

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0017527

Asunto: Solicitud de patente de invención para: “CONSTRUCCIÓN GENÉTICA QUE COMPRENDE LOS GENES CRY1AC Y BAR, Y MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN Y PRODUCCIÓN DE PLANTAS DE CAÑA DE AZÚCAR (SACCHARUM SPP.) TRANSGÉNICAS RESISTENTES A INSECTOS”

Solicitante: CTC - CENTRO DE TECNOLOGIA CANAVIEIRA S.A.

Fecha de solicitud: 21 de diciembre de 2021

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, 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 N° **8808**, notificado el 10 de junio de 2025, para el cual se solicitó una extensión el día 22 de agosto de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el objetivo de limitar y diferenciar el alcance de la presente solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se ha incorporado la expresión “*recombinante de caña de azúcar*” en el preámbulo de la reivindicación 1. Dicha modificación tiene soporte en las enseñanzas de la descripción originalmente presentada, por ejemplo, en el párrafo [168].

1.2 Se ha incorporado la expresión “*de ácido nucleico recombinante comprende*” en el preámbulo de la reivindicación 2. Dicha modificación constituye meramente una corrección a la redacción de la reivindicación, la cual tiene soporte en las enseñanzas de la descripción originalmente presentada, por ejemplo, en el párrafo [167], o en la reivindicación 12 originalmente presentada.

1.3 Se han incorporado las características técnicas de la reivindicación 9 en la reivindicación 3, las cuales limitan el método reclamado al incluir los pasos de: proporcionar una sonda, hibridarla y detectarla. Dicha modificación tiene soporte en las enseñanzas de la descripción originalmente presentada, por ejemplo, en los párrafos [34] y [142]. Adicionalmente, se han limitado las secuencias de los pares de cebadores que se utilizan en la etapa c) al grupo que comprende: SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 66. Dicha limitación cuenta con pleno soporte en la descripción originalmente presentada, en particular, según lo definido en los párrafos [144-145] y [161], en el ejemplo 3.4 (párrafos [231-232]), y en la tabla 05.

1.4 Se ha eliminado la expresión “*al menos*” de las reivindicaciones 4 y 5.

1.5 Se ha reemplazado la expresión “*nucleótidos contiguos de secuencias*” por “*nucleótidos que se unen a las secuencias*” en las reivindicaciones 4 a 6. Dicha modificación constituye meramente una corrección a la redacción de la reivindicación, la cual tiene soporte en las enseñanzas de la descripción originalmente presentada, por ejemplo, en los párrafos [136] y [137].

1.6 Las reivindicaciones 7 y 8 se mantienen sin modificación.

1.7 Se han eliminado las reivindicaciones 9 y 10 del capítulo reivindicatorio.

1.8 Se han reenumerado las reivindicaciones 11 y 12 a 9 y 10, respectivamente. Dichas reivindicaciones no cuentan con modificaciones adicionales.

1.9 Se ha incluido la expresión “*que tiene una resistencia mejorada a los insectos*” en la reivindicación 11 (reivindicación 13 anteriormente presentada). Dicha modificación tiene soporte en la reivindicación 14 anteriormente presentada. Adicionalmente, se ha incluido una referencia a la reivindicación 9 para definir que la construcción genética del método reclamado corresponde a la allí reclamada. Dicha modificación tiene soporte en las enseñanzas de la descripción originalmente presentada, por ejemplo, en los párrafos [100] o [101]. Asimismo, se ha incluido el nombre de los genes “*cry1Ac*” y “*bar*” correspondientes a las SEC ID NO: 20 y 21,

respectivamente. Dicha modificación tiene soporte en las enseñanzas del listado de secuencias originalmente presentadas. Finalmente, se ha incluido la característica técnica que limita el método reclamado a las SEC ID Nos: 5 o 22 en el paso e). Dicha modificación tiene soporte en la reivindicación 14 anteriormente presentada, en la descripción originalmente presentada, por ejemplo, en el párrafo [167], y en lo definido en el listado de secuencias presentado originalmente.

Así las cosas, el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio está conformado por 11 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN DE LA SOLICITUD

2.1 En cuanto a la supuesta falta de claridad y concisión de las reivindicaciones:

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con pleno soporte en la Descripción originalmente presentada. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

- a) *El Examinador considera que la reivindicación 3 no es clara y carece de soporte en la descripción, ya que el método reivindicado supuestamente no describe cómo se debe realizar cada paso, sino que indica un resultado que se debe lograr en cada etapa del proceso. En su opinión, el Examinador considera que se deberían incluir los siguientes elementos: (i) la estructura exacta del polinucleótido (con su respectivo número de identificación SEQ) que caracteriza a los pares de cebadores; (ii) el tamaño esperado del amplicón, tal y como se describe en la descripción; y (iii) las sondas, con su respectivo número de identificación SEQ, tal y como se respalda en la descripción.*

Respecto a tales afirmaciones, me permito respetuosamente diferir con el examinador. Una persona normalmente versada en la materia podría fácilmente reproducir el método reivindicado. Sin embargo, con el único fin de avanzar en el trámite, el Solicitante ha limitado la materia considerablemente, tal como se expone en el numeral I de esta respuesta.

Particularmente, se han incorporado las características técnicas de la reivindicación 9 en la reivindicación 3, en donde se limita el método anteriormente reclamado al incorporar los pasos que incluyen: proporcionar una sonda, hibridarla y detectarla. Adicionalmente, se han limitado las secuencias de los pares de cebadores que se utilizan en la etapa c) al grupo que comprende: SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 66.

En consecuencia, la reivindicación 3 es como se muestra a continuación:

“3. Un método para detectar material vegetal de la caña de azúcar modificada genéticamente que expresa la toxina Cry1Ac, que comprende las etapas de:

- a) obtener una muestra de material vegetal para su análisis;*
- b) extraer ADN de la muestra;*
- c) proporcionar pares de cebadores que comprenden al menos un cebador directo y uno inverso;*
- d) amplificar una región entre el par de cebadores;*
- e) detectar la presencia de un producto a partir de la amplificación;*
- f) proporcionar una sonda diseñada para unirse a un producto de amplificación del paso e);*
- g) hibridar dicha sonda con la muestra; y,*
- h) detectar la hibridación real de la sonda;*

en donde los pares de cebadores en la etapa c) se seleccionan del grupo que comprende: SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 y SEQ ID NO: 66; y,

en donde el producto a partir de la amplificación comprende la SEC ID NO.: 12 o la SEC ID NO.: 13.”

Considero que la reivindicación 3 modificada cuenta con todas sus características técnicas esenciales completas, y que un experto en la materia podría fácilmente reproducir el método tal y como se reclama. Esto es especialmente cierto, teniendo en cuenta la limitación de las secuencias que comprenden los cebadores utilizados en el método reivindicado.

Por este motivo, considero que dicha objeción ha sido resuelta y solicito respetuosamente al examinador retirarla.

b) *Según el Examinador, la reivindicación 4 es poco clara y carece de respaldo en la descripción porque la forma en que está redactada no se mencionan los cebadores, sino las secuencias a las que se unen. En opinión del examinador, esto daría lugar a un sinnúmero de cebadores no explorados por el solicitante. Además, el examinador considera que la expresión «al menos» es imprecisa y no permite una definición clara del objeto reivindicado.*

De manera similar, las reivindicaciones 5 y 6 se consideran poco claras porque reivindican cebadores, pero, en la opinión del examinador, definir los cebadores en términos de la secuencia a la que se unen daría lugar a innumerables cebadores que no han sido explorados por el solicitante.

En primer lugar, me permito afirmar que, según las modificaciones a las reivindicaciones presentadas con esta respuesta, la expresión “al menos” ha sido eliminada de la reivindicación.

