

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0007828

Asunto: Solicitud de patente para: EVENTO TRANSGÉNICO Y MÉTODOS PARA IDENTIFICAR DICHO EVENTO EN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Solicitante: BASF AGRICULTURAL SOLUTIONS SEED US LLC

Fecha de solicitud: 22 de julio de 2019

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **10261**, notificado el 06 de julio de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **25** Reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 2-5, 8-31, 36-38, 41, 43-45, 55, 61-65, 67-68;
- Se modifica la Reivindicación 1 para eliminar la expresión “*esencialmente similar*”.
Adicionalmente, se modifican las secuencias allí descritas de manera que estas ahora corresponden a una cualquiera de las SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5, 24 o 25; o SEQ ID NO. 1, 2, 3 o 4; o SEQ ID. NO. 1 o 3 y 2 o 4; y se hace obligatoria la inclusión de las secuencias SEQ ID NO. 7 y 9, o SEQ ID NO. 11 de la posición de nucleótido 188 a 7101;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- Se modifica la antigua Reivindicación 32 (nueva Reivindicación 4) para eliminar la frase *“o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la misma”*;
- Se modifica la antigua Reivindicación 33 (nueva Reivindicación 5) para eliminar la frase *“o una proteína al menos 99 % idéntica a la misma y la proteína de la SEQ ID NO. 10 o una proteína al menos 99 % idéntica a la misma”*;
- Se modifican las antiguas Reivindicaciones 34, 35, 40, 42, 51, 57, 59, 60, 66 (nuevas Reivindicaciones 6, 7, 9, 10, 16, 21, 23, 24, 25) para eliminar la expresión *“EE-GM5”*, la cual se reemplaza por la expresión *“evento de élite”* cuando corresponda;
- Se modifica la antigua Reivindicación 34 (nueva Reivindicación 6) para especificar que el evento de élite se detecta a través de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), y se incluyen las secuencias específicas del par de cebadores;
- Se modifica la antigua Reivindicación 35 (nueva Reivindicación 7) para eliminar la expresión *“adecuado para su uso”*, e incluir las secuencias específicas del par de cebadores;
- Se modifica la antigua Reivindicación 42 (nueva Reivindicación 10) para especificar la secuencia de nucleótidos que comprende la sonda allí reclamada;
- Se modifica la antigua Reivindicación 51 (nueva Reivindicación 16) para eliminar la referencia de uso;
- Se modifica la antigua Reivindicación 60 (nueva Reivindicación 24) para incluir la secuencia de nucleótidos específicos que definen los cebadores allí referenciados y su función; y
- Se ajusta la numeración de las Reivindicaciones, junto con sus relaciones de dependencia, de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador objetó la patentabilidad de las antiguas Reivindicaciones 8 a 16, 17 a 19, 20 a 22, 27, 31, 63, 64, 67 y 68, en base a las consideraciones del Artículo 20 Decisión 486 literal (c). Además, objetó la patentabilidad de las antiguas Reivindicaciones 28 a 30 referidas a un *“uso”*, y de las antiguas Reivindicaciones 23 a 26 referidas a un *“método de aplicación”* en tanto considera que el objeto reclamado sería en realidad el del *“uso de un producto”*. En este caso, fundamentó sus objeciones en las consideraciones del Artículo 20 Decisión 486 literal (c).

Me permito hacer un respetuoso llamado a la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto en el cual las reivindicaciones 8 a 16, 17 a 31, 63, 64, 67 y 68 han sido enmendadas o eliminadas, según corresponda, para subsanar cada una de las objeciones de patentabilidad recibidas. Por tanto, considero superada las objeciones sobre este respecto.

III. EN CUANTO AL TÍTULO

Respondiendo a la objeción respecto a la falta de relación del título con el objeto de la solicitud, se modifica este de acuerdo con la sugerencia del Examinador de manera que ahora lee:

**“EVENTO TRANSGÉNICO Y MÉTODOS PARA IDENTIFICAR DICHO EVENTO EN MUESTRAS
BIOLÓGICAS”**

Así, el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se ve superada.

IV. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

El Examinador realizó numerosas objeciones vinculadas con los requisitos de claridad y sustento en la descripción del pliego reivindicatorio actual, que fundamentó en el Artículo 30 de la Decisión 486. En consecuencia, presento ahora un nuevo pliego reivindicatorio en

el cual las reivindicaciones objetadas han sido debidamente enmendadas y/o limitadas, con el objeto de subsanar cada una de las objeciones recibidas.

Adicionalmente, me permito respetuosamente señalar que las reivindicaciones de método incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio, por ejemplo, las Reivindicaciones 6 y 12, se encuentran definidas con claridad. Los métodos en ellas reivindicados se sustentan en detalle en las páginas 54 - 59 del Capítulo Descriptivo, donde se provee una detallada explicación de cómo pueden implementarse. Además, cabe señalar que dichos métodos son bien conocidos en la técnica, y que todo experto medio en la materia sabría cómo implementarlos.

No obstante lo anterior, dejo constancia de la disposición del Solicitante para presentar toda aquella enmienda y/o argumento adicional en caso de que el Examinador lo considerase necesario, para poder resolver en forma favorable al presente trámite.

V. ARTE PREVIO

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad: 22 de diciembre de 2016.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2008/0168583	<i>"Nucleic acid molecules and other molecules associated with plants"</i>	10 de julio de 2008
D2	WO2015/135881	<i>"Hppd variants and methods of use"</i>	17 de septiembre de 2015
D3	Huilin Yu et al., Pest. Manag. Science	<i>"Expression of Cry1Ac in transgenic Bt soybean lines and their efficiency in controlling lepidopteran pests"</i>	Diciembre de 2013

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

De acuerdo con el análisis del Examinador, las antiguas Reivindicaciones 1, 3 y 7 no son nuevas frente al documento D1 porque las características esenciales de la molécula de ácido nucleico de la Reivindicación 1 fueron divulgadas previamente en dicho documento D1, como se evidencia en el alineamiento #1.

Al respecto, quisiera resaltar que la nueva Reivindicación 1 ha sido modificada de manera que la molécula de ácido nucleico reclamada se define indicando que comprende también *“la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 7 y 9, o su complemento; o que también comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 11 desde la posición de nucleótido 188 hasta la posición de nucleótido 7101”*.

En otras palabras, la molécula reclamada se define indicando que comprende una combinación de dos secuencias: es decir, que comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de (i) SEQ ID NO. 1, 2, 3, 4, 5, 24 o 25 o el complemento de dichas secuencias; y (ii) la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 7 y 9, o su complemento, o la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO. 11 desde la posición de nucleótido 188 hasta la posición de nucleótido 7101.

Esta molécula de ácido nucleico no se divulga en el documento D1 y, por lo tanto, reviste de novedad frente al arte previo citado.

VII. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las antiguas Reivindicaciones 2, 4 a 6, 32, 33, 34 a 50, 51 a 55, 56 a 62, 65 y 66 no son inventivas frente a los documentos D2 y D3. En particular, sostiene que habría sido obvio para un experto en el arte combinar las secuencias que confieren resistencia al herbicida inhibidor HPPD divulgado en D2 con las proteínas con actividad insecticida divulgadas en D3. Según el Examinador, el problema técnico que subyace a la presente invención consiste en cómo modificar la secuencia de nucleótidos conocida en D2 con el fin de obtener una secuencia alternativa.

Respetuosamente difiero de esta interpretación, y a continuación, expongo como los documentos del arte previo citados no llevarían a una persona medianamente versada en la materia a la invención reclamada.

La presente invención provee una planta de soja transgénica que tiene integrado en su genoma un gen que confiere resistencia a un herbicida y un gen que confiere resistencia a lepidópteros. Esto es posible gracias a un constructo específico que, a diferencia de D2,

porta además el gen insecticida, y en donde al menos otra característica distintiva es la ubicación del constructo transformado en el genoma de soja. Por lo tanto, la invención claramente va más allá de agregar un gen insecticida de D3 al gen de resistencia de D2.

Es decir, para evaluar el problema a resolver por la presente invención, se deben determinar todas las características distintivas entre el arte previo más cercano y la invención, y se deben evaluar los efectos técnicos que se pueden derivar de las características distintivas.

En efecto, el Solicitante describe una gran cantidad de efectos técnicos que se pueden derivar de estas características distintivas. Sin embargo, cabe destacar que estos efectos parecen haber sido ignorados en su mayoría en la evaluación del Examinador.

En primer lugar, la presente solicitud muestra que las plantas de soja que portan el constructo EE-GM4 en la posición reivindicada en su genoma no solo exhiben resistencia a herbicidas inhibidores de HPPD, sino resistencia a varias especies de nematodos (no lepidópteros), lo cual incluye, por ejemplo, el nematodo del quiste de la soja y el nematodo de las lesiones radicales (*Pratylenchus brachyurus*), para lo cual hasta la fecha no se identificaron plantas de soja resistentes (ver la página 3, líneas 3 a 13, página 89, último párrafo., y las Figuras 9 y 10 del Capítulo Descriptivo).

Además, las plantas que portan EE-GM4 fueron protegidas contra el síndrome de la muerte súbita (SDS), que es una enfermedad fúngica (ver la página 4, segundo párrafo), y mostraron puntuaciones reducidas de clorosis por deficiencia de hierro (IDC) (ver la página 89, segundo párrafo). Además, las plantas exhiben rendimiento agronómico óptimo (ver, por ejemplo, la página 7, líneas 26-29).

Por lo tanto, **el problema técnico resuelto por la invención** es el de proveer una planta transgénica de soja que exhibe resistencia a múltiples patógenos de soja que habitan en el suelo y/o enfermedades que incluyen varias especies de nematodos, IDC y SDS, mientras exhiben rendimiento agronómico óptimo y son resistentes a herbicidas inhibidores de HPPD.

Este problema se resuelve con las plantas que portan las moléculas de ácido nucleico de acuerdo con la invención en el sitio de integración reivindicado en su genoma como muestran los ejemplos, en particular en las páginas 83-91 y las Figuras 5-10.

Resulta claro a partir de los ejemplos que el rendimiento agronómico de las plantas de acuerdo con la invención es al menos comparable con las plantas no transgénicas correspondientes (ver la página 83, párrafos 1-3). Esto indica que la presencia del constructo transgénico en el genoma no tiene efectos adversos sobre, por ejemplo, el desarrollo, crecimiento, fertilidad o rendimiento de la planta. Con tratamiento herbicida (ver la Figura 5) o presión de nematodos (ver las Figuras 6-10), el rendimiento agronómico de las plantas de acuerdo con la invención es superior a plantas no transformadas de la línea parental. De hecho, las plantas exhiben excelente tolerancia a herbicidas y pueden soportar 4 veces la dosis normal en aplicaciones previas al surgimiento y 2 veces la dosis normal cuando el herbicida se aplica luego del surgimiento (ver la página 84, líneas 31-35 y la Figura 5).

Además, la resistencia a la infestación por nematodos es notable. Los ensayos de SCN estándares que midieron el índice de hembras en el invernadero mostraron una reducción significativa de quistes de SCN en raíces de plantas que contenían EE-GM4 en comparación con plantas de soja de tipo silvestre Thorne. Incluso cuando se ingresaron en líneas de soja con diferente resistencia a SCN nativa, consistentemente se observó una cantidad reducida de quistes de SCN en las raíces en comparación con raíces solo con resistencia nativa (ver la página 85 y 86, “1.2.1.5 Resistencia a nematodos”, y Figura 7). La pérdida de rendimiento en campos infestados con nematodos es reducida en las plantas de acuerdo con la invención en comparación con las respectivas plantas no transgénicas por un aumento promedio de rendimiento de hasta 29 % (ver la página 86, líneas 28-32). El control observado de *Pratylenchus* fue muy alto, 85 % y 89 % (ver la página 89, último párrafo, a página 91, primer párrafo, y las Figuras 9 y 10).

Cabe destacar que, en particular, proporcionar una planta de soja que exhibe un nivel agronómico adecuado de resistencia a nematodos de *Pratylenchus* trae una necesidad de larga data, ya que la reproducción para la resistencia a este tipo de especies de nematodos parece ser particularmente difícil (ver la página 3, segundo párrafo).

Además, las plantas de acuerdo con la invención exhiben una reducción de SDS e IDC. Las calificaciones del índice de enfermedad de SDS (DX) en plantas homocigotas para EE-GM4 eran 43 % o 33 % menos en pruebas de campo que en el segregante nulo sensible (ver la página 89, primer párrafo). Las puntuaciones de IDC fueron significativamente más bajas para plantas que contenían EEGM4 en comparación con sus segregantes nulos en una prueba de campo (ver la página 89, segundo párrafo).

A partir de D2 o D3, una persona del oficio de nivel medio que busca proporcionar plantas transgénicas de soja agronómicamente aceptables con resistencia mejorada a patógenos que habitan en el suelo y enfermedades y resistencia a herbicidas inhibidores de HHPD no encontraría ninguna pista que lo guíe hacia la generación de una soja transgénica con el constructo reivindicado. De hecho, D3 divulga una necesidad de plantas transgénicas de soja resistentes a insectos que contienen varios genes Bt (ver D3, página 1333, columna derecha, primer párrafo) pero no hay indicios para disponer un gen con resistencia a herbicidas y un gen Cry nematocida. Además, D3 carece de pistas hacia el uso de un gen Cry para mejorar la resistencia a patógenos que habitan en el suelo y enfermedades que incluyen SDS e IDC en soja. Por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia en vista de D2 y/o D3.

La opinión del Examinador acerca de que *“no se evidencia un efecto asociado”* a las diferencias entre D2 y lo reivindicado en la presente solicitud no es válida al menos por las razones que se especifican a continuación:

Por un lado, los efectos sobre IDC y SDS discutidos más arriba son de hecho sorprendentes, y, además, la resistencia lograda hacia la *Pratylenchus* satisface una necesidad de larga data.

Por otro lado, en el estado de la técnica se sabe que obtener un evento de transformación elite comercial en plantas de soja con un rendimiento agronómico aceptable no es para nada sencillo (ver la página 5, último párrafo del Capítulo Descriptivo). Un evento elite normalmente se entiende como un evento en el que la ubicación genómica del transgén no posee efectos adversos sobre la planta y que da como resultado la expresión estable y adecuada de los transgenes. En particular, un evento elite es un evento que se selecciona de un grupo de eventos, que se obtienen mediante la transformación con el mismo ADN

transformador, en función de una eficacia de los rasgos óptima y expresión superior, la estabilidad de los transgenes y su compatibilidad con las características agronómicas óptimas de la planta que los contiene (ver la página 54, tercer párrafo del Capítulo Descriptivo). Por lo tanto, no es necesaria una comparación directa con plantas que portan el ADN transformado en un sitio no elite diferente.

Cabe destacar que tales eventos no elite pueden incluir incluso plantas que exhiben un fenotipo enano o que son cloróticos como genes involucrados en el desarrollo/crecimiento de la planta o el aparato fotosintético pueden verse afectados de modo adverso por la presencia del constructo de T-ADN en el sitio de integración incorrecto en el genoma. La comparación de un enano o una planta no elite fotosintética con las plantas elite reivindicadas no sería una base adecuada para evaluar el rendimiento de las plantas.

Adicionalmente, el solicitante presenta el artículo de reseña Singer et al. como Anexo a la presente respuesta. Tal y como documentaron Singer et al., se sabe que la expresión transgénica varía significativamente entre líneas transgénicas independientes dado que la integración del transgén en el genoma ocurre aleatoriamente (ver el Resumen de Singer et al. y la parte resaltada en la página 19). Por ende, los efectos posicionales en función de la estructura de cromatina pueden tener una influencia sobre la expresión transgénica (ver la parte resaltada en las páginas 14 y 19). Además, la posición genómica puede dar como resultado la interferencia no deseada de mejorador-promotor y llevar a error en la expresión transgénica (ver la parte resaltada en la página 15). La persona del oficio de nivel medio sabe entonces que un evento elite se refiere a un transformante que exhibe expresión transgénica estable en un nivel deseado y que no exhibe efectos adversos sobre características de la planta, tales como crecimiento, fotosíntesis, desarrollo y rasgos agronómicos.

Sobre la base de estas consideraciones, nos permitimos concluir que la presente invención tal como se reivindica en el nuevo pliego reivindicatorio, no es obvia en vista del documento D2 tomado independientemente o en combinación con el documento D3.

VIII. PETICIÓN

Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **25** reivindicaciones;
2. Anexo A – Artículo de reseña Singer et al.;
3. Pago en línea por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-25238-0841-0002-6
LAC\LAC\ID-308663\WPC25238
No. M-2021-308663\LAC