



No. 13-233174- -00007-0000

Fecha: 2015-07-28 17:00:10 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.233.174**
Asunto : Solicitud de Patente para: **"ENSAYOS
INTERROGATORIOS BASADOS EN CÉLULAS Y USOS
DE LOS MISMOS"**
Solicitante : BERG LLC
Fecha de solicitud : 01 de Octubre de 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **2604** notificado por fijación en lista el 17 de Marzo de 2015.

2. Mediante memorial del 16 de Junio de 2015 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial arriba mencionada.

3. Mediante oficio No. **2604** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la presencia de reivindicaciones referentes a un uso o segundo uso, a la presencia de excepciones de patentabilidad, y a la presencia de materia que no es considerada una invención.

4. **Respuesta a las objeciones**

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

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0769 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

4.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio es esencialmente igual al anterior, pero se han eliminado las reivindicaciones 33, 35, 36, 40 y 41. Adicionalmente, las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 16, 22, 23, 24, 30, 31, 32, 37, 38, 39, 42, 43 y 44 han sido modificadas con el fin de definir la materia de forma más clara.

La modificación incluida en el pliego reivindicatorio, según la cual el método es realizado *in vitro*, está soportada por ejemplo en la página 43, renglones 9 a 20, y en la página 47, renglón 8 a la página 48, renglón 2, de la descripción. Todas las demás modificaciones se encuentran debidamente soportadas en la descripción o en las reivindicaciones originales.

Así, el pliego reivindicatorio modificado se encuentra completamente soportado en la divulgación inicial de la solicitud.

4.2. Con respecto a la materia no considerada una invención

En primer lugar, es preciso resaltar que el numeral 6.5 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho establece que un método es elegible para estudio de patentabilidad si es "una transformación específica de un artículo determinado a un estado u objeto diferente" (subraya añadida). En el mismo artículo se define más adelante que "Un artículo también puede ser datos electrónicos que representen un objeto físico o una sustancia" (subraya añadida). Este es específicamente el caso del pliego reivindicatorio, ya que los métodos reivindicados realizan la transformación de datos obtenidos de un sistema biológico o

modelo de enfermedad que comprenden células asociadas al sistema biológico o modelo de enfermedad, siendo así el sistema biológico y el modelo de enfermedad objetos físicos.

Así, debido a que los datos representan un sistema físico, y a que los métodos están limitados a la transformación específica de dichos datos para identificar un modulador de un sistema biológico o proceso de enfermedad, las reivindicaciones están dirigidas a materia elegible para estudio de patentabilidad.

4.3. Con respecto a las excepciones a la patentabilidad

En primer lugar se debe aclarar que, aunque es cierto que los moduladores identificados pueden ser utilizados con fines diagnósticos, éste es apenas un uso entre una pluralidad de usos que se le pueden dar a dichos moduladores. Ya que el uso no es protegible en Colombia, carece completamente de sentido establecer que un método para identificar moduladores sea un método de diagnóstico únicamente porque dichos moduladores pueden ser usados con fines diagnósticos. Por otro lado, para que dichos moduladores sean permitan llegar a un diagnóstico es necesario realizar pruebas adicionales a los métodos reclamados, por lo que lo que se está intentando proteger no es de forma alguna un método de diagnóstico.

Sin perjuicio de lo anterior, y únicamente con el fin de favorecer el trámite de la presente solicitud, todas las reivindicaciones independientes de la presente solicitud han sido modificadas para aclarar de forma absolutamente clara y explícita que los métodos reclamados son realizados in vitro.

En este punto es preciso resaltar que el punto 2.4.4. de la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho, “Los métodos de diagnóstico in vivo, aplicados a los seres humanos o a animales no son patentables, sin embargo, los métodos de diagnóstico in vitro, aun cuando requieran muestra biológica, podrán ser elegibles para estudio de patentabilidad”. Así, incluso si los métodos reivindicados estuvieran dirigidos a un método de diagnóstico,

éstos sí corresponderían a materia elegible para estudio de patentabilidad ya que son realizados *in vitro*.

En vista de lo anterior, la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones 1 a 39 no está exceptuada de patentabilidad y, por lo tanto, se debe realizar un estudio de patentabilidad sobre las mismas.

4.4. Con relación a los usos

Respetuosamente me permito disentir de la clasificación de las reivindicaciones 35, 36, 40 y 41 como usos, ya que éstas se encontraban correctamente definidas a través de una secuencia lógica de pasos.

