hidroxilasa (F3H) de crisantemo (Pág. 5, Párr. [0016], Pág. 13 y 14, Ejemplo 2, Pág. 80, Reiv. 1). El documento menciona que cuando la delfinidina se acumula en los pétalos, el color de la flor se vuelve más azul (Pág. 6, Párr. [0023]). Adicionalmente, divulga la secuencia del gen F3'5'H de campánula (SEQ ID NO: 51) (Pág. 13, Párr. [0071]), la cual es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud, tal como se evidencia en el alineamiento de la Figura 1.

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el método divulgado en D1 consiste en que en el método reclamado en la solicitud se introduce adicionalmente un polinucleótido de SEQ ID NO: 1, correspondiente al gen A3'5'GT derivado de *Clitoria ternatea* o un fragmento del mismo.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, toda vez que se define el segundo polinucleótido en términos parciales mediante la referencia a fragmentos del gen que codifica la A3'5'GT; no obstante, las pruebas técnicas proporcionadas en el capítulo descriptivo sólo dan cuenta de la obtención de plantas de crisantemo con color de flor más azul por medio de la introducción de un casete de expresión que comprende un polinucleótido que codifica una enzima F3'5'H y un polinucleótido que codifica una enzima A3'5'GT, mas no de secuencias parciales o fragmentos de los mismos. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia tal como se reclama, y establecer cuál es el aporte al estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener un método de transformación de plantas alternativo?

Sin embargo, el incluir un gen de A3'5'GT derivado de *Clitoria ternatea*, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a las estrategias para obtener flores azules, entre las que se encuentra la manipulación genética de flores para generar una acumulación de antocianinas del tipo delfinidinas poliaciladas (Pág. 34, Col. Izq., líneas 34 a 49) y específicamente de delfinidinas 3'- o 7-poliaciladas (Pág. 37, Col. Der., Párr. 3). El documento menciona que la modificación de las antocianinas con grupos glicosilo y acilo es catalizado por glicosiltransferasas (GTs) y aciltransferasas (ATs) en un orden apropiado, donde la glicosilación por las GTs proporciona la base para la acilación por las ATs. Adicionalmente, dichas modificaciones son importantes para mantener la estabilidad del color y se cree que sirven como señales para el transporte vacuolar (Pág. 34, Col. Der., Párr. 3). Divulga además que las UA3'GTs proporcionan la base para la 3'-poliacilación y que una de las enzimas con dicha actividad es la antocianina 3',5'-glucosiltransferasa (CtUA3'5'GlcT) de *Clitoria ternatea*, involucrada en la biosíntesis de ternatina (Pág. 35, Col. Izq., líneas 12 a 37). Finalmente, señala que es posible proponer una ruta bioquímica para la ingeniería de antocianinas azules utilizando las vías de modificación de la antocianina vacuolar con una combinación apropiada de vías citoplasmáticas (Pág. 37, Col. Der., Párr. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el gen de la antocianina 3',5'-glucosiltransferasa (CtUA3'5'GlcT) de *Clitoria ternatea* del documento D3 en el casete de expresión del método divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 7, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 2423312	1 a 10	Nivel Inventivo

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

D3	Sasaki et al., <i>Plant Cell Physiol.</i>	1 a 10	Nivel inventivo
----	---	--------	-----------------

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que:

“(…) las enseñanzas de D3 se centran en divulgar que la combinación de enzimas glicosiltransferasas (GT) y aciltransferasas (AT) hace posible la obtención de flores de color azul. Particularmente, dicho documento no describe la combinación específica de los genes CamF3'5'H y CtA3'5'GT.

Respecto de lo anterior, el Párrafo [0093] del presente Capítulo Descriptivo establece que al transformar una planta con un casete de expresión que comprende genes que codifican para las enzimas A3'5'GT y A3'AT no se obtuvo una planta de crisantemo azul. En este sentido, las enseñanzas del arte previo citado no son efectivas para alcanzar un efecto técnico como el de la presente invención y, por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no encontraría una motivación en D3 para elucidar de manera obvia la materia de la presente solicitud (…)”

Frente a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, contrario a lo mencionado por el solicitante, el documento D3 no se centra únicamente en divulgar que la combinación de enzimas glicosiltransferasas y aciltransferasas hace posible la obtención de flores de color azul, puesto que se trata también de una revisión de la bioquímica de la biosíntesis de antocianinas relacionada con el color de flor azul (Pág. 29, Col. Izq., Párr. 4). Adicionalmente, el documento D3 señala que el color azul proviene principalmente de glicósidos de delfinidina (Pág. 28, Col. Der., Párr. 2), que las antocianinas del tipo delfinidinas son más azules que las antocianinas derivadas de pelargonidina o cianidina y que de hecho, las flores azules en la naturaleza tienden a tener antocianinas del tipo delfinidinas (Pág. 29, Col. Der., Párr. 1). Con base en lo anterior, no sorprende que el solicitante no haya obtenido flores de crisantemo de color azul al incluir genes de A3'5'GT y A3'AT, puesto que, tal como continúa indicando el documento D3, la acumulación exclusiva de antocianinas del tipo delfinidinas proporcionan la base para flores más azules (Pág. 29, Col. Der., Párr. 2) y, dado que los crisantemos carecen de delfinidinas y acumulan antocianinas del tipo cianidinas, resultaría obvio para una persona normalmente versada en la materia la necesidad de modificar previamente el tipo de antocianina que se expresa en el crisantemo para poder realizar modificaciones posteriores como glicosilaciones o acilaciones (ver Pág. 29, Col. Der., Párr. 2 de D3).

