

DOCTORA:

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

DIRECTORA NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2019/0014469.
SOLICITUD PATENTE: MÉTODO PARA AUMENTAR LA VIDA ÚTIL
DEL BANANO QUE COMPRENDE EDITAR
UN GEN INVOLUCRADO EN LA RUTA
DE BIOSÍNTESIS DE ETILENO.
SOLICITANTE: TROPIC BIOSCIENCES UK LIMITED.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 12378** NOTIFICADO EL 5
DE AGOSTO DE 2022.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de la
sociedad **TROPIC BIOSCIENCES UK LIMITED.**, por el presente escrito y estando
dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado,
de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 12378, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos de la examinadora.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio.

1. De la solicitud de patente.

Excepción de la patentabilidad

Manifiesta la examinadora que el objeto de las reivindicaciones 10 y 11 no es patentable, toda vez que, las etapas técnicas a) y b) del método para producir banano, están relacionadas con la obtención de plantas por medio de un proceso esencialmente biológico que involucran la producción, reproducción y propagación de plantas y, en consecuencia, no requieren de ningún tipo de intervención humana.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 10 y 11 del capítulo reivindicatorio y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

Reivindicaciones

- La examinadora objeta la reivindicación 1 porque, esta reivindicación no es clara porque no define el método para aumentar la vida útil del banano, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir mencionando que la secuencia de ácido nucleico objetivo de edición y que codifica un componente en una ruta de biosíntesis de etileno del banano, es la enzima aminociclopropano-1-carboxilato sintasa (ACS) o la enzima ACC oxidasa (ACO), especificando la estructura de dichos genes y mencionando que el agente de edición de ADN es el sistema CRISPR Cas9 que comprende un ARN guía que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 47-54.

El solicitante ha modificado la reivindicación 1 para que ahora se especifique que *"dicho agente de edición de ADN es de un sistema de edición de ADN que corresponde a CRISPR-Cas"*, y que *"dicha mutación de pérdida de función se selecciona del grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución"*, junto con el requisito existente

de que el componente de biosíntesis de etileno objetivo se seleccione de genes específicos definidos por los SEQ ID NO específicos para mejor referencia los SEQ ID NO definidos son Ma09_g19150 (SEQ ID NO: 13), Ma04_g35640 (SEQ ID NO: 9), Ma04_g31490 (SEQ ID NO: 8), Ma01_g11540 (SEQ ID NO: 20) y Ma07_g19730 (SEQ ID NO: 27).

- La examinadora objeta la reivindicación 1 porque, en criterio de la examinadora, esta reivindicación no tiene sustento en la descripción porque pretende reclamar un método para aumentar la vida útil del banano, de manera general. Sin embargo, la descripción no evidencia que dichos procesos se puedan realizar sin definir la estructura del ARN guía comprendido por el agente de edición de ADN.

El solicitante quisiera aclarar que la solicitud, tal como se presentó proporciona múltiples ejemplos de ARN guía (SEQ ID NO: 47 a 50 para dianas ACS, y SEQ ID NO: 51 a 54 para dianas ACO). Por lo tanto, queda claro que las secuencias de ARN guía toleran un grado de diferenciación mientras conservan su función. En consecuencia, la reivindicación 1 enmendada limitada por referencia al sistema CRISPR-Cas es una generalización razonable de la invención clara y que presenta sustento en el capítulo descriptivo, por tanto, el solicitante considera que no resulta necesario citar ARN guía específicos.

- La examinadora objeta la reivindicación 2 porque, esta reivindicación no es clara porque la referencia a la cosecha de la fruta se relaciona con un procedimiento esencialmente biológico, que además no es una característica técnica esencial del método reclamado.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 2 y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

- La examinadora objeta la reivindicación 9 porque, esta reivindicación, no es clara porque se refieren a *“una pluralidad de secuencias de ácido nucleico”* lo que no define de manera precisa las secuencias empleadas. Adicionalmente, menciona la examinadora que esta reivindicación no tiene sustento en la descripción porque de las SEQ ID NO: 47 a 54, solo se evidencia algunas combinaciones de secuencias de sgARN para el gen ACO y otras para el gen ACS, como lo relacionan las figuras: 13 a 20.

El solicitante quisiera manifestar que las, las SEQ ID NO: 47 a 54 mencionadas en la reivindicación objetadas son ejemplos de ARN guía para objetivos ACS, y las SEQ ID NO: 51 a 54 son ejemplos de ARN guía para objetivos ACO. Como se muestra en el Ejemplo 2 de la Solicitud tal como se presentó, todas las combinaciones de ARN guía utilizadas tuvieron éxito en la inducción de eventos de edición del genoma en los genes ACS y ACO que fueron seleccionados (por favor ver las Figuras 13C, 14C, 15C, 16C, 17C de la Solicitud tal como se presentó). La nueva reivindicación 6 (antigua reivindicación 9) refleja que se puede usar una combinación de más de un ARN guía en la invención tal y como se reivindica. De acuerdo con lo anterior para el solicitante la nueva reivindicación 6 es clara.

2. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2010/293671	"Composition and method for prolonging the shelf life of banana by using interfering RNA"	18 de noviembre de 2010
D2	WO2016/205613	"CRISPR enzyme mutations reducing off-target effects"	22 de diciembre de 2016

3. Examen de patentabilidad

Nivel inventivo:

La examinadora inicia el examen de nivel inventivo realizando una comparación entre la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2019/0014471) con D1 y D2.

Luego de esta comparación, la examinadora manifiesta que D2 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, cita la examinadora el resumen y los párrafos [00140] y [001191] de D2.

La examinadora manifiesta que, la diferencia técnica entre la invención definida en la reivindicación 1 de la presente invención, con las características técnicas reveladas en D2, radica que la presente invención revela que la secuencia del gen a editar, la cual se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 13, 9, 8, 20 y 27, en donde para SEQ ID NOs: 13, 9 y 8 el agente de edición está dirigido entre exón 1 y exón 3 de la secuencia de ácido nucleico, y para la SEQ ID NO: 20 y 27 el agente de edición está dirigido entre exón 1 y exón 4 de la secuencia de ácido nucleico.

Manifiesta la examinadora que *"No hay efecto técnico asociado a la diferencia, porque el método reivindicado no define el agente de edición de ADN y el ARN guía por su SEQ ID NO, lo que no permite definir el alcance de la invención y, en consecuencia, la obtención mediante el método de una célula vegetal donde se ha editado el gen ACS o ACC. Por lo anterior, no es posible asociar pruebas técnicas de la descripción a la amplitud de materia reclamada"* (tomado del oficio No. 12378).

El examinador plantea entonces que, el problema técnico se reduce al siguiente *"¿Cómo modificar el método de edición génica conocido en D2 con el fin de obtener un método de edición génica alternativo?"* (Tomado del oficio N.º 12378).

Manifiesta la examinadora que, el incluir una secuencia específica de un componente de la ruta de biosíntesis del etileno, ya está divulgado en el documento D1. Cita la examinadora la SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 27 el alineamiento 1, los párrafos [0002], [0007] y [0093] y ejemplos 1,2 y 4 de D1.

Manifiesta el examinador que, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una secuencia de ADN específica para el gen ACO como en el método de D1 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Menciona la examinadora que D2 menciona que, el método de edición del genoma de plantas incluye plantas del género Musa.

Finaliza la examinadora manifestando que las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el análisis realizado por la examinadora.

La examinadora objetó que las reivindicaciones eran obvias a la luz de las enseñanzas de D2 cuando se combinaban con las enseñanzas de D1. En este sentido, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 incluyendo por un lado que *"dicho agente de edición de ADN es de un sistema de edición de ADN que corresponde a CRISPR-Cas"*, y por otro lado que *"dicha mutación de pérdida de función se selecciona del grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución"*. Las reivindicaciones restantes dependen de la nueva reivindicación 1 y, por lo tanto, comprenden están limitaciones por depender de dicha reivindicación 1 modificada.

Como se explica en el Ejemplo 2 de del capítulo descriptivo tal y como se modificó 18 de febrero de 2022, todas las combinaciones de ARN guía utilizadas tuvieron éxito en la inducción de eventos de edición del genoma en los genes ACS y ACO que fueron seleccionados (por favor ver las Figuras 13C, 14C, 15C, 16C, 17C del capítulo descriptivo tal y como se modificó 18 de febrero de 2022), la clonación y la secuenciación confirmaron los resultados de T7E1 para algunos de los genes, y se encontró que algunos de los sgRNA utilizados de hecho inducían indels (véanse las Figuras 13D, 15D, 18, 19, 20A, 20B del capítulo descriptivo tal y como se modificó 18 de febrero de 2022). Al requerir que la edición de genes sea mediante CRISPR-Cas y al especificar el tipo de mutación introducida en genes ACO y ACS endógenos particulares, las reivindicaciones modificadas ahora se dirigen a realizaciones específicas reducidas a la práctica tal y como se revela en el capítulo descriptivo.