No obstante lo anterior, y únicamente con el fin de favorecer el trámite de la presente solicitud, se han eliminado las reivindicaciones 35, 36, 40 y 41 del nuevo pliego reivindicatorio, por lo que las objeciones dirigidas a éstas no prosperan en el pliego modificado.

4.5. Argumentos a favor de la novedad y el nivel inventivo

Aunque no se ha presentado objeción alguna por falta de novedad o nivel inventivo a la presente solicitud, a continuación se procede a explicar por qué las reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre el documento US2008/0208784 (D1) que es la principal referencia citada en la opinión escrita emitida a la solicitud PCT correspondiente a la presente solicitud. Lo anterior con el fin de favorecer el trámite de la solicitud.

Las reivindicaciones 1, 16, 37, 38, 42 y 43, nuevas reivindicaciones 1, 16, 34, 35, 37 y 38, requieren "generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control". Para las reivindicaciones 1, 34 y 35 se identifica una relación causal única en el sistema biológico a través de la red de relaciones causales diferenciales, la cual es identificada como un modulador del sistema biológico. Por su

parte, para las reivindicaciones 16, 37 y 38 se identifica una relación causal única para el proceso de enfermedad a partir de la red de relaciones causales diferenciales, la cual es identificada como un modulador del proceso de enfermedad.

En contraste, con el fin de determinar si un nodo genético puede corresponder a un bio-marcador de interés, D1 requiere generar un modelo de redes que incluye nodos genéticos y nodos farmacéuticos y perturbar la concentración de uno o más fármacos en el modelo de red mientras se perturba individualmente el nivel de expresión de un gen representado por un nodo. Los efectos en el modelo de la perturbación simultánea del nodo genético individual y el nodo farmacéutico son usados para determinar si el nodo genético puede corresponder a un bio-marcador de interés (D1, párrafo [0071]).

Sin embargo, D1 no divulga ni sugiere la generación de una red de relaciones causales diferenciales a partir de un primer modelo de redes de relaciones causales y un segundo modelo de redes de relaciones causales basada en células de control, menos aún la identificación de las relaciones únicas de un sistema biológico o de un proceso de enfermedad basándose en una red de relaciones causales diferenciales.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, las nuevas reivindicaciones independientes 1, 16, 34, 35, 37 y 38 son novedosas sobre el estado de la técnica. Como consecuencia de lo anterior, las reivindicaciones dependientes 2 a 15, 17 a 33, 33 y 39 son también novedosas en virtud de su dependencia.

Adicionalmente, es preciso mencionar que la generación de una red de relaciones causales diferenciales es una característica técnica de gran importancia para la presente invención, ya que facilita la identificación de una relación única en un sistema biológico o en un proceso de enfermedad. Lo anterior se puede notar, por ejemplo, en el ejemplo 4 y en las figuras 39 y 40 de la presente solicitud. Ya que dicha característica, ni su efecto, se encuentran divulgados o sugeridos en el arte previo, ésta no habría podido ser derivada obviamente a partir de D1.

Como consecuencia de lo anterior, las nuevas reivindicaciones independientes 1, 16, 34, 35, 37 y 38 son inventivas sobre el estado del arte citado. Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 15, 17 a 33, 33 y 39 son también inventivas en virtud de su dependencia.

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 2604, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones

Señor Director,


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



COLO-20488-0841-0001-4
SML\SMLVD-281898\WPC20488
No. M-2015-281898\SML

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

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

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para identificar un modulador de un sistema biológico, dicho método comprende:

- (1) establecer el modelo para el sistema biológico, usar células asociadas con el sistema biológico para representar un aspecto característico del sistema biológico, en donde el modelo del sistema biológico comprende células asociadas con el sistema biológico;
- (2) obtener un primer conjunto de datos de mediciones sobre el modelo para el sistema biológico, donde el primer conjunto de datos representa los niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células asociadas con el sistema biológico;
- (3) obtener un segundo conjunto de datos de mediciones sobre el modelo para el sistema biológico, donde el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células asociadas con el sistema biológico;
- (4) generar un primer modelo de redes de relaciones causales relacionado los niveles de expresión de la pluralidad de genes y la actividad funcional o la respuesta celular basada únicamente en el primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos, usando un dispositivo de computación programado, donde la generación de la primera red de relaciones causales no está basada en ninguna relación biológica conocida que no sea el primer conjunto de datos o el segundo conjunto de datos;
- (5) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control e identificar una relación causal única en el sistema biológico a partir de la red de relaciones causales generada, en donde un gen asociado con la relación causal única se identifica como un modulador del sistema biológico.

2. El método de la reivindicación 1, donde el modulador estimula o promueve el sistema biológico.

3. El método de la reivindicación 1, donde el modulador inhibe el sistema biológico.

4. El método de la reivindicación 1, en donde los datos de células de control incluyen un primer conjunto de datos de control que representa niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células de control y un segundo conjunto de datos de control que representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células de control;

en donde el método comprende además, antes del paso (5), generar el segundo modelo de redes de relaciones causales relacionando los niveles de expresión de la pluralidad de genes y la actividad funcional o respuesta celular basándose únicamente en

el primer conjunto de datos de control y el segundo conjunto de datos de control usando un sistema computacional programado, y

en donde la generación del segundo modelo de redes de relaciones causales no está basada en ninguna relación biológica conocida por fuera del primer conjunto de datos de control y el segundo conjunto de datos de control.

5. El método de la reivindicación 4, en donde las células asociadas con el sistema biológico se someten a una perturbación ambiental, y las células de control son células idénticas que no se sometieron a la perturbación ambiental.

6. El método de la reivindicación 5, en donde la perturbación ambiental comprende uno o más de un contacto con un agente, un cambio en la condición de cultivo, una modificación / mutación genética introducida y un vehículo (*por ejemplo*, vector) que provoca una modificación / mutación genética.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el primer conjunto de datos comprende niveles de expresión de proteína y/o ARNm de la pluralidad de genes.

8. El método de la reivindicación 1, en donde el primer conjunto de datos comprende además uno o más datos lipidómicos, datos metabolómicos, datos transcriptómicos y datos de polimorfismos de nucleótidos simples (SNP).

9. El método de la reivindicación 1, en donde el segundo conjunto de datos comprende uno o más de perfil bioenergético, proliferación celular, apoptosis, función organelar y una asociación genotipo-fenotipo actualizados mediante modelos funcionales seleccionados de ensayos ATP, ROS, OXPHOS y Seahorse.

10. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (4) se lleva a cabo mediante una plataforma informática basada en inteligencia artificial (AI).

11. El método de la reivindicación 10, en donde, en el paso (4), la plataforma informática basada en AI

- (a) crea una librería de fragmentos de red basándose en los datos de entrada a través de un proceso de enumeración de fragmentos de Bayesian;
- (b) crea un ensamble de redes de ensayo, cada red de ensayo construida a partir de un subconjunto diferente de los fragmentos de red en la librería; y
- (c) optimiza globalmente el ensamble de redes de ensayo evolucionando cada red de ensayo a través de transformaciones locales a través de hibridación simulada para producir el primer modelo de redes, la plataforma informática basada en AI incluye múltiples procesadores para evolucionar de las redes de ensayo en paralelo.

12. El método de la reivindicación 10, en donde la plataforma informática basada en AI recibe todos los datos de entrada del primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos sin aplicar un punto de corte estadístico.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el primer modelo generado de redes de relaciones causales es un primer modelo de redes de relaciones causales de simulación y en donde el paso (4) comprende:

- (i) generar un primer modelo de redes de relaciones causales de consenso basado únicamente en el primer conjunto de datos y en el segundo conjunto de datos; y
- (ii) refinar mediante simulación *in silico* basada en los datos de entrada, el primer modelo de redes de relaciones causales de consenso hacia un primer modelo de redes de relaciones causales de simulación para proporcionar un nivel de confianza de predicción para una o más relaciones causales dentro de la red de relaciones causales de consenso.

14. El método de la reivindicación 1, en donde la relación causal única se identifica como parte de una red de relaciones causales diferenciales que está presente exclusivamente en células y está ausente en las células testigo correspondientes.

15. El método de la reivindicación 1, que comprende además validar la relación causal única identificada en un sistema biológico.

