

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
Nombre:	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO		Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co	
Dirección:	CALLE 94A 7A 09		Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE					
Número: 39779654-					
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite	
ALGORITMO DE PERFIL DE EXPRESION GENICA Y PRUEBA PARA DETERMINAR LA PROGNOSIS DE CANCER DE PROSTATA	000000		14187582	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	

3	Texto de la Comunicación	SE ANEXA MEMORIAL DE RESPUESTA AL OFICIO DE FONDO 1572 JUNTO CON UN NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO CONFORMADO POR 19 REIVINDICACIONES. SE RESALTA QUE NO APLICA EL PAGO POR UN NUEVO EXAMEN TODA VEZ QUE LOS 18 MESES CONTADOS A PARTIR DE LA PUBLICACION DE LA SOLICITUD YA CADUCARON. NO OBSTANTE LO ANTERIOR, SE SOLICITA ATENTAMENTE EL ESTUDIO DE ESTA RESPUESTA JUNTO CON EL NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO, EL CUAL CORRESPONDE A UNA LIMITACIÓN DEL PLIEGO PREVIAMENTE ESTUDIADO.
4	Anexos	
☒ Anexos		

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **14 187582**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para:
“MÉTODO PARA DETERMINAR EL PRONÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA A PARTIR DE UN ALGORÍTMO DE PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA” (nuevo título)
Solicitante: **GENOMIC HEALTH, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **1572** notificado el **23 de febrero de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al título

En respuesta a la observación del examinador, se presenta a continuación un nuevo título para la presente solicitud:

“MÉTODO PARA DETERMINAR EL PRONÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA A PARTIR DE UN ALGORÍTMO DE PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA”

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se modificó el preámbulo de la reivindicación 1 con el propósito de dar claridad en que el método reclamado se basa en la determinación cuantitativa de los niveles de transcripción de un grupo de genes y de que dicha determinación se realiza mediante el método cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa, cuyas características técnicas son bien conocidas en el estado del arte.
- Los pasos del método reclamado en la reivindicación 1 fueron modificados de tal forma que el paso (a), anteriormente denominado paso (b), aclara que la normalización de los niveles de los transcritos de ARN se realiza con base en la señal promedio de los niveles de los transcritos de ARN de un grupo de genes de referencia,

los cuales se encontraban definidos en la reivindicación 2 del anterior pliego reivindicatorio. Se aclara también que el término “genes de referencia” es entendido por un experto normalmente versado en la materia y se encuentra definido en la descripción de la presente solicitud (pág. 52, líneas 18-25, pág. 54, líneas 1-17).

- La reivindicación 13, que en el nuevo pliego reivindicatorio corresponde a la reivindicación 11, fue modificada con el fin de dar claridad en que los genes ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, y PGK1 corresponden a genes de referencia, tal y como se explica en la descripción de la presente solicitud (pág. 52, líneas 18-25, pág. 54, líneas 1-17).
- Es importante aclarar que el término “puntaje” se reemplazó por el término “registro” usado en la descripción y los ejemplos de la presente solicitud.
- Las reivindicaciones 2, 9 y 20 no se presentan en esta oportunidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

3. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

- El examinador objetó que en la reivindicación 1 la etapa (a), que corresponde a medir los niveles de secuencias de ARN transcritas, es imprecisa y no permite distinguir la forma concreta en la cual se miden dichos niveles. Por lo cual examinador sugiere mencionar la forma concreta de medición con las etapas y condiciones en las cuales se deben medir la expresión de los genes. En respuesta a la objeción del examinador, la reivindicación 1 ahora menciona que dichos niveles se miden concretamente por medio del método de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, cuyas características técnicas y etapas son ampliamente conocidas en el estado de la técnica, razón por la cual dicha aclaración fue incluida en el preámbulo de la reivindicación 1.

Tal como lo establece la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad publicado por su Despacho, se establece en el numeral 2.6.2 lo siguiente:

“El preámbulo indica cuál es el objeto de la invención, que suele coincidir con el título de la invención (aparato, proceso, composición, etc.) y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica.”

[Subrayado fuera del texto]

En vista de lo anterior, no es necesario mencionar la forma concreta en que se realiza dicha medición con las etapas y condiciones en las cuales se deben medir la expresión de los genes.

- El examinador objetó que en la reivindicación 1 se hace referencia a los genes por las siglas de los mismos, lo cual no permite distinguir el objeto de la invención del estado de la técnica. En este sentido, se desea aclarar que, tal como se especifica en la

descripción, cada nombre de gen utilizado en la presente solicitud corresponde al Símbolo Oficial asignado al gen y proporcionado por Entrez Gene (pág. 25, línea 22-25). Se aclara también que Entrez Gene es una base de datos gratuita y de libre acceso al público que se encuentra registrada en la página web del Centro Nacional de Información Biotecnológica de EEUU (URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) y que es suficientemente conocida por una persona del oficio normalmente versada en la materia. Adicionalmente, para mayor referencia, el número de identificación de dichas secuencias en la base de datos Entrez Gene se encuentra divulgado en la Tabla A de la presente solicitud (Pagina 161).

- El examinador objetó que en la reivindicación 1 el paso de “...normalizar el nivel de secuencias de ARN transcritas para obtener niveles normalizados de expresión de genes...” es genérico y no permite identificar el tratamiento específico que tienen los datos en dicho paso, puesto que el resultado de predicción del método de la reivindicación 1 puede variar considerablemente si se utilizan formas de normalización diferentes. En este sentido, en atención a la observación del examinador, se modificó dicho paso con el fin de aclarar que el tratamiento específico que tienen los datos es la normalización de los niveles de los transcritos de ARN de los genes BGN, COL1A1, SFRP4, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2 y TPX2 con base en la señal promedio de los niveles de los transcritos de ARN de un grupo específico de genes de referencia. Se aclara también que, tal como se explica en la descripción, la normalización se refiere a un proceso para corregir (normalizar), por ejemplo, las diferencias en la cantidad de ARN sometido a ensayo y la variabilidad en la calidad del ARN utilizado, para remover las fuentes no deseadas de variación enzimática en las mediciones C_t o C_p , y similares (pág. 67, línea 20-25), cuyos métodos son conocidos para una persona del oficio normalmente versada en la materia, tal y los detalles pueden consultarse en Held y colaboradores (Genoma Research 6:986-994, 1996) como se cita en la descripción.
- El examinador objetó que en la reivindicación 1 el paso de “...predecir la probabilidad de un resultado clínico para el paciente basado en el puntaje cuantitativo...” es muy general y no permite identificar los criterios ni un procedimiento específico que genere dicha probabilidad, dado que la expresión “...basado en el puntaje cuantitativo...” no define de forma concreta dicho paso del procedimiento. En este sentido, se desea aclarar que como se describe en la reivindicación 2, el incremento en el registro cuantitativo se correlaciona con un incremento en la probabilidad de que un paciente tenga un resultado clínico negativo, por lo que una persona del oficio normalmente versada en la materia, con bases en sus conocimientos de probabilidad y la información divulgada en los ejemplos de la descripción, puede interpretar el resultado numérico del registro cuantitativo obtenido en el paso (b), en términos de la probabilidad de que un paciente con cáncer de próstata desarrolle cada uno de los posibles resultados clínicos, enunciados en las reivindicaciones 4-8, tales como aumento de cáncer, descenso de cáncer de próstata, recurrencia, enfermedad no confinada al órgano o patología adversa.
- El examinador objetó que la reivindicación 3 no es clara puesto que define un paso “...donde un incremento en el puntaje cuantitativo se correlaciona con un incremento en la probabilidad de un resultado clínico negativo...” donde la actividad de correlacionar es genérica y no permite identificar el tratamiento específico que tienen los datos en dicho paso. De esta forma no es posible saber que tratamiento tienen los datos cuando se correlacionan. En este sentido, se desea aclarar lo siguiente:

Los términos “correlacionado” y “asociado” se utilizan intercambiabilmente en la presente solicitud para referirse a la asociación entre dos mediciones (o

entidades medidas). La presente solicitud divulga los genes o subconjuntos de genes, cuyos los niveles de expresión se asocian con determinado resultado clínico. Por ejemplo, el nivel de expresión incrementado de un gen se puede correlacionar positivamente (o estar asociado positivamente) con un resultado clínico bueno o positivo. Dicha correlación positiva se puede mostrar estadísticamente de varias formas, por ejemplo, por una relación de peligro de recurrencia de cáncer menor a uno o por una relación de probabilidades de aumento o reclasificación de cáncer de menor que uno. En otro ejemplo de la solicitud, el nivel de expresión incrementado de un gen se puede correlacionar negativamente (asociado negativamente) con un resultado clínico bueno o positivo. En este caso, el paciente puede experimentar una recurrencia de cáncer o mejora/recurrencia del cáncer, y esto se puede mostrar estadísticamente en varias formas, por ejemplo, una relación de peligro mayor a uno o una relación de probabilidades mayores a uno (pág. 14, líneas 13 a pág. 32, línea 8).

Es importante notar que dichos métodos estadísticos son bien conocidos en el estado del arte, tales como el método de asociación basado en el grado de tasa de descubrimiento real del método de asociación, la teoría normal bivariada simple y el procedimiento de Bayes empírico de Efron y Tibshirani, mencionadas en el ejemplo 1 (pág. 76) y cuyos resultados se observan en la tabla 1 de la presente solicitud (pág. 79).

Por lo anteriormente expuesto, se considera que la objeción realizada se ve superado.

- El examinador señaló que en la reivindicación 4 la palabra “acenso” tiene un error ortográfico. En respuesta a la amable observación del examinador dicha palabra ha sido remplazada por “aumento”.
- El examinador objetó que las reivindicaciones 11 y 22 no presenta sustento puesto que menciona que la muestra biológica que contiene células cancerosas es fresca, lo cual no presenta debido sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere a la solicitante restringir el objeto de la invención a lo que se encuentra sustentado en el capítulo descriptivo. En este sentido, se aclarar que, como se menciona en la descripción, el método reclamado puede ser usado en “muestra biológica que contiene células cancerosas” las cuales se refieren a una muestra que comprende material tumoral obtenido de un paciente con cáncer. El término abarca muestras de tejido tumoral, por ejemplo, tejido por prostatectomía radical y tejido obtenido por biopsia, tal como por ejemplo una biopsia de núcleo o una biopsia de aguja fina. La muestra biológica puede ser reciente, congelada, o una muestra de tejido incrustada en cera, fija, tal como una muestra de tejido incrustada en parafina, fijada formalina. Una muestra biológica también abarca fluidos corporales que contienen células cancerosas, tales como sangre, plasma, suero, orina, y similares. Adicionalmente, el término “muestra biológica que contiene células cancerosas” abarca una muestra que comprende células tumorales obtenidas de sitios diferentes al tumor primario, por ejemplo, células tumorales circulantes. El término también abarca células que son la progenie de las células tumorales del paciente, por ejemplo muestras de cultivo celular derivadas de células tumorales primarias o células tumorales circulantes. El término abarca además muestras que pueden comprender material de proteínas o ácido nucleico arrojado de células tumorales in vivo, por ejemplo, médula ósea, sangre, plasma suero y similares. El término también abarca muestras que se han enriquecido para las células tumorales o de otra manera manipuladas después de su procuración y las muestras que comprenden polinucleótidos y/o polipéptidos que se obtienen del material tumoral de un paciente (pág. 18, línea 9 a pág 17, línea 11).

Adicionalmente, la descripción también explica que el método reclamado requiere aislar mRNA de la muestra a ser analizada. El material de partida es ARN típicamente total aislado de un tumor humano, usualmente en un tumor primario. Opcionalmente, los tejidos normales del mismo paciente se pueden utilizar como un control interno. Tal tejido normal que se presenta histológicamente adyacente a un tumor. El ARNm se puede extraer de una muestra de tejido, por ejemplo, de una muestra que es reciente, congelada (por ejemplo congelada reciente), o incrustada y fija en parafina (por ejemplo fija en formalina). (pág. 47, línea 21 a pág. 49, línea 5). En vista de las anteriores aclaraciones, se solicita amablemente que el examinador reconsidere la objeción realizada.

- El examinador objetó que el método reclamado en las reivindicaciones 13 a 22 no es conciso puesto que se evidencia que es el mismo método que el mencionado en las reivindicaciones 2 a 11 de la solicitud. En este sentido, se desea aclarar que el método de las reivindicaciones 13 a 22 dependen de la reivindicación 12 (que corresponde a la reivindicación 10 en el nuevo pliego reivindicatorio). El método reclamado en la reivindicación 12 incluye un paso adicional de escalar el registro cuantitativo para obtener un valor que puede estar entre 0 y 100, se la siguiente manera:

Registro cuantitativo (escalado)

0

$13.4 \times (QS+10.5)$

100

si $13.4 \times (QS+10.5) < 0$

si $0 \leq 13.4 \times (QS+10.5) \leq 100$

si $13.4 \times (QS+10.5) > 100.$

Por lo tanto, el alcance de dicho método difiere del de la reivindicación 1 y que afecta a las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 2. En vista a lo anterior, en esta oportunidad se mantienen las reivindicaciones 13 a 22, que en nuevo pliego reivindicatorio corresponden a las reivindicaciones 11 a 19. Por lo anteriormente expuesto, se solicita amablemente que el examinador reconsidere la objeción realizada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Examen de patentabilidad

Para la evaluación de este requerimiento el examinador concluye que no hay documentos que divulguen en su totalidad la materia reivindicada, y por lo tanto cumple con los requerimientos del artículo 45 de la Decisión 486.

5. Pago de nuevo examen de patentabilidad – Resolución 3719 de 2016

Teniendo en cuenta que la presente solicitud fue publicada el 27 de agosto de 2014, y en consecuencia los 18 meses para solicitar un nuevo examen de patentabilidad ya han caducado, en esta oportunidad a pesar que se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, no se realiza el pago correspondiente por concepto de la solicitud de un nuevo examen de patentabilidad de conformidad con la Resolución 3719 de 2016.

No obstante lo anterior, se solicita atentamente realizar el estudio de esta respuesta junto con el nuevo pliego reivindicatorio, el cual corresponde a una limitación del pliego previamente estudiado.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinte (19) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P3579
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA

AL OFICIO 1572 – EXPEDIENTE 14 187582

1. Un método para predecir una probabilidad de un resultado clínico para un paciente con cáncer de próstata, aplicado a los niveles de transcritos de ARN medidos por la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en una muestra biológica que contiene células cancerosas obtenidas del paciente, caracterizado porque comprende:

(a) normalizar los niveles de los transcritos de ARN de los genes BGN, COL1A1, SFRP4, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2 y TPX2 con base en la señal promedio con respecto a los niveles de los transcritos de ARN de los genes de referencia AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, y PGK1;

(b) calcular un registro cuantitativo para el paciente, en donde el registro cuantitativo (QS) se calcula como sigue:

$$\begin{aligned} \text{QS} = & 0.735 \times \text{registro del grupo ECM (Respuesta Estromal)} \\ & -0.368 \times \text{registro del grupo de migración (Organización Celular)} \\ & -0.352 \times \text{registro del grupo PSA (Andrógeno)} \\ & +0.095 \times \text{Registro de proliferación (TPX2),} \end{aligned}$$

en donde

$$\begin{aligned} \text{Registro del grupo ECM (Respuesta Estromal)} = & 0.527 \times \text{BGN} \\ & + 0.457 \times \text{COL1A1} + 0.156 \times \text{SFRP4} \end{aligned}$$

$$\text{Registro del grupo de migración (Organización celular)} =$$

$$0.163 \times \text{FLNC} + 0.504 \times \text{GSN} + 0.421 \times \text{TPM2} + 0.394 \times \text{GSTM2}$$

$$\text{Registro del grupo PSA (Andrógeno)} = 0.634 \times \text{FAM13C} + 1.079 \times \text{KLK2} + 0.642 \times \text{AZGP1} + 0.997 \times \text{registro umbral SRD5A2}$$

$$\text{Registro de proliferación (TPX2)} = \text{registro umbral TPX2},$$

en donde

$$\text{Registro Umbral SRD5A2} = \begin{cases} 5.5 & \text{si SRD5A2} < 5.5 \\ \text{SRD5A2} & \text{de otro modo} \end{cases} \quad y$$

$$\text{Registro Umbral TPX} = \begin{cases} 5.0 & \text{si TPX2} < 5.0 \\ \text{TPX2} & \text{de otro modo} \end{cases} \quad y$$

en donde los símbolos de los genes en las ecuaciones representan los niveles de expresión génica normalizados de los niveles de transcritos de ARN de los respectivos genes; y

(c) predecir la probabilidad de un resultado clínico para el paciente basado en el registro cuantitativo.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el registro cuantitativo se correlaciona con un incremento en la probabilidad de un resultado clínico negativo.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el resultado clínico es el aumento en el puntaje del cáncer de próstata.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el resultado clínico es la reclasificación del cáncer de próstata.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el resultado clínico es la recurrencia de cáncer de próstata.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el resultado clínico es enfermedad no confinada a órganos.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el resultado clínico es patología adversa.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende crear un reporte que resume la probabilidad de un resultado clínico.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la muestra biológica que contiene células cancerosas está incrustado en parafina, fija, o es reciente o congelada.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende escalar el registro cuantitativo como sigue:

$$\text{Registro cuantitativo (escalado)} \rightarrow \begin{cases} 0 & \text{si } 13.4 \times (QS+10.5) < 0 \\ 13.4 \times (QS+10.5) & \text{si } 0 \leq 13.4 \times (QS+10.5) \leq 100 \\ 100 & \text{si } 13.4 \times (QS+10.5) > 100. \end{cases}$$

11. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque los niveles de expresión de BGN, COL1A1, SFRP4, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2, y TPX2 se normalizan relativos con los niveles de expresión de los genes de referencia ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, y PGK1.

12. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque un incremento en el registro cuantitativo se correlaciona con una probabilidad incrementada de un resultado clínico negativo.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el resultado clínico es el aumento de cáncer de próstata.

14. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el resultado clínico es la reclasificación de cáncer de próstata.

15. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el resultado clínico es la recurrencia de cáncer de próstata.

16. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el resultado clínico es enfermedad no confinada a órganos.

17. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el resultado clínico es patología adversa.

18. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque además comprende crear un reporte que resume la probabilidad de un resultado clínico.

19. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la muestra biológica que contiene células cancerosas está incrustada en parafina, fija, o es reciente o congelada.