Por otro lado, difiero respetuosamente de la afirmación del examinador cuando indica que: *“Mencionar que los cebadores están diseñados para unirse a los grupos de secuencias (SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 36) daría lugar a un sinnúmero de cebadores que no han sido explorados por el solicitante, ya que podrían unirse a cualquier región de dichas secuencias o a cualquier combinación de las secuencias mencionadas”* por los siguientes motivos:

En primer lugar, los “posibles cebadores” que se unirían a las secuencias reivindicadas no representarían un sinnúmero de cebadores, ya que cada secuencia reivindicada tiene una longitud específica, que está claramente definida en la lista de secuencias. Una persona normalmente versada en la materia podría identificar que especificar el producto de la amplificación representa una limitación para los pares de cebadores que se pueden utilizar en el método.

Por otro lado, cualquier persona experta en la materia reconocería que no “cualquiera” y, desde luego, no “una cantidad innumerable de posibles cebadores” se unirían exitosamente a las secuencias reivindicadas, ya que hay múltiples factores que deben tenerse en cuenta en el diseño de cebadores, tales como: la longitud del cebador, la Tm, el %GC, etc. ¹

¹ Rychlik W. Selección de cebadores para la reacción en cadena de la polimerasa. Biotecnología molecular. Abril de 1995; 3(2):129-134. DOI: 10.1007/bf02789108. PMID: 7620973.

Asimismo, el diseño de cebadores también requiere tener en cuenta las regiones ricas en AT o CG, lo que significa que no todas las regiones de las secuencias reivindicadas son adecuadas para el diseño de cebadores. Una persona experta en la materia comprendería que, para diseñar un cebador capaz de amplificar con éxito las secuencias reivindicadas, deben tenerse en cuenta estas consideraciones específicas. Todos estos factores restringen sin duda el número de cebadores posibles que se unirían con éxito a las secuencias reivindicadas, y que cumplirían con el objetivo del método reivindicado, el cual consiste en detectar con éxito el evento CTC91087-6.

Por lo tanto, difiero respetuosamente del Examinador al afirmar que el diseño de cebadores destinados a unirse a un grupo específico de secuencias, como los reivindicados, daría lugar a un sinnúmero de cebadores que supuestamente no han sido explorados por el solicitante, especialmente porque, como se menciona en la reivindicación 3 (de la que depende la reivindicación 4), el objetivo del diseño de dichos cebadores es amplificar una región específica con dichos cebadores.

En consecuencia, solicito respetuosamente al examinador retirar la objeción.

c) *El examinador considera que la reivindicación 7 no está soportada en la descripción porque, supuestamente, “no se evidencia en la descripción el desarrollo de los cebadores de las SEQ ID NOs: 6 a 9”. En cambio, el examinador considera que los cebadores de la tabla 03 deberían ser los mencionados en la reivindicación.*

De manera similar, según la opinión del examinador, la reivindicación 8 no es clara y carece de fundamento, ya que la descripción supuestamente porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de sondas de las SEQ ID NOs: 10 u 11.

Respecto a tales afirmaciones, la realización que define que los pares de cebadores en la etapa c) son cebador directo e inverso, en donde el cebador directo comprende la SEC ID NO.: 6 y el cebador inverso comprende la SEC ID NO.: 7, o el cebador directo comprende la SEC ID NO.: 8 y el cebador inverso comprende la SEC ID NO.: 9, está claramente definida y explicada en la descripción presentada originalmente, particularmente en los párrafos [143-145], que describen lo siguiente:

*“[143] La presente invención describe una **metodología de detección específica** basada en la técnica de PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) conocida como “Más Menos” o*

“Presencia - Ausencia”, presentando dos variaciones de la metodología: Tecnología SYBR GREEN™ y Taqman®.

[144] En una forma de realización de la presente invención, se proporcionan pares de cebadores en los que el cebador directo consiste de la SEC ID nro.: 6 y el cebador inverso consiste de la SEC ID nro.: 7 y / o el cebador directo es la SEC ID nro.: 8 y el cebador inverso es la SEC ID nro.: 9.

[145] En una forma de realización adicional, los pares de cebadores usados en la etapa (c) del método de detección de material vegetal a partir de caña de azúcar modificada genéticamente del evento CTC91087- 6 comprenden cebador directo que consta de la SEC ID nro.: 6 y el cebador inverso consiste de la SEC ID nro.: 7 y / o el cebador directo es la SEC ID nro.: 8 y el cebador inverso es la SEC ID nro.: 9. Además, el amplicón (producto de la amplificación) producido por los cebadores de la SEC ID nro.: 6, y la SEC ID nro.: 7 se ve a través de una sonda etiquetada de la SEC ID nro.: 10. Alternativamente, el amplicón producido por los cebadores de la SEC ID nro.: 8, y la SEC ID nro.: 9 se visualiza a través de una sonda marcada de la SEC ID nro. 11. Por tanto, es un aspecto de la presente invención que la detección del producto a partir de la amplificación, obtenido mediante el uso de cebadores de la SEC ID nro.: 6, y SEC ID nro.: 7, e/o SEC ID nro.: 8, y SEC ID nro.: 9 se realiza mediante la hibridación de una sonda que comprende la SEC ID nro.: 10 o SEC ID nro.: 11.”

De esta manera, y en relación con el ejemplo 2.4 definido en el párrafo [200] de la descripción, en donde se explica que:

“[200] En una realización preferida, la sonda empleada en la tecnología de PCR Taqman® consta de SEC ID nro.: 10 en la región RB y / o SEC ID nro.: 11 en la región de LB”.

Por lo tanto, es posible establecer que en una forma realización, la detección del producto a partir de la amplificación, obtenido mediante el uso de cebadores de la SEC ID nro.: 6, y SEC ID nro.: 7, y/o SEC ID nro.: 8, y SEC ID nro.: 9 se realiza mediante la hibridación de una sonda que comprende la SEC ID nro.: 10 o SEC ID nro.: 11.

En consecuencia, es posible afirmar que dicha forma de realización definida según las reivindicaciones 7 y 8 del capítulo reivindicatorio modificado, se encuentra debidamente soportada por las enseñanzas de la descripción. Consecuentemente, solicito respetuosamente al examinador retirar esta objeción.

- d) *El examinador considera que la reivindicación 9 no es clara y carece de sustento porque menciona las secuencias a las que se unen las sondas reivindicadas, lo que, en su opinión, daría lugar a innumerables secuencias de sondas que no han sido exploradas por el solicitante.*

Sobre tales afirmaciones, me permito diferir del examinador puesto que el diseño de una sonda implica las mismas consideraciones que las requeridas para el diseño de cebadores, explicadas anteriormente. De hecho, el diseño de sondas es aún más limitado que en el caso de los cebadores. La secuencia diana para el diseño de la sonda es mucho más pequeña y en otras palabras, el número de posibilidades es aún más limitado. En consecuencia, la objeción del examinador de que “cualquier sonda que se une a dichas secuencias daría lugar a un sinnúmero de secuencias de sonda” carece de fundamento.

Además, el método de detección reivindicado (con sus modificaciones) incluye cebadores que se anillan a regiones específicas presentes únicamente en el evento CTC91087-6. Incluso si la sonda se anilla a fragmentos pequeños (fragmentos de 117-145 pb), estos fragmentos deberían identificarse únicamente en los productos de amplificación, lo que aumenta aún más la especificidad del método reivindicado.

Sin embargo, con el fin de facilitar el trámite, y según lo definido en el Numeral I de esta respuesta, la reivindicación 9 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

- e) *Según la opinión del examinador, la reivindicación 10 no es clara y no está respaldada por las enseñanzas de la descripción, ya que supuestamente no hay pruebas de la existencia de un kit.*

Respecto a tal observación, el solicitante resalta que, tal como se mencionó en el Numeral I de la presente Respuesta, la reivindicación 10 objetada ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción se considere como superada.