Respecto al argumento del solicitante según el cual:

“(…) antes de la fecha de prioridad de esta solicitud era de amplio conocimiento en la técnica que el color azul no se produce en pétalos, incluso cuando una combinación de F3'5'H y cualquier 3'5'GT se ha transferido con éxito por ejemplo a un crisantemo, que tiene alta poliploidía, pero también en una planta de rosa o una planta de clavel. Como lo discute Noda et al. (2017)², en la técnica se conoce que la glucosilación en los residuos 3' y 5'-hidroxilo de antocianinas es responsable de la coloración roja en las flores, es decir al introducir por ejemplo CtUA3'5'GT como GT. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia se vería disuadida a introducir F3'5'H y GT para obtener una planta con flores de color azul (…)”

Esta Oficina desea aclarar que en primer lugar, el documento de Noda *et al.* citado por el solicitante no constituye estado de la técnica válido para analizar la patentabilidad de la presente solicitud, puesto que su fecha de publicación es posterior a la fecha de prioridad reivindicada y en segundo lugar, revisando más a fondo las referencias 23 a 26 de dicho

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

documento que mencionan que la glucosilación en los residuos 3' y 5'-hidroxilo de antocianinas es responsable de la coloración roja en las flores, estas afirmaciones se dirigen a glucósidos de cianidinas, mas no a la glucosilación de delphinidinas.

El solicitante continúa argumentando que:

“(…) como se describe reiteradamente en D3, antes de la fecha de presentación de la previamente (sic) solicitud se consideraba que para que se exprese el color azul en flores, era necesario que las antocianinas en los pétalos se modifiquen mediante la incorporación de múltiples ácidos orgánicos aromáticos empleando una enzima AT seguida de la acción de una enzima GT (…) las enseñanzas de D3 no describen que sea posible obtener una flor de color azul sin poliacilar las antocianinas y no enseña ni sugiere que se pueda obtener una flor azul al glucosilar las posiciones 3' y 5' de las antocianinas sin recurrir a una etapa previa de poliacilación. Como se describe en el Párrafo [0008] del Capítulo Descriptivo de la solicitud, la presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que cuando las enzimas CtA3'5'GT y CamF3'5'H son expresados en pétalos de crisantemo, es posible obtener una planta de crisantemo transformada que tiene un color de flor azul previamente inalcanzable (carta de colores RHS, 5a edición: grupo azul violeta/grupo azul y/o ángulo de tonalidad: 230° a 290°), sin que sea necesario expresar una enzima aciltransferasa (…).”

En ese sentido, cabe resaltar que el solicitante está haciendo una interpretación errónea de las enseñanzas del documento D3, puesto que el mismo indica claramente que la glicosilación por glicosiltransferasas (GT) proporciona la base para la acilación por las aciltransferasas (AT) y que dicha modificación se realiza en un orden apropiado (Pág. 34, Col. Der., último párrafo), lo cual es totalmente contrario a lo expresado por el solicitante. Esto se hace más evidente al observar la figura suplementaria S3³ del documento, donde se muestran algunas reacciones de transferencia de grupos acilo, las cuales se realizan sobre los motivos de azúcares de las antocianinas. Así mismo, aunque esta Oficina reconoce que el solicitante logra demostrar que se obtiene una flor de crisantemo más azul mediante la expresión de las enzimas CtA3'5'GT y CamF3'5'H sin necesidad de una aciltransferasa, el documento D3 indica que la glicosilación es un paso necesario para posteriores modificaciones con grupos acilo y que es posible diseñar una ruta bioquímica para la ingeniería de antocianinas azules utilizando las vías de modificación de la antocianina vacuolar con una combinación apropiada de vías citoplasmáticas (Pág. 37, Col. Der., Párr. 3), por lo cual, una persona normalmente versada se hubiera visto motivada a introducir una enzima glicosiltransferasa.

