

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Indu
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-028662- -00007-0000

Fecha: 2013-04-25 16:33:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

Trámite : 111
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 11.028.662
Asunto : Solicitud de patente para: **MÉTODO DE IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD**
Solicitante : **ZINFANDEL PHARMACEUTICALS, INC.**
Fecha de Solicitud : 9 de marzo de 2011

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **22761** notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2012. Mediante memorial del 8 de marzo de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial.

2. Mediante oficio No. **22761** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la excepción a la patentabilidad de las reivindicaciones 1-4, 17-29, 30 (parcialmente), 31-52, y a la claridad de las reivindicaciones 1, 18 y 30

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 **Modificación de una solicitud en trámite**

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext: 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 43 reivindicaciones.

Las modificaciones que se realizaron sobre el pliego reivindicatorio original, se describen a continuación.

- Se eliminaron las reivindicaciones 4-6, 40-42, 48, 49 y 52.
- En la nueva reivindicación 4 (antes reivindicación 7), se eliminaron dependencias ya no existentes en vista de la remoción de las reivindicaciones 4-6.
- Las reivindicaciones 50 y 51 (ahora las reivindicaciones 8 y 9), fueron reubicadas en vista de su dependencia con las actuales reivindicaciones 5-7 (antiguas reivindicaciones 8-10), con el fin de tener una cadena de dependencia lógica, tal y como lo apreció el Examinador en sus objeciones de claridad
- En el método de las reivindicaciones 37 y 39 (antiguas reivindicaciones 36 y 43, respectivamente), se eliminaron las ubicaciones: 50,099,628; 50,096,271 y 50,095,698.
- En la actual reivindicación 29, se reemplazó el término "equipo" por "kit"
- Con respecto a la objeción de claridad de la antigua reivindicación 30 (ahora la reivindicación 29), en la que el Examinador manifiesta que los anticuerpos que se enlazan a las isoformas de los alelos ApoE, no están correctamente definidos en términos de sus regiones variables de cadenas ligeras y pesadas, se defiende dicha afirmación en vista de que en el campo de la técnica es ampliamente conocido el enlace entre los elementos ya mencionados, por tanto no hay necesidad de caracterizar el anticuerpo como se exige en la acción oficial.

3.2 Observaciones con respecto a la excepción a la patentabilidad

En vista de las objeciones contra las reivindicaciones 1-3 y 18-39, en las que el Examinador afirma que en éstas es explícito la necesidad de un médico para la lógica

secuencia del método ahí reivindicado, nos encontramos en total desacuerdo debido a que en las reivindicaciones citadas, está claramente descrito que se trata de método *in-vitro*, lo que indica que son procedimientos tratados sobre “muestras biológicas retiradas de un sujeto específico” (tal y como lo señala la reivindicación 1), que conlleva a condiciones de tratamiento estándares, aspectos que se diferencian de métodos *in-vivo*, donde sí es requerido un profesional a cargo, en caso de cualquier eventualidad durante el desarrollo del experimento. Con el anterior argumento se desvirtúa dicha objeción.

En lo que concierne a la objeción de no-patentabilidad de las reivindicaciones 4-17 y 40-52, ésta fue superada en el momento de eliminar las reivindicaciones 4-6, 40-42, 48-49 y 52, del pliego reivindicatorio.

De esta forma se ve superada las objeciones con respecto a la excepción a la patentabilidad.

3.3 Observaciones con respecto a la novedad y nivel inventivo de la invención

El Examinador señala que las etapas de carácter técnico del método diagnóstico *in-vitro* de las reivindicaciones 1-36, ya habían sido previamente divulgadas en los documentos **D1**: US2006/0228728 y **D2**: US2004/0265849. Ante dicha afirmación, se tienen los siguientes argumentos:

- Primero que todo es importante mencionar que éstas referencias del estado de la técnica, ya habían sido previamente citadas por la Autoridad Internacional de Búsqueda (ISA, por sus siglas en ingles), en su reporte escrito. Ante dicho análisis, el Examinador Internacional determinó que estas reivindicaciones (las cuales igualmente corresponden a la solicitud del PCT), no se encontraban reflejadas en el arte previo de la técnica y por tanto contaban con sus requisitos de novedad y nivel inventivo, principalmente sobre D1, al ser el documento del estado de la técnica, más cercano a la invención.

Analizando por separado cada una de las referencias, se tiene que D1 divulga “una colección de ubicaciones polimórficas que presentan resistencia o susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer”, materia que según el criterio del Examinador Internacional, no menciona ni sugiere polimorfismos de eliminación/inserción en los intrones 6 o 9, y que

éstos a su vez se asocian a la enfermedad de Alzheimer y mucho menos, que puedan ser empleados en tratamientos para determinar el riesgo aumentado por la evolución de esta enfermedad. D1 tampoco menciona poder asociar determinado número de polimorfismos de nucleótidos simples (SNP, por sus siglas en inglés) en el gen TOMM40 con enfermedad del Alzheimer, en vista del vasto número de SNP's conocidos en el estado del arte. Bajo este panorama, es difícil pensar que una persona normalmente versada en la materia, podría deducir con exactitud y éxito, las características técnicas esenciales, anteriormente mencionadas.

D2 por su parte, enseña "polimorfismos genéticos que están relacionados con la enfermedad de Alzheimer", materia que nunca menciona el método reivindicado en la presente solicitud, tal y como se determinó en el reporte escrito del estudio internacional.

De esta forma se tiene, que las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ni en conjunto ni por separado, consiguen descifrar la materia de ésta nueva creación. Por tanto las reivindicaciones 1-36, superan en novedad y nivel inventivo a las referencias citadas en la acción oficial.

Por último en lo que respecta a las reivindicaciones 37-52, se tiene que al referirse exclusivamente a las ubicaciones polimórficas, no son mencionadas ni sugeridas por ninguno de los documentos D1 y D2, como ya se mencionó anteriormente y por ende, igualmente superan en novedad y nivel inventivo al estado de la técnica.

Es así como se demuestra la altura inventiva de la presente solicitud frente a los documentos citados por el presente Despacho.

3.4 Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. Por lo mismo, también queremos llamar la atención de este Despacho en relación a que esta misma solicitud de patente ha sido concedida por la Oficina de Patentes de Marruecos: MA32619 (B1)

3.5 Conclusiones

Mediante la modificación del pliego reivindicatorio, se superaron las objeciones de claridad y las de excepción a la patentabilidad de las reivindicaciones 4-17, 40-52, 1-3 y 18-39. Por último con respecto al método que ya había sido previamente divulgado en los documentos D1 y D2, y que según el examinador afectaría la patentabilidad de la invención, se demostró que dichos antecedentes no afectan la materia acá reivindicada tal y como lo reconoce el reporte escrito de la Autoridad Internacional de Búsqueda.

De este modo, la presente solicitud cumple con todos los requisitos necesarios para que se le conceda el derecho de patente, por lo tanto se le solicita al presente Despacho considerar los nuevos argumentos plasmados en este memorial, para que el privilegio sea otorgado.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en las objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 22791, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 43 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-18176-0841-001-9
AHA\AHA\ID-240588\WPC18176
No. M-2013-240588\AHA

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

ZINFANDEL PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	One Science Drive, Durham, North Carolina 27708, Estados Unidos de América.	North Carolina
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 11.028.662****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 43 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

166 AHAI\AHAINCA\ID-AF240774\WPC18176

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar un riesgo aumentado para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto, el cual comprende:

(a) detectar de una muestra biológica que contiene el ADN tomado de dicho sujeto la presencia o ausencia de una variante genética del gen TOMM40 asociada con el riesgo aumentado o disminuido de la enfermedad de Alzheimer, en donde dicha variante es un polimorfismo de eliminación/inserción en el intrón 6 o el intrón 9 del gen TOMM40; y

(b) determinar que dicho sujeto se encuentra en un riesgo aumentado o disminuido de la enfermedad de Alzheimer cuando dicha variante genética está presente o ausente.

2. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

3. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E3/E3 o E3/E4.

4. El método tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 3 caracterizado porque dicha variante genética del gen TOMM40 es una variante de inserción poli-T en la ubicación genómica 50,094,889 de la Construcción 36.3 del NCBI (rs10524523).

5. Un método de tratamiento de un sujeto para la enfermedad de Alzheimer mediante la administración de un agente activo contra la enfermedad de Alzheimer a dicho sujeto en una cantidad efectiva de tratamiento; comprendiendo la mejora:

la administración de dicho agente activo a dicho sujeto en una etapa más temprana cuando dicho sujeto es el portador de la variante genética del gen TOMM40 asociado con el riesgo aumentado de la enfermedad de Alzheimer comparado con un sujeto correspondiente quien no es el portador de dicha variante genética,

en donde dicha variante genética del gen TOMM40 es un polimorfismo de eliminación/inserción (DIP, por sus siglas en ingles) en el intrón 6 o el intrón 9 del gen TOMM40.

6. El método de la reivindicación 5, el cual comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

7. El método de la reivindicación 6, el cual comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E3/E3 o E3/E4.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde dicho agente activo es una tiazolidindiona.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde dicho agente activo es una droga de tiazolidindiona.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 7, caracterizado porque dicho agente activo es seleccionado del grupo consistente de inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA, agonistas o moduladores del

12

receptor activado del proliferador de peroxisoma, anticuerpos, proteínas de fusión, moléculas terapéuticas de ARN, y combinaciones de los mismos.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 9, caracterizado porque la variante genética del gen TOMM40 es una variante seleccionada del grupo consistente de: rs10524523, rs10602329, y DIP3.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 9, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de inserción.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 9, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de eliminación/inserción de poli-T.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a la 9, caracterizado porque dicha variante genética del gen TOMM40 es rs10524523.

15. El método tal de cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a 9, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de eliminación/inserción de poli-T que tiene un poli-T de entre 20 y 50 pares básicos contiguos.

16. El método de en cualquiera de las reivindicaciones de la 5 a 9, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de eliminación/inserción de poli-T que tiene un poli-T de entre 20 y 50 básicos contiguos en el rs10524523.

17. Un método para determinar un pronóstico o el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que comprende obtener un perfil del paciente, caracterizado porque la obtención del perfil del paciente, comprende:

- detectar la presencia o ausencia de por lo menos un alelo ApoE 2, ApoE 3, o ApoE 4 en una muestra biológica de dicho paciente, y
- detectar la presencia o ausencia de por lo menos una variante del polimorfismo de eliminación/inserción (DIP) del gen TOMM40 localizado en el intrón 6 o el intrón 9 del gen TOMM40 asociado con el incremento o disminución de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, y luego
- convertir dicho perfil del paciente en un pronóstico, en donde la presencia de dicho alelo ApoE 2, ApoE 3 o ApoE 4 y la presencia de dicho al menos una variante del polimorfismo DIP del gen TOMM40 identifica a dicho paciente como un paciente que se encuentra en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

18. El método de la reivindicación 17, caracterizado porque dicho DIP es rs10524523, rs10602329 o DIP3.

19. El método de la reivindicación 17, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de inserción.

20. El método de la reivindicación 17, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de eliminación/inserción de poli-T.

21. El método de la reivindicación 17, caracterizado porque

dicho DIP es rs10524523.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 17 a la 21, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

23. Un método para estratificar un sujeto en un subgrupo de un ensayo clínico de una terapia para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo dicho método:

- detectar la presencia o ausencia de por lo menos un alelo ApoE 2, ApoE 3, o ApoE 4 en una muestra biológica del paciente,
- detectar la presencia o ausencia de por lo menos una variante del polimorfismo de eliminación/inserción (DIP) del gen TOMM40 localizado en el intrón 6 o el intrón 9 del gen TOMM40 asociado con el incremento o disminución de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, y
- estratificar dicho sujeto en un subgrupo para el ensayo clínico de dicha terapia basada en la presencia o ausencia de dicho al menos un alelo ApoE 2, ApoE 3, o ApoE 4 y/o una variante del DIP del gen TOMM40.

24. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de inserción.

25. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de eliminación/inserción de poli-T.

26. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque dicho

15

DIP es rs10524523, rs10602329 o DIP3.

27. El método de la reivindicación 23, caracterizado porque dicho DIP es rs10524523.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 23 a la 27, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

29. Un kit para determinar si un sujeto se encuentra en un riesgo aumentado de desarrollar la presentación tardía de la enfermedad de Alzheimer el cual comprende:

(A) por lo menos un reactivo que detecta específicamente el alelo ApoE 3, ApoE 4, y/o ApoE 2, en donde dicho reactivo es seleccionado del grupo consistente de anticuerpos que se enlazan selectivamente a las isoformas ApoE, y muestras de oligonucleótidos que se enlazan selectivamente al ADN que codifica los alelos de ApoE;

(B) por lo menos un reactivo que detecta específicamente la presencia o ausencia de por lo menos una variante del polimorfismo de eliminación/inserción (DIP) del gen TOMM40 localizado en el intrón 6 o el intrón 9 del gen TOMM40 asociado con el incremento o disminución de riesgo de la enfermedad de Alzheimer; y

(C) instrucciones para determinar que el sujeto se encuentra en un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer de presentación tardía por medio de:

(i) detectar la presencia o ausencia de una isoforma ApoE 3, ApoE 4, y/o ApoE 2 en dicho sujeto con dicho al menos un

reactivo;

(ii) detectar la presencia o ausencia de por lo menos una variante del polimorfismo de eliminación/inserción (DIP) del gen TOMM40 localizado en el intrón 6 o el intrón 9 del gen TOMM40 asociado con el incremento o disminución de riesgo de la enfermedad de Alzheimer; y

(iii) observar si el sujeto se encuentra o no en un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer de presentación tardía observando si la presencia del alelo ApoE 3, ApoE 4, y/o ApoE 2 y dicho DIP del gen TOMM40 es o no detectado con dicho al menos un reactivo, en donde la presencia de la isoforma ApoE 3, ApoE 4 y/o ApoE 2 y dicha variante DIP del gen TOMM40 indica que dicho sujeto se encuentra en un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer de presentación tardía.

30. El kit de la reivindicación 29, caracterizado porque dicho al menos un reactivo y dichas instrucciones están empacadas en un solo contenedor.

31. El kit de la reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de inserción.

32. El kit tal de la reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque dicho DIP es un polimorfismo de eliminación/inserción de poli-T.

33. El kit de la reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque dicho DIP es rs10524523, rs10602329 o DIP3.

34. El kit de la reivindicación 29 o reivindicación 30, caracterizado porque dicho DIP es rs10524523.

35. El kit de cualquiera de las reivindicaciones de la 29 a la 34, caracterizado porque dicho paso de determinación comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

36. Un método para determinar el riesgo aumentado para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto, el cual comprende:

(a) detectar de una muestra biológica que contiene el ADN tomada de dicho sujeto la presencia o ausencia de una variante genética del gen TOMM40 asociada con el riesgo aumentado o disminuido de la enfermedad de Alzheimer, caracterizado porque dicha variante se encuentra en la localización genética de la Construcción 36.3 del NCBI seleccionado del grupo consistente de: 50,092,565, 50,092,587, 50,093,506, 50,093,609, 50,094,317, 50,094,558, 50,094,716, 50,094,733, 50,094,889, 50,095,252, 50,095,506, 50,095,764, 50,096,531, 50,096,647, 50,096,697, 50,096,812, 50,096,902, 50,097,361, 50,098,378 y 50,098,513, y

(b) determinar si dicho sujeto se encuentra en un riesgo aumentado o disminuido de la enfermedad de Alzheimer cuando dicha variante genética está presente o ausente.

37. El método de la reivindicación 36, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo

E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

38. El método de la reivindicación 36, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E3/E3 o E3/E4.

39. Un método de tratamiento de un sujeto para la enfermedad de Alzheimer administrar el agente activo contra la enfermedad de Alzheimer a dicho sujeto en una cantidad de tratamiento efectiva; comprendiendo la mejora:

- administrar dicho agente activo a dicho sujeto en una edad más temprana cuando dicho sujeto es el portador de una variante genética del gen TOMM40 asociado con un riesgo aumentado de la enfermedad de Alzheimer comparado con un sujeto correspondiente que no es portador de dicha variante genética,

en donde dicha variante genética del gen TOMM40 se encuentra en la localización genética de la Construcción 36.3 del NCBI seleccionado del grupo consistente de:
50,092,565, 50,092,587, 50,093,506, 50,093,609,
50,094,317, 50,094,558, 50,094,716, 50,094,733,
50,094,889, 50,095,252, 50,095,506, 50,095,764,
50,096,531, 50,096,647, 50,096,697, 50,096,812,
50,096,902, 50,097,361, 50,098,378 y 50,098,513.

40. El método de la reivindicación 39, caracterizado porque comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, o E4/E4.

41. El método de la reivindicación 39, caracterizado porque

comprende además detectar si dicho sujeto es un sujeto Apo E3/E3 o E3/E4.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones de la 39 a la 41, caracterizado porque dicho agente activo es seleccionado del grupo consistente de inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA, agonistas o moduladores del receptor activado del proliferador de peroxisoma, anticuerpos, proteínas de fusión, moléculas terapéuticas de ARN, y combinaciones de los mismos.

43. El método o kit de cualquiera de las reivindicaciones 4, 17 a 28, 29 a 35 en donde la variante genética del gen TOMM40 es el polimorfismo de eliminación / inserción rs10524523 que tiene un poli-T de entre 20 y 50 pares de base contiguos.

AHA\AHA\ID-240506\WPC18176