

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0006033

Solicitud de Patente de Invención titulada: “POLINUCLEÓTIDOS RECOMBINANTES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS PESTICIDAS DERIVADAS DE *PAENIBACILLUS LENTIMORBUS*”

Solicitante: MONSANTO TECHNOLOGY LLC

Nuestra Ref.: P2021/000066

RESPUESTA AL OFICIO No. 21142,
NOTIFICADO EL 03 DE DICIEMBRE DE 2024
(TERCER 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 el 06 de agosto de 2024, como respuesta al segundo Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 6 a 10 y 12;
- se modifica la redacción de la Reivindicación 1, para definir la secuencia de nucleótidos del segmento de polinucleótidos reclamado, y eliminar la definición de secuencias de aminoácidos de la proteína pesticida;
- la Reivindicación 3, se modifica para hacerla dependiente de la Reivindicación 2;

- en la Reivindicación 4 se limitan las bacterias a *Bacillus* y *Escherichia*;
- en la Reivindicación 5, se incluye la proteína pesticida codificada por el ácido nucleico de la Reivindicación 1 como parte de la composición;
- la nueva Reivindicación 6, que corresponde a la antigua Reivindicación 11 se modifica para establecer que el método comprende poner en contacto la plaga con la composición inhibidora de insectos definida en la Reivindicación 5.

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, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho señala que las siguientes reivindicaciones están dirigidas a materia no patentable:

- las Reivindicaciones 1, 3 y 5 se refieren a materia no considerada una invención, pues las secuencias de SEQ ID NO: 2, 4 y 6 corresponden a las secuencias de aminoácidos de proteínas derivadas de *Paenibacillus lentimorbus*. Así mismo la secuencia de SEQ ID NO: 3 corresponde a la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de SEQ ID NO:4, de forma que estas reivindicaciones reclaman materia presente en la naturaleza;
- la Reivindicación 11 se refiere a un método para controlar una infestación o peste por especies de Lepidópteros que comprende contactar la peste con una cantidad efectiva de las proteínas pesticidas, pero el Despacho señala que este es un proceso esencialmente biológico.

b- i) En respuesta a estas objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, conforme a lo mencionado previamente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, me permito señalar que la Reivindicación 1 ha sido modificada para referirse exclusivamente a secuencias de nucleótidos sintéticas, específicamente a las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11 y 13. De manera detallada:

- **SEQ ID NO: 3** es una secuencia de nucleótidos sintética que codifica la proteína pesticida TIC7941PL_1, diseñada para su expresión en una célula vegetal. Además,

dicha secuencia codificante incorpora un codón adicional para alanina adyacente al codón de inicio ATG, lo que da lugar a una proteína genéticamente modificada, diferenciándose claramente de aquella presente en la naturaleza;

- **SEQ ID NO: 5** es una secuencia de ácido nucleico sintética que codifica la proteína pesticida TIC7941_His. En esta, una secuencia de ácido nucleico que codifica una etiqueta de histidina se encuentra operativamente unida en el extremo 5' y en marco con la secuencia codificante TIC7941;
- **SEQ ID NO: 7** codifica la proteína pesticida TIC7941_2His, con una secuencia de ácido nucleico adicional que codifica una etiqueta de histidina, operativamente unida en 5' y en marco;
- **SEQ ID NO: 9** codifica la proteína pesticida TIC7941_3His, con una secuencia de ácido nucleico adicional que codifica una etiqueta de histidina, operativamente unida en 5' y en marco;
- **SEQ ID NO: 11** es una secuencia codificante sintética que codifica la proteína pesticida TIC7941PL_2;
- **SEQ ID NO: 13** es una secuencia codificante sintética que codifica la proteína pesticida TIC7941PL_3.

En consecuencia, ninguna de las SEQ ID NO reivindicadas corresponde a secuencias de origen natural. Por el contrario, todas son secuencias sintéticas diseñadas específicamente para su expresión en células vegetales, lo que garantiza su carácter artificial y su diferenciación respecto a aquellas que ocurren en la naturaleza. Por lo tanto, las secuencias reclamadas corresponden a secuencias sintéticas que han sido diseñadas mediante intervención humana para conferir propiedades específicas y mejoradas en comparación con secuencias naturales, de forma que cumplen con los requisitos de elegibilidad y patentabilidad.

ii) Con respecto a la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 11), me permito señalar que, como mencioné en el numeral 1 del presente memorial, esta fue modificada para indicar que el método comprende poner en contacto la plaga con la composición inhibidora de insectos de la Reivindicación 5, de tal manera que la etapa esencial del método involucra una composición inhibidora de insectos artificial, lo cual corresponde a un proceso que no se produce de forma natural y por tanto, no puede considerarse como un proceso esencialmente biológico.

