

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO METODOS PARA DIAGNOSTICAR Y TRATAR DESORDENES RELACIONADOS CON
LA LONGITUD AXIAL DEL OJO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR

71. SOLICITANTE COMMERCIALIZATION

DOMICILIO SEATTLE, WASHINGTON, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

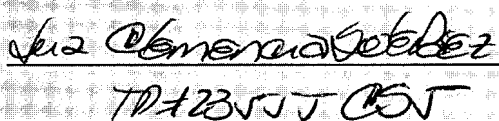
74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-167565- -00000-0000 Fecha: 2013-07-15 16:44:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 50 Radicación
---	---

DIRECCIÓN DE NL
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/021185	Fecha 2012/01/13
Publicación Internacional No.		WO 2012/097213 A3	Fecha 2012/07/19
3	TÍTULO DE LA INVENCION		
MÉTODOS PARA DIAGNOSTICAR Y TRATAR DESÓRDENES RELACIONADOS CON LA LONGITUD AXIAL DEL OJO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C12Q 001/068			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR COMMERCIALIZATION			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		4311 11th Avenue, NE Suite 500, Seattle, Washington 98105, Estados Unidos de América	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Seattle	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Washington	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. NEITZ		Jay	Estadounidense
2. NEITZ		Maureen	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América		Washington	Seattle 2602 NW 97th Street, Seattle, Washington 98117, Estados Unidos de América
2. Estados Unidos de América		Washington	Seattle 2602 NW 97th Street, Seattle, Washington 98117, Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN		Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS		COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

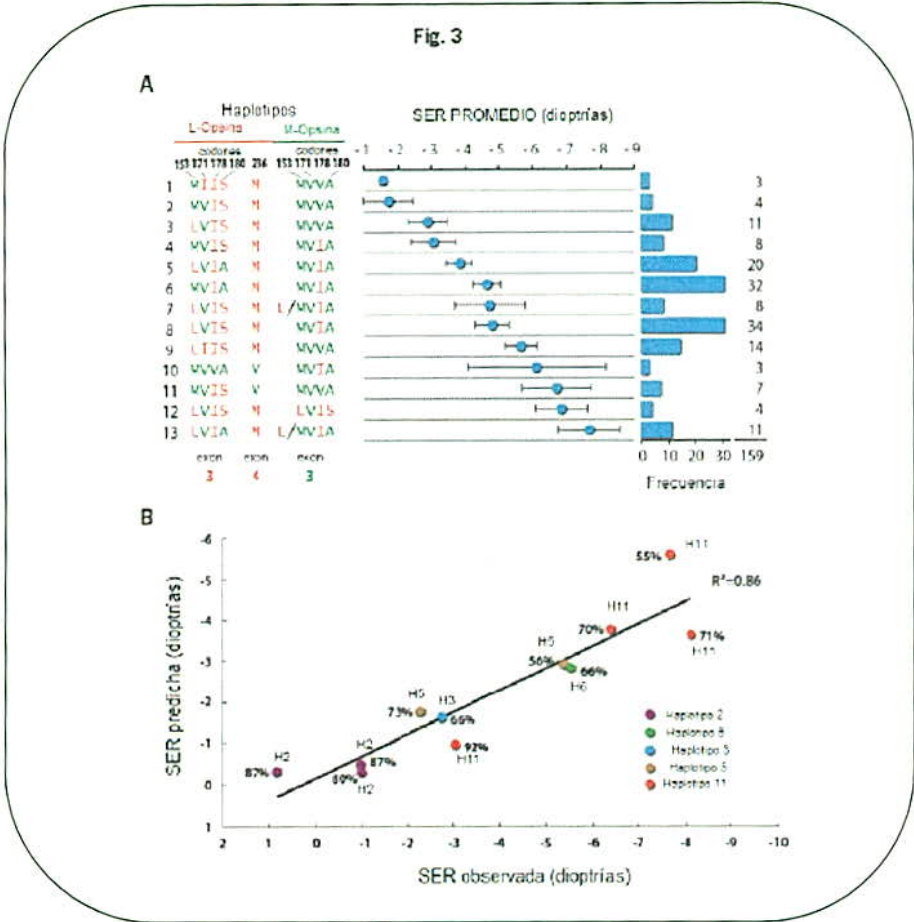
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A.		US	61/432,984	2011/01/14
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO		No. 13-0068336 No. 13-0068439	Fecha: 2013/07/10 Fecha: 2013/07/10
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ			Firma 	
C.C 35.456.344 de Usaquén			Tarjeta Profesional 23.555	

7

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>27</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>35</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>4</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR COMMERCIALIZATION 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 25 reivindicaciones adicionales a 10 por \$750.000.

4

FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 July 2012 (19.07.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/097213 A3

(51) International Patent Classification:
C12Q 1/68 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/021185

(22) International Filing Date:
13 January 2012 (13.01.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/432,984 14 January 2011 (14.01.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR COMMERCIALIZATION** [US/US]; 4311 11th Avenue, NE Suite 500, Seattle, WA 98105 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **NEITZ, Jay** [US/US]; 2602 NW 97th Street, Seattle, WA 98117 (US).
NEITZ, Maureen [US/US]; 2602 NW 97th Street, Seattle, WA 98117 (US).

(74) Agent: **HARPER, David, S.**; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff LLP, 300 South Wacker Drive, Suite 3100, Chicago, IL 60606 (US).

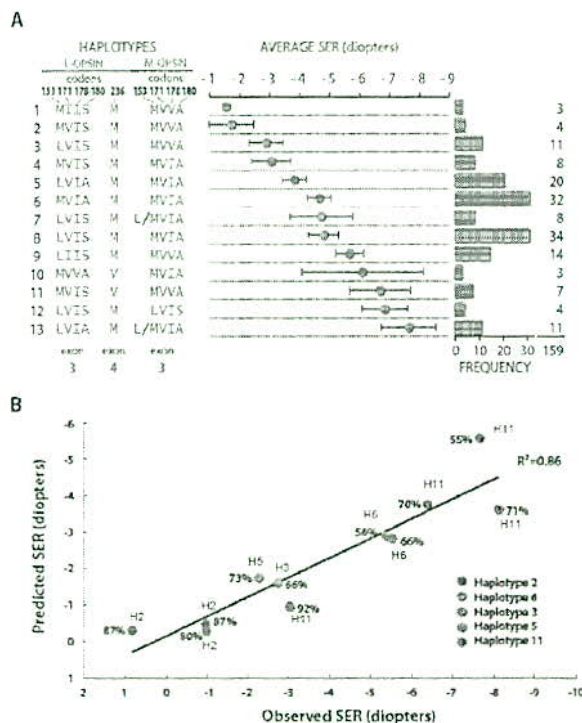
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS FOR DIAGNOSING AND TREATING EYE-LENGTH RELATED DISORDERS

Fig. 3



(57) Abstract: The invention provides to methods for diagnosing eye-length related disorders, including myopia. The invention also provides methods for treating and limiting eye-length related disorders, including myopia. In addition, the invention provides certain haplotypes associated with eye-length related disorders, including myopia and Bornholm Eye Disease.

WO 2012/097213 A3

GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
18 October 2012

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number

WO 2012/097213 A2

(43) International Publication Date
19 July 2012 (19.07.2012)

(51) International Patent Classification:
C12Q 1/68 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/021185

(22) International Filing Date:
13 January 2012 (13.01.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/432,984 14 January 2011 (14.01.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR COMMERCIALIZATION** [US/US]; 4311 11th Avenue, NE Suite 500, Seattle, WA 98105 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **NEITZ, Jay** [US/US]; 2602 NW 97th Street, Seattle, WA 98117 (US).
NEITZ, Maureen [US/US]; 2602 NW 97th Street, Seattle, WA 98117 (US).

(74) Agent: **HARPER, David, S.**; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff LLP, 300 South Wacker Drive, Suite 3100, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHODS FOR DIAGNOSING AND TREATING EYE-LENGTH RELATED DISORDERS

(57) Abstract: The invention provides to methods for diagnosing eye-length related disorders, including myopia. The invention also provides methods for treating and limiting eye-length related disorders, including myopia. In addition, the invention provides certain haplotypes associated with eye-length related disorders, including myopia and Bornholm Eye Disease.

WO 2012/097213 A2

MBHB 11-041-PCT
UW 45486.03WO2

MÉTODOS PARA DIAGNOSTICAR Y TRATAR DESÓRDENES RELACIONADOS CON LA LONGITUD AXIAL DEL OJO

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. de serie 61/432984 presentada el 14 de enero de 2011, incorporada a la presente en su integridad por referencia.

DECLARACIÓN DE APOYO DEL GOBIERNO DE ESTADOS UNIDOS

Este trabajo fue apoyado por las subvenciones del Instituto Nacional de Salud R01EY09620, P30EY01931, and P30EY01730. El Gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en la invención.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a métodos para diagnosticar y tratar desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida la miopía. Adicionalmente, la invención se refiere a determinados haplotipos asociados con desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo.

Antecedentes

En un proceso denominado emmetropización, el crecimiento de la longitud axial del ojo es regulado por experiencia visual para hacer compatible la óptica del ojo y compensar la variación genética en la curvatura y potencia de la córnea/lente. La visión fotópica de alta agudeza y, de esta manera, las señales que guían la emmetropización son iniciadas por absorción de luz en fotopigmentos encontrados en foto receptores de conos sensibles de longitud de onda larga (L) y longitud de onda media (M). Los cambios en el patrón de luz y oscuridad en la imagen retinal que caracterizan imágenes borrosas frente a imágenes bien enfocadas se monitorean por un proceso biológico para detener el crecimiento del ojo cuando se ha alcanzado la longitud correcta para una óptica coordinada plana (neutra). Sin embargo, en individuos miopes, la longitud axial relativa del ojo en relación con el tamaño total del ojo continúa incrementándose durante el desarrollo, sobrepasa una longitud que proporciona un

enfoque cercano óptimo de los objetos distantes, lo cual conduce a una miopía pronunciada de manera creciente.

La tasa de incidencia la miopía está incrementándose a velocidades alarmantes en muchas regiones del mundo. Hasta hace poco, se creía que la lectura excesiva durante la niñez era el único factor ambiental o de conducta identificable enlazado con la ocurrencia de la miopía, aunque también se sospechaban factores genéticos. En la actualidad restringir la lectura (y promover más actividad externa) son las únicas técnicas prácticas para prevenir excesivo alargamiento del ojo en los niños, y lentes correctivos incluidos gafas y lentes de contacto, representan los medios primarios para aminorar los desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida la miopía. Mientras que estas medidas corrigen ópticamente los errores retroactivos asociados con los desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, estas no están dirigidas a la causa subyacente en las cuales el excesivo crecimiento de la longitud axial del ojo.

De esta manera, permanece una necesidad de métodos para detectar una susceptibilidad a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo, y tratamientos para tales individuos para prevenir alargamiento excesivo del ojo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un método para determinar el potencial de miopía de un paciente, el cual comprende: ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo del gen de opsina L: M del paciente; y correlacionar el haplotipo con una refracción equivalente esférica predicha. En otro aspecto, el método comprende además los pasos de: determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente; y correlacionar el haplotipo de gen de opsina 100 dioxina L: M y la relación de cono LD: M con una refracción equivalente esférica predicha.

La invención también proporciona un método para diagnosticar la susceptibilidad de un paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo. El método comprende: ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo de gen opsina L: M del paciente; y correlacionar el haplotipo con una refracción equivalente esférica predicha; en cuyo caso el paciente susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si el error refractivo equivalente esférico predicho (medido en dioptrías) tiene una potencia negativa. En un aspecto, el método comprende además los pasos de: determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente; y correlacionar el haplotipo del gen opsina L: M y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha.

La invención proporciona además un método para diagnosticar la susceptibilidad de un paciente hacia un desorden relacionado con la longitud axial del ojo; el método comprende ensayar una muestra biológica obtenida de un paciente para una combinación particular de aminoácidos codificados por el gen opsina L o el gen opsina M del paciente, en cuyo caso el paciente es susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si está presente una de las combinaciones de aminoácidos mostrados en la tabla 1.

Adicionalmente, la invención proporciona un método para tratar un desorden relacionado con la longitud axial del ojo que comprende: ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo del gen opsina L: M; determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente; correlacionar el haplotipo y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha; proporcionar al paciente un dispositivo terapéutico que comprende un filtro dependiente de longitud de onda si el error refractivo equivalente esférico predicho del paciente tiene una potencia negativa.

En un aspecto, las longitudes de onda filtradas por el filtro dependiente de longitud de onda se seleccionan con base en el haplotipo del gen opsina L: M y la proporción de cono L: M del paciente.

En otro aspecto, el dispositivo terapéutico usado en un método de la invención es un par de anteojos que comprenden lentes que inducen un desenfoque. En ciertos aspectos los lentes que inducen desenfoque inducen el desenfoque mediante uno o más de: pequeñas protuberancias o depresiones en una o ambas superficies de los lentes; inclusiones dentro de los lentes de un material diferente del material del lente; incorporación de aberraciones de nivel superior en los lentes; proporcionar una correlación incrementada entre las actividades de foto receptores de conos adyacentes mediante uno o ambos lentes; y aplicar recubrimientos o películas a una o ambas superficies de los lentes para producir desenfoque difuso o difractivo.

En otro aspecto, un dispositivo terapéutico usado en un método de la invención comprende lentes de contacto que inducen desenfoque. En ciertos aspectos los lentes de contacto inducen desenfoque mediante una o más de: inclusiones dentro de los lentes de un material diferente del material del lente; incorporación de aberraciones del nivel superior en los lentes; y recubrimientos o películas aplicadas a una o ambas superficies de los lentes que producen desenfoque por difusión, difracción o dispersión de la luz.

En ciertos aspectos, el haplotipo del gen opsina L: M identificado en un método de la invención es uno de los haplotipos 1 a 13 tal como se describe en la tabla 1.

La invención también proporciona un micro-arreglo para determinar la susceptibilidad de un paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo el cual comprende un conjunto de oligonucleótidos específicos de alelo capaz de identificar al menos uno de los haplotipos 1 a 13 tal como se expone en la tabla 1.

La invención proporciona además kits para determinar si un paciente susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo. En un aspecto, un kit de la invención comprende: al menos un par de oligonucleótidos que pueden identificar al menos uno de los haplotipos 1 a 13 tal como se expone en la tabla 1; e instrucciones para usar. En otro aspecto, un kit de la invención comprende un ensayo para detectar al menos uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se expone en la tabla 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para limitar la introducción de error refractivo en el ojo de un sujeto causado por la exposición a pantallas indicadoras, los cuales comprenden que el sujeto lleve un dispositivo óptico terapéutico que comprende un filtro dependiente de longitud de onda capaz de bloquear preferencialmente la luz roja que emana de la pantalla indicadora antes de que entre al ojo del sujeto, y de esta manera se limite la introducción de error refractivo en el ojo del sujeto.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para limitar el desarrollo de un desorden relacionado con la longitud axial del ojo los cuales comprenden un filtro dependiente de la longitud de onda, capaz de bloquear preferencialmente la luz roja que emana de una pantalla indicadora antes de que entre al ojo del sujeto, limitando de esta manera el desarrollo de un desorden relacionado con la longitud axial del ojo en el sujeto. En una modalidad, el desorden relacionado con la longitud axial del ojo comprende miopía.

Las modalidades preferidas específicas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de ciertas modalidades y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Imágenes espinales ópticas adaptables promedio de mosaico de cono de participantes con variantes de LIAVA (B, C, D) comparadas con un control normal (A). Para sujetos mostrados en B, C, & D, los conos que expresan la variante LIAVA tienen una baja reflexión en comparación con los conos normales y aparecen como un área oscura en el mosaico. Hubo una gran variabilidad en la proporción de cono que expresan la variante LIAVA. B, C & D tienen baja, media y alta proporciones de conos que expresan la variante génica de miopía la cual se correlaciona con la longitud axial (E) y también con el error refractivo.

Figura 2. Asociación entre longitud axial y proporción de cono para diferentes grupos étnicos. Hubo una correlación altamente positiva entre la proporción de cono L: M y la longitud axial (y la incidencia de miopía) a través de los grupos étnicos.

Figura 3. (A) Potencial de miopía de 13 diferentes haplotipos de fotopigmentos L/M de 159 varones, dispuestos en orden de potencial de miopía creciente. El número de individuos con cada haplotipo está dado a la derecha. Las designaciones de haplotipo usan el código de amino ácido de letra individual: M = metionina, I = isoleucina; S = serina, V = valina, A = alanina, y L = leucina. SER promedio es la refracción equivalente esférica media calculada a partir de la mayoría de la mitad miope de los sujetos para cada haplotipo, ± 1 SEM. (B) refracción equivalente esférica (SER, por spherical equivalent refraction) predicha versus observada para 11 sujetos con haplotipos que corresponden a aquellos descritos en (A). La proporción de cono L: M se estimó para cada sujeto y se expresa como un porcentaje de L más M conos que son L.

Figura 4. (A) El cambio de miopía producido por la exposición a la luz roja por dos horas diarias. Las longitudes axiales se midieron para cada sujeto antes de iniciar el procedimiento experimental. A continuación cada sujeto jugó un juego de vídeo en blanco y negro por dos horas al día mientras usaba gafas con el lente derecho no ahumado y el lente izquierdo ahumado de tal manera que los conos L se activaron mucho más que los conos M. (B) las mediciones de longitud axial normalizadas como función del tiempo para 20 ojos que utilizaban los lentes experimentales y (C) para 20 ojos compañeros que sirvieron como contraste para cada ojo experimental. Las líneas blancas con barras de error representan los promedios para todos los ojos (barras de error ± 2 SEM). Los lentes experimentales redujeron significativamente la tasa de crecimiento de ojo en niños miopes. (D) tasa de crecimiento de los ojos que utilizan los lentes experimentales están a la izquierda y los ojos que utilizan los lentes de control están a la derecha.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las particularidades mostradas en la presente se dan solamente a manera de ejemplo y para propósitos de discusión ilustrativa de las modalidades preferidas de la presente invención y se presentan para proporcionar lo que se cree es la descripción más útil y fácilmente entendible de los principios y aspectos conceptuales de diversas modalidades de la invención. A este respecto no se ha hecho un intento de mostrar pormenores estructurales de la invención con más detalle del necesario para el entendimiento fundamental de la invención; la descripción,

tomada junto con los dibujos y/o ejemplos, hace evidente a aquellos versados en la materia cómo varias formas de la invención pueden realizarse en la práctica.

Las siguientes definiciones y explicaciones están destinadas a regir en cualquier construcción futura a menos que claramente y de manera inequívoca se modifiquen en los siguientes ejemplos o cuando la aplicación del significado del lugar a cualquier construcción sin sentido o esencialmente sin sentido. En los casos en que la construcción del término resulte sin sentido o esencialmente sin sentido, la definición se tomará del Webster's Dictionary, 3a edición o de un diccionario conocido para aquellos versados en la materia, tales como el Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004).

Tal como se usa en la presente ya menos que se indique algo diferente los términos “uno” y “una” significan “uno (a)”, “al menos uno(a)” o “uno(a) o vario(a)s”. A menos que se requiera algo diferente por el contexto, los términos singulares usados en la presente incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular.

En determinadas modalidades, la invención proporciona métodos que pueden usarse para determinar el beneficio de un tratamiento preventivo para un desorden de longitud axial de ojo y para determinar la prescripción apropiada de características de la óptica preventiva para un paciente que se identifica por tener una susceptibilidad a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo. Tal como se discute en la presente, tal óptica preventiva incluye características espectrales y/o propiedades dispersas que pueden prevenir el crecimiento de longitud axial del ojo, lo cual si se dejara sin controlar conduciría a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo. En una modalidad, la invención proporciona un método para diagnosticar susceptibilidad de un paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo; el método comprende: ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo del gen opsina L: M del paciente, y correlacionar el haplotipo con una refracción equivalente esférica predicha, en cuyo caso el paciente susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si la refracción equivalente esférica predicha es una dioptría negativa.

Tal como se use la presente, el término “correlacionar” se refiere al paso de usar la combinación de información sobre la proporción de cono de un paciente y el haplotipo opsina con el fin de determinar la susceptibilidad del paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo tal como se muestra y se discute en la presente.

Tal como se usa en la presente, la frase “desorden relacionado con la longitud axial del ojo” incluye, pero no se limita a, miopía.

En una modalidad, el haplotipo de gen opsina L: M se determina identificando la secuencia de nucleótido del ADN de un paciente para determinar el haplotipo del locus de gen opsina Xq28 del paciente. El haplotipo puede determinarse identificando la secuencia de nucleótido de sonos 2, 3, 4 de los genes OPN1LW y OPN1MW. Tal como se discute la presente, los haplotipo se crean por los aminoácidos codificados por codones 65, 111, 116, 153, 171, 178, 180, 230, 233, y 236 de los genes OPN1LW y OPN1MW. En una modalidad particular, el haplotipo se determina por los aminoácidos codificados por codones 153, 171, 178, y 180 en el exón 3 y el codón 236 en el exón 4. En una modalidad preferida, el haplotipo del gen opsina L: M es uno de los 13 haplotipos mostrados en la tabla 1, los cuales se muestran en la presente por primera vez por estar asociados con la miopía (véanse ejemplos y la figura 3 A). De esta manera, si un paciente tiene uno de los 13 haplotipos identificados en la tabla 1, el paciente es diagnosticado como susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo. En particular, un paciente que tiene uno de los haplotipos mostrados en la tabla 1 es diagnosticado como susceptible a la miopía. En una modalidad, un paciente está clasificado como susceptible a miopía si una de las combinaciones de aminoácidos variantes mostradas en la tabla 1, asociadas con el gen L-opsina, se identifica el paciente. En otra modalidad, un paciente diagnosticado como susceptible a la miopía si una de las combinaciones de aminoácidos variantes, mostradas en la tabla 1, asociadas con el gen de M-opsina es identificada en el paciente.

TABLA 1

Haplotipos de miopía

	Codones de L-OPSINA					Codones de M-OPSINA			
	153	171	178	180	236	153	171	178	180
1	M	I	I	S	M	M	V	V	A
2	M	V	I	S	M	M	V	V	A
3	L	V	I	S	M	M	V	V	A
4	M	V	I	S	M	M	V	I	A
5	L	V	I	A	M	M	V	I	A
6	M	V	I	A	M	M	V	I	A
7	L	V	I	S	M	L/M	V	I	A
8	L	V	I	S	M	M	V	I	A
9	L	I	I	S	M	M	V	V	A
10	M	V	V	A	V	M	V	I	A
11	M	V	I	S	V	M	V	V	A
12	L	V	I	S	M	L	V	I	S
13	L	V	I	A	M	L/M	V	I	A

En otra modalidad, la invención proporciona un método para diagnosticar susceptibilidad de un paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo; el método comprende: ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo del gen opsina L: M del paciente, determinando la proporción de cono L:M en un ojo del paciente, y correlacionando el haplotipo del gen opsina L: M y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha, en cuyo caso el paciente susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si el error refractivo equivalente esférico predicho es una potencia negativa (en dioptrías).

La proporción de cono L: M puede determinarse usando métodos conocidos a aquellos versados en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de imágenes retinal es ópticas adaptables pueden usarse tal como se describe en la presente, o puede usarse un electroretinograma (ERG) (tal como un centelleo fotoeléctrico ERG) y espectros de cono individualizados. La medición de proporción de cono L: M también puede incluir genética, tal como se describe por ejemplo en Neitz y Neitz, J. Vis. 2:531-42, 2002. Otro ejemplo no limitante de medición de la proporción de cono L: M incluye ERG multifocal de color, de campo amplio, tal como se describe en Kuchenbecker *et al.*, Vis. Neurosci. 25(3):301-6, 2008. Otro ejemplo no limitante de medición de la proporción de cono L: M incluye medir la proporción de luz roja verde percibida por tener el centelleo mínimo usando fotometría de centelleo heterocromática psicofísica, tal como se describe en Gunther y Dobkins Vision Research 42:1367-1378, 2002.

En una modalidad, la invención proporciona un método para determinar el potencial de miopía de un paciente, el cual comprende ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo de gen opsina L: M del paciente.

Tal como se use la presente, el término “potencial de miopía” se refiere a la refracción equivalente esférica predicha asociada con un haplotipo de opsina L: M que se correlaciona con el grado predicho de miopía que tiene el paciente o que es probable que tenga. En particular, el potencial de miopía se refiere a una refracción equivalente esférica predicha basada en el haplotipo del gen de opsina L:M particular del paciente, tal como se muestra, por ejemplo, en la figura 3A.

En una modalidad particular, el potencial de miopía puede determinarse más específicamente midiendo la proporción de cono L:M y correlacionando la proporción con la refracción equivalente esférica predicha para el haplotipo del gen opsina L: M particular. Por ejemplo, tal como se discute en los ejemplos más adelante, la proporción de cono L: M puede determinarse para un paciente que tiene un determinado haplotipo de opsina L: M, tal como un haplotipo mostrado en la tabla 1. La proporción de cono L: M se determina y se hace un cálculo para llegar al potencial de miopía predicho más específico. Por ejemplo, si una persona

tuviera haplotipo 8 (figura 3 A), su potencial de miopía sería -4.5 dioptrías. Si esa persona tuviera una proporción de cono 1:1, se esperaría que tuviera las -4.5 dioptrías completas de error refractivo. Sin embargo, si tuviera cerca de 100% de conos L, se esperaría que fuera aproximadamente emmetrópico. 75% de los conos L caen entre una proporción de cono 1:1 (50% de L) y 100% de L de modo que una persona con un haplotipo 8 y 75% de conos L tendría de manera predictiva 50% de SER (o $-4.5/2 = -2.25$ dioptrías).

Tal como se usa en la presente, la frase “susceptibilidad a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo” se refiere a la alta probabilidad de desarrollar un desorden relacionado con la longitud axial del ojo, tal como miopía, cuando está presente cierto tipo de haplotipo de gen opsina L: M. En una modalidad, un paciente considerado susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si está presente uno de los haplotipos mostrados en la tabla 1, los cuales están listados con el fin de incrementar el potencial de miopía.

Después de identificar un paciente que susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo y/o tiene un potencial de miopía asociado con una dioptría negativa tal como se describe en la presente, un proveedor de cuidado para el ojo puede prescribir un protocolo de tratamiento y/o sugerir determinadas conductas destinadas a tratar o reducir el potencial de miopía del paciente. Por ejemplo, un paciente puede tratarse con un dispositivo terapéutico (tal como se describe en la presente, por ejemplo) o recibir una intervención farmacológica. Adicionalmente a, o en lugar de, tales tratamientos, a un paciente le pueden decir que limite la exposición a la luz roja o luz verde (dependiendo de las variantes L:M particulares del paciente), que limite la lectura a edad temprana y que pase más tiempo haciendo actividades al aire libre.

El término “muestra biológica”, tal como se usa en la presente, incluye pero no se limita a sangre, saliva, células de frotis bucal, biopsias de la piel, fluido amniótico, otros tejidos diversos y similares. En el estado de la técnica son bien conocidos los métodos para purificar o purificar parcialmente ácidos nucleicos a partir de una muestra biológica para uso en ensayos diagnósticos. El ácido nucleico puede ser, por ejemplo, ADN genómico, ARN o ADNc. El ADN genómico puede aislarse, por ejemplo, a partir de leucocitos de sangre periférica usando QIAamp DNA Blood Maxi Kits (kits Maxi de sangre para (ADN) (Qiagen, Valencia, CA).

En otra modalidad, la invención proporciona un método para diagnosticar enfermedad ocular de Bornholm (BED por Bornholm Eye Disease) en un paciente; el método comprende obtener una muestra biológica del paciente e identificar la secuencia de nucleótidos de los genes de opsina L y M del paciente, en cuyo caso el paciente diagnosticado con la enfermedad

BED si el paciente tiene un gen opsina normal y un gen sin variantes. En una modalidad preferida, el gen opsina variante comprende leucina en la posición de amino ácido 153 (L153), valina en la posición 171 (V171), alanina en la 174 (A174), valina en la 178 (V178), y alanina en la 180 (A180) ("LVAVA") o leucina en la posición de amino ácido 153 (L153), isoleucina en la posición 171 (I171), alanina en la 174 (A174), valina en la 178 (V178), y alanina en la 180 (A180) ("LIAVA") en el gen opsina L o en el gen opsina M. En otra modalidad, el segundo gen tiene la combinación de metionina, valina, valina, valina y alanina imposiciones de aminoácidos 153, 171, 174, 178 y 80 ("MNVVA").

Los métodos diagnósticos de la invención incluyen el uso de métodos de biología molecular estándar, incluida en una modalidad no limitante la reacción en cadena de polimerasa (PCR polymerase chain reaction), para determinar el haplotipo del gen opsina L:M de un paciente. En la actualidad existe una variedad de métodos biológicos moleculares disponibles que permiten examinar secuencias de ADN de los genes opsina L y M. Por ejemplo, pueden amplificarse fragmentos del gen usando la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Los genes pueden amplificarse por separado y selectivamente tal como se ha descrito previamente (Neitz *et al.*, Vision Research 35: 2395-2407, 1995).

Los fragmentos del gen amplificados se someterán preferiblemente a uno o varios de los siguientes procedimientos que proporcionan información acerca de la secuencia de ADN:

1) Secuencia de ADN directa de los productos de PCR tal como se ha descrito previamente (J. Neitz, M. Neitz and Grishok, *supra*, 1995).

2) Análisis de digestión de restricción (descrito previamente en J. Neitz, M. Neitz y Grishok, *supra*, 1995).

3) Polimorfismo de conformación monocatenaria u otros procedimientos similares. El fragmento de ADN amplificado es etiquetado en su extremo por medio de fluorescencia o radioactividad u otros procedimientos similares. El fragmento de ADN amplificado se etiqueta en su extremo por medio de fluorescencia o radioactividad, se desnaturaliza en hebras individuales y las hebras se separan por electroforesis. Con base en la movilidad de las hebras en el campo eléctrico, puede deducirse información acerca de la secuencia de ADN.

En otra modalidad, la invención proporciona un método de tratar desórdenes relacionados con virtud axial del ojo el cual comprende: ensayar una muestra biológica obtenida a partir de un paciente para determinar el haplotipo de gen opsina L: M del paciente; determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente; y correlacionar el haplotipo y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha; proporcionarle al paciente un dispositivo terapéutico que comprende un filtro dependiente de la longitud de

onda si la refracción equivalente esférica predicha del paciente es una dioptría negativa. En una modalidad, el haplotipo de gen opsina L: M es uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se indican en la tabla 1.

Tal como se discute en la publicación de la solicitud de patente internacional No. WO 2010/075319, el contenido completo de la cual se incorpora por medio de la presente a manera de referencia en su integridad, la variación genética en los genes opsina afecta las características de absorbancia de la proteína fotorreceptora de opsina. De esta manera, el filtro dependiente de la longitud de onda utilizado en un método de la invención está destinado a filtrar la luz antes de que entre al ojo a fin de ajustar el espectro de la absorbancia efectiva de las proteínas fotorreceptoras de opsina variantes. En los pacientes que tienen una proteína fotorreceptora M defectuosa, causada por un gen opsina M variante que absorbe menos luz que la proteína fotorreceptora M normal, el filtro dependiente de longitud de onda puede bloquear preferencialmente la luz roja. Por otra parte, en pacientes que tienen una proteína fotorreceptora L defectuosa, causada por un gen opsina M variante, que absorbe menos luz que la proteína fotorreceptora L normal, el filtro dependiente de longitud de onda puede bloquear preferencialmente la luz verde.

En ciertas modalidades, el filtro dependiente de longitud de onda particular, utilizado en el método de la invención, puede seleccionarse con base en el haplotipo de gen opsina L: M del paciente, el cual identifica variantes foto receptoras específicas y/o la proporción de cono L: M del paciente, que identifica el número de foto receptores L en relación con los foto receptores M presentes en el ojo del paciente. Con base en el haplotipo del gen opsina L: M y/o la proporción L: M, un filtro puede diseñarse para bloquear y/o transmitir longitudes de ondas muy específicas para restaurar características de absorción relativas de las proteínas fotorreceptoras defectuosas. De esta manera, la invención proporciona además métodos para personalizar un dispositivo terapéutico para un paciente particular con base en el haplotipo del gen opsina L: M y/o la proporción de cono L: M del paciente. Por ejemplo, si el paciente tiene variantes de opsina asociadas con conos rojos (M) más activos el filtro podría diseñarse para bloquear la luz roja, mientras que si el paciente tuviera variantes de opsina asociadas con conos verdes (L) más activos, el filtro podría diseñarse para bloquear la luz verde.

En determinadas modalidades, el dispositivo terapéutico comprende lentes que inducen desenfoque, por ejemplo tal como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional No. WO 2010/075319. En una modalidad, el dispositivo es un par de gafas que comprende lentes que inducen desenfoque, donde el desenfoque está diseñado para reducir las actividades relativas entre los foto receptores de conos adyacentes en la retina que han sido mostrados en la presente para dar lugar a señales que estimulan el ojo a crecer en longitud

anormal. Los lentes que inducen desenfoque pueden hacerse para inducir desenfoque, por ejemplo, mediante uno o más de: pequeñas protuberancias o depresiones en una o ambas superficies de los lentes; inclusiones dentro de los lentes de un material diferente del material de los lentes; incorporación de aberraciones de nivel superior en los lentes; y recubrimientos o películas que inducen desenfoque mediante dispersión, difusión o difracción de la luz, aplicados a una o ambas superficies de los lentes.

En otra modalidad, el dispositivo terapéutico comprende lentes de contacto que inducen desenfoque. Los lentes de contacto que inducen desenfoque pueden estar hechos para inducir desenfoque, por ejemplo, mediante uno o más de: inclusiones dentro de los lentes de un material diferente del material del lente; incorporación de aberraciones de nivel superior en los lentes; proporcionar correcciones negativas progresivas en uno o ambos lentes desde el centro de los lentes al fondo de los lentes; y recubrimientos o películas que inducen desenfoque mediante dispersión, difusión o difracción de la luz, aplicados a uno o a ambas superficies de los lentes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para limitar la introducción de error refractivo en el ojo de un sujeto causado por exposición a pantallas indicadoras, los cuales comprenden que el sujeto lleve un dispositivo óptico terapéutico que comprende un filtro dependiente de longitud de onda, capaz de bloquear preferencialmente la luz roja que emana de la pantalla indicadora antes de entrar al ojo del sujeto, limitando de esta manera la introducción de error refractivo en el ojo del sujeto.

En otro objeto, la presente invención proporciona métodos para limitar el desarrollo de un desorden relacionado con la longitud axial del ojo, los cuales comprenden que el sujeto lleve un dispositivo óptico terapéutico que comprende un filtro dependiente de longitud de onda capaz de bloquear preferencialmente la luz roja que emana de la pantalla indicadora antes de entrar al ojo del sujeto, limitando de esta manera el desarrollo de un desorden relacionado con la longitud axial del ojo en el sujeto. En una modalidad el desorden relacionado con la longitud axial del ojo comprende miopía.

Estos métodos pueden usarse para limitar el daño al ojo causado por exposición excesiva a la luz roja de una pantalla indicadora. En varias modalidades no limitantes, la pantalla indicadora puede ser el monitor de un computador, el monitor de la tableta, la pantalla de la televisión, una pantalla de un dispositivo manual, una pantalla de un videojuego, una pantalla indicadora montada en la cabeza, y una pantalla de cine. Estos métodos pueden usarse para limitar el daño al ojo causado por exposición excesiva a la luz roja desde una pantalla indicadora. En diversas modalidades, la pantalla indicadora puede ser un monitor de computador, un monitor de tableta, una pantalla de televisión, una pantalla de dispositivo

manual, una pantalla de video juego, una pantalla indicadora montada en la cabeza y una pantalla de cine.

Tal como se usa en la presente, “limitante” significa uno o más de (a) reducir la incidencia de introducir un error refractivo en el ojo de un sujeto y/o reducir la incidencia de desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo que se desarrollan en sujetos tratados; (b) reducir la severidad de error refractivo desarrollado a continuación en el ojo de un sujeto y/o reducir la severidad de un desorden relacionado con longitud axial del ojo desarrollada a continuación; y/o (e) limitar o prevenir el desarrollo de síntomas característicos de error refractivo en el ojo de un sujeto y/o un desorden relacionado con la longitud axial del ojo.

En cada uno de estos otros aspectos, el dispositivo óptico terapéutico puede comprender además un lente que induce desenfoque, incluyendo pero sin limitarse a aquellos revelados en WO 2010/075319 y tal como se ha divulgado previamente. En una modalidad, los lentes que inducen desenfoque comprenden un difusor holográfico aplicado a la superficie los lentes, por ejemplo, tal como se describen los ejemplos de abajo. El difusor holográfico puede usarse, por ejemplo, para propagar los rayos de luz incidentes desde el indicador por un ángulo deseado para producir un desenfoque ligero y de esta manera reducir diferencias de actividad entre los conos adyacentes. En cualquiera de estas modalidades, el dispositivo óptico terapéutico puede ser de cualquier tipo adecuado, incluyendo pero sin limitarse a gafas/anteojos y lentes de contacto.

Cualquier sujeto adecuado puede tratarse en estos aspectos, incluyendo personas de 21 años de edad o más jóvenes, preferiblemente entre las edades de 3-21, 3-20, 3-19, o 3-18 años. En otra modalidad que puede combinarse con cualquiera de las modalidades previas, en cuyo caso el sujeto es susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo, tal como la miopía. Esta modalidad puede comprender tratar cualquier sujeto en riesgo tal como se discute en cualquier parte de la divulgación precedente. En una modalidad particular, el sujeto es susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si el sujeto tiene un haplotipo de gen opsina L: M tal como se expone en la tabla 1.

En una modalidad, la invención proporciona aquí que pueden usarse, por ejemplo, para diagnóstico de desorden ocular. En ciertas modalidades, un kit la invención comprende un conjunto de oligonucleótidos específicos de haplotipo para identificar la presencia o la ausencia de haplotipo de gen opsina L: M, tales como aquellos identificados en la tabla 1. Por ejemplo, un kit comprende: un conjunto de pares de cebador para amplificar porciones de exones 3 y 4 asociados con los haplotipos descritos en la presente, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 de los haplotipos listados en la tabla 1; un conjunto de muestras que pueden hibridar a porciones de exones 3 y 4 asociados con los haplotipos descritos en la presente; y/o un micro arreglo tal como un chip SNP. Los cebadores y muestras pueden

diseñarse fácilmente por aquellos basados en la materia por referencia a una secuencia asociada con las porciones de exones 3 y 4 asociados con los haplotipos descritos en la presente. Los microarreglos también pueden diseñarse fácilmente y rápidamente con oligonucleótidos de la invención que corresponden a las porciones de exones 3 y 4 asociados con los haplotipos descritos en la presente. Como alternativa. Podría hacerse un análisis usando un instrumento de espectrometría de masas (por ejemplo, un instrumento MassArrayTM) que permite genotipado en sitios polimórficos conocidos usando cebadores PCR especialmente diseñados, seguido de espectrometría de masas. Esta técnica es adecuada para diagnóstico de condiciones tales como desórdenes de longitud axial descritos aquí, cuyos fundamentos genéticos son bien entendidos. Un proceso de extensión de cebador MassArrayTM detecta diferencias de secuencia a nivel de nucleótido individual. Una ronda inicial de PCR amplifica desde ADN genómico una longitud corta de ADN que rodea el SNP. Esto es seguido por una extensión de base individual de un cebador que se impida directamente adyacente al SNP. El cebador es extendido dependiendo de la secuencia de la matriz, dando lugar a una diferencia específica de alelo en la masa entre los productos de extensión. Esta diferencia de masa permite la diferenciación entre alelos SMP usando espectrometría de masas MALDI TOF.

En otra modalidad, la invención proporciona un modelo de ratón de un desorden relacionado con longitud axial del ojo tal como se describe en los ejemplos de la presente, que comprende una proteína de fotos pigmento (L) verde variante, asociada con miopía la invención proporciona además un modelo de ratón que expresa proteínas de fotopigmento (M) rojo variante y (L) verde normal o variante, en cuyo caso una proteína variante viene una secuencia de aminoácidos asociada con miopía. Tales ratones pueden generarse tal como se describe, por ejemplo, en los métodos proporcionados en la presente. Tales ratones han sido generados usando el método descrito en la presente, en cuyo caso los ratones heterocigóticos del método comprenden proteínas de fotopigmento rojo y verde. En ciertas modalidades, un modelo de ratón de la invención puede usarse para ensayar una intervención de desorden relacionado con longitud axial del ojo, tal como una intervención farmacológica o genética.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un medio de almacenamiento que puede leerse con máquina, que comprenden un conjunto de instrucciones para causar un dispositivo de diagnóstico para la medición de la proporción de cono L:M del paciente o el haplotipo de gen opsina L:M. En otras modalidades, la invención proporciona un medio de almacenamiento que puede leerse con máquina, que comprende instrucciones para causar que un procesador ejecute pasos de método automatizados para correlacionar un haplotipo de gen opsina L: M de un paciente y la proporción de cono L: M para determinar una prescripción apropiada de características de óptica preventiva para un paciente que está

identificado por tener una susceptibilidad a un desorden relacionado con longitud axial del ojo. Tal como se usa en la presente, el término “medio de almacenamiento que puede leerse con máquina” incluye discos magnéticos, discos ópticos, memoria orgánica y cualquier otro sistema de almacenamiento masivo volátil (por ejemplo, memoria de acceso aleatorio (“RAM” por Random Access Memory)) o no volátil (por ejemplo, memoria de sólo lectura (“ROM” por Read-Only Memory)) el cual puede leerse por la CPU. El medio que puede leerse por computador incluye medio legible por computador cooperante o interconectado, que existe exclusivamente en el sistema procesador o puede distribuirse entre múltiples sistemas procesadores interconectados que pueden ser locales o remotos al sistema procesador. Tal como se usa en la presente, “dispositivo de diagnóstico” significa un dispositivo capaz de llevar a cabo las mediciones de proporción de cono L: M o la determinación de haplotipo de gen opsina L: M para llevar a cabo los métodos de la invención incluyendo pero no limitándose a un lector de micro arreglo WO un espectrómetro de masas.

Las referencias citadas en la presente en la medida en que proporcionen detalles de procedimiento u otros a manera de ejemplo, u otros detalles complementarios a aquellos expuestos en la presente, se incorporan específicamente por referencia.

Aquellos versados en la materia, a la luz de la presente divulgación, apreciarán que las modificaciones obvias de las modalidades aquí divulgadas pueden hacerse sin separarse del espíritu y el alcance de la invención. Todas las modalidades aquí divulgadas pueden hacerse y ejecutarse sin experimentación indebida a la luz de la presente divulgación. El alcance completo de la invención se pone en la divulgación y en las modalidades equivalentes de la misma. La descripción no debe concebirse de manera que restrinja indebidamente el alcance completo de la protección a la cual tiene derecho la presente invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos, incluyendo los experimentos realizados y los resultados alcanzados se suministran para propósitos ilustrativos solamente y no deben concebirse como una limitación de la invención.

Ejemplo 1

Genes mutantes OPN1LW y OPN1MW en la enfermedad ocular de Bornholm

El locus de miopía de alto grado identificado primero se localizó en el cromosoma Xq28 y se denominó MYP1 (M. Schwartz, M. Haim, D. Skarsholm, *Clinical Genetics* **38**, 281 (October, 1990)). El fenotipo también se conoce como la enfermedad ocular de Bornholm (BED), y es un síndrome de disfunción del cono, enlazado a X, con miopía, astigmatismo y cambios del nervio óptico (T. L. Young *et al.*, *Archives of Ophthalmology* **122**, 897 (June,

2004); U. Radhakrishna *et al.*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* supplement (resumen #3814) (2005); M. Michaelides *et al.*, *Ophthalmology* **112**, 1448 (2005)). Parte del fenotipo de BED con síndrome de disfunción de cono enlazado a X es un electroretinograma de cono anormal (ERG). Los genes OPN1LW y OPN1MW residen en Xq28 y codifican fotos pigmentos de cono responsables de los eventos iniciales que generan el ERG de cono.

Los genes opsina de cono L y M se evaluaron como candidatos para el fenotipo de BED. Las dos familias de disfunción de miopía/cono enlazadas a X, no relacionadas, descritas por Young *et al.* (T. L. Young *et al.*, *Archives of Ophthalmology* **122**, 897 (June, 2004)) tienen deficiencias de visión a color que son causadas por la ausencia de un gen OPN1MW en cualquiera de las primeras dos posiciones en el arreglo del gen opsina del cono en la familia de BED original (M. Schwartz, M. Haim, D. Skarsholm, *Clinical Genetics* **38**, 281 (October, 1990)) y por la ausencia de un gen intacto OPN1LW en el caso de la familia de Minnesota (MN). En una tercera familia que reside en India, los varones afectados (U. Radhakrishna *et al.*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* suplemento (resumen #3814) (2005)) tienen una visión a color normal. El primer gen en el arreglo de opsina del cromosoma X se amplificó selectivamente y se secuenciaron directamente los exones individuales de los varones afectados y no afectados en las familias MN, BED1 y de India. Los genes opsina también se amplificaron selectivamente corriente abajo del primer gen, y los exones se secuenciaron directamente. Para todos los varones afectados en la familia MN, los genes opsina (5'-most) de la primera posición en el arreglo codificaron una opsina M con una combinación inusual de aminoácidos especificada por los cordones dimórficos en el exón 3. Esta combinación fue leucina en la posición de amino ácido 153 (L153), valina en la posición 171 (V171), alanina en la 174 (A174), valina en la 178 (V178), y alanina en la 180 (A180), de aquí en adelante abreviada "LVAVA." El segundo gen en el arreglo codificó una combinación de aminoácidos en estas posiciones ("MNVVVA") típicamente encontradas en opsina M en individuos sin anormalidades de visión.

Los miembros afectados de la segunda familia BED no relacionada (BED1) reportada por Young *et al.* (T. L. Young *et al.*, *Archives of Ophthalmology* **122**, 897 (June, 2004)) y la familia de la india (U. Radhakrishna *et al.*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* suplemento (resumen #3814) (2005)) también resultaron tener la combinación LVAVA, pero en la opsina L. En estas dos últimas familias los genes de corriente abajo en varones afectados codificaron variantes que son típicas de individuos con visión normal. Los varones no afectados en las familias de BED no tenían una variante LVAVA. Como experimento de control se secuenciaron 261 genes OPN1MW y 320 OPN1LW de los varones sin anormalidad sería de visión. Ninguno de estos genes especificó la combinación LVAVA.

Los varones afectados en cinco familias adicionales (M. Michaelides *et al.*, *Ophthalmology* **112**, 1448 (2005); M. McClements, M. Neitz, A. Moore, D. M. Hunt, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, ARVO E (2010)) y algún otro individuo no relacionado con el fenotipo BED resultaron tener o bien la combinación LVAVA o una combinación similar en la cual está presente la isoleucina en posición 171 (I171) en lugar de valina. Esta combinación se denomina "LIAVA" y se mostró previamente por causar que los fotoreceptores fueran no funcionales en adultos (J. Carroll, M. Neitz, H. Hofer, J. Neitz, D. R. Williams, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 8461 (2004); M. Neitz *et al.*, *Visual Neuroscience* **21**, 205 (2004); M. A. Crognale *et al.*, *Visual Neuroscience* **21**, 197 (2004)). Los miembros afectados de una séptima familia, reportados por tener síndrome de disfunción de cono enlazada a X, resultaron tener una mutación que reemplaza la cisteína normalmente en posición 203 con arginina (C203R) tanto en la opsina L como en la opsina M (M. Michaelides *et al.*, *Ophthalmology* **112**, 1448 (2005)), una mutación conocida por producir la opsina no funcional (M. Michaelides *et al.*, *Ophthalmology* **112**, 1448 (2005); J. Winderickx *et al.*, *Nature Genetics* **1**, 251 (1992); J. Nathans *et al.*, *Science* **245**, 831 (1989)).

Fenotipo de cono de mutación de opsina de BED en ratones con un reemplazo de gen dirigido

Aunque las mutaciones LIAVA y C203R encontradas en algunas de las familias han sido documentadas previamente por causar mal función del fotorreceptor del cono, la combinación de aminoácidos LVAVA encontrada en muchas familias de BED y su impacto en la función y viabilidad de cono nunca fue identificado. Los individuos con LVAVA codificados en su gen de pigmento de cono enlazado a X tienen distrofia de cono lo cual indica que los conos que expresan esta función de haplotipo anormalmente y eventualmente se degeneran. Para verificar la función de cono anormal asociada con LVAVA. Se creó una línea de ratón en la cual se reemplazaron exones 2 a 6 del gen opsina M de ratón con exones 2-6 que contienen ADNc de un gen opsina L humano que especificó la combinación LVAVA. Una línea de ratón de control también se creó que era idéntica en del reemplazo la estructura del gen opsina del cromosoma X cromosoma X excepto que especificó la combinación LIAIS, lo cual se encuentra comúnmente en individuos con visión normal. Los ratones se ensayaron usando ON-OFF ERG usando un estímulo de aislamiento de cono L. Las amplitudes de ERG se redujeron en ratones con la mutación LVAVA en comparación con los ratones de control, de manera consistente con los hallazgos de ERG anormal en los pacientes de BED (T. L. Young *et al.*, *Archives of Ophthalmology* **122**, 897 (June, 2004)). La onda a-ERG, el

componente más asociado con la función de fotorreceptor, se redujo en amplitud por la mitad en el ratón LVAVA en comparación con el ratón de control.

Proporción de cono y severidad del fenotipo BED

En el caso de individuos con la mutación LIAVA o C203R, dos de los cuales producen conos que los expresan de manera no funcional, se deja un solo tipo de cono que absorbe en las longitudes de onda media a larga, teniendo en cuenta sus defectos de visión a color. En el caso de individuos con la mutación LVAVA y un defecto de visión a color, los conos que contienen la función opsina LVAVA, pero los dos primeros genes en el arreglo codifican el mismo tipo de opsina, L para la familia BED1, y M para la familia MN. En contraste en la familia de india, los conos L expresan los votos pigmento LVAVA que funcionan anormalmente, pero un opsina M normal se expresa en una subpoblación de cono separada y los individuos con miopía BED en esta familia tienen visión a color normal.

Usualmente solamente los dos primeros genes en el gen opsina de cromosoma X están expresados. Sin embargo, los pacientes de alta miopía BED/ enlazada a X tienen un gen opsina enlazado a X que causa la disfunción de fotorreceptor del cono y el segundo gen normal. Cada uno de los dos primeros genes opsina del arreglo se expresa en su propio submosaico de conos y los dos se intercalan de manera aleatoria. Cada una de las mutaciones encontradas por estar asociadas con miopía alta de BED/enlazada a X produce un desorden de visión más debilitante (distrofia de cono en los casos de LVAVA) o uno en el que la función de cono L y M está totalmente ausente en adultos (monocromaticidad de cono azul en el caso de LIAVA y C203R) cuando es la única opsina L/M expresada en una retina del individuo. Lo que parece rescatar a los pacientes con alta miopía del fenotipo retinal más debilitante es la presencia de un agente pigmento de cromosoma X normal expresado en un submosaico de conos. Sin embargo, tener los conos normales y mutantes intercalados parece ser responsable de la miopía alta.

Existe una variabilidad ampliamente dispersa en la proporción de cono L: M en la población normal. Una variación similar en la proporción de cono se encontró entre los sujetos de LIAVA BED (**Figura 1**). Es claro a partir de las imágenes de la óptica adaptable (AO) que las mutaciones asociadas con la BED afectan el mosaico del cono, perjudicando de la manera más probable la capacidad del ojo de extraer información confiable acerca de la presencia de imágenes bien enfocadas, bien definidas a partir de comparaciones de actividad entre conos adyacentes y de esta manera interfiere con la emmetropización. La creación de imágenes de tres individuos mostró una ilustración dramática de cómo el grado de perturbación de mosaico de cono se correlacionó con la longitud axial y la severidad de la miopía (**Figura 1E**).

En los pacientes de LVAVA BED, los conos mutantes son funcionales pero la diferencia en respuesta entre conos normales y mutantes es más grande de lo que sería si se produjera por dos conos normales, uno en el lado claro y el otro en el lado oscuro de un borde bien enfocado entre la oscuridad y la luz en una imagen. En la edad adulta los conos que contienen una oficina con la combinación LIAVA son completamente no funcionales (J. Carroll, M. Neitz, H. Hofer, J. Neitz, D. R. Williams, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Simposio de la academia nacional de ciencias de los Estados Unidos de América) **101**, 8461 (2004); M. Neitz *et al.*, *Visual Neuroscience* **21**, 205 (2004); M. A. Crognale *et al.*, *Visual Neuroscience* **21**, 197 (2004); sin embargo, existe la evidencia de que funcionan hasta cierto punto en la niñez (L. Mizrahi-Meissonnier, S. Merin, E. Banin, D. Sharon, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (Marzo 20, 2010, 2010)).

Por primera vez aquí se determinó la etiología completa para una forma de miopía (es decir, enfermedad ocular de Bornholm).

Ejemplo 2

Mutaciones de opsina y haplotipos asociados con miopía

Entre los humanos condiciona color normal existe una variación tremenda en la secuencias de aminoácidos de las oficinas L y M que ha surgido por medio de una recombinación homóloga desigual (J. Nathans, T. P. Piantanida, R. L. Eddy, T. B. Shows, D. S. Hogness, *Science* **232**, 203 (1986); M. Drummond-Borg, S. S. Deeb, A. G. Motulsky, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **86**, 983 (1989); B. C. Verrelli, S. A. Tishkoff, *American Journal of Human Genetics* **75**, 363 (2004)). Por ejemplo, en la muestra de control descrita previamente había 34 secuencias diferentes de opsina L en 320 sujetos, y 17 secuencias de opsina M diferentes en 261 sujetos. La proporción de conos L a M también varía ampliamente entre los humanos. Por ejemplo, entre los varones caucásicos condiciona color normal, la proporción de conos L: M está en un rango desde 1.1:1 a 19:1, con un promedio de 2.7:1 (J. Carroll, M. Neitz, J. Neitz, *Journal of Vision* **2**, 531 (2002); H. Hofer, J. Carroll, J. Neitz, M. Neitz, D. R. Williams, *Journal of Neuroscience* **25**, 9669 (Oct, 2005)).

Para determinar si una proporción de cono L: M con error sistemático protegería contra la miopía, se graficó la longitud axial media versus la proporción de cono L: M media para tres grupos étnicos. Se estimaron previamente las proporciones de cono L: M a partir de ERGs y la genética para varones auto declarados como caucásicos (n = 86) (H. Hofer, J. Carroll, J.

Neitz, M. Neitz, D. R. Williams, *Journal of Neuroscience* **25**, 9669 (Oct, 2005); J. Carroll, C. McMahon, M. Neitz, J. Neitz, *Journal of the Optical Society of America A* **17**, 499 (Mar, 2000)) y africanos ($n = 28$) (C. McMahon, J. Carroll, S. Awua, J. Neitz, M. Neitz, *Journal of Vision* **8**, 1 (2008)). La proporción L: M para una muestra de cinco varones japoneses no relacionados ($n = 5$) también fue determinada. Los valores estaban en un rango entre 48.13% de conos L a 38% de conos, con un promedio de 43.4% de conos L correspondiente a una proporción media de 0.8L:1M. Incluso para esta pequeña muestra los resultados indicaron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$; Mann Whitney U) en la proporción de cono L: M media para varones caucásicos frente a varones japoneses (**Figura 2**). Los datos de la longitud axial media de Twelker et al. (J. D. Twelker *et al.*, *Optometry and Vision Science* **86**, 918 (2009)) fueron para niños de 12 años de edad en su último cumpleaños en las categorías étnicas blanca, afroamericana y asiática. El error sistemático de la proporción de cono L: M tuvo fuertemente asociado de manera negativa con la longitud axial ($R^2 = 0.99$), y de esta manera con la susceptibilidad a la miopía.

La variación en las secuencias codificantes de los genes OPN1LW y OPN1MW fue evaluada luego como candidato para causar miopía. Los sujetos fueron 336 varones caucásicos auto reportados, de 21 años de edad o mayores, todos los cuales se confirmaron por tener visión a color normal. Las longitudes axiales y las curvaturas córneas se midieron usando Zeiss IOL master sin cicloplegia, y su refracción equivalente esférica (SER) se calculó usando una ecuación descrita en los métodos de abajo. Un haplotipo de gen opsina se determinó para cada sujeto amplificando selectivamente y secuenciando exones 2, 3 y 4 de los genes OPN1LW y OPN1MW. Se crearon haplotipos usando los aminoácidos codificados por codones 65, 111, 116, 153, 171, 178, 180, 230, 233, y 236 de los genes OPN1LW y OPN1MW. Se obtuvieron haplotipos completos para 303 sujetos. Los haplotipos se identificaron como la combinación de aminoácidos en las posiciones de variante codificadas por exones 2, 3 y 4. Más de 50%, o 159 varones, pertenecían a 13 grupos de haplotipo con al menos 3 sujetos por un grupo (véase **Figura 3A**). Dentro de cada uno de los 13 grupos de haplotipo no hubo variación en los codones 65, 111, 116, 230, o 233 en cualquier gen o en el codón 236 en los genes OPN1MW.

Dentro de cada haplotipo se esperaba que los sujetos variarían en proporción de cono, y los sujetos con una proporción de cono L: M altamente desviada serían protegidos de la acción génica de miopía del haplotipo. La SER promedio para cada haplotipo se calculó como SER medio para la mayoría de la mitad miope de los sujetos dentro del haplotipo. El 50% de la mayoría miope de cada grupo fue considerado con base en la premisa de que estos individuos tendrían proporciones de cono L: M más cercanamente iguales y serían una reflexión más exacta de que cada haplotipo causará potencialmente miopía. Los haplotipos se dispusieron en

orden de potencia de miopía con el número de haplotipo 1 teniendo el potencial más pequeño para causar miopía y el número de haplotipo 13 teniendo el más grande y el potencial de miopía incrementado desde una SER promedio de -1 a -9 dioptrías (**Figura 3A**). Un análisis de varianza en una dirección fue usado para ensayar una asociación entre haplotipo y refracción equivalente esférica (SER); hubo una asociación altamente significativa ($p < 0.0001$).

La proporción de cono L: M de 11 de los sujetos de la **Figura 3A** fue estimada usando ERG de centelleo fotoeléctrico y espectros de cono individualizados (J. Carroll, C. McMahon, M. Neitz, J. Neitz, *Journal of the Optical Society of America A* 17, 499 (Mar, 2000)). Para cada uno de los 11 individuos, la SER predicha fue calculada tomando la SER media para el grupo de haplotipo de la **Figura 3A**, y escalándola de acuerdo con el porcentaje de conos L más M que fueron conos L para cada sujeto. Por ejemplo, si una persona tenía haplotipo 8 (**Figura 3A**), su potencial de miopía era -4.5 dioptrías. Si esa persona tenía una proporción de cono 1:1 se esperaría que tuvieran las -4.5 dioptrías completas de error refractivo. Sin embargo, si tuviera cerca de 100% de conos L se esperaría que fuera aproximadamente emmetrópico. 75% de los conos L caen a mitad de camino entre una proporción de cono 1:1 (50%L) y 100 % de L de modo que una persona con haplotipo 8 y 75% de conos L tendría de manera predictiva 50% de la (o $-4.5/2 = -2.25$ dioptrías).

La SER para cada sujeto fue comparada con la SER predicha por los datos de haplotipo y proporción de cono combinados (**Figura 3B**). El coeficiente de correlación (R^2) fue de 0.86, lo cual sugiere que el 86% de la SER podría predecirse conociendo el haplotipo del locus de gen opsina Xq28 y las proporciones de cono L: M para cada sujeto en esta muestra. La proporción de cono L: M también está codificada por la variación genética en el arreglo génico de opsina enlazado a X.

Ejemplo 3

Contenido rojo de video juegos causa error refractivo incrementado

El potencial para el contenido rojo de videojuegos para contribuir a la miopía fue evaluado tal como sigue. Las mediciones de longitud axial de línea básica fueron obtenidos para siete sujetos de 18 años de edad y a intervalos de dos semanas después por dos meses tiempo durante el cual cada sujeto jugó un videojuego por una hora al día mientras usaba gafas especiales. El videojuego estaba en blanco y negro y mientras se jugaba el juego los sujetos miraban el monitor de computadora a través de un par de gafas en las que el lente derecho era transparente de modo que los conos L y M estuvieran activados de manera casi igual, y el lente izquierdo estaba ahumado de modo que se activaran solamente los conos L pero no los conos M. Los datos traficados en la **Figura 4A** muestra la línea de tendencia de un cambio de

miopía significativo ($p=0.0076$) en el ojo izquierdo que miraba los videojuegos rojos en relación con el ojo de control derecho de los sujetos. La longitud axial incrementada del ojo expuesto al videojuego rojo relativo al blanco y negro corresponde a un incremento en el error refractivo de 1/3 de una dioptría por año.

Ejemplo 4

Gafas que controlan la distribución espectral de la luz que alcanza la retina pueden prevenir miopía

Fue evaluada la capacidad de las gafas modificadas para influir en el crecimiento de la longitud axial del ojo cuando se usan rutinariamente por niños. Ambos lentes de las gafas de estudio tenían la corrección óptima para cada sujeto tal como fue determinada por el optómetro de los participantes. Un lente en cada par de gafas fue el lente experimental el cual estaba ahumado y tenía un difusor holográfico aplicado a la superficie. El tinte removió la luz roja y el difusor disperso los rayos de luz incidentes en un ángulo de 0.5° para producir un ligero desenfoque para reducir diferencias de actividad entre conos adyacentes. Los otros lentes en cada par de gafas fue un lente de control que estaba tinturado con un filtro neutro que igualmente activaba conos L y M y fue seleccionado de tal modo que ambos ojos estuvieran expuestos a la misma intensidad de luz el ojo dominante fue identificado para cada sujeto y por el primer período de tres meses todos los sujetos usaron los lentes experimentales en el ojo dominante. A los sujetos se les ofreció la oportunidad de re enrolarse después de tres meses y aquellos que eligieron re enrolarse utilizaron los lentes experimentales sobre el ojo no dominante durante el segundo período de tres meses.

Antes de que los participantes comenzaron a usar los lentes experimentales, las longitudes axiales de ambos ojos fueron medidas usando el Zeiss IOL Master, que se había establecido previamente para producir mediciones exactas irreproducibles en niños con una desviación estándar entre repetidas mediciones de longitud axial en niños de ± 0.019 (A. Carkeet, S. M. Saw, G. Gazzard, W. Tang, D. T. Tan, *Optometry and Vision Science* **81**, 829 (2004); J. Gwiazda *et al.*, *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **44**, 1492 (2003)). Cada medición de longitud axial graficada en la **Figura 4** fue el promedio de 20 mediciones para cada ojo. Las características de línea de base general de los 13 sujetos enrolados en el estudio están dadas en la **Tabla 2**. La refracción equivalente esférica (SER) fue determinada para ambos ojos al inicio del estudio y las mediciones de longitud axial se determinaron para cada ojo el día que los niños recibieron sus gafas modificadas. Los valores dados fueron los promedios de 20 mediciones para cada ojo. La última columna indica cuál ojo tuvo el lente experimental versus el de control (OS ojo izquierdo, OD ojo derecho).

Tabla 2

Sujeto ID No.	Sexo	Edad	SER (OD)	SER (OS)	Long. axial (mm) (OD)	Long. axial (mm) (OS)	Experimental/ Control
001	F	12	-1.50	-1.50	25.18	25.27	OD/OS
002	F	13	-3.75	-3.25	24.76	24.95	OS/OD
003	F	14	-7.875	-8.125	27.53	27.84	OD/OS
004	M	11	-3.25	-3.25	23.96	23.93	OS/OD
005	F	9	-2.75	-3.00	24.80	24.86	OS/OD OD/OS
006	F	11	-1.50	-1.375	22.93	23.08	OS/OD OD/OS
007	M	8	-1.50	-1.50	25.25	25.17	OD/OS OS/OD
008	M	13	-1.75	-1.50	24.39	24.54	OD/OS OS/OD
009	F	10	-2.125	-2.125	25.88	25.98	OS/OD OD/OS
010	F	11	-1.375	-1.375	24.15	24.10	OS/OD
011	M	8	-1.50	-1.50	24.08	24.09	OD/OS
012	M	11	-1.125	-1.25	23.21	23.46	OS/OD OD/OS
013	M	12	-4.00	-3.75	25.85	25.77	OS/OD OD/OS

Todos los participantes completaron el estudio con el ojo dominante como ojo experimental y el otro como un control interno. Siete participantes se enrolaron para completar el estudio una segunda vez pero con el lente experimental en el ojo no dominante. Cual lente y por lo tanto cual ojo tenía el lente experimental versus el lente de control se encuentra listado en la Tabla 2. La refracción equivalente esférica (SER) inicial fue medida mediante un auto refracción cicloplégica para determinar elegibilidad para el estudio, y se encontró en el rango desde un mínimo de -1.00 hasta un máximo de -8.50 dioptrías. Las longitudes axiales de línea de base estaban en un rango desde 22.93 a 27.53 milímetros (mm) para el ojo derecho (OD) y desde 23.08 a 27.84 mm para el ojo izquierdo (OS).

El crecimiento de longitud axial fue la medida resultante primaria usada para evaluar el efecto del lente experimental versus el lente de control durante los tres meses. El crecimiento relativo de la longitud axial se determinó para los veinte ojos que utilizaban los lentes experimentales y para los veinte ojos que utilizaban los lentes de control. Las curvas de crecimiento para cada uno de los 20 ensayos demostraron la diferencia dramática en el grupo experimental versus el grupo de control (**Figura 4B and C**). Las curvas de crecimiento para ojos que utilizaron el lente experimental se atinaron alrededor de la línea de base lo cual representa una reducción en la elongación del ojo, mientras que las curvas de crecimiento para ojos que utilizaron el lente de control se desviaron hacia el crecimiento positivo lo que

representa elongación continua del ojo. 16 de los 20 ensayos siguieron el patrón de crecimiento cuando el lente experimental redujo crecimiento y el lente de control tuvo crecimiento continuo. En total, las diferencias normalizadas en la longitud axial entre los ojos de control y experimentales fueron evaluadas por un test t de 2 muestras emparejadas. La diferencia absoluta en el crecimiento entre los dos ojos alcanzó significado estadístico para el día 30, como un grupo. Individualmente, la fecha cuando la diferencia de crecimiento entre los dos ojos alcanzó importancia estaba en el rango desde el día 30 hasta el día 75.

La tasa de elongación axial para ojos que utilizaban lentes experimentales versus lentes de control también fue evaluada (**Figura 4D**). El crecimiento de longitud axial promedio en los ojos que utilizaban el lente experimental fue de $0.063 \pm 0.33 \mu\text{m}/\text{día}$ (media $\pm$ SE), mientras que la tasa de crecimiento de longitud axial promedio en los ojos que utilizaron el lente de control fue de $1.43 \pm 0.24 \mu\text{m}/\text{día}$. Nuevamente, 16 de los 20 ensayos resultaron en tasa reducida de elongación axial para el ojo que llevaba el lente experimental versus el ojo que llevaba el lente de control. La reducción en la tasa de crecimiento total en el grupo experimental relativa al grupo de control fue significativa estadísticamente ($p = 0.0019$, **Figura 4D**).

En promedio, los ojos que llevaban el lente experimental crecieron cerca de tres veces más lento que los ojos que utilizaron el lente de control.

Métodos

Ensayo de la visión a color: los participantes fueron seleccionados por la presencia de una deficiencia visión a color rojo-verde heredada usando el anomaloscopio de Nagel y el ensayo de placa pseudoisocromática Richmond HRR edición de 2004.

Determinación de la proporción de cono L:M: las proporciones de cono L:M se estimaron usando fotometría de centelleo y genética tal como se describió previamente (H. Hofer, J. Carroll, J. Neitz, M. Neitz, D. R. Williams, *Journal of Neuroscience* **25**, 9669 (Oct, 2005); J. Carroll, C. McMahon, M. Neitz, J. Neitz, *Journal of the Optical Society of America A* **17**, 499 (Mar, 2000)).

Formación de imágenes ópticas adaptables: las imágenes de la retina se obtuvieron usando óptica adaptable al cómo se ha descrito previamente (J. Carroll, M. Neitz, H. Hofer, J. Neitz, D. R. Williams, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 8461 (2004); J. Carroll *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**, 20948 (2009); J. Carroll *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* entregado (2010)).

Longitud axial, curvatura corneal y refracción equivalente esférica (SER): las longitudes axiales y las curvaturas de la córnea para ambos ojos se medirán para cada sujeto utilizando el Zeiss IOL Master, y la refracción equivalente esférica (SER) predicha se calculó usando una fórmula derivada de una regresión lineal de un conjunto de datos de las SERes reales, longitudes axiales (AL) y curvaturas de la córnea (CC) de un grupo de 400 sujetos varones. La fórmula es: $SER = -(AL * 2.03 + 0.94 * CC) + 88.58$, donde el valor para AL fue el promedio de 20 mediciones por ojo, y CC fue el promedio de dos métodos diferentes de medir curvatura de la córnea. Las mediciones se hicieron para ambos ojos.

Análisis genético: se aisló ADN a partir de sangre entera o de frotis bucal usando el kit PureGene. La reacción en cadena de polimerasa fue usada para amplificar selectivamente los genes OPN1LW y OPN1MW, y se secuenciaron directamente los exones 2, 3, y 4 tal como se ha descrito previamente (M. Neitz *et al.*, *Visual Neuroscience* **21**, 205 (2004)). PCR cuantitativa en tiempo real fue realizada sobre una muestra de ADN de cada sujeto para estimar el número relativo de genes OPN1LW y OPN1MW usando los ensayos descritos previamente (M. Neitz, J. Neitz, *Color Research & Application* **26**, S239 (2001)).

Investigación de sujetos humanos: toda la investigación de los sujetos humanos se realizó bajo protocolos aprobados por IRB en la Universidad de Medicina de Wisconsin y se siguieron las doctrinas de la Declaración de Helsinki.

Constructos de ratón knock-in/knock-out. El vector diana se diseñó para reemplazar el gen OPN1MW de ratón endógeno en el cromosoma X con un ADNc de opsina L humano. El brazo de homología 5' fue de 11,917 bp en longitud que se extiende desde la posición de nucleótido 71,366,218 que está corriente arriba del gen OPN1MW en el cromosoma X del ratón a través del codón 65 del exón 2 del gen OPN1MW de ratón (posición de nucleótido 71,378,135 julio de 2007 versión de ensamblaje de genoma de ratón). La mutagénesis dirigida en sitio (kit QuickChange, Stratagene) se usó para alterar los codones de ratón 58, 62, y 65 para codificar los mismos aminoácidos que los codones correspondientes en OPN1LW humano. Los aminoácidos 58 y 62 no varían entre OPN1LWs humanos pero el codón 65 sí, y en nuestro constructo este codón especifica treonina (T65). El codón de ratón 58 fue cambiado de ACC a GTC, el codón de ratón 62 fue cambiado de CTT a TTT, y el codón de ratón 65 fue cambiado de GTT a ACT. Un segmento de ADNc humano del plásmido hs7 (M. Drummond-Borg, S. S. Deeb, A. G. Motulsky, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **86**, 983 (1989)) que se extiende desde el codón 66 a través de las señales de poliadenilación (nucleótido 1679 en plásmido hs7 más 142 pares de base del polienlazador de hs7 fue liquidado en el marco al brazo de homología 5'. Un casete PGK-NEO flanqueado por lados de lox P se licúa corriente abajo del fragmento de ADNc humano, y corriente abajo de aquel que se ligó al brazo de homología 3' que se extiende desde el nucleótido de cromosoma X de ratón 71,389,460 a 71,392,250. El brazo de homología 3' corresponde a un segmento de 2823 pares de bases dentro del intrón 5 del gen OPN1MW de ratón. Todos los vectores se confirmaron mediante secuenciación directa del vector completo. La creación del vector final usado y de los ratones knock-in/knock-out fue hecha por Ozgene Inc. Los constructos diana se electroporaron en células madre embrionarias, y las células resistentes a neomicina fueron privadas mediante hibridación Southern para eventos correctamente dirigidos y confirmados mediante secuenciación. Los ratones que muestran transmisión de línea germinal del locus dirigido correctamente se apalearon en ratones Cre para borrar el casete PGK Neo. Los animales se seleccionaron mediante PCR para el locus finalmente alterado y se confirmaron mediante secuenciación directa. Al recibir ratones progenitores de Ozgene, el ADN genómico de cada ratón fue secuenciado para confirmar la presencia del locus correctamente dirigido.

La expresión génica en el locus dirigido fue controlada por las secuencias de ADN regulatorias de ratón endógeno y la cola del terminal N de la opsina codificada correspondió a aquella codificada por elección 1 de ratón. La porción del término N codificada por exón 1 difirió del humano en que se borraron los aminoácidos 4 a 8 y la secuencia difirió en 7 otras posiciones tal como sigue: treonina en vez de alanina en posición 11, ácido glutámico en vez de arginina en posición 13, glutamina en vez de histidina en posición 14, treonina en lugar de prolina en posición 15, leucina en vez de glutamina en posición 16, histidina en vez de serina en posición 18, y lisina en vez de arginina en posición 37. Las oficinas L humanas varían en posiciones de amino ácido 65, 111 y 116 codificadas por exón 2 y 230, 233 y 236 codificadas por exón 4. El locus dirigido especificó T65, I116, S116, I230, A233 y M236. Dos versiones del locus dirigido se construyeron respecto de la secuencia de aminoácidos especificada por el exón 3. El locus de control especificado L153, I171, A174, I178, S180 (LIAIS) el cual corresponde a la secuencia encontrada en opsinas L de chimpancé, y mutante bajo estudio especificado L153, V171, A174, V178, A180 (LVAVA).

ERGs de ratón: los ratones se anestesiaron con ketamina/xilazina y se mantuvieron en una mesa caliente durante todo el experimento. El electrodo de registro se colocó en la córnea, el electrodo de referencia se colocó debajo del párpado y el electrodo de tierra estaba tocando la lengua. ERGs de encendido-apagado (alternando 30s de encendido 30s de apagado OFF) se realizaron usando estímulos LED de 525 nm a 5 intensidades de luz diferentes (0.3 log pasos de intensidad) controladas mediante modulación de amplitud de pulso. Las luces de 525 nm producen respuestas mediadas por opsina de cono L humana codificada por los transgénicas pero no por la opsina UV de ratón endógeno. El registro se realizó en condiciones adaptadas de luz en las que se saturaron barras.

Debe entenderse que la divulgación precedente hace énfasis en modalidades específicas determinadas de la invención y que todas las modificaciones alternativas equivalentes a la misma están dentro del espíritu y del alcance de la invención tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1. Un método para determinar el potencial de día de un paciente, el cual comprende:
 - a) ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo del gen china L: M del paciente; y
 - b) correlacionar el haplotipo con una refracción equivalente esférica predicha.
2. El método de la reivindicación uno donde el haplotipo del gen opsina L: M es uno de los haplotipos 1 a 13 tal como se expone en la tabla 1.
3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además los pasos de:
 - a. determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente; y
 - b. correlacionar el haplotipo del gen opsina L: M y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha.
4. Un método para diagnosticar la susceptibilidad de un paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo, y el método comprende ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para una combinación particular de aminoácidos en el gen opsina L o el gen opsina M del paciente, en cuyo caso el paciente susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si está presente una de las combinaciones de amino ácido mostradas en la tabla 1.
5. Un método para diagnosticar susceptibilidad de un paciente a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo; el método comprende:
 - a. ensayar una muestra biológica obtenida del paciente para determinar el haplotipo del gen opsina L: M del paciente; y
 - b. correlacionar el haplotipo con una refracción equivalente esférica predicha; en cuyo caso el paciente susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si la refracción equivalente esférica predicha es una dioptría negativa.
6. El método de la reivindicación cinco, donde el haplotipo del gen opsina L: M es uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se expone en la tabla 1.
7. El método de las reivindicaciones cinco o seis que comprende además los pasos de:
 - a. determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente; y
 - b. correlacionar el haplotipo del gen opsina L: M y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde el desorden relacionado con la longitud axial del ojo es miopía.
9. Un método de tratamiento del desorden relacionado con la longitud axial del ojo que comprende:

- a. ensayar una muestra biológica obtenida de un paciente para determinar el haplotipo del gen opsina L: M del paciente;
 - b. determinar la proporción de cono L: M en un ojo del paciente;
 - c. correlacionar el haplotipo y la proporción de cono L: M con una refracción equivalente esférica predicha;
 - d. proporcionar al paciente un dispositivo terapéutico que comprende un filtro dependiente de los de onda si la refracción equivalente esférica predicha del paciente es una dioptría negativa.
10. El método de la reivindicación nueve donde el haplotipo del gen opsina L: M es uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se expone en la tabla 1.
 11. El método de las reivindicaciones 9 o 10 donde el filtro dependiente de longitud de onda bloquea la luz roja.
 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, donde el filtro dependiente de longitud de onda bloquea la luz verde.
 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, donde las longitudes de onda filtradas por el filtro dependiente de longitud de onda se seleccionan con base en el haplotipo de gen opsina L: M y la proporción de cono L: M del paciente.
 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-13, donde el dispositivo terapéutico es un par de gafas que comprenden lentes que inducen desenfoque.
 15. El método de la reivindicación 14 donde los lentes que inducen desenfoque inducen un desenfoque mediante uno o más de: pequeñas protuberancias o depresiones en una o ambas superficies de los lentes; inclusiones dentro de los lentes de un material diferente del material del lente; y recubrimientos o películas aplicadas a una o ambas superficies de los lentes que producen desenfoque por difracción, dispersión o difusión.
 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 9-13, donde el dispositivo terapéutico comprende lentes de contacto inducen desenfoque.
 17. El método de la reivindicación 16, donde los lentes de contacto que inducen desenfoque inducen un desenfoque mediante uno o más de: inclusiones dentro de los lentes de un material diferente del material de lente; incorporación de aberraciones de nivel superior en los lentes; y recubrimientos o películas aplicados a una o ambas superficies de los lentes que producen desenfoque mediante difracción, dispersión o difusión.
 18. Un micro arreglo que comprende un conjunto de oligonucleótidos específicos de alelo capaz de identificar al menos uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se expone en la tabla 1.

- 37
19. Un kit que comprende:
 - a. al menos un par de oligonucleótidos que pueden identificar al menos uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se expone en la tabla 1; y
 - b. instrucciones para el uso.
 20. Un kit que comprende un ensayo para detectar al menos uno de los haplotipos 1 a 13, tal como se expone en la tabla 1.
 21. Un modelo de ratón de un desorden relacionado con longitud axial del ojo, donde el modelo de ratón comprende proteínas de fotopigmento rojo variante asociadas con miopía.
 22. El modelo de ratón de la reivindicación 21 que comprende además proteínas de fotopigmento verde.
 23. El modelo de razón de la reivindicación 22 donde las proteínas de foto pigmento verde son proteínas de foto pigmento opsina L variante asociadas con miopía.
 24. Un método para detectar la introducción de error refractivo en el ojo de un sujeto causado por exposición a pantallas indicadoras, el cual comprende que el sujeto utilice un dispositivo óptico terapéutico que comprende un filtro dependiente de longitud de onda capaz de bloquear preferencialmente la luz roja que emana de la pantalla indicadora antes de entrar al ojo del sujeto, por lo cual limita la introducción de error refractivo en el ojo del sujeto.
 25. Un método para limitar el desarrollo de un desorden relacionado con longitud axial del ojo en sujeto, el cual comprende que el sujeto utilice un dispositivo óptico terapéutico que comprende un filtro dependiente de la longitud de onda capaz de bloquear preferentemente la luz roja que emana de una pantalla indicadora antes de entrar al ojo del sujeto, de esta manera limitando el desarrollo de un desorden relacionado con la longitud axial del ojo en el sujeto.
 26. El método de la reivindicación 25 donde el desorden relacionado con la longitud axial del ojo es miopía.
 27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-26 donde el dispositivo óptico terapéutico comprende además lentes que inducen desenfoque.
 28. El método de la reivindicación 27, wherein the blur-inducing lens comprises a holographic diffuser applied to the lens surface.
 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-28 donde el dispositivo óptico terapéutico comprende gafas
 30. el método de cualquiera de las reivindicaciones 24-28 donde el dispositivo óptico terapéutico comprende lentes de contacto.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-30 donde la pantalla indicadora se selecciona del grupo que consiste de un monitor de computadora, un monitor de la tableta, una pantalla de televisión, una pantalla de dispositivo manual, una pantalla de videojuego, un dispositivo indicador montado en la cabeza de una pantalla de cine.
32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-31 donde el sujeto tiene 18 años o menos.
33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-32, donde sujeto es susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo.
34. El método de la reivindicación 33 donde el sujeto es susceptible a un desorden relacionado con la longitud axial del ojo si el sujeto tiene un haplotipo de gen opsina L:M tal como se expone en la tabla 1.
35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el haplotipo del gen opsina L: M del paciente se determina usando espectrometría de masas.

RESUMEN

La invención proporciona métodos para diagnosticar desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida la miopía. La invención también proporciona métodos para tratar y limitar los desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida la miopía. Adicionalmente, la invención proporciona ciertos haplotipos asociados con desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida miopía y enfermedad ocular de Bornholm.

Fig. 1

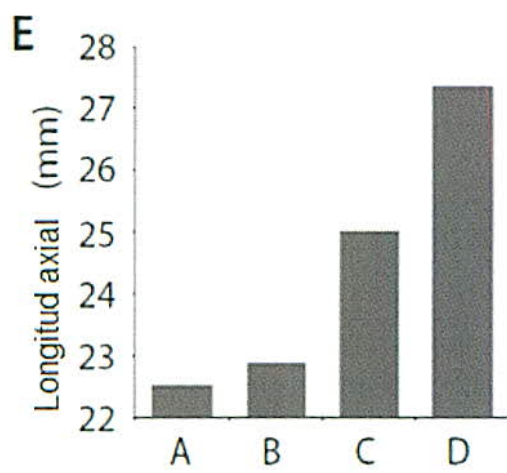
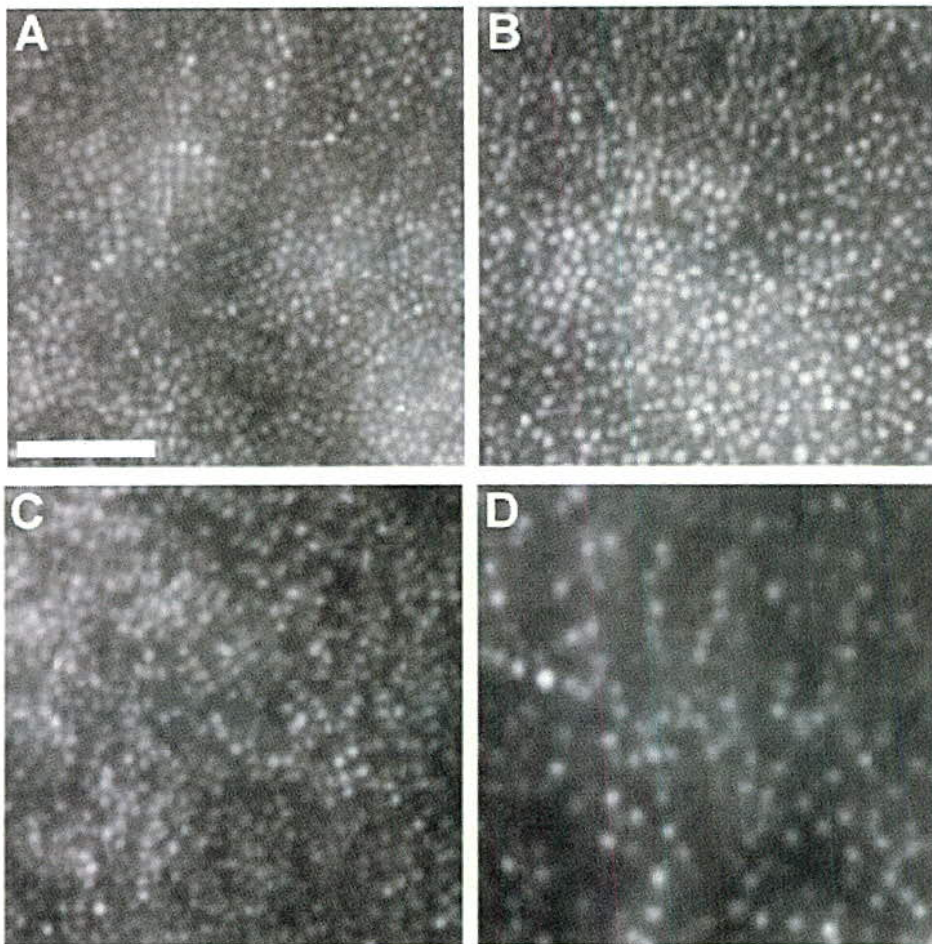


