

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

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

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Andrés RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. **5054**, notificado por fijación en lista de fecha 03 de mayo de 2016, para lo cual solicité plazo adicional para dar respuesta el 29 de julio de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se ha eliminado las reivindicaciones 21 y 34 a 39 en el nuevo pliego reivindicatorio con el fin de darle mayor claridad al mismo, de manera que está conciso y se restringe de manera razonable a la materia reivindicada.
2. Se ha modificado la expresión “y/o” a lo largo del pliego reivindicatorio, de manera que dicha expresión fue reemplazada con el fin de dar mayor claridad.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 6650 - Fax in U.S.A: (1-800) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. Se ha modificado la reivindicación 16, de manera que no corresponde a un método reivindicado independiente sino que es una reivindicación dependiente de la reivindicación 1.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción presentada frente al capítulo reivindicatorio por la supuesta falta de claridad del método reivindicado, se desea poner de presente que el método reivindicado está directamente relacionado con la identificación de un modulador de un sistema biológico/ un modulador de un proceso de enfermedad mediante el empleo de métodos estadísticos, tales como el método estadístico de las redes Bayesian, con el fin de generar una primera red de relación causal a partir de un conjunto de datos obtenidos de las células modelo y una segunda red de relación causal a partir de un conjunto de datos obtenido de células control. Las redes de relaciones causales incluyen nodos, los cuales representan variables que corresponden a los datos utilizados para construir las redes, y flechas, las cuales representan las relaciones causales o directas entre las variables/nodos que fueron determinadas con base solamente en los datos de entrada. Una comparación de las dos redes se realizó para formar la red diferencial que incluye solo las relaciones que son diferentes entre la primera red y la segunda red. Considerando lo anterior, esto puede ser utilizado fácilmente para identificar los cambios en las relaciones entre la primera red con base en el modelo a partir del sistema biológico y la segunda red de control. En la red diferencial, un nodo en el extremo ascendente de una relación/ flecha en la red diferencial es un ejemplo de que es probable que sea un modulador del sistema biológico.

Específicamente, las reivindicaciones se presentan en un lenguaje que describe específicamente los pasos secuenciales y las condiciones de los mismos, de acuerdo como se especifica en el capítulo descriptivo:

(1) establecer un modelo para el sistema biológico/para un proceso de enfermedad, usando células asociadas con el sistema biológico; [ver página 18, descripción]

(2) obtener un primer conjunto de datos a partir del modelo para un sistema biológico; [ver página 19, descripción]

(3) obtener un segundo conjunto de datos a partir del modelo para un sistema biológico; [ver página 19, descripción]

(4) generar una red de relaciones causales de consenso entre los niveles de expresión de la pluralidad de genes y la actividad funcional o respuesta celular basada solamente en el primer conjunto de datos y el segundo conjunto de datos usando un dispositivo informático programado, y; [ver página 20, descripción]

(5) generar una red de relaciones causales diferenciales a partir del modelo de la primera red de relación causal y segundo modelo de la segunda red de relaciones causales basadas en los datos de las células control e identificar una relación causal única en el sistema biológico a partir de la red de relaciones causales diferencial [ver página 2, descripción]

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los pasos en los métodos reivindicados no involucran condiciones como “temperatura, tiempo, flujos o presión” y en donde estas condiciones no son necesarias en la definición de la presente invención. El paso de “establecer un modelo para un sistema biológico, en donde el modelo comprende células asociadas con el sistema biológico” puede incluir las condiciones necesarias, por ejemplo, el cultivo in vitro de las células asociadas con el sistema biológico. Sin embargo, este paso podría no requerir limitar un rango particular de condiciones dado que, como sería evidente para una persona versada en la materia y a partir del capítulo descriptivo, una gran variedad de diferentes condiciones podrían ser utilizadas dependiendo de los aspectos característicos del proceso biológico de interés. Una descripción detallada de cómo establecer un modelo de un sistema biológico incluyendo células y ejemplos de condiciones se puede observar en el capítulo descriptivo (ver páginas 38-42).

2. Con respecto a la objeción por falta de claridad a la reivindicación 1, se desea poner de presente que de acuerdo con el GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD *“En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención”*, la materia contenida en la invención no debe estar únicamente limitada a los ejemplos demostrados en la descripción y por tanto, dicha objeción se debe tener por superada.

Adicionalmente, la reivindicación 1 se encuentra debidamente soportada en la descripción. Específicamente, la descripción describe de manera detallada qué constituye un modelo de sistema biológico y cómo establecer dicho modelo, qué constituye el primer y segundo grupo de datos y cómo se generan las redes de relaciones causales (ver páginas 41 a 54). La invención de la presente solicitud está diseñada para acomodar varios tipos de datos provenientes de diferentes tipos de sistemas biológicos y por tanto lo debería estar limitado.