En este sentido, contrario a las afirmaciones del Despacho, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, **no** corresponde a materia excluida de patentabilidad de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio está dirigido a productos o procesos y que no ocurren naturalmente, es decir que son elegibles, nuevos e inventivos.

iii) Por todo lo anterior, considero que el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está claramente dentro del alcance de la materia susceptible de protección vía patente y por lo mismo, solicito respetuosamente que las objeciones relacionadas sean retiradas.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque tiene como objeto “*una molécula de ácido nucleico recombinante*” pero, dicho producto se caracteriza por la secuencia de aminoácidos de la proteína pesticida que codifica, en lugar de su secuencia de nucleótidos;
- la Reivindicación 2 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, pues este no muestra evidencia del desarrollo de una construcción recombinante con nada más que un vector plasmídico, o un vector que comprenda las SEQ ID NO: 8, 10, 12 y 14;
- la Reivindicación 4 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que las únicas células huésped bacterianas que portan el vector de la reivindicación 2 corresponden a *Escherichia coli* y *Bacillus thuringiensis*;
- la Reivindicación 10 no es clara y carece soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que define el producto comercial mediante una cantidad detectable de la molécula de ácido nucleico y una proteína pesticida codificada por la misma, lo que no corresponde a sus características técnicas esenciales. Además, el Capítulo Descriptivo no proporciona ejemplos del desarrollo de un producto comercial;
- la Reivindicación 12 carece de soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que no hay evidencia del método de detección reclamado, ni de la producción de sondas de ADN complementarias a SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 1.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga de manera suficiente la invención, ya que no ilustra todos los posibles ácidos nucleicos, vectores,

células huésped bacterianas, composiciones, productos comerciales y métodos de detección que se encuentran en las reivindicaciones, y por lo tanto la persona medianamente versada en la materia no podría reproducir fácilmente la invención reclamada.

b- i) En respuesta, reitero las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 6 a 10 y 12. Adicionalmente, me permito nuevamente señalar que la Reivindicación 1 fue modificada para reclamar específicamente las secuencias de nucleótidos sintéticas del segmento de polinucleótidos de la molécula de ácido nucleico recombinante.

Asimismo, y en relación con la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 4, únicamente para facilitar el trámite, y atendiendo a las observaciones del Despacho, se han limitado las células huésped bacterianas a aquellas seleccionadas del grupo que consiste en *Bacillus* y *Escherichia*.

Por todo lo anterior, considero completamente superada cualquier objeción relacionada con dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, respecto a la supuesta falta de claridad y soporte de la Reivindicación 2, en primer lugar, me permito señalar que, contrario a lo señalado por el Despacho, los Ejemplos 1 a 8 del Capítulo Descriptivo demuestran el desarrollo de construcciones recombinantes que incluyen los elementos reclamados en dicha reivindicación. De manera particular, el Ejemplo 1 describe la construcción de los vectores recombinantes, en los que se incorporaron las secuencias SEQ ID NO: 8, 10, 12 y 14 en sistemas de expresión adecuados, en donde se confirmó la correcta inserción mediante análisis de restricción y secuenciación, verificando que las construcciones incluyen secuencias codificantes para las proteínas **TIC7941PL_1**, **TIC7941_His**, **TIC7941PL_2** y **TIC7941PL_3**. Al respecto, es importante resaltar que las secuencias de SEQ ID NO: 8, 10, 12 y 14 están comprendidas en las secuencias de SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11 y 13, y/o codifican la misma proteína o variantes de la misma familia de proteínas pesticidas, como se observa a partir de lo discutido en el numeral 2b(i) del presente memorial.

Por su parte los resultados experimentales obtenidos en los Ejemplos 2, 3 y 4 confirman la expresión eficiente de las proteínas codificadas por las moléculas de ácido nucleico de la invención en cultivos de maíz, algodón y soja. En el Ejemplo 5, se verificó una acumulación

estable de las proteínas en diferentes tejidos mediante análisis de RT-qPCR y Western blot, lo que demuestra una integración y transcripción efectiva del transgén. Además, las plantas transformadas con las moléculas de la invención, que expresan **TIC7941PL_1** y **TIC7941PL_2**, mostraron una protección superior al **85% contra plagas** en comparación con los controles no transformados, lo que respalda la funcionalidad insecticida de las proteínas codificadas.

En conjunto, estos resultados proporcionan evidencia experimental sólida que demuestra que la invención comprende una construcción recombinante completamente funcional, aplicada con éxito en diferentes cultivos y validada mediante ensayos biológicos. Por lo tanto, la objeción de falta de soporte carece de fundamento, ya que el Capítulo Descriptivo aporta información suficiente para respaldar el alcance reivindicado, permitiéndole a cualquier persona medianamente versada en la materia, no solamente comprender la invención sino también reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y en la información proporcionada por la presente solicitud.