Frente al argumento según el cual:

“(…) UA3'5'GT de la presente es una especie molecular completamente diferente de la enzima UA3GT que se muestra en la Figura 2 de D3. Como se ilustra en la Figura 2 de la presente solicitud, UA3'5'GT es una enzima específica del guisante de mariposa que glucosila grupos hidroxilo en las posiciones 3' y 5' de delphinidina después de la 3-malonilación del 3-glucósido de delphinidina que se muestra en la Figura 2 de D3. El color de la flor de un mutante de guisante de mariposa sin función UA3'5'GT es malva (Phytochemistry 64 (2003) 1133). Por lo tanto, es evidente que un color de flor azul verdadero (Carta de colores RHS: grupo azul violeta o grupo azul, ángulo de tonalidad: 230° a 290°) diferente del malva y el púrpura no se puede crear solo mediante la utilización de los genes mostrados en la Figura 2 de D3. Como se ilustra en la Figura 5 de la presente solicitud, tanto F3'5'H como UA3'5'GT funcionan para sintetizar la delphinidina adicionalmente glucosilada en las posiciones 3' y 5' (Dp3MG3'5'diG), por lo que se logra la coloración de la flor azul. Por lo tanto, la presente invención no podría haberse

3 <https://academic.oup.com/pcp/article/56/1/28/1898792#supplementary-data>



Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

concebido a partir de la combinación de las enseñanzas del arte previo citado, dado la persona normalmente versada en la materia no podría llegar al objeto de la presente invención mediante ninguna combinación de la enzima F3'5'H descrita en D1 con ninguno de los diversos tipos de GT descritos en D3 (...)"

Esta Oficina aclara que la figura 2 del documento D3 sólo ilustra una ruta biosintética de antocianinas general y en la misma no se incluyen todas las enzimas que podrían intervenir en dicha ruta. De igual manera, el documento D3 se refiere explícitamente a la UA3'5'GT de *Clitoria ternatea* (Pág. 35, Col. Izq., Párr. 1 y 2, Pág. 37, Col. Der., Párr. 2, Fig. S5 e)), por lo cual los argumentos del solicitante carecen de fundamento.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000523		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2016/069536		30 de junio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01 de julio de 2015				X					
Solicitante									
NATIONAL AGRICULTURE AND FOOD RESEARCH ORGANIZATION, SUNTORY HOLDINGS LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 10
Palabras clave utilizadas	Blue flower, chrysanthemum, hydroxylase, glucosyltransferase or glycosyltransferase, Campanula, Clitoria, F3'5'H, 3',5'-hydroxylase, 3'5'GT, 3',5'-O-glucosyltransferase, delphinidin
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/09, A01H 5/00, A01H 5/02, C12N 5/10

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(1)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(2)
SIPI	CO 11143300	28/10/2010	-	-	A
	CO 11143302	28/10/2010	-	-	A
	CO 11143305	28/10/2010	-	-	A
ISA (JPO) USPTO PatBase STN	WO 2010/122849 EP 2423312	28/10/2010 29/02/2012	1 a 10 SEQ ID NO: 3	Pág. 2, Párr. [0003], Pág. 5, Párr. [0019], Pág. 6, Párr. [0023], [0025] y [0026], Pág. 13 y 14, Ejemplo 2, Pág. 81, Reiv. 4, Fig. 2	Y
ISA (JPO) STN	Noda et al.	01/10/2013	-	-	A
	Sasaki et al.	01/01/2015	1 a 10	Pág. 34, Col. Izq., líneas 34 a 49, Col. Der., líneas 26 a 31, Col. Der., Párr. 3, Pág. 35, Col. Izq., líneas 12 a 37, Pág. 37, Col. Der., Párr. 3	Y
ISA (JPO) USPTO	JP 2005-95005	14/04/2005	-	-	A
ISA (JPO)	Yoshida et al.	01/07/2009	-	-	A
USPTO STN	Fukuchi-Mizutani et al.	01/07/2003	-	-	A
USPTO	Tanaka et al.	15/12/2009	-	-	A
NCBI	Kogawa et al.	01/08/2007	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O					
Noda, N., Aida, R., Kishimoto, S., Ishiguro, K., Fukuchi-Mizutani, M., Tanaka, Y., Ohmiya, A. (2013). Genetic engineering of novel bluer-colored chrysanthemums produced by accumulation of delphinidin-based anthocyanins. <i>Plant Cell Physiol.</i> 54(10), 1684-1695. Sasaki, N., Nakayama, T. (2015). Achievements and perspectives in biochemistry concerning anthocyanin modification for blue flower coloration. <i>Plant Cell Physiol.</i> 56(1), 28-40.					

Oficio N° 3818 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000523

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Yoshida, K., Mori, M., Kondo, T. (2009). Blue flower color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology. <i>Nat Prod Rep.</i> 26(7), 884-915.
	Fukuchi-Mizutani, M., Okuhara, H., Fukui, Y., Nakao, M., Katsumoto, Y., Yonekura-Sakakibara, K., Kusumi, T., Hase, T., Tanaka, Y. (2003). Biochemical and molecular characterization of a novel UDP-glucose:anthocyanin 3'-O-glucosyltransferase, a key enzyme for blue anthocyanin biosynthesis, from gentian. <i>Plant Physiol.</i> 132(3), 1652-1663.
	Tanaka, Y., Brugliera, F., Chandler, S. (2009). Recent progress of flower colour modification by biotechnology. <i>Int J Mol Sci.</i> 10(12), 5350-5369.
	Kogawa, K., Kato, N., Kazuma, K., Noda, N., Suzuki, M. (2007). Purification and characterization of UDP-glucose: anthocyanin 3',5'-O-glucosyltransferase from <i>Clitoria ternatea</i> . <i>Planta.</i> 226(6), 1501-1509.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 06/03/2020	
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA	