

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0006675

Solicitud de Patente de Invención titulada: “BACTERIAS RECOMBINANTES CON VIRULENCIA ATENUADA PARA EL SUMINISTRO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS”

Solicitante: UNIVERSITÄT BASEL

Nuestra Ref.: P2019/000108

RESPUESTA AL OFICIO No. 10701, NOTIFICADO EL 12 DE JULIO DE 2021

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho dentro del plazo legal previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente el 21 de junio de 2019. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 6, 7, 12, 13 y 15 a 29;
- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2. Adicionalmente, se elimina la frase “*que comprende una secuencia de nucleótidos*”, y se define la señal de suministro como “*YopE o un fragmento N-terminal de la misma*”, lo cual encuentra soporte en la página 70 (líneas 20 y 21) del Capítulo Descriptivo;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 (antigua Reivindicación 3) se reemplaza el término “*similar a DisA*” por “*tipo DisA*”;

- en la nueva Reivindicación 2, se especifica que el fragmento reclamado contiene entre 100 y 400 aminoácidos. Esta modificación encuentra soporte en la página 44 (línea 18) del Capítulo Descriptivo;
- se limita la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 4) de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 7;
- se limita la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 11) de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 12 y 13;
- se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de manera acorde.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la presente solicitud no refleja apropiadamente el contenido de las reivindicaciones y el Capítulo Descriptivo, por lo cual debe ser modificado.

b- En respuesta a este punto, y siguiendo la amable recomendación del Despacho, me permito modificar el título de la presente solicitud de la siguiente forma:

*“BACTERIAS RECOMBINANTES CON VIRULENCIA ATENUADA PARA EL
SUMINISTRO DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS”.*

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara, dado que las expresiones *“una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana”* y *“una proteína implicada en la inducción o regulación de una respuesta de interferón (IFN)”* son ambiguas y no permiten definir el alcance de protección pretendido. El Despacho sugiere definir la proteína efectora bacteriana y la proteína implicada en la inducción o regulación de la respuesta de interferón, teniendo en cuenta lo sustentado en el Capítulo Descriptivo, donde se evidencia que la proteína efectora es yopE. De

igual manera, el Despacho sugiere incluir las características de la Reivindicación 2 en la Reivindicación 1;

- las Reivindicaciones 1, 15 y 23 no son concisas, ya que presentan una redacción redundante al señalar “*que comprende una molécula de nucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína heteróloga*”;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque hacen referencia a una proteína “*similar a DisA, CdaA, CdaS y cGas o un fragmento de esta*”, lo cual impide determinar el alcance de las reivindicaciones, puesto que no se define la secuencia exacta de la proteína o del fragmento y tampoco el porcentaje de “similitud” al que se refiere;
- la Reivindicación 4 no es clara porque menciona que la cepa comprende una delección en un gen que codifica una proteína endógena esencial para el crecimiento, pero no define la proteína, lo cual incluye un sinnúmero de posibilidades que no fueron exploradas en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 11 y 22 no son claras porque se refieren a “*una modulación dentro de una región termosensora*” sin indicar en qué consiste dicha modulación;
- las Reivindicaciones 11, 12 y 22 a 25 no son claras, ya que se refieren a una proteína de unión al ADN del tipo AraC, sin definir las proteínas específicas que hacen parte de dicha caracterización funcional;
- la Reivindicación 15 no es clara porque no define la proteína efectora bacteriana ni la proteína endógena esencial para el crecimiento. El Despacho sugiere definir la proteína efectora bacteriana y la proteína esencial para el crecimiento, teniendo en cuenta lo sustentado en el Capítulo Descriptivo, donde se evidencia que la proteína efectora es yopE y la proteína esencial para el crecimiento es la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (asd);
- la Reivindicación 23 no es clara porque no define la proteína efectora bacteriana y la mención “*una modulación dentro de una región termosensora de ARN*” es ambigua e impide determinar con precisión el alcance de la reivindicación. El Despacho sugiere definir la proteína efectora bacteriana y la modulación en la región termosensora, teniendo en cuenta lo sustentado en el Capítulo Descriptivo, donde se evidencia que la proteína efectora es yopE y la modulación es una delección que elimina una estructura de horquilla de ARN corriente arriba del gen VirF.

Adicionalmente, el Despacho señala que la Reivindicación 29 hace referencia a un uso y a un método de tratamiento, lo cual constituye materia no patentable.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron completamente las Reivindicaciones 6 y 15 a 29, por lo que considero completamente superadas las objeciones frente a las mismas, en especial aquellas relacionadas con materia no patentable. Por otra parte, se limitó la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2 y las Reivindicaciones 3 y 8 de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 7, 12 y 13.

ii) Con respecto a las objeciones frente a la claridad de la Reivindicación 1, me permito reiterar que ésta fue limitada de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2, de manera tal que ahora se definen las posibles opciones de la proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I en la Reivindicación 1. Asimismo, se eliminó la frase “*que comprende una secuencia de nucleótidos*” y se limitó la señal de suministro a “*YopE o un fragmento N-terminal de la misma*”, lo cual encuentra debido soporte en el Capítulo Descriptivo.

Adicional a lo anterior, y con el objetivo de dar mayor claridad a la materia reclamada, me permito resaltar que la expresión “*similar a DisA*” fue reemplazada por “*tipo DisA*” tanto en la Reivindicación 1 como en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3). De esta manera, la persona medianamente versada en la materia puede comprender de manera inequívoca que una de las posibles proteínas heterólogas de la cepa bacteriana recombinante reclamada corresponde a una proteína tipo DisA, esto es, una proteína que tiene actividad diadenilato ciclasa, al igual que una proteína DisA, pero que no tiene una estructura idéntica a ésta. Vale la pena resaltar que esta terminología es ampliamente utilizada en el campo técnico, y de hecho no introduce ambigüedad a la materia reclamada, toda vez que dicho término abarca una cantidad limitada y definida de proteínas. Es más, en el Capítulo Descriptivo se describen secuencias que cumplen con esta característica (véase, por ejemplo, página 129 del Capítulo Descriptivo). En vista de lo anterior, considero superadas las objeciones frente a la claridad de la Reivindicación 1.

iii) En cuanto a la objeción frente al término “*fragmento*”, me permito señalar que éste fue caracterizado en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3), de manera tal que ahora se indica que dicho fragmento tiene una longitud entre 100 a 400 aminoácidos. Así, la persona medianamente versada en la materia puede comprender claramente que el fragmento de la proteína heteróloga referida en la Reivindicación 2 no

solamente se selecciona del grupo que consiste en RIG1, MDA5, MAVS/IPS-1, WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, y cGAS, sino que dicho fragmento corresponde a una fracción entre 100 y 400 aminoácidos de dichas proteínas.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, es importante recordar que el inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Es más, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. En este caso particular, el término “*fragmento*” no representa un sinnúmero de posibilidades, sino que abarca un número limitado de opciones que no le restan claridad a la materia reclamada, por el contrario, le permiten a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de protección pretendido, el cual se encuentra debidamente soportado en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.

iv) En lo referido a las nuevas Reivindicaciones 3 y 8 (antiguas Reivindicaciones 4 y 11, respectivamente), con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito señalar que éstas fueron limitadas de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 7, 12 y 13, respectivamente. Así, en la nueva Reivindicación 3 se indica que el gen que codifica una enzima endógena esencial para el crecimiento es un gen que codifica una enzima esencial para la producción de aminoácidos, en donde la enzima esencial para la producción de aminoácidos es la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (*asd*). Igualmente, en la nueva Reivindicación 8, se especifica que la modulación dentro de una región termosensora de ARN corriente arriba de un gen que codifica una proteína de unión al ADN del tipo AraC endógena comprende una delección que elimina una estructura de horquilla de ARN o partes de la misma corriente arriba del gen que codifica una proteína de unión al ADN del tipo AraC endógena, en donde la proteína de unión al ADN del tipo AraC es VirF. En este sentido, considero superadas las objeciones correspondientes.

v) Así las cosas, y en vista de las modificaciones y argumentos presentados anteriormente, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el

Artículo 30 de la Decisión 486, en tanto que una persona medianamente versada en la materia puede comprender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de unidad de invención *a posteriori*, dado que el concepto inventivo común a la materia reclamada, que corresponde a una cepa bacteriana gramnegativa con virulencia atenuada recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor, ya había sido divulgado en WO2015/177197 (D3).

Así las cosas, el Despacho indica que la materia reclamada no guarda un único concepto inventivo, y consecuentemente que la solicitud comprende 3 grupos inventivos diferentes, a saber:

- **Grupo inventivo 1** (Reivindicaciones 1 a 14): Una cepa bacteriana gramnegativa con virulencia atenuada recombinante que comprende una molécula de nucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor, y en donde la proteína heteróloga es una proteína implicada en la inducción o regulación de una respuesta de interferón (IFN).
- **Grupo inventivo 2** (Reivindicaciones 15 a 22 completamente, Reivindicaciones 24 a 28 parcialmente): Una cepa bacteriana gramnegativa con virulencia atenuada recombinante que comprende una molécula de nucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor, y en donde la cepa bacteriana gramnegativa con virulencia atenuada recombinante comprende

además una delección de un gen cromosómico que codifica una proteína endógena esencial para el crecimiento y un plásmido de virulencia endógeno que comprende una secuencia de nucleótidos que comprende un gen que codifica dicha proteína endógena esencial para el crecimiento unida operativamente a un promotor.

- **Grupo inventivo 3** (Reivindicación 23 completamente, Reivindicaciones 24 a 28 parcialmente): Una cepa bacteriana gramnegativa con virulencia atenuada recombinante que comprende una molécula de nucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana, en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor, y en donde la cepa bacteriana gramnegativa con virulencia atenuada recombinante comprende además una modulación dentro de una región termosensora de ARN corriente arriba de un gen que codifica una proteína de unión al ADN del tipo AraC endógena.

El Despacho recomienda limitar la solicitud a un sólo concepto inventivo y presentar las solicitudes divisionales que se consideren necesarias.

b- En respuesta a esta objeción, nuevamente me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminaron las reivindicaciones correspondientes a los grupos inventivos 2 y 3 señalados por el Despacho, esto es, las Reivindicaciones 15 a 28. En vista de lo anterior, considero completamente superada la objeción correspondiente, por lo que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está dirigido a un único concepto inventivo y cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

5. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente WO99/45098 (D1) y el artículo "Induction of CD8+ T cell responses by *Yersinia* vaccine carrier strains"¹ (D2).

En particular, el Despacho señala que las características esenciales de la Reivindicación 1 son anticipadas por D1, que divulga una cepa de *Yersinia* recombinante que comprende una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de

¹ Wiedig, C. A., *et al.* 2005. Induction of CD8+ T cell responses by *Yersinia* vaccine carrier strains. *Vaccine*, 23(42).

Yersinia y una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia de ADN, donde la primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de *Yersinia* está unida operativamente a un promotor de un gen de virulón y donde la proteína heteróloga es MAGE-1, cuya expresión desencadenó la producción de IFN-gamma. Asimismo, el Despacho señala que D1 divulga la cepa *Yersinia enterocolitica* MRS40, que comprende mutaciones en los genes *yopE*, *yopH*, *yopO*, *yopM* y *yopP*.

Asimismo, de acuerdo con el Despacho, D2 también anticipa la materia reclamada en la Reivindicación 1, ya que divulga una cepa de *Yersinia* recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína YopE y una secuencia de nucleótidos que codifica ovoalbúmina, donde la secuencia que codifica la ovoalbúmina se fusiona al extremo 3' de la secuencia que codifica YopE. El Despacho agrega que la expresión de ovoalbúmina desencadenó la producción de IFN- γ .

En vista de lo anterior, el Despacho concluye que la Reivindicación 1, así como las Reivindicaciones independientes 8 y 14, no son novedosas.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar una vez más las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En particular, la nueva Reivindicación 1 reclama una cepa bacteriana gramnegativa recombinante con virulencia atenuada que comprende una molécula de nucleótidos que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de suministro de una proteína efectora bacteriana, en donde la señal de suministro es YopE o un fragmento N-terminal de la misma; en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la señal de suministro de una proteína efectora bacteriana se une operativamente a un promotor, y en donde la proteína heteróloga es una proteína implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I, en donde la proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de IFN del tipo I se selecciona del grupo que consiste en la familia del receptor tipo a RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING.

ii) Por su parte, D1 está dirigida a una cepa recombinante de *Yersinia* y el uso de la misma para administrar proteínas a células eucariotas, así como composiciones

y métodos de tratamiento con dicha cepa. Específicamente, D1 divulga una cepa de *Yersinia enterocolitica* que permite la entrega de la proteína MAGE-1 a células tumorales, en donde dicha proteína está fusionada a una señal de suministro.

Ahora bien, aunque MAGE-1 fue capaz de inducir la producción de INF- γ de acuerdo con los ensayos reportados en D1, dicha proteína **no** corresponde a alguna de las categorías mencionadas en la nueva Reivindicación 1, esto es, proteínas de la familia del receptor tipo RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING. En otras palabras, D1 no anticipa la materia reclamada en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

De igual forma, si bien D2 hace referencia al uso del sistema de secreción tipo 3 de *Yersinia enterocolitica* para administrar una proteína recombinante a una célula objetivo, dicho documento no menciona que dicha proteína recombinante deba elegirse entre alguna de las categorías mencionadas en la Reivindicación 1. Por lo tanto, D2 tampoco anticipa la materia reclamada en dicha reivindicación.

iii) En vista de las diferencias señaladas anteriormente, me permito dirigir la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención, incluyendo todas sus características esenciales². Además, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención³. En el presente caso, la cepa recombinante reclamada en la Reivindicación 1 no se encuentra divulgada de manera explícita e inequívoca por D1 o D2, ya que ninguno de estos documentos divulga que la cepa recombinante deba tener una secuencia que codifique para una proteína heteróloga seleccionada de proteínas de la familia del receptor tipo RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la

² Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 9.4.

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING. Por lo anterior, considero que la presente invención es sin duda novedosa frente al arte previo citado.

6. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 4 a 7, 9 y 10 de la presente invención carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D3.

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 4, dado que divulga una cepa de *Yersinia* recombinante que comprende una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de *Yersinia* y una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia de ADN, donde la primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de una proteína efectora de *Yersinia* está unida operativamente a un promotor de un gen de virulón y donde la proteína heteróloga es MAGE-1, cuya expresión desencadenó la producción de IFN-gamma.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 4 y la cepa divulgada en D1 consiste en que la cepa reclamada comprende además una delección de un gen cromosómico que codifica una proteína endógena esencial para el crecimiento y un plásmido de virulencia endógeno que comprende un gen que codifica dicha proteína endógena esencial para el crecimiento unida operativamente a un promotor. No obstante, el Despacho sostiene que no se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que la proteína endógena esencial para el crecimiento no está definida y no es posible asociar los datos presentados en el Capítulo Descriptivo a la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es: *¿Cómo modificar la cepa de bacteria conocida en D1 con el fin de obtener una cepa de bacteria alternativa?*

Sin embargo, el incluir una delección de un gen esencial para el crecimiento ya está divulgado en D3, que divulga una cepa de bacteria gramnegativa que comprende un promotor, una primera secuencia de ADN que codifica una señal de suministro de bacteria T3SS, y una segunda secuencia de ADN que codifica una proteína heteróloga fusionada en marco al extremo 3' de la primera secuencia, donde la primera secuencia de ADN que codifica la señal de suministro T3SS está unida operativamente al promotor. El Despacho

agrega que la cepa de bacteria de D3 comprende además una delección en el gen de la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (*asd*), y que la cepa de bacteria es deficiente en la producción de al menos una proteína efectora T3SS.

El Despacho asegura que, teniendo en cuenta lo anterior, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una delección del gen de la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa como lo sugiere D3 en la cepa de bacteria de D1, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 4.

Por último, el Despacho indica que las Reivindicaciones dependientes 5 a 7, 9 y 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la cepa de la Reivindicación 4, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 4) es dependiente de la Reivindicación 1, es decir que incorpora todas las características esenciales de ésta y por lo tanto el nivel inventivo de la Reivindicación 3 depende directamente de la Reivindicación 1.

Ahora bien, al igual que D1, D3 no divulga una cepa bacteriana recombinante que posea una proteína heteróloga seleccionada de proteínas de la familia del receptor similar a RIG-1 (RLR), otras proteínas que contienen el dominio CARD implicadas en la señalización antiviral y la inducción de IFN del tipo I, y enzimas generadoras de dinucleótidos cíclicos tales como di-AMP cíclico, di-GMP cíclico y di-GAMP cíclico ciclasas seleccionadas del grupo que consiste en WspR, DncV, DisA y tipo DisA, CdaA, CdaS y cGAS, que conducen a la estimulación de STING. Es más, D3 ni siquiera indica que la cepa bacteriana allí divulgada deba contener una proteína heteróloga implicada en la inducción o regulación de una respuesta de interferón (IFN).

Asimismo, ninguno de los documentos citados por el Despacho contiene enseñanza alguna que hubiera guiado de manera obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a definir que el gen que codifica una enzima endógena esencial para el crecimiento es un gen que codifica una enzima esencial para la producción de aminoácidos, en donde la enzima esencial para la producción de aminoácidos es la aspartato-beta-semialdehído deshidrogenasa (*asd*), tal como ahora se reclama en la Reivindicación 3; ni mucho menos contienen alguna sugerencia que le hubiera permitido a dicha persona tener una expectativa

razonable de los efectos técnicos asociados a una cepa recombinante con dicha proteína heteróloga y que comprende además la delección en dicho gen.

Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre los resultados de los ensayos biológicos detallados en el del Capítulo Descriptivo, los cuales demuestran que el sistema diseñado no sólo permite la expresión suficiente de proteínas heterólogas correctamente plegadas asociadas a la inducción de una respuesta IFN tipo I en células tumorales (véanse, por ejemplo, páginas 126 y 129 del Capítulo Descriptivo), sino que también permite administrar de manera efectiva dichas proteínas heterólogas en células tumorales, células inmunes y otro tipo de células encontradas en el microentorno tumoral, de manera tal que se induzca la producción de IFN- β (véanse páginas 131 a 137 del Capítulo Descriptivo).

ii) Así las cosas, y a la luz de las diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, me permito llamar la atención sobre el MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, la cepa recombinante) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. De manera similar, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁵ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, no hay enseñanzas en D1 o D3 que guíen de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a obtener una cepa recombinante con todas las características técnicas estructurales de la Reivindicación 3, ni mucho menos contienen alguna sugerencia que le hubiera permitido a dicha persona tener una expectativa razonable de los efectos técnicos asociados a dicha cepa recombinante. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la presente invención sea reconocido.

⁴Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

⁵Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

7. En vista de todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por tasa de modificación.