3. Con respecto a la objeción por la falta de claridad de las reivindicaciones 6 a 9 y 24 a 28, se desea poner de presente que dado que los términos “uno o más” y “y/o” han sido eliminados del nuevo pliego reivindicatorio, dicha objeción se debe tener por superada. Sin embargo, cabe aclarar que de acuerdo a la descripción *“El término “o” se usa en la presente para significar, y se usa de forma intercambiable con, el término “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario”*. Por lo tanto, es evidente a partir de la especificación de que el Solicitante tiene la intención de la palabra “o” a ser inclusivo, es decir, lo que significa que la intención del solicitante para “A o B” para incluir tanto “A y B” y “A o B”.

4. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 21 y 34 a 39 por estar consideradas como resultados a alcanzar, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y por consiguiente dicha objeción se debe tener por superada.

5. Con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones 1 a 3, 5 a 9, 11, 13 y 22 a 33 por considerarse que están descritas como resultados a alcanzar, se desea poner de presente que las limitaciones incluidas en dichas reivindicaciones no están referidos a resultados a alcanzar. De hecho, estas limitaciones se relacionan con limitaciones de condiciones específicas particulares para los pasos de los métodos reivindicados:

- 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
- en donde el proceso de enfermedad es cáncer, diabetes, obesidad o enfermedad cardiovascular
- un modelo de enfermedad para el proceso de enfermedad, usando células relacionadas con la enfermedad
- donde el primer conjunto de datos representa los niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células relacionadas con la enfermedad
- donde el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células relacionadas con la enfermedad
- en donde el cultivo in vitro de las células de la enfermedad se somete a una perturbación ambiental
- en donde la perturbación ambiental comprende uno o más de un contacto con un agente, un cambio en la condición de cultivo

- en donde el primer conjunto de datos comprende niveles de expresión de proteína y/o ARNm de la pluralidad de genes
- validar la relación causal única identificada en un sistema biológico

La descripción muestra cómo implementar cada una de las condiciones particulares especificadas para cada paso de los métodos reivindicados empleando las limitaciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo, la descripción explica cómo genera la red de relación causal únicamente a partir del primer grupo de datos y el segundo grupo de datos sin tener en cuenta las relaciones biológicas conocidas (página 42, segundo párrafo). Por tanto, *“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”* se debe considerar como una limitación a los datos utilizados para generar la red de relación causal, y no como un resultado a alcanzar.

Como otro ejemplo, la descripción muestra cómo construir un modelo particular de enfermedad, por ejemplo cáncer, con pase en las células relacionadas a esta enfermedad, como líneas celulares cancerígenas como PaCa2, HepG2, PC3 y MCF7 cultivadas en condiciones que imitan el entorno tejido de cáncer (ver página 81). Por tanto *“en donde el proceso de enfermedad es cáncer, diabetes, obesidad o enfermedad cardiovascular”* y *“un modelo de enfermedad para el proceso de enfermedad, usando células relacionadas con la enfermedad”* son limitaciones sobre las células y sobre las condiciones de las mismas empleadas para establecer un modelo biológico.

6. La descripción discute cómo obtener el primer grupo de datos, por ejemplo genes, proteína, o niveles de expresión de ARNm, y el segundo grupo de datos, por ejemplo actividad funcional como el perfilado bioenergético de células usando varias técnicas que proveen esa información (Ver páginas 51 y 52). Por tanto, *“donde el primer conjunto de datos representa los niveles de expresión de una pluralidad de genes en las células relacionadas con la enfermedad”* y *“donde el segundo conjunto de datos representa una actividad funcional o una respuesta celular de las células relacionadas con la enfermedad”* se relacionan con limitaciones de los datos a ser obtenidos a partir del modelo para ser usados en la generación de la red, y por ende no deben ser considerados como resultados a alcanzar.

7. La descripción discute cómo desarrollar una perturbación ambiental sobre un modelo y los tipos de perturbación ambiental en las páginas 10 y 11. Por tanto, *“en donde el cultivo in vitro de las células de la enfermedad se somete a una perturbación ambiental”* corresponde a

una limitación relacionada con el paso de activación realizado sobre las células del modelo, y no un resultado a alcanzar.

8. La descripción muestra ejemplos de los pasos de activación que pueden conducir a la validación de la relación causal única identificada en un sistema biológico en las páginas 11 y 12. Por lo tanto, “validar la relación causal única identificada en un sistema biológico” es una limitación relacionada con el paso de activación a realizar y no un resultado a alcanzar.

9. Adicionalmente, con respecto a la objeción frente a las reivindicaciones anteriores, cabe resaltar que de acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, dichos resultados a alcanzar, que en realidad representan limitaciones de la presente invención, sí pueden estar presentes en el capítulo reivindicatorio junto con las características técnicas esenciales.

10. Con respecto a las objeciones frente al excesivo número de reivindicaciones independientes, se desea poner de presente que en el nuevo pliego reivindicatorio la reivindicación 16 ha sido modificada de manera que es dependiente de la reivindicación 1. De igual manera, las reivindicaciones 34, 35, 37 y 38 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, de manera que dicha objeción se debe tener por superada.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su despacho determinó un documento como relevante para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US 20080208784 titulado “*Systems and methods for modeling and analyzing networks*” que divulga sistemas y métodos basados en datos para determinar el mecanismo de interacción de los elementos en las redes tales como redes biológicas.

EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

1. En primer lugar cabe resaltar que las reivindicaciones 34 a 39 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, de manera que las objeciones por falta de novedad sobre dichas reivindicaciones se deben tener por superadas.

2. La reivindicación independiente 1 que está relacionada con “generar una red diferencial de relación causal a partir del modelo de la primera red de relación causal y del modelo de la

segunda red de relación causal basada en datos de células de control”. Adicionalmente, la reivindicación independiente 1 se refiere a “una relación causal única en el sistema biológico se identifica a partir de la red de relación causal diferencial generada y se identifica como un modulador de un sistema biológico”. La generación de una red de relación causal diferencial es una característica técnica importante de la invención reivindicada. Una red de relación causal diferencial es una nueva red de relación causal formada a partir de la comparación de otras dos red de relaciones causales. La red de relación causal diferencial incluye solo relaciones que son diferentes en las dos redes de relaciones causales siendo comparadas (por ejemplo una relación ausente en una red y presente en la otra red, o una relación que es significativamente diferente en las dos redes, como tener una direccionalidad diferente en las dos redes) y nodos asociados con esas redes. La generación de una red de relación causal diferencial permite la identificación de una única relación en un sistema biológico. Por ejemplo, la red de relación causal diferencial claramente muestra todas las relaciones que están cambiadas en las células relacionadas con la enfermedad en comparación con las células de comparación.

3. D1 no discute la generación de una red de relación causal diferencial. Con el fin de determinar si un nodo de gen individual podría corresponder a un biomarcador de interés, D1 solamente describe la generación de una red de modelo celular de consenso que incluye ambos nodos de genes y nodos de fármacos, y perturbar la concentración de uno o más fármacos en el modelo de red mientras individualmente se perturba los niveles de expresión de un gen representado por un nodo en un modelo de red singular de consenso. Los efectos de la perturbación de un gen individual de un nodo y el nodo de fármaco al mismo tiempo sobre el resultado del modelo se utilizan para determinar si el nodo gen podría corresponder a un biomarcador de interés (ver D1 página 71).

4. D1 no discute o sugiere la generación de una red de relación causal diferencial a partir de un primer modelo de red de relación causal y un segundo modelo de red de relación causal con base en los datos de las células control, y mucho menos la identificación de relaciones únicas de un sistema biológico o única de un proceso de enfermedad con base en la relación causal diferencial generada. Por tanto, la reivindicación independiente 1 y por ende todas sus dependientes, son novedosas sobre el documento D1.

5. D1 discute específicamente que *“Los sistemas y métodos descritos en este documento incluyen métodos de construcción de un modelo de ordenador para extraer información de un conjunto de datos compuesta de dos o más variables. Los métodos incluyen inferencia dicho modelo por ordenador que contienen ecuaciones que describen las relaciones entre dichas*

variables, simulando dicho modelo informático para predecir el impacto de la modificación introducida en el valor de una o más primeras variables de los valores de una o más segundas variables. En ciertas realizaciones, la simulación incluye la ejecución de una secuencia de comandos del ordenador para cambiar automáticamente el valor de una o más de dichas primeras variables y grabar o visualizar los valores resultantes de una o más segundas variables de la simulación. En ciertas realizaciones, los métodos de puntuación pueden incluir un método de puntuación Bayesiano” (ver párrafo [0012] de D1). Como se puede observar, este párrafo discute métodos para construir un modelo computacional para extraer información a partir de una serie de datos que comprenden dos o más variables. Este párrafo también describe el uso de simulación para refinar el modelo mediante el cambio automático de valores de una o más de las primeras variables en el mismo modelo. Esto proporciona información con respecto a las relaciones entre las variables en el modelo, pero no tiene nada que ver con la generación de una red de relaciones de causalidad diferencial a partir de dos redes de relaciones causales diferentes.

6. D1 indica que *“El optimizador global 408 puede adquirir una lista de fragmentos de red desde la base de datos fragmento de red 320 y / o desde el constructor 404. El optimizador 408 incluye una sub-rutina de recocido simulado para combinar fragmentos de red y generar un modelo de red causal. Típicamente, en cada paso del proceso de recocido simulado, el optimizador de 408 sustituye a un modelo de red actual por un fragmento aleatorio elegido con una probabilidad que depende de la diferencia entre los valores de función correspondientes y en un parámetro global denominado “temperatura” que se disminuyó gradualmente durante el proceso. La dependencia es típicamente tal que el modelo actual de la red cambia casi al azar cuando la temperatura es grande, pero cada vez más cuesta abajo como la temperatura tiende a cero.” y “En una realización, el proceso se inicia a una temperatura elevada (parámetro de optimización, tales como la puntuación Bayesiano promedio) con un conjunto de redes generados aleatoriamente. El conjunto es entonces recocida mediante la adición y la eliminación de fragmentos de red de modo que a medida que la temperatura disminuye, hasta que el algoritmo converge. Las redes son más propensos a ser borrado de los conjuntos (y los creados recambio) si tienen una puntuación mayor. En ciertas realizaciones, el parámetro de temperatura tiene una escala relativa determinada por las magnitudes de las puntuaciones de los fragmentos individuales de la red de fluctuaciones grandes en la puntuación de la red se les permite a temperatura más alta. El conjunto de redes a la temperatura de convergencia representa una muestra de la distribución de las redes correspondientes a un área en el paisaje puntuación cerca del mínimo global. Variabilidad de topologías de red en el conjunto final puede depender de la cantidad de datos, la magnitud de ruido, y el número de nodos en la red.”* (ver

párrafos [0067] y [0068] de D1). Los párrafos anteriores de D1 describen de manera general cómo optimizar de manera global un conjunto de redes. El resultado de esta optimización es un conjunto optimizado de redes de relaciones que representan el mismo proceso o sistema que dieron origen a los datos utilizados para construir el modelo. Este conjunto optimizado de redes pueden estar referidos a un modelo consensual del proceso o sistema. Esto no corresponde a una red de relación causal con base en diferencias entre otras dos redes de relaciones causales. En lugar de ello, esto corresponde a un conjunto de redes que están todas basadas en el mismo conjunto de datos.

7. Por lo anteriormente expuesto, los párrafos [0012] y [0067]-[0068] de D1 no describen los pasos de (1) generar una red de relación causal diferencial a partir de un primer modelo de red de relación causal y un segundo modelo de red de relación causal con base en los datos de células control y (2) identificar una relación causal única en un sistema biológico a partir de la red de relación causal diferencial generada, en donde un gen asociado con la relación causal única es identificada como un modulador de un sistema biológico, como sí se indica en el paso (5) de la reivindicación independiente 1. Por lo tanto, los párrafos anteriormente citados de D1 no discuten, enseñan o sugieren el paso (5) de la reivindicación 1 de la presente invención. Por consiguiente, la reivindicación 1 de la presente invención es novedosa frente al documento D1.

IV. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

V. ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 32 reivindicaciones.

Señor Director,


ANDRES RINCON USCATEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P.A. No. 114.908

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

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

- (1) establecer el modelo para 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 un contacto con un agente, un cambio en la condición de cultivo, una modificación / mutación genética introducida, o 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 o ARNm de la pluralidad de genes.

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

9. El método de la reivindicación 1, en donde el segundo conjunto de datos comprende perfil bioenergético, proliferación celular, apoptosis, función organelar, o 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 el ensamble de redes de ensayo evolucionando cada red de ensayo a través de transformaciones locales 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.** El método de la reivindicación 1, en donde el sistema biológico es proceso de enfermedad, el aspecto característico del sistema biológico es un aspecto característico del proceso de enfermedad, y las células asociadas con el sistema biológico son células relacionadas con la 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 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.

22. El método de la reivindicación 21, 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.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la perturbación ambiental comprende un contacto con un agente, un cambio en la condición de cultivo, una modificación / mutación genética introducida, o un vehículo (por ejemplo, vector) que provoca una modificación / mutación genética.

24. 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.

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

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

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

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

29. El método de la reivindicación 28, 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 el ensamble de redes de ensayo evolucionando cada red de ensayo a través de transformaciones locales 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.

30. El método de la reivindicación 28, 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.

31. 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.

32. El método de la reivindicación 16, que comprende además validar la relación causal única identificada en un proceso de enfermedad.