Fig. 2

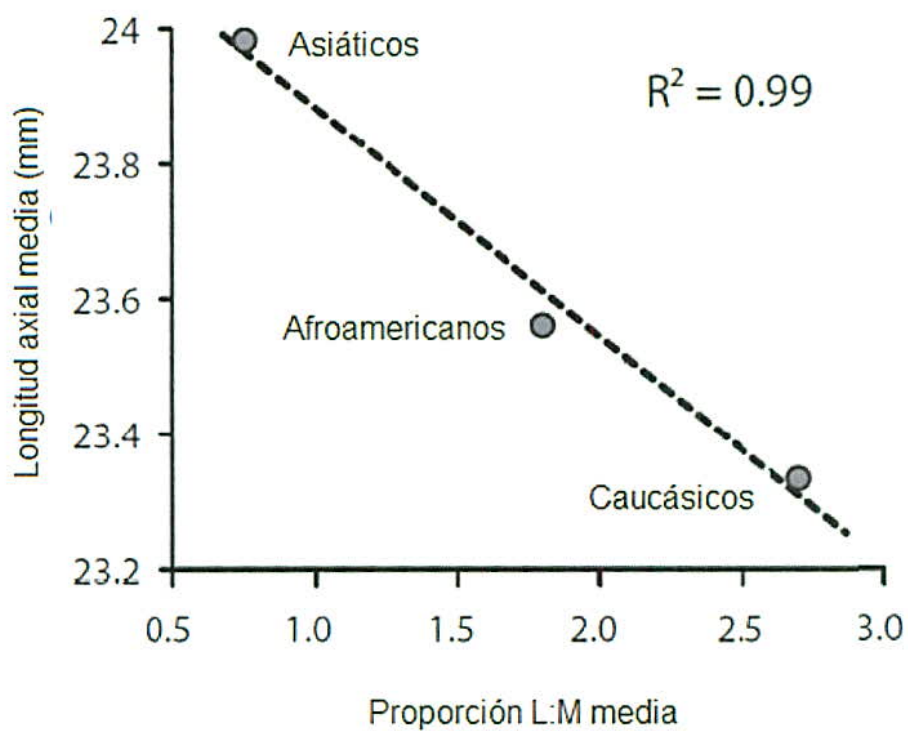


Fig. 3

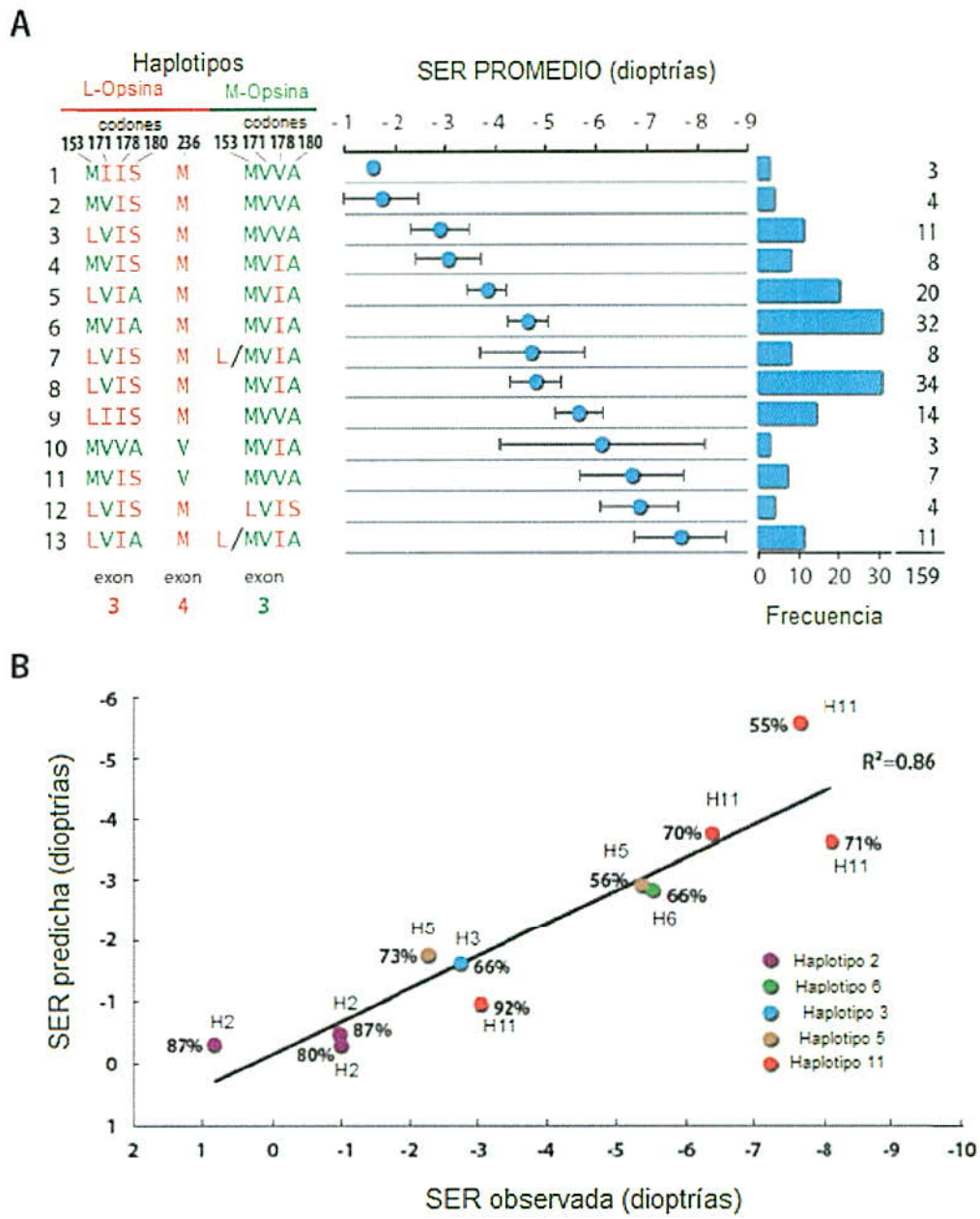
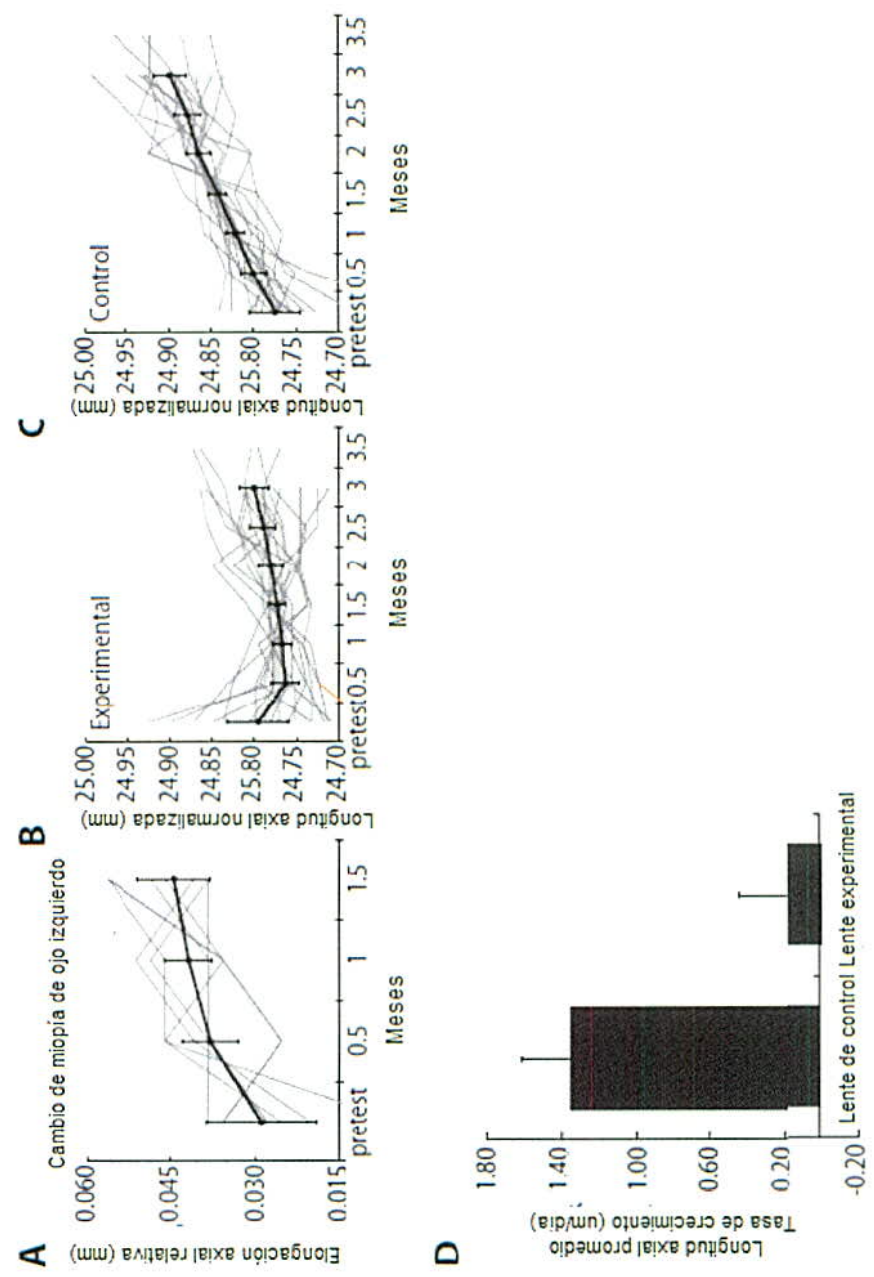


Fig. 4





Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

1. Datos del otorgante☐ Persona Natural☒ Persona Jurídica**UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR COMMERCIALIZATION**

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

Nombre del Representante Todd E. North

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
Estado de , Estados Unidos de América	4311 11 th Avenue NE, Suite 500, Seattle, Washington 98105-4608, Estados Unidos de América	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>clientes@cavelier.com</u>	2118650	3473611

2. Datos del Apoderado**Principal**

Luz Clemencia Suárez de Páez 35.456.344 23.555

Primer Suplente

Jorge Chavarro Aristizabal 16.209.330 40.119

Segundo Suplente

Oscar Correa Barbosa 79.524.634 71.027

Tercer Suplente

Edna Darmely Sarmiento Charry 52.006.265 65.794

Apellidos y Nombre Documento de Identificación T.P.(sólo abogados Profesionales)

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del Apoderado	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
<u>cavelier@cavelier.com</u>	2118650	3473611

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

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación.

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

- ☒ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.
- ☐ La(s) siguiente(s) solicitud(es) y/o registro(s):

NOMBRE	NÚMERO DE SOLICITUD O REGISTRO

Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

- ☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:
 - ☒ Desistir de la(s) solicitud(es) y de la demás actuaciones
 - ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
 - ☒ Transigir
 - ☒ Recibir
 - ☒ Conciliar
 - ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

5. Firma

Todd E. North

Nombre del Firmante

(Signer's name)

Todd E. North

Firma (signature)

June 13, 2013

Fecha (Date)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Firma del Apoderado

TP No. 23.555

Tarjeta Profesional

TP-12351J

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 – COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

I (we), the undersigned

(1) Jay NEITZ

(1) Jay NEITZ

(2) Maureen NEITZ

(2) Maureen NEITZ

domiciliado(s) en

of

2602 NW 97th Street, Seattle, Washington 98117,
Estados Unidos de América

2602 NW 97th Street, Seattle, Washington 98117, United
States of America

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

MÉTODOS PARA DIAGNOSTICAR Y TRATAR

METHODS FOR DIAGNOSING AND TREATING

DESORDENES RELACIONADOS CON LA LONGITUD

EYE-LENGTH RELATED DISORDERS

AXIAL DEL OJO

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

**UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS
CENTER FOR COMMERCIALIZATION**

**UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS
CENTER FOR COMMERCIALIZATION**

constituida y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Estado de , Estados Unidos de América

State of the , United States of America

domiciliada en

domiciled in

4311 11th Avenue NE, Suite 500, Seattle,
Washington 98105-4608, Estados
Unidos de América

4311 11th Avenue NE, Suite 500, Seattle,
Washington 98105-4608, United States of
America

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

47
Dado y firmado hoy/Given and signed this 06/25/2013
en/in Seattle, Washington USA

por/by Jay NEITZ

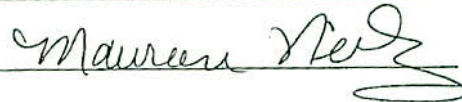
Firma/Signature



Dado y firmado hoy/Given and signed this 06/25/2013
en/in SEATTLE, WASHINGTON USA

por/by Maureen NEITZ

Firma/Signature



JUN 28 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0068336
		Bogotá D.C., Julio 10 de 2013 - 12:14:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	562582716	10/07/2013	10.505.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00
		=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-167565- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 16:44:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

0020: 20313-841-001-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0068439

Bogotá D.C., Julio 10 de 2013 - 12:18:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196843290	10/07/2013	9.875.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	750.000.00	750.000.00
			\$750.000.00

SON: **SETECIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-167565- -00000-0000

Fecha: 2013-07-15 16:44:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

C020:20313-841-001-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

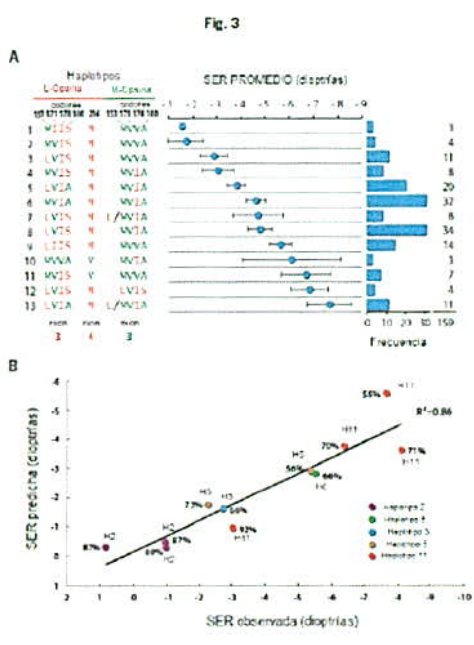
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 10 de 2013 - 12:18:28

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C12Q 001/068
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS CENTER FOR COMMERCIALIZATION
(30) Prioridad	(31) <i>Prioridad</i> 61/432,984	(32) <i>Fecha</i> 2011/01/14	(33) <i>País</i> US
		(72) Inventor(es)	JAY NEITZ MAUREEN NEITZ
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		2013/08/14
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		2012/01/13
	No. de solicitud PCT/US2012/021185		
		(87)	Publicación internacional
		Fecha:	2012/07/19
		N° publicación:	WO 2012/097213 A3
(54) Titulo: MÉTODOS PARA DIAGNOSTICAR Y TRATAR DESÓRDENES RELACIONADOS CON LA LONGITUD AXIAL DEL OJO			

Resumen:

La invención proporciona métodos para diagnosticar desórdenes relacionados con la lógica axial del ojo, incluida la miopía. La invención también proporciona métodos para tratar y limitar los desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida la miopía. Adicionalmente, la invención proporciona ciertos haplotipos asociados con desórdenes relacionados con la longitud axial del ojo, incluida miopía y enfermedad ocular de Bornholm.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO



No. 13-167565-00000-0000

Fecha: 2013-07-15 16:44:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR 00
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

☐	Indicación que se solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