D2 (WO2016/205613) citado por la examinadora no contempla ningún protocolo experimental relevante para el banano, y en el contexto de la maduración de la fruta solo contempla la incorporación de *"una copia antisentido ("imagen especular") o truncada del gen de la sintasa se inserta en el genoma de la planta (an antisense ("mirror-image") or truncated copy of the synthase gene is inserted into the plant's genome)"* (ver párrafo [001191] de D2). En consecuencia, en el contexto de la maduración de la fruta, la enseñanza de D2 no permitiría obtener o lograr *"donde dicha mutación de pérdida de función se selecciona del grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución"* por CRISPR-Cas, como ahora lo reivindica la nueva reivindicación 1. Al referirse a un enfoque antisentido ("imagen especular"), D2 se aleja directamente de la presente invención tal y como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio, adicionalmente D2 no sugiere afectar la maduración de la fruta de otra manera. La propuesta de insertar copias de secuencias de genes antisentido no motiva de forma explícita a que una persona versada en la materia desarrolle la invención tal como se reivindica en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Además, el enfoque de edición de genes CRISPR-Cas de la presente invención tal y como se reivindica tiene ventajas específicas en comparación con el método antisentido de D2. Por ejemplo, al editar un gen endógeno para introducir una mutación con pérdida de función (seleccionada del grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución), el impacto de la edición del gen puede ser más específico y controlado. Las diferencias con la actividad de la proteína de tipo salvaje solo deberían ser evidentes en los tejidos (como la fruta) y en los momentos en que el gen objetivo se expresaría de forma natural. Por el contrario, la inserción de una copia del gen antisentido en el genoma de una planta, como en D2, podría conducir a la expresión ubicua e incontrolada de esta secuencia.

En cuanto a D1 (US2010/293671) citado por la examinadora, el solicitante quisiera resaltar que dicho documento se refiere exclusivamente a la tecnología de interferencia de ARN (ver por ejemplo, las reivindicaciones de D1) y no hace referencia a la edición de ADN por CRISPR-Cas, contrariamente a los requisitos del nuevo capítulo reivindicatorio modificado. Como se establece explícitamente en el resumen de D1, la interferencia de ARN da como resultado una pérdida limitada (knockdown) (es decir, una pérdida parcial) de la expresión génica, que es diferente de las reivindicaciones modificadas, que en cambio requieren una pérdida de función (es decir, pérdida total (knockout)). Por lo tanto, D1 es incompatible con las reivindicaciones modificadas, ya que no proporciona una tecnología que podría lograr una mutación por pérdida de función en un gen en la ruta de biosíntesis del etileno en el banano, y mucho menos en las secuencias específicas a las que ahora se refieren el capítulo reivindicatorio modificado. De acuerdo con esto D1 no es un punto de partida prometedor

Según el estado de la técnica citado (D1 y D2), no habría una expectativa razonable de que la tecnología de edición de genes CRISPR-Cas existente pudiera transferirse con éxito al sistema del banano. Por lo tanto, el estado de la técnica citado por la examinadora no permite, y mucho menos facilita, la edición del gen CRISPR-Cas en el banano para producir una eliminación, una inserción,

una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución, que resulte en una pérdida de función de cualquiera de los genes ACO y ACS específicos enumerados a lo largo del nuevo capítulo reivindicatorio.

Así, se solicita al examinador que, con base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas al nivel inventivo de la presente invención.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.caro@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. Un método para aumentar la vida útil del banano, el método comprendiendo:
 - (a) someter una célula de planta de banano a un agente de edición de ADN dirigido a una secuencia de ácido nucleico que codifica un componente en una ruta de biosíntesis de etileno del banano para resultar en una mutación de pérdida de función en dicha secuencia de ácido nucleico; y
 - (b) regenerar una planta a partir de la mencionada célula vegetal;
donde dicho agente de edición de ADN es de un sistema de edición de ADN que corresponde a CRISPR-Cas;
donde dicho componente se selecciona del grupo que consiste en: Ma09_g19150 (SEQ ID NO: 13), Ma04_g35640 (SEQ ID NO: 9), Ma04_g31490 (SEQ ID NO: 8), Ma01_g11540 (SEQ ID NO: 20) y Ma07_g19730 (SEQ ID NO: 27); y
donde dicha mutación de pérdida de función se selecciona del grupo que consiste en una eliminación, una inserción, una inserción/eliminación (Indel) y una sustitución.
2. El método de la reivindicación 1, en donde para Ma09_g19150 (SEQ ID NO: 13), Ma04_g35640 (SEQ ID NO: 9), y/o Ma04_g31490 (SEQ ID NO: 8) el agente de edición de ADN está dirigido entre exón 1 y exón 3 de la secuencia de ácido nucleico, y para Ma01_g11540 (SEQ ID NO: 20) y/o Ma07_g19730 (SEQ ID NO: 27) el agente de edición de ADN está dirigido entre exón 1 y exón 4 de la secuencia de ácido nucleico.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en donde la planta carece de un transgen que codifique el agente de edición de ADN.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha mutación está en forma homocigótica.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho agente de edición de ADN comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo consistiendo de SEQ ID NOs: 47-54.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho agente de edición de ADN comprende una pluralidad de secuencias de ácido nucleico que se seleccionan del grupo consistente en los SEQ ID NOs: 47-54.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0018404

Recibo: 22-130566

Fecha: 19/12/2022

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC: 40.017.374

Pago PSE No: 768932

CUS: 1820606192

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2019/0014469

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000