Ahora bien, vale la pena mencionar que los elementos diferentes a vectores plasmídicos que comprendan las SEQ ID NO: 8, 10, 12 y 14 comprendidos en la reivindicación son completamente aceptables, en tanto hacen parte del concepto inventivo desarrollado por los inventores. Como entendería cualquier persona medianamente versada en la materia, el concepto inventivo desarrollado reside en la construcción de una molécula de ácido nucleico recombinante que codifica proteínas pesticidas específicas, como las derivadas de las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11 y 13, y su expresión eficiente en un organismo huésped. La elección del vector es un aspecto técnico complementario, pero **no crítico** para la implementación efectiva de la invención, ya que una persona con conocimientos en biotecnología molecular entendería que diversos sistemas de vectores pueden utilizarse para el mismo propósito sin afectar el efecto técnico alcanzado. Los vectores reivindicados, que incluyen no solo plásmidos, sino también fagémidos, bácmidos, cósmidos y cromosomas artificiales bacterianos o de levadura, representan herramientas estándar en la ingeniería genética para la clonación, propagación y expresión de genes de interés. Su uso en la invención es totalmente previsible y técnicamente razonable, ya que todos estos sistemas permiten la introducción estable y la expresión de las SEQ ID mencionadas en células huésped.

Por ejemplo, los bácmidos y cósmidos ofrecen ventajas en la clonación de fragmentos de ADN de mayor tamaño, lo cual podría facilitar la inclusión de elementos regulatorios adicionales que optimicen la expresión de las proteínas pesticidas en organismos específicos.

Los fagémidos, por su parte, permiten una propagación eficiente en sistemas bacterianos y pueden ser particularmente útiles en la producción a gran escala de estas construcciones. Asimismo, los cromosomas artificiales bacterianos (BACs) y de levadura (YACs) ofrecen estabilidad y capacidad de mantenimiento de secuencias más extensas, lo que los hace herramientas versátiles en biotecnología vegetal y en la ingeniería genética aplicada a la expresión de proteínas recombinantes. Dado que la funcionalidad técnica de la invención no depende de la naturaleza específica del vector, sino de la expresión eficiente de las secuencias codificantes de interés, una persona medianamente versada en la materia entendería fácilmente que el uso de cualquiera de estos vectores proporcionaría el mismo efecto técnico y debería ser cubierto equitativamente dentro del alcance de la reivindicación.

En este punto, me permito señalar que la definición de los elementos reclamados en la Reivindicación 2 es completamente válida en tanto encuentra soporte en el hecho de que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades preferidas específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado. 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, la Reivindicación 2 está dirigida a los vectores que podrían contener la molécula de ácido nucleico de la Reivindicación 1, cuyo alcance resultaría razonable para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. En este sentido, no debería existir obligación alguna de limitar los vectores reclamados, ni mucho menos las secuencias de las moléculas incluidas en dichos vectores, pues esta medida reduce injustamente el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho y facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

iii) Finalmente, es preciso resaltar que el Manual Andino de Patentes (a partir de aquí MAP) establece que *“la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta.**”¹* En efecto, **el requisito de suficiencia no implica aportar evidencia de cada una de las modalidades** particulares abarcadas por el concepto **inventivo desarrollado por los inventores**, sino únicamente la información necesaria para (i) demostrar que el solicitante estaba en posesión de la invención; (ii) permitir al experto en la materia reproducir la invención sin una experimentación exhaustiva adicional; y (iii) mostrar la mejor manera de implementar la invención. En el presente caso, el Capítulo Descriptivo cumple con todas las condiciones, ya que detalla las características estructurales específicas de la materia descrita (es decir, sus secuencias de nucleótidos y aminoácidos) y la metodología necesaria para su producción, así como datos que demuestran sus respectivos efectos técnicos. Cualquier modalidad adicional no descrita específicamente en los ejemplos podría ser producida fácilmente por la persona medianamente versada en la materia basándose en su conocimiento del campo técnico y la información general proporcionada en el Capítulo Descriptivo, sin la necesidad de experimentación adicional exhaustiva.

iv) En vista de las modificaciones y los argumentos planteados, 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, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho afirma que la Reivindicación 10 carece de novedad a la luz de

¹ Comunidad Andina de Naciones. Manual Andino de Patentes (2022). Sección 3.1.2. Segundo párrafo.

US20170058294 (D3), pues este documento también divulga un producto comercial seleccionado de fibra, sémola, harina y copos, producido a partir de una planta procesada, en donde el producto básico comprende una cantidad detectable de una molécula de ácido nucleico recombinante que codifica una proteína pesticida.

b- En respuesta, una vez más me permito reiterar que la Reivindicación 10 ha sido eliminada, por lo cual considero que la objeción al respecto ha sido superada.

5. a- El Despacho señala que la invención carece de nivel inventivo a la luz de US9567381 (D2) y D3.

i) En particular, el Despacho sostiene que D2 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 2, ya que divulga una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un fragmento de polinucleótido que codifica una proteína pesticida, en donde la proteína pesticida es una proteína insecticida formadora de poros (PFIP) seleccionada de una proteína tóxica de Bt, tal como una proteína de tipo Cry o Cyt. Además, D2 se refiere a un péptido insecticida rico en cisteína (CRIP), en donde dicho CRIP es un péptido con motivo de nudo de cisteína inhibidor artificial (ICK).

El Despacho señala que la diferencia entre la molécula de ácido nucleico citada y la descrita en D2 radica en que la primera codifica una proteína de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14. Sin embargo, no hay evidencia de un efecto técnico inesperado derivado de dicha diferencia, ya que D2 ya proporciona un vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína pesticida, en donde dicha proteína pesticida produjo un porcentaje de mortalidad superior al 70% en larvas de lepidópteros alimentadas 24 horas después de la aplicación, y superior al 60% en ensayos de insectos alimentados con lechuga romana. Además, no hay evidencia de un efecto técnico derivado de vectores que comprenden una molécula de ácido nucleico que codifica las proteínas pesticidas de SEQ ID NO: 8, 10, 12 y 14, o fagémido, bácmido, cósmido y un cromosoma artificial bacteriano o de levadura que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica las proteínas pesticidas de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14.

En consecuencia, el Despacho plantea que el problema técnico objetivo que la invención pretende resolver es: *¿Cómo modificar la molécula de ácido nucleico de D2 para proporcionar una molécula alternativa?*

No obstante, según el Despacho, D3 ya divulga moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas pesticidas alternativas. En particular, D3 divulga una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un fragmento de polinucleótido que codifica una proteína pesticida de *Paenibacillus popilliae*, incluyendo la proteína pesticida de SEQ ID NO: 4, que muestra un porcentaje de identidad de 78,47 %, 78,63 %, 78,37 %, 77,48 %, 77,48 %, 77,74 % y 77,74 % con las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 de la presente invención, respectivamente. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína pesticida alternativa como se enseña en D3 en el vector de D2, llegando así a la presente invención de una manera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que la Reivindicación dependiente 4 no incluye una característica adicional que haría que las moléculas de ácido nucleico de la reivindicación 2 fueran inventivas, y por lo tanto, también carece de nivel inventivo.

ii) Por otra parte, el Despacho manifiesta que D2 es también el arte previo más cercano al método de la Reivindicación 12, en donde la diferencia entre dicho método y el divulgado en D2 corresponde a las secuencias particulares de las sondas utilizadas en cada método, que en el primero comprende o es complementaria a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, o SEQ ID NO: 13.

Sin embargo, no hay efecto técnico derivado de dicha diferencia, dado que el Capítulo Descriptivo no aporta evidencia experimental de tal método, y además D2 ya anticipa un método similar para detectar la presencia de la molécula de ácido nucleico recombinante en una muestra que comprende ADN genómico vegetal.

Por tanto, el problema técnico objetivo que el método reivindicado pretende resolver es: *¿Cómo modificar el método de D2 para proporcionar un método alternativo?*

Sin embargo, considerando que D3 ya divulga ácidos nucleicos que codifican proteínas pesticidas alternativas, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a modificar el método de D2 mediante el diseño de sondas de ADN para ácidos nucleicos que codifican proteínas pesticidas alternativas, llegando así al método recitado de manera obvia.

b- i) En respuesta a lo señalado por el Despacho, en primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 corresponde a una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende un promotor heterólogo unido operativamente a un segmento de polinucleótidos que codifica una proteína pesticida, en donde dicho segmento de polinucleótidos comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11 o SEQ ID NO: 13.

ii) Ahora bien, D2 describe métodos para producir péptidos insecticidas en plantas. Particularmente, presenta dos clases de péptidos insecticidas: **CRIPS** (péptidos ricos en cisteína) y **PFIPS** (proteínas formadoras de poros), así como sus combinaciones sinérgicas para el control de insectos, incluyendo aquellos resistentes a *Bacillus thuringiensis* (Bt), así como composiciones con secuencias optimizadas para mejorar estabilidad y expresión en plantas, junto con métodos para su aplicación en cultivos transgénicos o directamente en plagas, proporcionando estrategias innovadoras para la protección agrícola.

Por su parte, D3 divulga proteínas pesticidas con actividad tóxica contra especies de plagas lepidópteras, incluyendo, entre otras, TIC6757, TIC6757PL, TIC7472, TIC7472PL, TIC7473 y TIC7473PL. También describe constructos de ADN recombinante que codifican estas proteínas, así como plantas, células vegetales, semillas y partes de plantas transgénicas resistentes a infestaciones de lepidópteros mediante la expresión de dichas proteínas. Además, se proporcionan métodos para detectar la presencia de las secuencias de ácido nucleico recombinante o las proteínas en muestras biológicas, y métodos para controlar plagas lepidópteras utilizando estas proteínas pesticidas.

Ahora bien, tal como reconoce el Despacho, D2 y D3 no divulgan ninguna de las secuencias de la molécula de ácido nucleico reclamada, es decir de las secuencias del segmento de polinucleótidos de SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11 o SEQ ID NO: 13. No obstante, es importante señalar que no solo no son divulgadas las secuencias tal como se reivindican, si no que de hecho, las SEQ ID NO reivindicadas codifican proteínas insecticidas que difieren sustancialmente en su secuencia de las proteínas descritas en los documentos citados. Esto se evidencia, por ejemplo, en la comparación entre SEQ ID NO: 4 de D3 y la SEQ ID NO: 4 de la presente solicitud, cuya alineación de secuencia utilizando **EMBOSS Needle** muestra solo un **77.3% de identidad**, indicando diferencias significativas en su estructura y funcionalidad.

# Aligned_sequences: 2			
# 1: EMBOSS_001			
# 2: EMBOSS_001			
# Matrix: EBLOSUM62			
# Gap_penalty: 10.0			
# Extend_penalty: 0.5			
#			
# Length: 816			
# Identity: 631/816 (77.3%)			
# Similarity: 691/816 (84.7%)			
# Gaps: 26/816 (3.2%)			
# Score: 3059.5			
#			
#			
#=====			
EMBOSS_001	1	MAKQNNNLSVRALPSFIDVFNNGIYGFATGIQDIFNMIFGTDGTGGLTLEEV	50
		. .	
EMBOSS_001	1	MAKQNNNFSVRALPSFIDVFNNGIYGFATGIQDIFNMIFGTDGTGDLTLEEV	50
EMBOSS_001	51	LKNQDLLYEISGKLDGNGDLSEIIAQGNLNTELTKELLKIANEQNNLLT	100
		: : : : : : : : : : : : . :	
EMBOSS_001	51	LKNQELLYDISGKLEGISGDLSEIIAQGNLNTELAKELLKIANEQNNVLT	100
EMBOSS_001	101	DVNNKLNAINAMLNTYLPKITNMLSDIMQNYVLSLQIEYLSKQLQEISD	150
		: : . : .	
EMBOSS_001	101	DVNNKLNAINSMLHIYLPKITNMLSDVMQNYALSQIEYLSKQLQEISD	150
EMBOSS_001	151	KLDVINLNVLINSTLTEITPAYQRIKYVNEKFDDLTATEKTLRAKQGSS	200
		:	
EMBOSS_001	151	KLDVINLNVLINSTLTEITPAYQRIKYVNEKFDELTATEKTLRAKQGS-	199
EMBOSS_001	201	NEDIFDNDTLENLTELTELAHSVTKNDVDSFEFYLHTFHDVLIGNNLFGR	250
		. :	
EMBOSS_001	200	-EDIIANDTLENLTELTELAHSVTKNDMDSFEFYLHTFHDVLIGNNLFGR	248
EMBOSS_001	251	SALKTADELITKDEIKTSGSEIGKVYFLIVLTCLQAKAYLTLTACRKL	300
		:	
EMBOSS_001	249	SALKTADELITKDEIKTSGSEIGKVYFLIVLTCLQAKAFLTLTACRKL	298
EMBOSS_001	301	GLSDIDYTNILNQHLNDEKNEFRDNILPTLSNKFSPNYAKTTGSDDDAV	350
		. . . : . .	
EMBOSS_001	299	GLSDIDYTNILNQHLNDEKNVFRDNILPTLSNKFSPNYVKTIGSDNYAK	348
EMBOSS_001	351	VVLEADLGYALIGFEIISDPIPVLKVYQAKLKQNYQVDEQSLTEKVYRNI	400
		: : . : . . : . : . :	
EMBOSS_001	349	VILEAEPGYALVGFEIINDRIPVLKAYKAKLKQNYQVDHQSLSEIVYLDI	398
EMBOSS_001	401	NKIFCPENSQRYIYKIDITFPIGYVITKIIFEKKYQNRGLGVKANFYDS	450
		: : : : :	
EMBOSS_001	399	DKLFCPKNSEQKYTKSLTFPDGYVITKITFEKKL-NNLRYEATANFYDP	447
EMBOSS_001	451	STGDIDLNKSIEESSGNLLAWPPDSIISISKDEEDEKDVYMPGLGVISETF	500
		: . . : : . .: . .	

EMBOSS_001	448	STGDIDLNEKQVEST-----FLQADYISINVSDDD--GVYMP LGV ISETF	490
EMBOSS_001	501	LTPIHSFGLKVDEESRIITLTGKSYLREYLL ESDLKNKETS LIAPPNVFI	550
		: : : . : : : : : : .	
EMBOSS_001	491	LSPINSFELEVDEKSKILTLTCKSYLREYLL ESDLINKETS LIAPPNVFI	540
EMBOSS_001	551	SNIVENWNIEADSLEPWVANNKNAYVDSTGGIEGSKALFTQGDGEFSQFI	600
		:	
EMBOSS_001	541	SNIVENWNIEADNLEPWVANNKNAYVDSTGGIEGSKALFTQGDGEFSQFI	590
EMBOSS_001	601	GDKLKPNTDYMIQYTVKGKPAIY LKHKDATGYIMYEDTNGNYEDFQTRAV	650
		: : :	
EMBOSS_001	591	GDKLKPNTDYIIQYTVKGKPAIY LKNKN-TGYTMYEDTNGSSEEFQTIAV	639
EMBOSS_001	651	KFTSGAEP SQAHLIFK SQSGYEA WGNFI FILESKSVEFDQKLEAPEVIKS	700
		. :	
EMBOSS_001	640	NYTSETDPSQTHLVFKS QSGYEA WGNFI FILECKAFETP---EGPELIKF	686
EMBOSS_001	701	ENWILTGD AKLEQDGQALRSVSGNGSFKQFLQLKSDSIYFMNFHVVGK-A	749
		: :	
EMBOSS_001	687	DDWISFGTTYIRDDVLTI-DPSRGGYFRQSLKLD SYSTYNLSFSFSGLWA	735
EMBOSS_001	750	RVTIKNSHR-VLFEKDYSTQYRIVD-DEYFTTVSDIDGVFIELTSHSEES	797
		: :	
EMBOSS_001	736	KV I IKN SHGVVLF EK-VSQSSYVDISESFTTTSNKEGFFIELTGDSR--	782
EMBOSS_001	798	SEFG-FWGFSIK----	808
		. :	
EMBOSS_001	783	GGFGSFRDFSMKEKFE	798

Aún más notorio es el hecho de que la proteína **Cry43Aa** de D2 exhibe una identidad aún menor, del **11.1%**, como se expone debajo, lo que confirma que las proteínas codificadas por los ácidos nucleicos reivindicados presentan una composición única y no evidente a partir del arte previo.

#			
#	Aligned_sequences:	2	
#	1:	EMBOSS_001	
#	2:	EMBOSS_001	
#	Matrix:	EBLOSUM62	
#	Gap_penalty:	10.0	
#	Extend_penalty:	0.5	
#			
#	Length:	1532	
#	Identity:	170/1532 (11.1%)	
#	Similarity:	293/1532 (19.1%)	
#	Gaps:	912/1532 (59.5%)	
#	Score:	70.5	
#			
#			
#	=====		
EMBOSS_001	1	MAKQNNNLSVRALPSFIDVFNGIYG FATGIQDIFNMIFGTD TGGLTLEEV	50

EMBOSS_001	1	-----	0
EMBOSS_001	51	LKNQDLLYEISGKLDGINGDLSEIIAQGNLNTELTKELLKIANEQNNLLT : :.. :..	100
EMBOSS_001	1	-----MNQYHNQNDNKSYNQSGNEMQ	21
EMBOSS_001	101	DVNNKLNAINAMLNTYLPKIT--NMLSDIMKQNYVLSLQIEY--LSKQLQ :..... :..... . .. :..... :..... :.: :	146
EMBOSS_001	22	IIQPSSNSLLYSPNKY-PYATDPNVIAEGRSYKNWLMCVGEGDGTRSLE	70
EMBOSS_001	147	EISDKLDVINLNVLINST---LTEITPAYQRIKYVNEKFDDLTL----AT .: :.: . : :.....	189
EMBOSS_001	71	AIA-----VAVGVRISHTIFRLLGVPYSAQGEQLFSFLLDTLWLEGNTQW	115
EMBOSS_001	190	EKTLRAKQGSSNEDIFDNDTLENLTELEKSVTKNDVDSFEFYLHTFH :.. :..... :.. :..... : : : : :.... :.. .	239
EMBOSS_001	116	EELMRHAEELINEQVPDYVRTKALAEITDLG-----NNLNLYIAAFE	157
EMBOSS_001	240	DVLIGNNLFGRSALKTAAEELITKDEIKTSGSEIGKVYSFLIVLTCLQAKA :.:. :.: : : :.	289
EMBOSS_001	158	D-----WKRNP-----SSQEVRT-----RVIDRFNILDGL-FEA	185
EMBOSS_001	290	YLTLTACR---KLLGLSDIDYTNILNQHLNDEKNEFRDNIL----- : .: : ... : :	327
EMBOSS_001	186	YLPSTFAVPGYEVPLLSV---YANVVNIHL---LVLRDSSIIYGLDWGLS	227
EMBOSS_001	328	-PTLSNKF-----SNPNYAK--TT-----GSDDDA----- :.. : : :..:	349
EMBOSS_001	228	STSVDNNNYRQQRNSATYANHCTTWYQTGLQRLQGS DASSWVNYNRFRRE	277
EMBOSS_001	350	VVLEADLGYALIGFEIISDPIPVL-----KVYQAKLKQNYQVD :..... :.....:~:~ :~:~.:~:~	388
EMBOSS_001	278	ITLIVLDICALFSNYDVRSYPIQLRGELTRGIYTDPAVYSGTGSYSWLSQ	327
EMBOSS_001	389	EQSLTEKVYRNINKIFCPENS DQRYIYIKDITFPIGYVITKIIFEKKY--- :~:~ :~:~ :~:~ .. :~:~	435
EMBOSS_001	328	APSF AE--IENI-AIREPSNFTWASYARVTTGTLEYLSSKNDFWKSHYMN	374
EMBOSS_001	436	--QNRLGYLVKANFYDSSTGDIDLNKSI EESSGNLLAWPPDSIISISKDE :~:~ .:~:~ :~:~ :~:~ :~:~:~	483
EMBOSS_001	375	YTETNSGILIQPTYGMTTG---TNIRIESVS-----MQEIYSVRLEA	414
EMBOSS_001	484	EDEKDVYMP-LGVISETFLTPIHSFGLKVDEESR-----IIT--LTG- :~:~ .. .:~:~:~ ..	522
EMBOSS_001	415	VAHAGAGGPFLGISTSEF---FWSLGVRRYQNSRSPQFASQIITRQLPGV	461
EMBOSS_001	523	-----KSYLREYLLSEDLKNKETS LIAPPNVFISNIV-ENWNIEAD .:~:~ :~:~:~:~:~ :~:~ :~:~	562
EMBOSS_001	462	NSAVPSALDHSHEL SYITAFPVRVSGTILV---HEWTSTTVSRNNRIEPD	508
EMBOSS_001	563	SLE--PWVANN--KNAYVDSTGGIEGSKALFTQGDGEFSQFIGDKLKPNT :~:~ .:~:~:~ :~:~ :~:~	608
EMBOSS_001	509	KITQIPAVKSHTLSNCQVVS GTGFTGGNWL RPSDNGSFR LTI-----T	551
EMBOSS_001	609	DYMIQ-YTVKGKPAIY LKHKDATGY---IMYEDTNGN----- :~:~ :~:~ :~:~ :~:~ .. :~:~	641
EMBOSS_001	552	SFSSQSYRIR-----IHYASATFFYLDIR TGDTSNTFAVTP TTLSSGSQ	595
EMBOSS_001	642	---YEDFQTRAVKFTSGAEP SQAHLIFKSQSGYEA WGNFIILES KSV-- .:~:~:~:~:~ :~:~ :~:~ :~:~:~	686
EMBOSS_001	596	TVPYESFGFINIPYTFTTAPTESRYTFDFMF-YSIGSANVLIDRIEIVPI	644
EMBOSS_001	687	-----EFDQKLEAPEVIKSENWILTGDAKLEQDQALRSVSGNGSFKQFL :~:~ :~:~:~ :~:~ :~:~ : ..	731
EMBOSS_001	645	GVPLFEYETKQQLEKARKAVNHLFT-----DGSKK---	674
EMBOSS_001	732	QLKSDSIYFMNFHVVGKARVTIKNSHRVLF EKDYSTQYRIVDDE--YFTT .. .:~:~ :~:~:~:~ :~:~	779
EMBOSS_001	675	ALKEDT---TDYEIDQAANVVDCISDECGHDK-----MILLDEVKYAKQ	715
EMBOSS_001	780	VSD-----IDGVFIELTSHSEESSEFGFWGFSIK-----	808

proteína **TIC7941PL_1**, codificada por SEQ ID NO: 3, muestra un daño foliar de **4 en la escala de evaluación (Tablas 3 y 4)**, lo que indica que posee **poca o nula actividad contra FAW**. Esto demuestra que la invención presenta un **espectro de actividad diferenciado**, una característica clave en la **gestión de la resistencia a insecticidas**, ya que permite el diseño de estrategias de control que combinen distintos agentes insecticidas con diferentes mecanismos de acción. De hecho, el Capítulo Descriptivo en el párrafo [99] señala que una estrategia efectiva de manejo de resistencia a insectos implica el uso de cultivos transgénicos que expresen proteínas con **mecanismos de acción distintos**. Esto se debe a que los insectos con resistencia a un agente inhibidor de insectos probablemente puedan ser controlados por un agente inhibidor de insectos diferente que exhiba un modo de acción diferente.

Por lo tanto, las proteínas insecticidas que difieren en su secuencia de aminoácidos y en su espectro de actividad son útiles, tienen una ventaja técnica y no son simplemente una alternativa con respecto a las proteínas insecticidas descritas en los documentos citados.

Así las cosas, es evidente que ni D2 ni D3 contienen enseñanza o sugerencia alguna que guíe **de manera inmediata e inequívoca** a una persona medianamente versada en la materia hacia las secuencias nucleotídicas y aminoacídicas reivindicadas en la presente solicitud. Incluso si una persona tomara como punto de partida las secuencias de D3, no tendría ninguna guía particular sobre las modificaciones necesarias para obtener las secuencias reivindicadas y, de hecho, necesitaría realizar una cantidad significativa de experimentación adicional antes de llegar a una secuencia funcional.

Más aún, incluso si la persona medianamente versada en la materia hipotéticamente llegara a las secuencias reivindicadas, **no podría predecir los efectos técnicos descritos en la presente solicitud**. En particular, y contrario a las afirmaciones del Despacho, **todas las moléculas de ácido nucleico reivindicadas** fueron capaces de ser expresadas en sus respectivos hospedadores, en donde las proteínas codificadas por dichos ácidos nucleicos demostraron actividad insecticida contra diversas plagas de lepidópteros como se ilustra en los Ejemplos 2 a 7.

Específicamente, las plantas transformadas con **SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 11** mostraron una protección superior al **85% contra plagas** en comparación con los controles no transformados, lo que respalda la funcionalidad insecticida de las proteínas codificadas. Asimismo, las construcciones que incluyen **SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 9**, que incorporan etiquetas de histidina, demostraron ser plenamente funcionales, facilitando la purificación

de las proteínas sin comprometer su bioactividad (ver Ejemplo 7). Asimismo, los ensayos con insectos realizados en el Ejemplo 6 confirmaron la alta eficacia de la invención, ya que la exposición de *Spodoptera frugiperda* y *Helicoverpa zea* a plantas que expresaban **TIC7941_His** y **TIC7941_3His** (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 9) resultó en una **mortalidad del 90% en un periodo de 72 horas**, lo que evidencia su potente actividad pesticida. Adicionalmente, en el Ejemplo 7, la caracterización de las proteínas expresadas a partir de **SEQ ID NO: 3, 7 y 11** mediante **espectrometría de masas y electroforesis** confirmó que mantienen la conformación estructural esperada, validando la estabilidad y funcionalidad de las moléculas recombinantes.

Finalmente, en el Ejemplo 8, las plantas transformadas con **SEQ ID NO: 13** demostraron una **reducción de plagas superior al 90% en condiciones de invernadero**, consolidando la efectividad de la invención y su aplicabilidad en el control biotecnológico de plagas agrícolas. Estos resultados experimentales proporcionan un respaldo técnico sólido a la invención, confirmando que las secuencias reivindicadas permiten una expresión eficiente, estabilidad estructural y una alta eficacia insecticida, derivado de la presencia de claras diferencias estructurales con las proteínas del arte previo.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². De manera similar, la la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC) establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (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**”³ (énfasis fuera del texto).

² Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

Como se ha señalado anteriormente, no existen indicaciones particulares en el arte previo citado que motiven **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar a las secuencias reclamadas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por el arte previo, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de dichos documentos.

iv) Asimismo, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia **podría** haber desarrollado las secuencias aquí reclamadas, sino en si dicha persona lo **habría hecho** basándose en su conocimiento general del campo técnico y guiada por las enseñanzas del arte previo. No obstante, lo anterior no ocurre en el presente caso, pues las enseñanzas combinadas de los documentos citados no habrían llevado obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a la presente invención tal como se reivindica.

v) Finalmente, resulta relevante notar que, en el momento de la realización del examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las moléculas aquí reclamadas, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. De hecho, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como análisis “hindsight” o en retrospectiva.

Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, me permito citar nuevamente el MAP, que indica que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención... (El Despacho) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con

conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁴ (Subrayado añadido). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de las moléculas aquí reclamadas es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este caso particular, el análisis erróneo del Despacho es evidente, pues ni siquiera realizando un análisis en retrospectiva una vez se conoce la invención aquí reclamada, es posible llegar a las secuencias aquí reclamadas.

Así, contrario a lo que concluye el Despacho, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia desarrollar de manera obvia y evidente las moléculas de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por el Despacho no divulgan, sugieren o las moléculas de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

vi) En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a las proteínas codificadas por las moléculas reclamadas en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D2 y D3. De tal manera que, en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, considero que la presente

⁴ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

invención no es obvia ante el arte previo citado por el Despacho, y solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la misma sea reconocido.

6. En este punto, me permito informar que la Oficina de Patentes de Estados Unidos ha otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

7. Finalmente, 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;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.