- f) *El examinador señala que la reivindicación 13 no es clara y no está respaldada por la descripción. En su opinión, el método no incluye el plásmido específico con la construcción genética. Además, el examinador considera que la reivindicación*

no menciona cómo se seleccionan las células transformadas y cómo se detectan las SEQ ID NO: 20 y 21.

Difiero respetuosamente de la opinión del examinador, puesto que limitar el método a un plásmido específico constituiría una restricción injustificada del alcance solicitado por el solicitante. En particular, una persona experta en la materia comprendería fácilmente que es posible utilizar un tipo diferente de plásmido y que el efecto técnico de producir una caña de azúcar modificada genéticamente como la reivindicada radica en la construcción genética que comprende los genes cry1Ac y bar, con las secuencias definidas en la reivindicación objetada 13.

Sin embargo, con el fin de facilitar el trámite, se han incorporado dos limitaciones al método definido según la reivindicación 13: i) se ha limitado el plásmido, definiéndolo según la modalidad descrita en la reivindicación 9; y ii) se ha limitado el producto del método, es decir, las plantas modificadas genéticamente, a las plantas que comprenden la SEQ ID 5 o 22.

- g) En opinión del examinador, la reivindicación 14 no es clara y carece de soporte, ya que, supuestamente, el método no está debidamente definido a través de sus características y pasos esenciales. Además, el examinador considera que la expresión “que presenta, en condiciones de infestación artificial por insectos, una eficacia relativa en el control de la infestación superior al 90 %” es un resultado que debe alcanzarse.*

Respecto a tal observación, el solicitante resalta que la reivindicación 14 objetada ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado, sin perjuicio ni descargo de responsabilidad. Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción se considere como superada.

En vista de todo lo anterior, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

2.1 En cuanto a la supuesta falta de claridad y concisión de la descripción:

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara y concisa. Asimismo, el alcance de las nuevas reivindicaciones cuenta con pleno soporte y ha pasado a ser acorde con lo divulgado en la Descripción. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

El examinador opina que la descripción no proporciona información suficiente para que una persona experta en la materia pueda reproducir la invención, ya que el método reivindicado no especifica las secuencias de cebadores, sondas y construcciones implicadas. Además, considera que no está claro a qué corresponden las secuencias reivindicadas, en particular las SEQ ID NO: 18 y 19.

Frente a tales observaciones, llamo la atención del examinador al Numeral I, en donde se ha limitado considerablemente la materia reclamada, y se han definido las secuencias tal y como lo sugirió el examinador. Por lo tanto, es posible afirmar que el alcance de las nuevas reivindicaciones cuenta con pleno soporte en lo divulgado en la descripción.

Adicionalmente, difiero respetuosamente del examinador cuando afirma que las SEQ ID Nos 18 y 19 no están claramente definidas, puesto que en el listado de secuencias se establece claramente que estas secuencias corresponden a secuencias de unión entre la región 5' y 3', respectivamente, del inserto y el genoma de la caña de azúcar del evento CTC09187-6.

Sin embargo, llamo la atención del examinador al Numeral I, en donde se ha limitado considerablemente la materia reclamada, y se han eliminado las referencias a las secuencias que el examinador consideraba poco claras.

De acuerdo con los anteriores comentarios, me permito entonces manifestar que la descripción de la presente solicitud describe de manera clara y suficiente la invención, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, solicito a ese Despacho se retire cualquier objeción por falta de claridad y sustento al respecto.

2.3 Consideraciones adicionales en cuanto a la claridad y suficiencia de la solicitud.

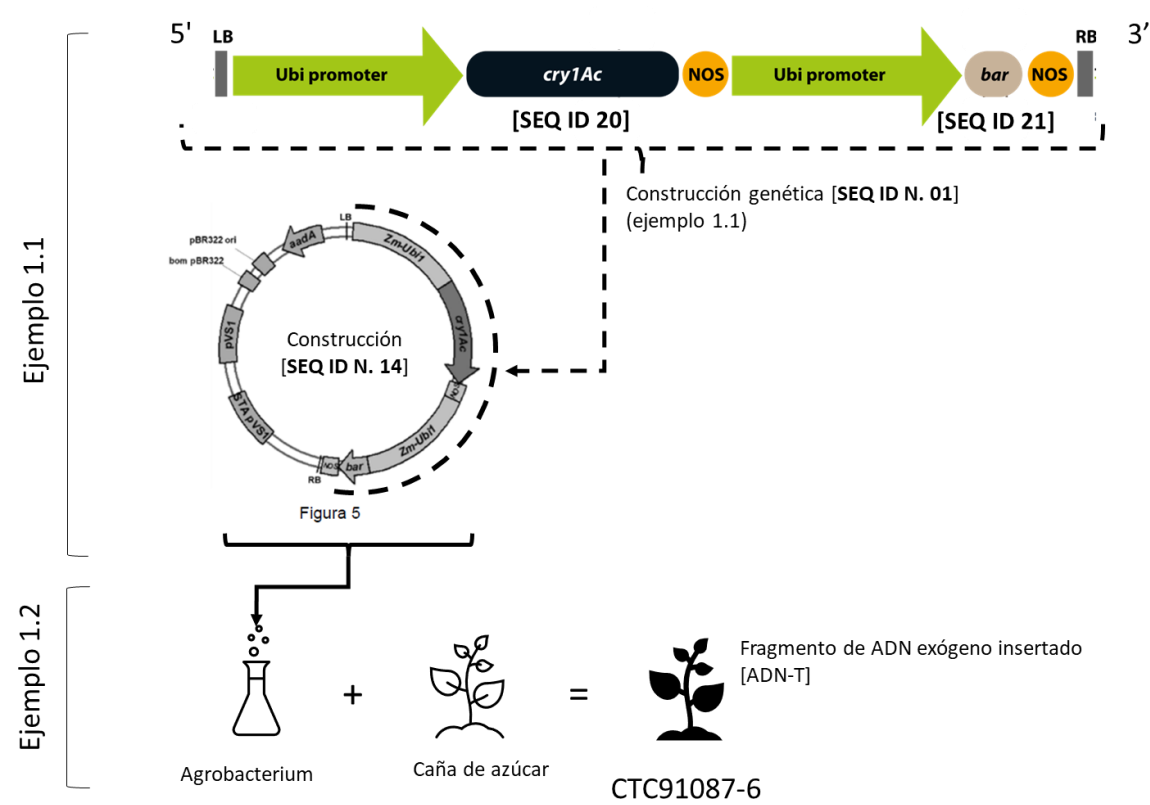
Adicional a lo previamente argumentado, el Solicitante desea realizar unas aclaraciones en relación con la invención definida en la presente solicitud. Considerando únicamente lo

divulgado en solicitud tal como fue originalmente presentada, se incluye a continuación una **representación gráfica** de la invención y de sus componentes, en particular sobre los partidores, sondas y secuencias que forman parte integral de la misma. Todos estos elementos cuentan con pleno respaldo en el contenido de la solicitud originalmente presentada.

En particular, el Solicitante presenta una explicación detallada de la invención con el propósito de facilitar al Examinador la comprensión del alcance y finalidad de las **secuencias** reivindicadas que forman parte de la invención, **conforme a lo descrito en los ejemplos** incluidos en capítulo de la descripción de la solicitud, como se expondrá a continuación:

Ejemplo 1. Método para producir CTC91087-6:

Tal como se presenta en el ejemplo 1 de la descripción, los ejemplos 1.1 y 1.2 explican la fase de la metodología que consiste en el desarrollo de construcciones utilizando genes *cry1Ac* y *bar* y la transformación de plantas mediada por *Agrobacterium*. En particular, las secuencias que hacen parte de la metodología explicada según este ejemplo se pueden entender de la siguiente manera:



Representación gráfica del ejemplo 1 de la descripción y secuencias que conforman la metodología presentada.

Respecto a la información presentada sobre el ejemplo 1, cabe destacar lo siguiente:

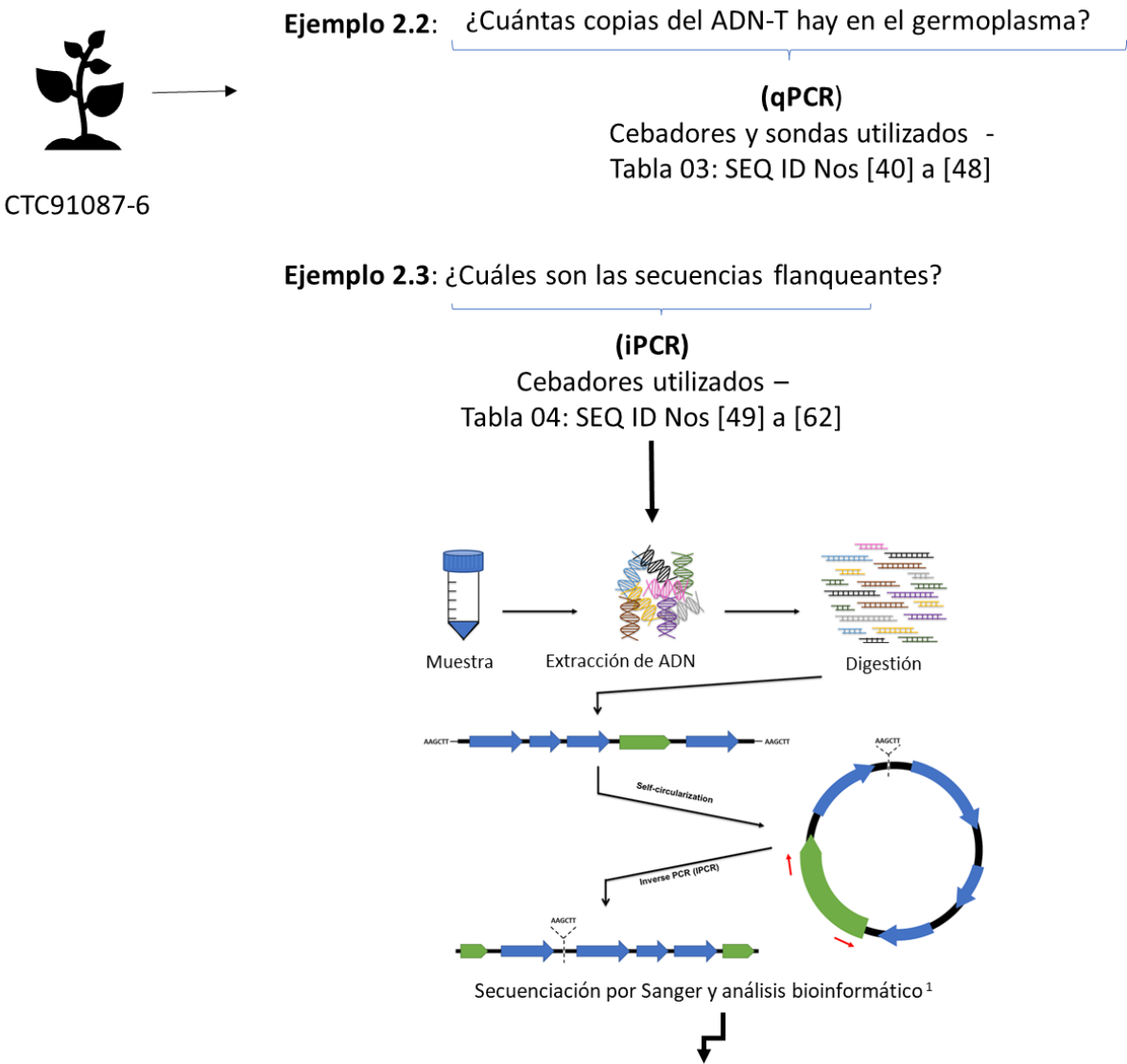
- La información aquí presente está soportada según lo presentado en la lista de secuencias y en los párrafos [178-188] de la descripción.
- El soporte de la información relacionada con la definición de la construcción genética se presenta en el párrafo [179].
- La definición de la SEQ ID [20] se encuentra soportada por el párrafo [94].
- La definición de la SEQ ID [21] se encuentra soportada por el párrafo [96].

Ejemplo 2. Caracterización molecular de CTC91087-6:

El ejemplo 2 de la descripción muestra detalladamente cómo se realizó la caracterización **inicial** del germoplasma transformado, por medio de qPCR para establecer el número de copias de los genes cry1Ac y bar insertados en el evento CTC91087-6 (párrafo [190]). Como se muestra en la figura de abajo, los cebadores utilizados en esta etapa del desarrollo de la invención son los presentados en la tabla 03 (Tabla 03: SEQ ID Nos: [40] a [48]; ejemplo 2.2). Posteriormente, se identificaron las secuencias flanqueantes (ejemplo 2.3, que presenta la definición de las secuencias flanqueantes en la descripción, párrafos [195-196]).

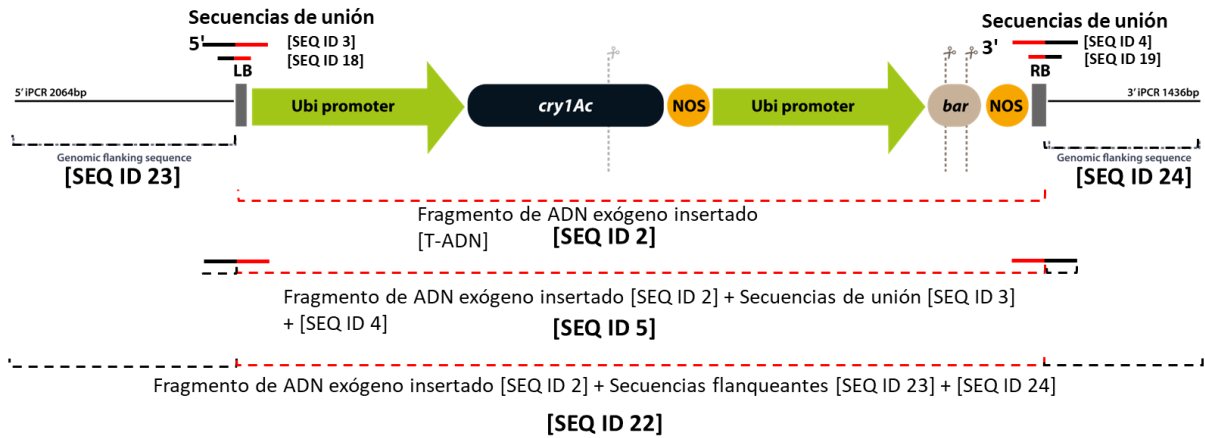
Cabe destacar, respecto a los ejemplos 2.2 y 2.3, que estos ejemplos confirmaron que la caña de azúcar se había transformado con éxito y permitieron caracterizar el evento transgénico, lo cual es esencial para identificar el evento, comprender sus efectos y diseñar los métodos de detección. Sin la caracterización molecular del sitio de inserción (incluidas las regiones flanqueantes, las secuencias de unión y el ADN-T insertado), el evento no puede cumplir los criterios de «calidad» requeridos. Estos criterios incluyen, por ejemplo: i) un número reducido de copias (véase el ejemplo 2.2); ii) ausencia de truncamiento del ADN-T; iii) inserción en una región segura del genoma (sin alterar genes u otras regiones funcionales importantes); iv) ausencia de secuencias alergénicas o tóxicas que pudieran surgir en el sitio de inserción. En última instancia, la forma en que el ADN-T se integra en el genoma determina si el evento transgénico garantiza una fuerte expresión de las proteínas introducidas, una alta eficacia (en este caso, un fuerte control de los barrenadores) y la ausencia de riesgos para el medio ambiente o la salud humana. Del mismo modo, también se describen todas las secuencias complementarias de las secuencias de la presente solicitud (por ejemplo, SEQ ID NO 30 y 31, secuencias complementarias de SEQ ID NO 23 y 24, respectivamente).

A continuación, se muestra una representación gráfica de la metodología utilizada en los ejemplos 2.2 y 2.3 de la descripción originalmente presentada:



² Adaptado de: Tansirichaiya et al. La detección basada en PCR inversa revela nuevos elementos genéticos móviles y sus genes asociados en el metagenoma oral humano BMC Oral Health (2022) 22:210 <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02209-y> (Adjunto para su pronta referencia)

- SEQ ID NO 2: secuencia consenso de TDNA



Las líneas negras — corresponden a secuencias genómicas de la caña de azúcar.

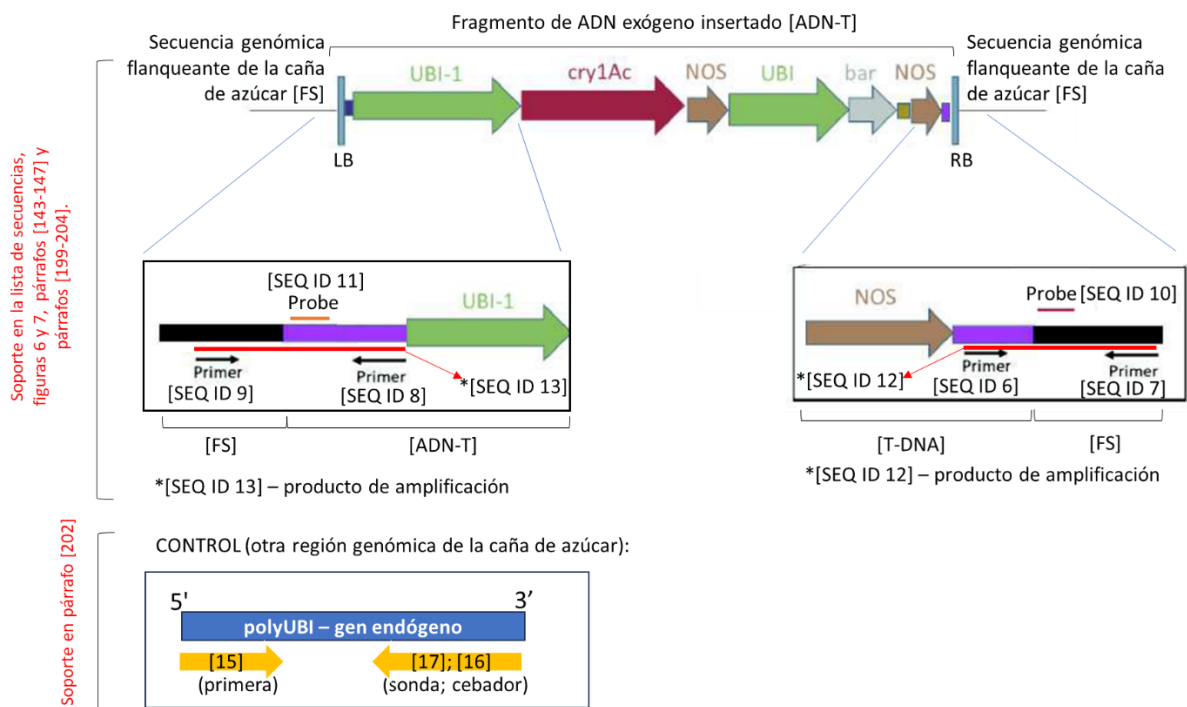
Las líneas rojas — corresponden a secuencias de ADN transgénico.

Representación gráfica de la metodología utilizada en los ejemplos 2.2 y 2.3 de la descripción y las respectivas secuencias.

Respecto al soporte de la información presentada sobre el ejemplo 2, cabe aclarar lo siguiente:

- La información anteriormente presentada relacionada con el ejemplo 2.2 está soportada por la lista de secuencias y por los párrafos [190-194] de la descripción.
- Adicionalmente, la información relacionada con el ejemplo 2.3 se encuentra soportada por la lista de secuencias, la tabla 04 y los párrafos [195-196] de la descripción.
- Finalmente, en el párrafo [197] describe en general las pruebas y métodos de secuenciación usados para confirmar las secuencias obtenidas por iPCR y hace referencia a las secuencias presentadas esquemáticamente en la siguiente diapositiva.

Por otro lado, el ejemplo 2.4 describe un ensayo específico del evento, en el que se detectó y caracterizó el evento CTC91087-6, utilizando las secuencias como se muestran a continuación:



Representación gráfica de la metodología descrita en el ejemplo 2.4 de la descripción y las respectivas secuencias utilizadas en ella.

Adicionalmente, el Solicitante desea resaltar los resultados de este ensayo específico, los cuales se muestran en las figuras 6 y 7 de la descripción originalmente presentada, como se muestran a continuación:

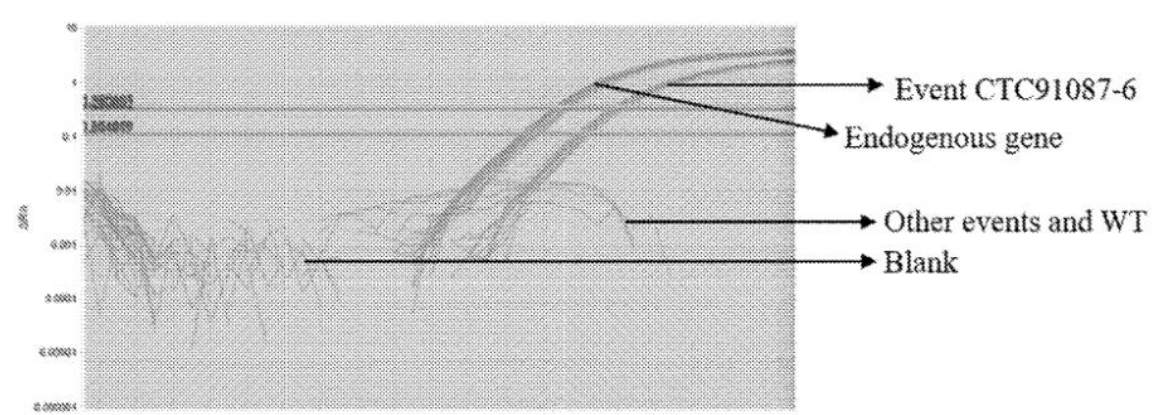


Fig. 6 de la presente solicitud: Validación de la reacción de detección de eventos específicos de la invención mediante Taqman® de alta precisión de CTC91087-6. Los cebadores y sondas utilizados en este ensayo corresponden a las: SEQ ID 6, 7 y 10, respectivamente. Este ensayo corresponde a la amplificación de la secuencia del borde derecho. Finalmente, el producto de amplificación de este ensayo corresponde a la SEQ ID NO 12.

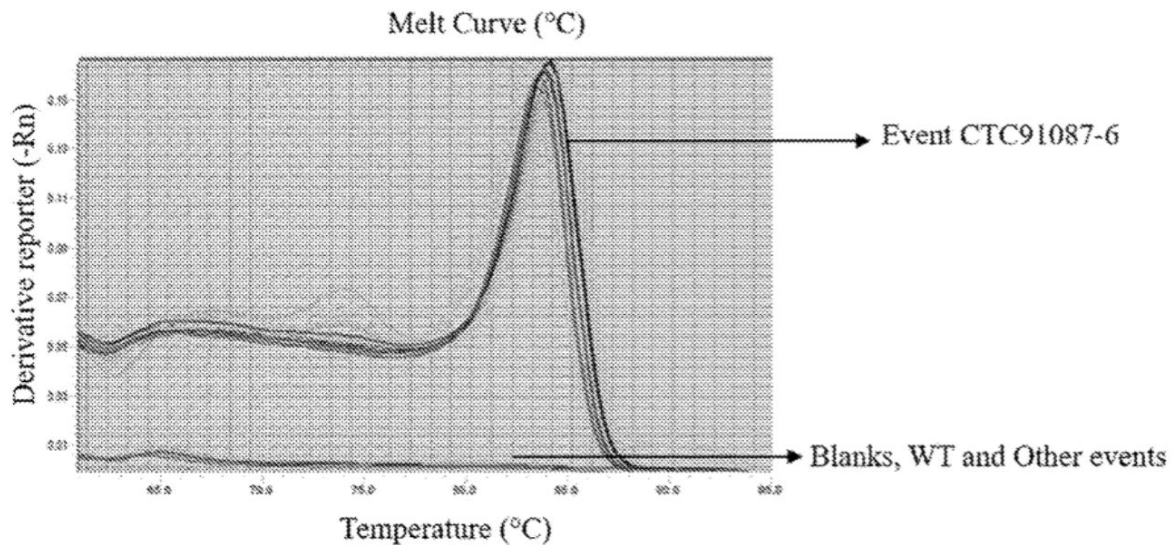


Fig. 7 de la presente solicitud: Resultado de la curva de fusión de qPCR a través de SYBR GREEN™ (fluorescencia relativa x temperatura) para el evento CTC91087-6. Los cebadores utilizados en este ensayo corresponden a las SEQ ID 6 y 7. Este ensayo corresponde a la amplificación de la secuencia del borde derecho Finalmente, el producto de amplificación de este ensayo corresponde a la SEQ ID NO 12.

Cabe resaltar que los ensayos y resultados presentados en los ejemplos 2.3 y 2.4 representan una **modalidad particular** de la invención aquí descrita.

Finalmente, se adjunta a la presente respuesta un artículo científico desarrollado por los inventores de esta solicitud, el cual describe detalladamente la invención (adjunto: Gianotto A. C., et al (2019)³). El Solicitante respetuosamente considera que dicho documento puede ser de utilidad para el examinador, ya que proporciona una explicación técnica profunda de la invención y que podría facilitar la comprensión del concepto inventivo y del problema técnico que se resuelve.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El examinador afirma que la solicitud carece de unidad de invención debido a que supuestamente reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o

³ Adriana C. Gianotto, Moisés S. Rocha, Lucas Cutri, Francisco C. Lopes, William Dal'Acqua, Jerry J. Hjelle, Ron P. Lirette, Wladecir S. Oliveira & Maria L. Sereno (2019) The insect-protected CTC91087-6 sugarcane event expresses Cry1Ac protein preferentially in leaves and presents compositional equivalence to conventional sugarcane, GM Crops & Food, 10:4, 208-219, DOI: 10.1080/21645698.2019.1651191

elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones, e identifica los siguientes grupos:

- Grupo inventivo 1: Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO.: 5, o una molécula de ácido nucleico recombinante que comprende una construcción genética que comprende SEQ ID NO.: 1, una molécula de ácido nucleico recombinante, o que comprende la construcción genética según la reivindicación 11, que comprende SEQ ID NO.: 14 (reivindicaciones 1, 2, 11 y 12).
 - Grupo inventivo 2: Método para detectar material vegetal de caña de azúcar modificado genéticamente que expresa la toxina Cry1Ac (reivindicaciones 3 a 10).
 - Grupo inventivo 3: Método para producir una planta de caña de azúcar modificada genéticamente (*Saccharum* spp.) que expresa la toxina Cry1Ac (reivindicaciones 13 y 14).
- El examinador sugiere presentar las solicitudes divisionales correspondientes o reducir el alcance de la protección a una sola invención como respuesta a esta observación.

Respecto a tales afirmaciones, respetuosamente difiero del examinador puesto que las reivindicaciones se refieren a un mismo concepto inventivo.

En este caso, y teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado presentado con esta respuesta, el alcance de las reivindicaciones modificadas se refiere a un único concepto inventivo, que se centra en la generación de un evento transgénico mediante el uso de una construcción genética diseñada para expresar los genes *cry1ac* y *bar*, así como un método para identificar dicho evento transgénico.

Por lo argumentado anteriormente, solicito respetuosamente que se retire la objeción al respecto, ya que el objeto definido en las reivindicaciones modificadas adjuntas a este memorial cumple plenamente con las disposiciones del Artículo 25 de la Decisión 486.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
-----	-----------	--------	----------------------

D1 ⁴	Gao, S., et al. <i>PloS one</i>	<i>“Transgenic Sugarcane with a cry1Ac Gene Exhibited Better Phenotypic Traits and Enhanced Resistance against Sugarcane Borer”</i>	19 de abril de 2016
D2 ⁵	WO2016188332A1	<i>“Corn transformation event and specificity identification method and use thereof”</i>	1 de diciembre de 2016
D5 ⁶	Zhou, D., et al. <i>Frontiers in plant science.</i>	<i>“Cry1Ac Transgenic Sugarcane Does Not Affect the Diversity of Microbial Communities and Has No Significant Effect on Enzyme Activities in Rhizosphere Soil within One Crop Season”</i>	8 de marzo de 2016

V. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

5.1. Nivel inventivo de la reivindicación 1

Ahora bien, ese Despacho considera también que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D2 y D5. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D2, que describe un plásmido para la transformación de maíz (SEQ ID NO. 13) que contiene un gen de ADN-T (SEQ ID NO. 2) con un casete de resistencia a glifosato bajo promotores 35S de CaMV y poliubiquitina-1 de maíz (SEQ ID NO. 9), un terminador 35S de CaMV (SEQ ID NO. 11) y un gen de fusión Cry1AbPGKGGG-Cry2A impulsado por el promotor pZmUbi-1 (SEQ ID NO. 7)., podría utilizar las enseñanzas de D5, el cual divulga un plásmido (pUBCG0229) con una versión sintética del gen *cry1Ac* (GENBANK KF630361.1,

⁴ Gao, S., et al. (2016). Transgenic Sugarcane with a cry1Ac Gene Exhibited Better Phenotypic Traits and Enhanced Resistance against Sugarcane Borer. *PloS one*, 11(4), e0153929. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093437/>

⁵ Zhou, D., et al. (2016). Cry1Ac Transgenic Sugarcane Does Not Affect the Diversity of Microbial Communities and Has No Significant Effect on Enzyme Activities in Rhizosphere Soil within One Crop Season. *Frontiers in plant science*, 7, 265. Recuperado desde: <https://www.frontiersin.org/journals/plantscience/articles/10.3389/fpls.2016.00265/full>

⁶ [WO2016188332A1 - Corn transformation event and specificity identification method and use thereof - Google Patents](#)

1840 pb) y un gen *bar*, usados para generar plantas de caña de azúcar resistentes al barrenador mediante bombardeo, para así obtener de manera evidente las mismas características de la Reivindicación 1 actualmente presentada.

Sobre estas objeciones, también difiero respetuosamente toda vez que las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención, tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

En primer lugar, el examinador afirma que las SEQ ID NO: 5 y 22 son anticipadas por D2 debido a que comparten un 77,48 % y un 63,48 % de identidad de secuencia, respectivamente, con la SEQ ID NO: 13 de D2.

Respetuosamente difiero sobre tal afirmación porque la SEQ ID NO: 13 de D2 corresponde a la secuencia de un plásmido producido en este arte previo. En particular, D2 menciona:

«La presente invención también se refiere a un vector recombinante que contiene eventos de transformación de maíz que contienen las secuencias de inserción de ADN-T de la presente invención. En una realización, el mapa del vector mostrado en la figura 1, la secuencia del vector SEQ ID NO.13» (véase la figura siguiente).⁷

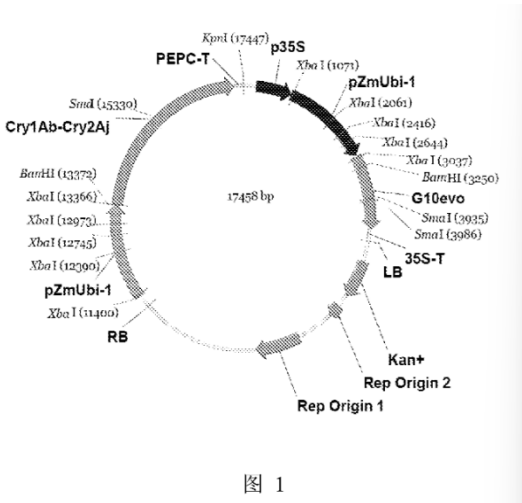


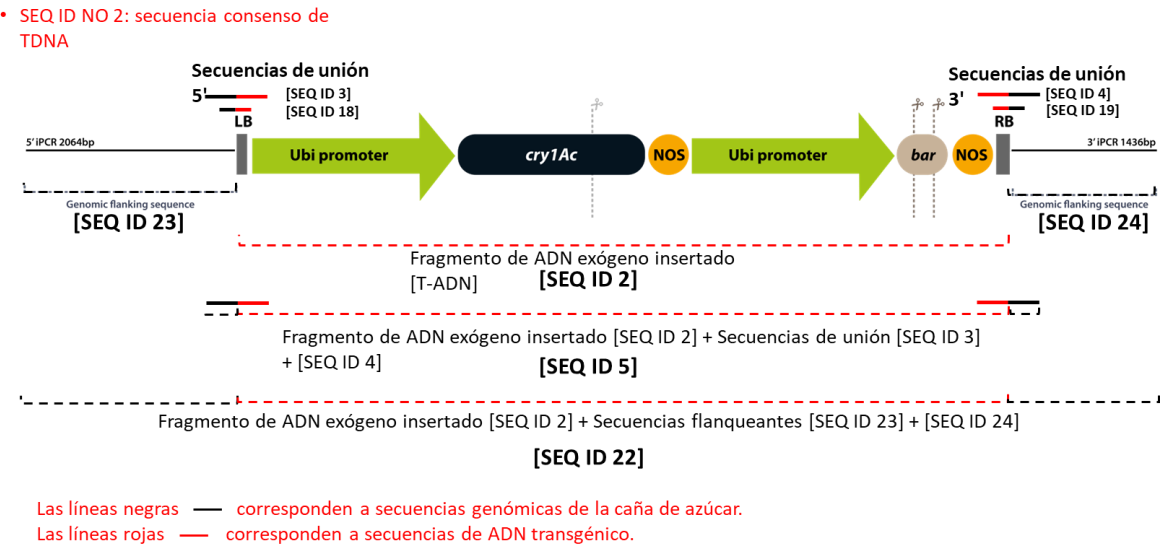
图 1

Figura que representa la estructura de la SEQ ID NO: 13 de D2.

⁷<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/054161695/publication/WO2016188332A1?q=W>
O2016188332

En contraste, las SEQ ID Nos: 5 y 22 de la presente solicitud corresponden a las “Secuencias flanqueantes y fragmento de ADN-T del Evento CTC91087-6”, tal y como se define en la Lista de secuencias. Esta distinción es relevante porque las secuencias reivindicadas, SEQ ID Nos: 5 y 22, no representan una secuencia completa del plásmido, sino más bien las regiones específicas flanqueantes y de ADN-T de un evento de transformación, que proporcionan una huella molecular única e identificable del evento.

Tal como se explicó en el numeral 2.3 de esta respuesta, la SEQ ID NO 5 comprende secuencias flanqueantes, que caracterizan el sitio de inserción. En otras palabras, dado que SEQ ID NO 5 comprende secuencias del genoma de la caña de azúcar (secuencias flanqueantes), incluso si un experto en la materia utiliza el plásmido de D2 para expresar la proteína D5 Cry1Ac, no logrará el objetivo de la reivindicación 1, ya que esta secuencia incluye el sitio de inserción específico del evento transgénico de la presente invención. Las SEQ ID N.º 5 y 22 de la presente solicitud representan secuencias que ya están integradas en el genoma de la caña de azúcar (véase la figura siguiente) y están diseñadas específicamente para permitir la detección del evento de transformación, tal y como se reivindica.



Por lo tanto, la presente invención según la reivindicación 1 no puede ser obvia, ya que el arte previo D2 no provee enseñanzas sobre cómo obtener el mismo evento transgénico y, en consecuencia, el mismo método de detección que se reivindica.

Por el contrario, la SEQ ID NO 13 de D2 es un plásmido con un casete de expresión descrito de la siguiente manera: “El casete de expresión del gen resistente a los insectos de la

presente invención está proporcionado por el promotor del gen poliubiquitina-1 del maíz (pZmUbi-1), el gen de fusión resistente a los insectos cry1Ab-cry2Aj y la constitución del terminador del gen PEP carboxilasa del maíz (pepc). En el que el promotor del gen poliubiquitina-1 del maíz (pZmUbi-1), de 2,1 kb, cuya secuencia de nucleótidos es la SEQ ID NO.7, es un promotor constitutivo que impulsa la expresión del gen en todos los tejidos del maíz. El terminador del gen PEP carboxilasa (pepc from), derivado del maíz, tiene un tamaño de 0,2 kb, la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO.8”.

Sin embargo, incluso si estas secuencias se compararan con el fin de evaluar la actividad inventiva, los porcentajes de identidad de secuencia del 77,48 % y el 63,48 % citados por el examinador representan niveles relativamente bajos de similitud y no pueden respaldar razonablemente una falta de actividad inventiva. Sobre este aspecto, es importante destacar que una persona experta en la materia comprendería fácilmente que dichos niveles de similitud no indican que las secuencias codifiquen el mismo gen, y que mucho menos, correspondan a secuencias estadísticamente similares. En biología molecular, los genes que codifican la misma proteína suelen compartir más del 95 % de identidad nucleotídica, y solo difieren en unos pocos polimorfismos de un solo nucleótido.

Por consiguiente, es posible afirmar que D2 no enseña ni sugiere la combinación específica de *bar* y *cry1Ac* en la caña de azúcar que se reivindica en la presente solicitud.

Adicionalmente, el evento transgénico obtenido por el método de la presente solicitud expresa los genes *Cry1Ac* y *bar*, que están regulados por el promotor del gen de ubiquitina del maíz UBI-1 (párrafos [177] y [194] del capítulo descriptivo 12). Esto significa que una persona experta en la materia tendría que realizar múltiples modificaciones para llegar a la secuencia SEQ ID NO: 5 (secuencia flanqueante y ADN-T) y SEQ ID NO: 1 (genes *Cry1Ac* y *bar*), por lo que no es obvio cómo llegar a tal conocimiento.

Además, el propósito de insertar el gen *bar* en el evento de la presente invención era la selección de células transformadas con el gen *Cry1Ac*. En particular, se eligió este gen porque el herbicida glufosinato de amonio no se utiliza para el control de malas hierbas en los cultivos de caña de azúcar y no puede utilizarse en la gestión del evento de la invención en condiciones de campo. Por lo tanto, se trata de una característica importante que la técnica anterior no tiene en cuenta.

Por otro lado, el examinador afirma que la inclusión de una molécula de ácido nucleico alternativa a la SEQ ID NO: 5 en un plásmido para producir plantas ya se ha divulgado en D5. Sin embargo, D5 describe un plásmido (pUBCG0229) que comprende un gen *cry1Ac* sintético de 1840 pb (acceso al GenBank KF630361.1) y un gen *bar*, que se utiliza para generar plantas de caña de azúcar transgénicas mediante un método de bombardeo.

Sin embargo, al igual que en D2, la presente solicitud divulga secuencias de los genes *bar* y *cry1Ac* que son diferentes de las de D5, tal y como reconoce el propio análisis de identidad de secuencias del examinador. Concretamente, el examinador reporta una similitud de identidad de solo el 87,18 % entre la secuencia KF630361.1 y la SEQ ID NO: 5 de la presente solicitud, y la misma baja identidad entre KF630361.1 y SEQ ID NO: 22. Estos bajos niveles de identidad demuestran claramente que las secuencias de los genes divulgadas en la presente solicitud son distintas de las de D5.

Por consiguiente, no existe ninguna enseñanza o motivación clara que lleve a un experto en la materia a combinar las divulgaciones de D2 y D5 de tal manera que se llegue, de forma obvia, a las secuencias polinucleotídicas específicas reivindicadas en la presente solicitud y a los métodos que permiten su detección.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 1 a 8 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D2 y D5, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar al método reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

5.2. Nivel inventivo de la reivindicación 11

Finalmente, ese Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 11 y 12 actualmente presentadas carece de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D1, que describe un constructo con un gen que codifica la proteína CRY1AC bajo el control de un promotor 35S, incluido en un vector transformado por bombardeo en células embrionarias derivadas de hojas jóvenes enrolladas con meristemo apical, podría utilizar las enseñanzas de D2, el cual divulga un plásmido para la transformación de maíz (SEQ ID

NO. 13), que incluye un gen de ADN-T (SEQ ID NO. 2), un casete de resistencia a glifosato bajo promotores 35S y poliubiquitina-1 de maíz (SEQ ID NO. 9), un terminador 35S (SEQ ID NO: 11) y un gen de fusión *Cry1Ab-PGKGGG-Cry2A* controlado por el promotor *pZmUbi-1* (SEQ ID NO: 7), para así obtener de manera evidente las mismas características de la Reivindicación 11 actualmente presentada.

Sobre estas objeciones, también difiero respetuosamente toda vez que las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente todas y cada una de las características técnicas esenciales de la invención, tal como se define en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

De manera similar a lo discutido en el numeral 5.1 referente al nivel inventivo de la reivindicación 1, no es obvio para una persona versada en la materia utilizar lo divulgado en D1 y D2, ya que el arte previo no proporciona las secuencias que se proporcionan en la presente solicitud.

Además, contrariamente a lo alegado por el examinador, el evento transgénico CTC91087-6, que comprende SEQ ID NO: 1, proporciona una ventaja técnica clara y demostrable, tal y como se describe en la descripción, en particular en el ejemplo 5.

El párrafo [285] define que: *«En condiciones de infestación artificial, el evento CTC91087-6 mostró una eficacia relativa superior al 99,6 % en el control de la infestación por D. saccharalis y superior al 99,9 % en la reducción del daño a los tallos (longitud), en comparación con su variedad parental no transgénica CTC9001 (WT). Los daños en los tallos de CTC91087-6 fueron visiblemente menores que en la caña de azúcar convencional CTC9001 (Figura 18). Se observaron diferencias estadísticamente significativas (prueba t, $P < 0,05$) entre CTC91087-6 y la variedad no transgénica CTC9001 en ambos parámetros evaluados ($df = 16$; $P < 0,0001$), lo que demuestra que, en condiciones de infestación masiva por D. saccharalis, el evento suprimió eficazmente los daños inducidos por la plaga.»*

Esto constituye una prueba clara de que el evento CTC91087-6, producido por el método reivindicado y que comprende la secuencia objetada, que se refiere a la construcción con los genes *CryAc1* y *bar*, reduce significativamente la infestación por *D. saccharalis*. Tal resultado representa un efecto técnico y un resultado ventajoso directamente atribuible a

la combinación específica de pasos descritos en el método reivindicado, lo que respalda la presencia de una actividad inventiva.

Adicionalmente, junto con esta respuesta, se aporta una copia del artículo científico titulado “*Transgenic sugarcane expressing Bacillus thuringiensis Cry1Ac protein offers new possibilities for controlling the giant borer, Telchin licus (Drury), a pest difficult to control*”⁸, en donde se demuestra la eficacia del evento transgénico obtenida por medio del método de la presente solicitud, en el control de otra plaga de la caña de azúcar, ie, *Telchin Licus*.

Respetuosamente, considero las conclusiones del examinador sobre la falta de inventiva se basan enteramente en un enfoque retrospectivo, ya que simplemente intenta encontrar las características esenciales de las moléculas reivindicadas en partes dispersas del estado de la técnica. Por lo tanto, no hay ninguna indicación ni motivación real en el estado de la técnica para proporcionar la estructura específica de la construcción genética con sus respectivas secuencias y métodos reivindicados. Por lo tanto, D1 y D2, por separado o en combinación, no enseñan ni sugieren la estructura particular de las moléculas reivindicadas o sus secuencias, por lo que se requiere una actividad inventiva.

Finalmente, cabe destacar que la generación de eventos transgénicos en caña de azúcar implica numerosos desafíos técnicos, por lo que la obtención de dichos eventos no podría considerarse evidente para un experto en la materia.

La caña de azúcar, a diferencia de cereales comerciales como el maíz, el arroz y el trigo, presenta importantes desafíos para la propagación mediante cultivo de tejidos, incluyendo bajas tasas de inducción y regeneración de callos embriogénicos y la imposibilidad de utilizar embriones cigóticos como tejido diana para la transformación genética. Con frecuencia se observa una baja eficiencia de transformación y una alta variabilidad genotípica, y aún existen numerosos obstáculos por superar para incorporar con éxito características agronómicas deseables en la caña de azúcar mediante ingeniería genética. Además, actualmente no existen protocolos estandarizados que garanticen la producción de eventos transgénicos de caña de azúcar, o cualquier otro material vegetal.

⁸ Sakuno, C. I. R., Francischini, F. J. B., Komada, K. M. A., Basso, M., & Huang, F. (2024). Transgenic sugarcane expressing *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac protein offers new possibilities for controlling the giant borer *Telchin licus* (Drury), a pest difficult to control. *Crop Protection*, 175, 106469. <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2023.106469>

La complejidad genotípica de la especie también impacta significativamente la caracterización de los eventos generados para asegurar las características necesarias para su comercialización. La identificación inequívoca de eventos transgénicos es fundamental para asegurar su trazabilidad y monitoreo, requisito regulatorio para su comercialización. La alta poliploidía del genoma de la caña de azúcar y el elevado número de regiones repetidas, junto con la falta de información sobre su organización y estructura, dificultan aún más la caracterización de los eventos transgénicos generados.

Por lo tanto, los métodos y polinucleótidos descritos en la presente invención no podrían derivarse de manera evidente a partir del estado de la técnica.

En consecuencia, considero que las reivindicaciones 9 a 11 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dicho documento para llegar al constructo reivindicado, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VI. PETICIÓN

1. Puesto 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.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **11 reivindicaciones**;
2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias;
3. Pago en línea por concepto de examen adicional;
4. Tansirichaiya et al. (2022);
5. Gianotto A. C, et al (2019);
6. Sakuno C. I .R, et al (2024).

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908