16. Un método *in vitro* para identificar un modulador de un proceso de enfermedad, dicho método comprende:

- (1) establecer un modelo de enfermedad para el proceso de enfermedad, usando células relacionadas con la enfermedad, para representar un aspecto característico del proceso de enfermedad;
- (2) obtener un primer conjunto de datos de mediciones en el modelo de enfermedad, donde el primer conjunto de datos representa los niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células relacionadas con la enfermedad;
- (3) obtener un segundo conjunto de datos de mediciones en el modelo de enfermedad, donde el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células relacionadas con la enfermedad;
- (4) generar un primer modelo de redes de relaciones causales relacionando los niveles de expresión de la pluralidad de genes y la actividad funcional o la respuesta celular basada únicamente en el primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos, usando un dispositivo de computación programado, donde la generación de la red de relaciones causales de consenso no está basada en ninguna relación biológica conocida que no sea el primer conjunto de datos o el segundo conjunto de datos;

- (5) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control e identificar una relación causal única en el proceso de enfermedad a partir de la red de relaciones causales generada, en donde un gen asociado con la relación causal única se identifica como un modulador del proceso de enfermedad.
17. El método de la reivindicación 16, en donde el proceso de enfermedad es cáncer, diabetes, obesidad o enfermedad cardiovascular.
18. El método de la reivindicación 17, en donde el cáncer es cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer de próstata, melanoma, carcinoma escamoso, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer tiroideo, cáncer endometrial, cáncer de vejiga, cáncer de riñones, un tumor sólido, leucemia, linfoma no hodgkiniano o un cáncer resistente a fármacos.
19. El método de la reivindicación 16, donde el modulador estimula o promueve el proceso de enfermedad.
20. El método de la reivindicación 16, donde el modulador inhibe el proceso de enfermedad.
21. El método de la reivindicación 20, en donde el modulador cambia la vía metabólica energética específicamente en las células de la enfermedad de una vía glucolítica hacia una vía de fosforilación oxidativa.
22. El método de la reivindicación 16, en donde los datos de células de control incluyen un primer conjunto de datos de control que representa niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células de control y un segundo conjunto de datos de control que representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células de control;
- en donde el método comprende además, antes del paso (5), generar el segundo modelo de redes de relaciones causales relacionando los niveles de expresión de la pluralidad de genes y la actividad funcional o respuesta celular basándose únicamente en el primer conjunto de datos de control y el segundo conjunto de datos de control usando un sistema computacional programado, y
- en donde la generación del segundo modelo de redes de relaciones causales no está basada en ninguna relación biológica conocida por fuera del primer conjunto de datos de control y el segundo conjunto de datos de control.
23. El método de la reivindicación 22, en donde las células relacionadas con la enfermedad se someten a una perturbación ambiental, y las células de control son células

relacionadas con la enfermedad idénticas que no se sometieron a la perturbación ambiental.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la perturbación ambiental comprende uno o más de un contacto con un agente, un cambio en la condición de cultivo, una modificación / mutación genética introducida y un vehículo (por ejemplo, vector) que provoca una modificación / mutación genética.

25. El método de la reivindicación 16, en donde el aspecto característico del proceso de enfermedad comprende una condición de hipoxia, una condición hiperglucémica, una condición de cultivo rico en ácido láctico o combinaciones de los mismos.

26. El método de la reivindicación 16, en donde el primer conjunto de datos comprende niveles de expresión de proteína y/o ARNm de la pluralidad de genes.

27. El método de la reivindicación 16, en donde el primer conjunto de datos comprende además uno o más datos lipidómicos, datos metabolómicos, datos transcriptómicos y datos de polimorfismos de nucleótidos simples (SNP).

28. El método de la reivindicación 16, en donde el segundo conjunto de datos comprende uno o más de perfil bioenergético, proliferación celular, apoptosis, función organelar y una asociación genotipo-fenotipo actualizados mediante modelos funcionales seleccionados de ensayos ATP, ROS, OXPHOS y Seahorse.

29. El método de la reivindicación 16, en donde la etapa (4) se lleva a cabo mediante una plataforma informática basada en inteligencia artificial (AI).

30. El método de la reivindicación 29, en donde, en el paso (4) la plataforma informática basada en AI

- (a) crea una librería de fragmentos de red basándose en los datos de entrada a través de un proceso de enumeración de fragmentos de Bayesian;
- (b) crea un ensamble de redes de ensayo, cada red de ensayo construida a partir de un subconjunto diferente de los fragmentos de red en la librería; y
- (c) optimiza globalmente el ensamble de redes de ensayo evolucionando cada red de ensayo a través de transformaciones locales a través de hibridación simulada para producir el primer modelo de redes, la plataforma informática basada en AI incluye múltiples procesadores para evolucionar de las redes de ensayo en paralelo.

31. El método de la reivindicación 29, en donde la plataforma informática basada en AI recibe todos los datos de entrada del primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos sin aplicar un punto de corte estadístico.

