



Bogotá, D.C., 30 de julio de 2024

Señora
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Respuesta a Oficio de Fondo No. 7711, notificado el 02 de mayo de 2024
Expediente: NC2022/0000135
Patente: IDENTIFICACIÓN DE GENES DE RESISTENCIA A PARTIR DE
PARIENTES SILVESTRES DEL PLÁTANO Y SUS USOS EN EL
CONTROL DEL MAL DE PANAMÁ
Solicitante: EG CROP SCIENCE, INC.

ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi condición de apoderada de **EG CROP SCIENCE, INC.**, me permito dar respuesta al Oficio No. 7711, notificado el 02 de mayo de 2024, por lo que pido a su Despacho tener en cuenta lo siguiente:

1. Modificación en el Título:

Ruego a su Despacho tener en cuenta que, siguiendo la sugerencia del Examinador, el título se debe modificar y se debe leer tal como sigue a continuación:

“CONSTRUCTO QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO DE UN GEN FUSR1 QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA DE RESISTENCIA CONTRA FUSARIUM OXYSPOURUM RAZA 4 PARA SU EXPRESIÓN EN PLANTAS DE BANANO”.

2. Modificación en la Descripción:

Siguiendo la sugerencia del Examinador y con el fin de superar las objeciones con respecto a la Descripción, comedidamente manifiesto que la expresión “*planta de plátano*” se ha sustituido por “*planta de banano*”.

Sin embargo, la palabra “plátano” se emplea también para nombrar a la fruta de la planta del banano, por lo que, en aquellas ocasiones en las que se cita la palabra “plátano” de forma individual (sin hacer alusión a la planta) no se ha modificado, ya que lo consideramos más correcto.

En la página 126, línea 7, la palabra “tamian” se ha corregido por “tamizan”.

3. Modificaciones en las Reivindicaciones:

Ruego a su Despacho tener en cuenta que las reivindicaciones han sido modificadas mediante el expediente **NC2024/0010415** para corregir y superar las objeciones del Examinador, sin incurrir en ampliación de materia. En adjunto encontrará la versión en limpio y con control de cambios de las reivindicaciones modificadas.

Cabe destacar lo siguiente con respecto a las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones:

La nueva reivindicación 1 define:

1. Un constructo de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que confiere resistencia a Fusarium oxysporum raza 4 cuando se expresa en una planta de banano, en donde dicha secuencia de ácido nucleico se selecciona del grupo que consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 97 % de identidad de secuencia con una secuencia seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 11, donde las posiciones de nucleótidos 148, 323, 344 y 347 de la secuencia de ácido nucleico son G, A, C y T, respectivamente, y en donde la secuencia de ácido nucleico está unida operativamente a un promotor capaz de dirigir la expresión de la secuencia de ácido nucleico.

Las modificaciones están basadas en la descripción originalmente presentada (en inglés) y por tanto en ningún caso suponen adición de materia, tal y como tratamos de demostrar en la siguiente tabla (haciendo referencia a la solicitud PCT originalmente presentada, PCT/US2020/036828):

Reivindicaciones	Elemento reivindicado	Solicitud PCT
1	“donde las posiciones de nucleótidos 148, 323, 344 y 347 de la secuencia de ácido nucleico son G, A, C y T, respectivamente”	[0011], [0021], [0452], Figura 1, realizaciones 2-6 y 67, Reivindicaciones 2-6 y 67
7 y 9	“que codifica un péptido que confiere resistencia a Fusarium oxysporum race 4”	[0021], [0093], [0206], [0211], [0215]- [0216], [0271]-[0272], [0279], Reivindicación 64
1, 4, 6, 7, 9, etc	“banano”	Título, [0010], [0019], [0020], [0040], [0174], [0204]- [0206], [0241], [0253], [0271]- [0273], [0275]-[0277], [0279]- [0285], [03230, Ejemplos 3- 8, Realizaciones 54-57 y 60; Reivindicaciones 54-57 y 60
1 y 13	“97%”	[0046], [0134], [0152], [239], [0240], [0244], [0250], y [0251]
15 y 17	“98%”	[0046], [0134], [0152], [239], [0240], [0244], [0250], y [0251]
16 y 18	“99%”	[0046], [0134], [0152], [239], [0240], [0244], [0250], y [0251]
4	“Cavendish”	[0204]- [0206], [0216], [0273], [0473], ejemplos 3-6
12	Nueva reivindicación de método	[0019], [0116], [0139], [146], Ejemplo 3, Realización 54- 57, y Reivindicaciones 54-57
13	Nueva reivindicación de producto (constructo)	[0011], [0017], [00454], Tabla 1, Realizaciones 7-11, 31-35, y 68, Reivindicaciones 7-11, 31-35, y 68

4. Examen de Patentabilidad: Nivel Inventivo

El Examinador considera D1 (Dale et al) como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un constructo binario que comprende una secuencia de un gen RGA2 (gen análogo de resistencia 2 que codifica una proteína putativa de resistencia tipo NB-LRR contra *Fusarium oxysporum* RT4) de *M. acuminata* ssp. *malaccensis* bajo el control de un promotor vegetal con un terminador derivado del virus del mosaico de la coliflor 35S y donde el promotor es Nos-P de *Agrobacterium tumefaciens* y secuencias terminadoras (Pág. 4, sección - Plant transformation and characterization, Fig. 1A).

Así, considera que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el constructo divulgado en D1, consiste que la secuencia de ácido nucleico de la solicitud se selecciona de una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 18; o, alternatively, con SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 24, pero concluye que no hay evidencia de que el incluir específicamente una de estas secuencias de ácido nucleico proporcione un constructo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Además, indica que una secuencia como la definida en la reivindicación 1 pendiente de la presente solicitud ya está divulgado en D2 que se refiere a genes que se expresan en plantas de la variedad cavendish de banana que muestran una baja severidad e incidencia de la enfermedad después de la inoculación con el patógeno.

A este respecto, nos gustaría mostrar con respeto nuestro desacuerdo con la opinión del Examinador por los siguientes motivos.

Por si fuera de utilidad, nos gustaría indicar al Examinador que la solicitud equivalente en EEUU ya ha sido concedida (US11913009 B2) con base en base el mismo juego de reivindicaciones que ahora se presenta (**por favor, ver el documento adjunto titulado “ANEXO 1.”**).

Durante su tramitación en EEUU, el documento D1 (Dale et al.) no se citó en ningún momento como relevante para la patentabilidad. Tampoco fue citado en el Examen europeo.

D1 habla sobre la propagación global a las áreas de producción de banano del Foc TR4, identificándolo como una cepa altamente virulenta que infecta cultivos de Cavendish. Pero no divulga en ningún momento el constructo de la presente invención, tal y como se define en la nueva reivindicación 1.

Por su parte, D2 (Van den Berg et al), tampoco enseña ni sugiere un constructo como el de la presente invención, tal y como se define en la nueva reivindicación 1, y, de hecho, sus enseñanzas alejan de la presente invención. En primer lugar, las reivindicaciones actualmente modificadas abarcan una construcción que comprende una secuencia de ácido nucleico con un 97 % de identidad con SEQ ID NO: 9 o SEQ ID NO: 11, por lo tanto, la secuencia con un 95,1 % o un 95,5 % de identidad, respectivamente, como enseña D2, estarían fuera del alcance de las reivindicaciones actualmente modificadas.

Como se establece en el título y a lo largo de D2, GCTCV-218 se describe repetidamente como “tolerante” o con “tolerancia” a *Fusarium oxysporum* raza 4 (“Foc TR4”) en comparación con la variedad “susceptible” Williams. En ninguna parte del artículo el solicitante pudo encontrar el uso de las palabras “resistente” o incluso la calificación menor de “más tolerante” para describir la respuesta de la enfermedad de GCTCV-218 al patógeno. La palabra “resistente” aparece 11 veces en el artículo, pero ninguno de estos casos hace referencia a GCTCV-218. La frase “más tolerante” no aparece en ninguna parte del artículo. De hecho, el artículo concluye con el siguiente párrafo, que no es más que una invitación a seguir investigando y experimentando (página 338, columna 2):

“Los resultados de este estudio han proporcionado información sobre una interacción tolerante entre plantas y patógenos y un patógeno de raíces nacido del suelo (soil-born root pathogen). Ambas áreas de estudio están relativamente poco exploradas. Los

resultados arrojan luz sobre los genes implicados en la defensa y proporcionan un paso hacia la comprensión del marchitamiento del banano por Fusarium y, por tanto, el desarrollo de una estrategia eficaz de gestión de enfermedades”.

Además, aunque D2 caracteriza la línea como "tolerante", otros expertos en la técnica han proporcionado evidencias de que esta línea es, en el mejor de los casos, "ligeramente susceptible" y, en el peor, "muy susceptible a Foc TR4". Por ejemplo, Chen et al. (**por favor, ver el documento adjunto titulado “ANEXO 2”**), que se publicó antes de la fecha de presentación de prioridad de la presente solicitud, revela que sus estudios concluyeron que GCTCV-218 es "ligeramente susceptible (SS)" a Fusarium oxysporum Raza 4 (ver, por ejemplo, Tabla 1, página 4 y Resultados, página 5, segunda columna).

Además, de manera muy relevante para demostrar la actividad inventiva, la secuencia mostrada en D2 y las secuencias de la invención actualmente reivindicada difieren en los mismos cuatro nucleótidos que la presente solicitud establece claramente como críticos para codificar un péptido que confiera resistencia a Foc TR4 cuando se expresa en una planta (planta del banano).

A continuación, se muestra una comparativa de identidad de secuencia en paralelo en la que la secuencia divulgada por D2 (“Db”) se compara con la SEQ ID NO: 9 (“Qy”) de la presente solicitud. Los nucleótidos en las posiciones **148, 323, 344 y 347** se resaltan en amarillo:

Qy	1	ATGGCTGGAGGAGGCAAAAGAGGTGAAGCGTCGTCCTTCTACTTGTGACGCTGCTCGTG	60
Db	1	ATGGCTGGAGGAGGCAAAAGAGGTGAAGCGTCGTCCTTCTACTTGTGACGCTGCTCGTG	60
Qy	61	ACGTTGTTGGCTTTCTTCGCCACCAACTCCTCGGCAGCCCGTGTACACCCCGTCCGCAA	120
Db	61	ACGTTGTTGGCTTTCTTCGCCACCAACTCCTCGGCAGCCCGTGTACACCCCGTCCGCAA	120
Qy	121	TCCCTCGCCAGAGCGGCACTGAGTGCGGTTGGGGCAAGGCAAGATGAGCCGTGCTGCAGA	180
Db	121	TCCCTCGCCAGAGCGGCACTGAGTGCGGTTGGGGCAAGGCAAGATGAGCCGTGCTGCAGA	180
Qy	181	TGCGCGTGTCTCTCATTTACCCACCTACTTGGTGCAATTTGCGGCGGCATATGGCAAGGC	240
Db	181	TGCGCGTGTCTCTCATTTACCCACCTACTTGGTGCAATTTGCGGCGGCATATGGCAAGGC	240
Qy	241	TCCTGCCCTTCCGCCTGCAACAACAGTGCAGTGTCTCAACGAGTGCACTTGCCTCGAT	300
Db	241	TCCTGCCCTTCCGCCTGCAACAACAGTGCAGTGTCTCAACGAGTGCACTTGCCTCGAT	300
Qy	301	CTTAGGACCCCAAGGTCTGCGAGGCCAACTCCTGTCCCTGGCTGTGTCAGCCCCAAA	360
Db	301	CTTAGGACCCCAAGGTCTGCGAGGCCAACTCCTGTCCCTGGCTGTGTCAGCCCCAAA	360
Qy	361	GTAGAGCCGCGCAGCAGTGGGCTATCGAAGAAACCGGTGGGAAATTAGCGATGATGGTG	420
Db	361	CTAGAGCCGTCGCAGCAGTGGGCGATCGAAGAAACCGGTGGGAAATTAGGGATGATGGTG	420
Qy	421	TGA	423
Db	421	TGA	423

Estas diferencias/cambios de cuatro nucleótidos resaltados en amarillo se describen explícitamente como 148T>G, 323T>A, 344G>C y 347A>T, y se presentan a lo largo de la solicitud repetidamente como críticos para conferir resistencia. Véase, por ejemplo, la Descripción en [0011] y [0021]; Ejemplo 8 en [0452]; Realizaciones 2-6 y 67; y las reivindicaciones originales 2-6 y 67 de la solicitud PCT tal como fue presentada. Estas mismas cuatro diferencias críticas de nucleótidos también están presentes en la SEQ ID NO: 11 en comparación con la secuencia de D2.

Así, la secuencia divulgada en D2 carece de las cuatro sustituciones de nucleótidos enumeradas explícitamente en las construcciones actualmente reivindicadas, siendo esas sustituciones, tal y como se indica en la presente solicitud, críticas y esenciales para que la proteína codificada confiera resistencia a Foc TR4 cuando se expresa en una planta. Este descubrimiento de la presente invención explica por qué GCTCV-218 es, en el mejor de los casos, "tolerante" y, en el peor, "muy susceptible" a Foc TR4”, como lo demuestra la técnica anterior y como se analiza anteriormente.

El solicitante no pudo obtener un clon de GCTCV-218 para realizar pruebas en los experimentos de la presente solicitud, pero pudo obtener clones de *Musa acuminata*. Las SEQ ID Nos: 13, 14 y 15 son las secuencias de ARNm, codificación de nucleótidos y proteínas de *Musa acuminata* sensible a Foc TR4 (ver, por ejemplo, la Tabla 1 de la presente solicitud), en las que estas secuencias son 100% idénticas a las secuencias correspondientes a GCTCV-218. Al igual que GCTCV-218, se sabe que esta versión de *Musa acuminata* es sensible a Foc TR4. Véase, por ejemplo, Jones, David R., ed. *Handbook of Diseases of Banana, Abaca, and Enset*, Boston, MA: CABI, 2018, págs. 80-82 (por favor, acceder al siguiente link para revisar el citado documento: <https://books.google.co.ve/books?id=HeWCDwAAQBAJ&printsec=copyright&hl=es&pli=1#v=onepage&q&f=false>); y la presente solicitud (por ejemplo, Tabla 1 y [0196]).

D2 enseña que “se identificaron 13 fragmentos de genes no redundantes asociados con la tolerancia a la raza 4 'subtropical' de Foc en la selección tolerante de banano Cavendish GCTCV-218” (página 337, segunda columna); concluyendo que “los resultados arrojan luz sobre genes involucrados en la defensa y proporcionan un paso hacia la comprensión del marchitamiento del banano por *Fusarium* y así desarrollar una estrategia efectiva de manejo de enfermedades” (página 338, segunda columna, último párrafo). Esto es claramente una invitación a experimentar pero, a pesar de la necesidad sentida desde hace mucho tiempo, no se lograron avances considerables hacia el desarrollo de líneas de banano resistentes (es decir, no simplemente tolerantes) a Foc TR4 hasta los descubrimientos de la solicitud prioritaria de la presente invención, que se presentó 12 años después de la publicación de D2.

Por tanto, debido principalmente al descubrimiento de esos 4 nt diferenciales, y al importante efecto técnico que provocan, confiriendo resistencia contra *fusarium oxysporum* raza 4, tal y como se demuestra en la presente solicitud, la presente invención es nueva e inventiva a la luz de D1, D2 o su combinación.

5. Conclusión:

En vista de las enmiendas anteriormente mencionadas y de todos los argumentos anteriores, el solicitante pide respetuosamente la reconsideración y la concesión de las reivindicaciones aportadas. En consecuencia, se solicita respetuosamente la retirada de las objeciones sobre las reivindicaciones. El solicitante respetuosamente afirma que las reivindicaciones enmendadas y la argumentación anterior colocan esta solicitud en condiciones de autorización y se solicita una notificación a tal efecto.

6. Anexos:

Respetuosamente allego a su Despacho:

- 6.1. La Descripción en limpio, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.
- 6.2. La Descripción con control de cambios, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.
- 6.3. Las Reivindicaciones en limpio, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.
- 6.4. Las Reivindicaciones con control de cambios, con las modificaciones realizadas en vista de las observaciones del Examinador.
- 6.5. La copia de la patente US11913009 B2, concedida en los Estados Unidos de América, con base en base el mismo juego de reivindicaciones que ahora se presenta. **Por favor, ver el documento adjunto titulado “ANEXO 1.”**
- 6.6. Documento Chen et al. **Por favor, ver el documento adjunto titulado “ANEXO 2”.**
- 6.7. La constancia de la solicitud de modificación voluntaria del Título, la Descripción, las



reivindicaciones, junto con el pago de la tasa oficial.

7. Notificaciones:

Recibiré notificaciones en nuestras oficinas ubicadas en la Carrera 10A No. 121-48, Apto. 102, Edificio Pacandé, Barrio Santa Bárbara, Bogotá, D.C., Colombia o en el correo electrónico info@herrero.com.co

Atentamente,

ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA

C.C 53.120.683 de Bogotá

T.P. 162.606 del C. S de J.