32. El método de la reivindicación 16, en donde el primer modelo de redes de relaciones causales de consenso es un primer modelo de redes de relaciones causales de simulación y en donde el paso (4) comprende:

- (i) generar un primer modelo de redes de relaciones causales de consenso basado únicamente en el primer conjunto de datos y en el segundo conjunto de datos; y
- (ii) refinar mediante simulación *in silico* basada en los datos de entrada, el primer modelo de redes de relaciones causales de consenso hacia un primer modelo de redes de relaciones causales de simulación para proporcionar un nivel de confianza de predicción para una o más relaciones causales dentro de la red de relaciones causales de consenso.

33. El método de la reivindicación 16, que comprende además validar la relación causal única identificada en un sistema biológico.

34. Un método *in vitro* para identificar un modulador de un sistema biológico, dicho método comprende:

- (1) Generar, usando un sistema de computación programado, un primer modelo de redes de relaciones causales a partir de un primer conjunto de datos y un segundo conjunto de datos obtenidos de mediciones de un modelo para el sistema biológico que comprende células asociadas con el sistema biológico, en donde el primer conjunto de datos representa niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células y el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células, en donde la generación del primer modelo de redes de relaciones causales no se base en ninguna relación biológica conocida distinta del primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos;
- (2) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes de relaciones y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control e identificar una relación causal única en el sistema biológico a partir de la red de relaciones causales generada, en donde un gen asociado con la relación causal única se identifica como un modulador del sistema biológico;

identificando así un modulador de un sistema biológico.

35. Un método *in vitro* para identificar un modulador de un sistema biológico, dicho método comprende:

- (1) proporcionar un primer modelo de redes de relaciones causales a partir de datos obtenidos de mediciones de un modelo para el sistema biológico que comprende células asociadas con el sistema biológico;
- (2) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes de relaciones y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control;

(3) identificar una relación causal única en el sistema biológico a partir de la red de relaciones causales diferencial, donde un gen asociado con la relación causal única se identifica como un modulador del sistema biológico; identificando así un modulador de un sistema biológico.

36. El método de la reivindicación 34, en el primer modelo de redes de relaciones causales se genera a partir de un primer conjunto de datos y un segundo conjunto de datos obtenidos a partir del modelo para el sistema biológico,

en donde el primer conjunto de datos representa niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células y el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células, y

en donde la generación de la red de relaciones causales de consenso no se basa en ninguna relación biológica conocida distinta del primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos.

37. Un método *in vitro* para identificar un modulador de un proceso de enfermedad, dicho método comprende:

- (1) generar, usando un sistema de computación programado, un primer modelo de redes de relaciones causales a partir de un primer conjunto de datos y un segundo conjunto de datos obtenidos a partir de mediciones de un modelo de enfermedad que comprende células relacionadas con la enfermedad, en donde el primer conjunto de datos representa niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células y el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células, en donde la generación del primer modelo de redes de relaciones causales no se basa en ninguna relación biológica conocida distinta del primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos;
- (2) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes de relaciones y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control e identificar una relación causal única en el proceso de enfermedad a partir de la red de relaciones causales diferenciales generada, donde un gen asociado con la relación causal única se identifica como un modulador de un proceso de enfermedad;

identificando así un modulador de un proceso de enfermedad.

38. Un método *in vitro* para identificar un modulador de un proceso de enfermedad, dicho método comprende:

- (1) proporcionar un primer modelo de redes de relaciones causales de consenso a partir de datos obtenidos mediante mediciones de un modelo de enfermedad para el proceso de enfermedad que comprende células relacionadas con la enfermedad;

- (2) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del primer modelo de redes de relaciones causales y un segundo modelo de redes de relaciones causales basado en datos de células de control;
- (3) identificar una relación causal única en el proceso de enfermedad a partir de la red de relaciones causales diferenciales, donde un gen asociado con la relación causal única se identifica como un modulador de un proceso de enfermedad; identificando así un modulador de un proceso de enfermedad.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el primer modelo de redes de relaciones causales se genera a partir de un primer conjunto de datos y un segundo conjunto de datos obtenidos a partir de un modelo de enfermedad para el proceso de enfermedad

en donde el primer conjunto de datos representa niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células relacionadas con la enfermedad y el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células, y

en donde la generación del primer modelo de redes de relaciones causales no se basa en ninguna relación biológica conocida distinta del primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos.