

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

Señor(a)
BERG LLC.
cavelier@cavelier.com

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/027615				
Fecha de Presentación Internacional	2 de marzo de 2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	13-233174-00000-0000	1 de octubre de 2013
Reivindicaciones:	13-233174-00000-0000	1 de octubre de 2013
	13-233174-00007-0000	28 de julio de 2015
	13233174	13 de septiembre de 2016
Dibujos:	13-233174-00000-0000	1 de octubre de 2013
Prioridades:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/448.587 Fecha: 2 de marzo de 2011	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/593.848 Fecha: 1 de febrero de 2012	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 13233174 del 13 de septiembre de 2016).

Título de la solicitud: “ENSAYOS INTERROGATORIOS BASADOS EN CÉLULAS Y USOS DE LOS MISAMOS” (Ver página 1 del radicado No. 13-233174-00000-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevos enfoques para explorar los mecanismos y vías implicados en un proceso biológico, tales como la etimología de enfermedades y para identificar vías de regulación claves y/o moléculas objetivo y/o marcadores para hacer un diagnóstico mejor de las enfermedades y/o tratamientos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método in vitro para identificar un modulador de un sistema biológico, que comprende 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; 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; 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; 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 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; 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.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): G01N 33/15, G01N 33/50, G06F 19/12.

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

4. De la solicitud de patente

Título

Se sugiere a la solicitante modificar el título de tal manera que no comprenda usos, los cuales no corresponden a materia patentable según lo señalado en el Art. 14 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486)

- Indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Lo anterior, según los siguientes fragmentos: “(...) en donde el proceso de enfermedad es cáncer, diabetes, obesidad o enfermedad cardiovascular.” (reiv. 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.” (reiv. 18). Se sugiere eliminarlos.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 02 de marzo de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2008/0208784	“Systems and methods for modeling and analyzing networks”	28/Agosto/2008
D2	WO 2006/079092	“Method for modeling cell signaling systems by means of bayesian networks”	27/Julio/2006

El documento D1¹ divulga sistemas y métodos que utilizan un marco de modelo probabilístico para la ingeniería inversa de un conjunto de modelos causales a partir de datos y luego simular el conjunto de modelos para analizar y predecir el comportamiento de la red. En ciertas realizaciones, los sistemas y métodos descritos incluyen técnicas dirigidas a datos para desarrollar modelos causales para redes biológicas. Los modelos de red causales incluyen representaciones computacionales de las relaciones causales entre variables independientes tales como un compuesto de interés y variables dependientes tales como alteraciones medidas del ADN, cambios en ARNm, proteínas y metabolitos a lecturas fenotípicas de eficacia y toxicidad (Fl. 1, resumen).

¹ <https://patents.google.com/patent/US20080208784A1/en>

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

El documento D2² divulga métodos de desarrollo y utilización de modelos de redes celulares mediante la aplicación de un modelo gráfico probabilístico (Fl. 1, resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método in vitro para identificar un modulador de un sistema biológico, dicho método comprende...”* (Ver página 10 del radicado bajo el No. 13233174 del 13 de septiembre de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método in vitro para identificar un modulador de un sistema biológico.	Esta invención se refiere generalmente a sistemas y métodos accionados por datos para determinar el mecanismo de interacción de elementos en redes tales como redes biológicas (Fl. 10, Pág. 1, Párr. 0002). De acuerdo con los principios de la presente invención, se proporcionan sistemas y métodos para derivar modelos causales de redes. Con fines de claridad, y no a modo de limitación, los sistemas y métodos a veces se pueden describir aquí en el contexto de sistemas biológicos en particular con referencia al descubrimiento y desarrollo de fármacos (Fl. 10, Pág. 1, Párr. 0009).	La aplicación de redes bayesianas a la citometría de flujo monocelular tiene ventajas distintas, incluyendo la capacidad de medir eventos en células primarias después de intervenciones in vivo (midiendo así la biología de señalización específica de contexto en tejidos), la inferencia de arcos dirigidos y la causalidad en ellos y la capacidad de detectar tanto conexiones indirectas como directas (Fl. 43, Pág. 42, Párr. 0119).
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.	Los sistemas y métodos descritos en la presente memoria incluyen técnicas basadas en datos para desarrollar modelos causales para redes biológicas. Los modelos de red causal incluyen representaciones computacionales de las relaciones causales entre variables independientes tales como un compuesto de interés y variables dependientes tales como alteraciones medidas del ADN, cambios en ARNm, proteína y metabolitos a lecturas	Los componentes celulares se pueden detectar usando cualquiera de una serie de técnicas. Por ejemplo, los componentes celulares pueden detectarse por citometría de flujo o por microscopía confocal. Se puede utilizar cualquier algoritmo de modelo gráfico probabilístico. Por ejemplo, el algoritmo del modelo gráfico probabilístico puede seleccionarse del grupo que consiste en un algoritmo de inferencia de estructura de red bayesiana, un gráfico de

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

	fenotípicas de eficacia y toxicidad (Fl. 10, Pág. 1, Párr. 0010). El modelo puede ser un modelo de consenso compuesto por dos o más modelos subyacentes que juntos reflejan el proceso que dio origen al conjunto de datos. En ciertas realizaciones, el modelo creado contiene variables que reflejan dos o más tipos de mediciones incluyendo, pero sin limitarse a, genes, proteínas, mediciones clínicas (Fl. 11, Pág. 2, Párr. 0014).	factores, un modelo de campos aleatorios de Markov y un modelo de campos aleatorios condicionales. En ciertas realizaciones, el algoritmo de modelo gráfico probabilístico es un algoritmo de inferencia de estructura de red bayesiana (Fls. 3 y 4, Págs. 2 y 3, Párr. 0009). En ciertas realizaciones, los componentes celulares son moléculas biológicas tales como proteínas (por ejemplo quinasas o fosfatasas), moléculas de sustrato, metabolitos no proteínicos (por ejemplo, carbohidratos, fosfolípidos, ácidos grasos, esteroides, ácidos orgánicos e iones) (Fl. 4, Pág. 3, Párr. 0010).
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.	La figura 1 es un diagrama de bloques que muestra un sistema (100) para desarrollar un modelo causal de una red a partir de datos sin procesar, de acuerdo con una realización ilustrativa de la invención. En particular, el sistema (100) incluye un motor de inferencia de red (en lo sucesivo, "NI") (102) y un motor de simulación directa (en lo sucesivo, "FS") (104). Durante el funcionamiento, el motor NI (102) recibe datos en bruto (106) medidos de una o más fuentes diferentes. Por ejemplo, con referencia a una red biológica, los datos en bruto pueden incluir datos de expresión génica medidos que muestren el nivel de expresión de una pluralidad de genes bajo ciertas condiciones deseadas (Fls. 13 y 14, Págs. 4 y 5, Párr. 48). El motor NI (102) identifica una pluralidad de variables relevantes a partir de los datos en bruto (106) (por ejemplo, el gen que se está expresando, o la acción cuyo precio se sigue, el fármaco o compuesto que se estudia, la métrica de eficacia que se controla) y determina la relación causal entre estas variables (Fl. 14, Pág. 5, Párr. 48).	En un aspecto, se proporciona un método para desarrollar un modelo de redes celulares dentro de una categoría de células. Las primeras células de dicha primera categoría de células se ponen en contacto con un conjunto de sondas que se unen a un conjunto de componentes celulares en cada una de dichas primeras células, en el que cada sonda está marcada con una etiqueta distinguible. Una pluralidad de dichos componentes celulares en cada una de dichas células se detecta para generar un primer conjunto de datos asociado con dichos componentes celulares en cada una de las células. A continuación, se aplica un algoritmo de modelo gráfico probabilístico al conjunto de datos para identificar un primer conjunto de arcos entre componentes celulares individuales en cada una de las células (Fl. 3, Pág. 2, Párr. 0006).
Obtener un segundo conjunto de datos de mediciones sobre	En ciertas realizaciones, la información a extraer es el	El método puede incluir además el contacto de una o más

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

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.	mecanismo de acción de un fármaco en un sistema biológico y el conjunto de datos comprende dos o más variables que miden la actividad del fármaco en dicho sistema biológico. La información a extraer puede ser la identidad de uno o más biomarcadores en un sistema biológico y el conjunto de datos puede comprender dos o más variables que miden la actividad de un fármaco en el sistema biológico (Fl. 11, Pág. 2, Párr. 0015). Por ejemplo, en un modelo de red biológica, los genes que aparecen en la vecindad de nodos compuestos en la red llevan la interpretación de ser los genes cuyo cambio en la expresión en respuesta al tratamiento compuesto se explica por la red descubierta. Por lo tanto, estos genes pueden corresponder a biomarcadores potenciales de la actividad del compuesto (Fl. 17, Pág. 8, Párr. 0071).	segundas células de la primera categoría de células con un agente. Las segundas células se ponen entonces en contacto con el conjunto de sondas. Una pluralidad de dichos componentes celulares en cada una de las segundas células se detecta para generar un segundo conjunto de datos asociado con los componentes celulares en cada una de las segundas células (Fl. 3, Pág. 2, Párr. 0007).
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 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.	La figura 2A muestra un diagrama de bloques funcional del sistema informático de propósito general (200) para realizar las funciones de los diversos componentes del sistema (100) representados en la figura 1 que incluyen el motor NI (102) y el motor FS (104), de acuerdo con una realización ilustrativa de la invención. El sistema informático ejemplar (200) incluye una unidad central de procesamiento (CPU) (202), una memoria (204), un almacenamiento (206) y un módulo de comunicación (208) configurado como un medio para implementar uno o más procesos en conjunción con el sistema (100) (Fl. 14, Pág. 5, Párr. 51). Un método para construir un modelo de computador para extraer información de un conjunto de datos compuesto por dos o más variables, que comprende (i) inferir dicho modelo informático que contiene ecuaciones que describen las	Se aplica un algoritmo de modelo gráfico probabilístico al segundo conjunto de datos para determinar uno o más arcos entre componentes celulares individuales de la segunda célula. El primer y el segundo conjunto de arcos se comparan para determinar el efecto del agente (Fl. 3, Pág. 2, Párr. 0007). En ciertas realizaciones, los arcos de decisión identifican el agente como terapéutico para el sujeto. En otras realizaciones, los arcos de decisión identifican el agente como tóxico para el sujeto. En aún otras variaciones, las poblaciones de células primera y segunda incluyen células de un sujeto con un estado de enfermedad (Fl. 3, Pág. 2, Párr. 0008). Métodos para el uso de modelos computacionales para la elucidación de las conexiones causales en las redes de señalización celular se describen en el presente

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

	relaciones entre dichas variables, (ii) simular dicho modelo informático para predecir el impacto del cambio hecho al valor de una o más primeras variables sobre los valores de una o más segundas variables (Fl. 22, Pág. 13, reiv. 1). En el que la información a extraer es el mecanismo de acción de un fármaco en un sistema biológico y el conjunto de datos comprende dos o más variables que miden la actividad del fármaco en dicho sistema biológico (Fl. 23, Pág. 14, reiv. 12). En el que la información a extraer es la identidad de uno o más biomarcadores en un sistema biológico y el conjunto de datos comprende dos o más variables que miden la actividad de un fármaco en el sistema biológico (Fl. 23, Pág. 14, reiv. 12).	documento. Los modelos utilizan datos experimentales obtenidos a partir de medidas multivariadas simultáneas de componentes celulares presentes en células individuales. Por ejemplo, se puede aplicar un algoritmo de modelado probabilístico para determinar un gráfico de las influencias causales entre los componentes celulares en conjuntos de células individuales. Pueden utilizarse múltiples eventos de perturbación independientes, tales como la adición de agentes que pueden estimular o inhibir diversos componentes celulares que comprenden una red de señalización, para inferir la dirección de influencia entre los diversos componentes de señalización que comprenden la red. Debido a que cada célula se trata como una observación independiente, los datos proporcionan una muestra estadísticamente grande que se puede utilizar para predecir la estructura de la red (Fl. 5, Pág. 4, Párr. 0017).
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.	El motor FS (104) recibe una pluralidad (o conjunto) de modelos de red causales e intenta identificar los nuevos valores asumidos por cada una de las variables en la red causal en respuesta a una perturbación a una o más variables en la red causal. Como ejemplo, en una red biológica para medir la eficacia de un fármaco a partir de datos de expresión génica, el motor FS (104) puede ser capaz de determinar qué genes son marcadores adecuados para la eficacia de la terapia, cambiando los valores de cada una de las variables representando los genes a su vez individualmente o en combinación, y observando la eficacia del fármaco en respuesta a tales cambios. Esta comprensión de la red causal subyacente y la aplicación de un esquema terapéutico enfocado pueden ayudar a reducir los efectos secundarios y proporcionar terapia principalmente a los pacientes en los que es más probable que sean eficaces. De manera similar, los genes identificados como buenos marcadores para	

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

	la eficacia del fármaco también pueden considerarse como objetivos para un segundo fármaco para la terapia de combinación. El motor FS (104) también puede ser capaz de simular el modelo bajo diferentes condiciones para hacer predicciones de la red. El motor FS (104) puede estar configurado para interrogar y analizar un gran número de modelos de una manera de alto rendimiento y, de este modo, probar un gran número de hipótesis posibles hasta que se obtiene un conjunto robusto de predicciones cuantitativas causales (Fl. 14, Pág. 5, Párr. 50). En un ejemplo, los datos se recogen de ensayos de alto rendimiento o de alto contenido, tales como ensayos de perfiles de expresión génica. En tal ejemplo, el preprocesador (402) normaliza la muestra, selecciona un conjunto de genes expresados y luego selecciona un conjunto de genes expresados diferencialmente. El preprocesador (402) normaliza primero la muestra para corregir las diferencias sistemáticas entre muestras (por ejemplo, GeneChips). Las muestras en un grupo de tratamiento similar se normalizan seguidas por grupos de tratamiento en experimentos similares, y luego las muestras se normalizan mediante experimentos. En ciertas realizaciones, las muestras en un conjunto de datos normalizados tienen similitud entre todos los valores, o sustancialmente todos los percentiles de los datos. El preprocesador (402) selecciona entonces un conjunto de genes basado en su nivel de expresión en comparación con un valor de umbral deseado. Finalmente, el preprocesador (402) selecciona aquellos genes cuya expresión diferencial máxima (relación de la muestra con el promedio de un grupo de muestras de control pre-especificado) es mayor que la diferencia aleatoria entre las muestras (Fl. 15, Pág. 6, Párr.	
--	---	--

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

	61). El constructor de fragmentos de red (404) recibe los datos procesados que incluyen un conjunto de datos más pequeño y normalizado del preprocesador (402). El constructor (404) construye un modelo causal matemático de un fragmento de toda la red usando los datos procesados. La figura 5 ilustra una representación gráfica de un modelo de red causal (500). El modelo (500) representa una red biológica afectada por dos compuestos representados por los nodos (502a) y (502b). Los nodos (503a) – (505b) corresponden a variables o entidades medibles tales como los niveles de expresión génica. El modelo (500) describe una relación cuantitativa entre los compuestos (502a) y (502b) y los genes (503a) – (505b). En ciertas realizaciones, los nodos (502a) – (505b) se toman para corresponder a las concentraciones transformadas log de entidades. Las interacciones entre los nodos pueden estar mediadas por vías que implican proteínas y factores de transcripción. Los nodos (503b), (503b) y (505b) ilustran que más de un gen puede influir causalmente en otro gen (Fl. 15, Pág. 6, Párr. 62).	
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.	No se menciona	En algunas realizaciones, las redes de señalización se evalúan y caracterizan usando perturbaciones por agentes añadidos exógenamente, que en última instancia resultan en alteraciones en conjuntos de datos de arco y por lo tanto pueden servir para identificar arcos de decisión. Por ejemplo, comparando el conjunto de datos de arco de células no perturbadas y el conjunto de datos de arco de células tratadas con un fármaco, se pueden determinar las diferencias, a veces en forma de arcos decisionales. En algunos casos, estos agentes pueden usarse para derivar conexiones causales entre componentes celulares que comprenden una

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

		red de señalización. Generalmente, los agentes modulan uno o más de los componentes celulares que comprenden una red de señalización, dando como resultado la modulación de los arcos de datos. Por "modulación" en la presente memoria se entiende que el agente interactúa con el componente celular de tal manera que el componente celular cambia de un estado o forma a otro. Los "agentes" en este contexto incluyen compuestos así como parámetros físicos. Por ejemplo, los agentes pueden incluir parámetros físicos tales como calor, frío, radiación (por ejemplo, UV, visible, infrarrojo), pH, salinidad, osmolaridad, potencial redox, gradientes eléctricos, campos magnéticos y de rayos X. Ejemplos de compuestos adecuados para uso como agentes incluyen, pero no se limitan a, virtualmente cualquier molécula o compuesto, incluyendo moléculas biológicas (proteínas, incluyendo péptidos, anticuerpos, citoquinas, lípidos, ácidos nucleicos, carbohidratos, etc.), moléculas no biológicas, fármacos de moléculas pequeñas, células, virus, ácidos orgánicos, iones, etc. Muchos de los compuestos descritos anteriormente como "componentes celulares" adecuados pueden servir como agentes. Ejemplos de fármacos incluyen, por ejemplo, cualquier compuesto o composición descrito en The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 13ª Ed. (Merck) (Whitehouse Station, NJ), incorporado aquí como referencia en su totalidad (Fl. 20, Pág. 19, Párr. 0077). Típicamente, los agentes pueden ser activadores o inhibidores. Por ejemplo, un activador puede ser un activador transcripcional, tal como proteínas de unión al ADN, que aumentan la velocidad de transcripción tras la unión al
--	--	--

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

		ADN. Otro ejemplo de activadores, son moduladores positivos de enzimas alostéricos que, al unirse, median un cambio de conformación entre una forma inactiva a una forma activa. Los moduladores positivos incluyen sustratos enzimáticos, cofactores, naturales o sintéticos, esteroides o esteroides metabólicamente activos o inactivos. Los agentes que pueden actuar como inhibidores, por lo general interactúan con un componente celular que dicho componente celular se cambia de una forma activa a una forma inactiva. Ejemplos de inhibidores adecuados incluyen inhibidores de la proteína quinasa, moléculas de estatina, inhibidores de la HMG-COA reductasa, inhibidores de la FLT3 quinasa e inhibidores de la transcripción (Fls. 20 y 21, Págs. 19 y 20, Párr. 0078).
--	--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga sistemas y métodos que utilizan un marco de modelo probabilístico para la ingeniería inversa de un conjunto de modelos causales a partir de datos y luego simular el conjunto de modelos para analizar y predecir el comportamiento de la red. En ciertas realizaciones, los sistemas y métodos descritos incluyen técnicas dirigidas a datos para desarrollar modelos causales para redes biológicas. Los modelos de red causales incluyen representaciones computacionales de las relaciones causales entre variables independientes tales como un compuesto de interés y variables dependientes tales como alteraciones medidas del ADN, cambios en ARNm, proteínas y metabolitos a lecturas fenotípicas de eficacia y toxicidad (Fl. 1, resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1 consiste en 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.

El efecto que se logra por el hecho de incluir 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 es que permite identificar variaciones clave en las células.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el método conocido en D1 para identificar variaciones clave en las células?”.

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

Sin embargo, la utilización de 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 para identificar variaciones clave en las células, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a que en algunas realizaciones, las redes de señalización se evalúan y caracterizan usando perturbaciones por agentes añadidos exógenamente, que en última instancia resultan en alteraciones en conjuntos de datos de arco y por lo tanto pueden servir para identificar arcos de decisión. Por ejemplo, comparando el conjunto de datos de arco de células no perturbadas y el conjunto de datos de arco de células tratadas con un fármaco, se pueden determinar las diferencias, a veces en forma de arcos decisionales. En algunos casos, estos agentes pueden usarse para derivar conexiones causales entre componentes celulares que comprenden una red de señalización. Generalmente, los agentes modulan uno o más de los componentes celulares que comprenden una red de señalización, dando como resultado la modulación de los arcos de datos. Por "modulación" en la presente memoria se entiende que el agente interactúa con el componente celular de tal manera que el componente celular cambia de un estado o forma a otro. Los "agentes" en este contexto incluyen compuestos así como parámetros físicos. Por ejemplo, los agentes pueden incluir parámetros físicos tales como calor, frío, radiación (por ejemplo, UV, visible, infrarrojo), pH, salinidad, osmolaridad, potencial redox, gradientes eléctricos, campos magnéticos y de rayos X. Ejemplos de compuestos adecuados para uso como agentes incluyen, pero no se limitan a, virtualmente cualquier molécula o compuesto, incluyendo moléculas biológicas (proteínas, incluyendo péptidos, anticuerpos, citoquinas, lípidos, ácidos nucleicos, carbohidratos, etc.), moléculas no biológicas, fármacos de moléculas pequeñas, células, virus, ácidos orgánicos, iones, etc. Muchos de los compuestos descritos anteriormente como "componentes celulares" adecuados pueden servir como agentes. Ejemplos de fármacos incluyen, por ejemplo, cualquier compuesto o composición descrito en The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 13ª Ed. (Merck) (Whitehouse Station, NJ), incorporado aquí como referencia en su totalidad (Fl. 20, Pág. 19, Párr. 0077).

Típicamente, los agentes pueden ser activadores o inhibidores. Por ejemplo, un activador puede ser un activador transcripcional, tal como proteínas de unión al ADN, que aumentan la velocidad de transcripción tras la unión al ADN. Otro ejemplo de activadores, son moduladores positivos de enzimas alostéricas que, al unirse, median un cambio de conformación entre una forma inactiva a una forma activa. Los moduladores positivos incluyen sustratos enzimáticos, cofactores, naturales o sintéticos, esteroides o esteroides metabólicamente activos o inactivos. Los agentes que pueden actuar como inhibidores, por lo general interactúan con un componente celular que dicho componente celular se cambia de una forma activa a una forma inactiva. Ejemplos de inhibidores adecuados incluyen inhibidores de la proteína quinasa, moléculas de estatina, inhibidores de la HMG-COA reductasa, inhibidores de la FLT3 quinasa e inhibidores de la transcripción (Fls. 20 y 21, Págs. 19 y 20, Párr. 0078).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el 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 del documento D2 en el

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

método divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, los documentos D1 y D2 divulgan las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicaciones 2, 3, 19, 20: Típicamente, los agentes pueden ser activadores o inhibidores. Por ejemplo, un activador puede ser un activador transcripcional, tal como proteínas de unión al ADN, que aumentan la velocidad de transcripción tras la unión al ADN. Otro ejemplo de activadores, son moduladores positivos de enzimas alostéricos que, al unirse, median un cambio de conformación entre una forma inactiva a una forma activa. Los moduladores positivos incluyen sustratos enzimáticos, cofactores, naturales o sintéticos, esteroides o esteroides metabólicamente activos o inactivos. Los agentes que pueden actuar como inhibidores, por lo general interactúan con un componente celular que dicho componente celular se cambia de una forma activa a una forma inactiva. Ejemplos de inhibidores adecuados incluyen inhibidores de la proteína quinasa, moléculas de estatina, inhibidores de la HMG-COA reductasa, inhibidores de la FLT3 quinasa e inhibidores de la transcripción (D2, Fls. 20 y 21, Págs. 19 y 20, Párr. 0078).
- Reivindicaciones 4, 21: El motor FS (104) recibe una pluralidad (o conjunto) de modelos de red causales e intenta identificar los nuevos valores asumidos por cada una de las variables en la red causal en respuesta a una perturbación a una o más variables en la red causal. Como ejemplo, en una red biológica para medir la eficacia de un fármaco a partir de datos de expresión génica, el motor FS (104) puede ser capaz de determinar qué genes son marcadores adecuados para la eficacia de la terapia, cambiando los valores de cada una de las variables representando los genes a su vez individualmente o en combinación, y observando la eficacia del fármaco en respuesta a tales cambios. Esta comprensión de la red causal subyacente y la aplicación de un esquema terapéutico enfocado pueden ayudar a reducir los efectos secundarios y proporcionar terapia principalmente a los pacientes en los que es más probable que sean eficaces. De manera similar, los genes identificados como buenos marcadores para la eficacia del fármaco también pueden considerarse como objetivos para un segundo fármaco para la terapia de combinación. El motor FS (104) también puede ser capaz de simular el modelo bajo diferentes condiciones para hacer predicciones de la red. El motor FS (104) puede estar configurado para interrogar y analizar un gran número de modelos de una manera de alto rendimiento y, de este modo, probar un gran número de hipótesis posibles hasta que se obtiene un conjunto robusto de predicciones cuantitativas causales (D1, Fl. 14, Pág. 5, Párr. 50). Métodos para el uso de modelos computacionales para la elucidación de las conexiones causales en las redes de señalización celular se describen en el presente documento. Los modelos utilizan datos experimentales obtenidos a partir de medidas multivariadas simultáneas de componentes celulares presentes en células individuales. Por ejemplo, se puede aplicar un algoritmo de modelado probabilístico para determinar un gráfico de las influencias causales entre los componentes celulares en conjuntos de células individuales. Pueden utilizarse múltiples eventos de perturbación independientes, tales como la adición de agentes que pueden estimular o inhibir diversos componentes celulares que

Ref. Expediente N° 13233174

comprenden una red de señalización, para inferir la dirección de influencia entre los diversos componentes de señalización que comprenden la red. Debido a que cada célula se trata como una observación independiente, los datos proporcionan una muestra estadísticamente grande que se puede utilizar para predecir la estructura de la red (D2, Fl. 5, Pág. 4, Párr. 0017).

- Reivindicaciones 5, 22: Las redes derivadas de la integración de estos tipos de datos son causales porque representan el dogma central de la biología que las variaciones del ADN impulsan la variación fenotípica y, en última instancia, los resultados clínicos en determinadas condiciones ambientales. La simulación de las redes puede conducir a conocimientos genéticos relacionados con la epistasis y complejos rasgos de genes múltiples que son difíciles de descubrir (D1, Fl. 18, Pág. 9, Párr. 0082). Estas modificaciones de la estructura ribosa-fosfato pueden hacerse para facilitar la adición de restos adicionales tales como marcadores, o para aumentar la estabilidad y la semivida de tales moléculas en entornos fisiológicos (D2, Fl. 14, Pág. 13, Párr. 0052).
- Reivindicaciones 6, 23, 24: Los datos brutos (106) pueden incluir también datos de literatura publicada incluyendo expresiones de genes, redes causales para sistemas biológicos particulares. En un ejemplo, las líneas celulares cultivadas se estimulan con dosis medidas de un compuesto particular. Cambios en toda la célula en la expresión de mRNA se puede medir mediante micro arreglos y por lo tanto, asociar la dosis dependiente de la eficacia del compuesto con cambios significativos en los niveles de mRNA. Los genes identificados pueden ser potencialmente marcadores de la eficacia de los fármacos y pueden utilizarse para diseñar ensayos de bajo rendimiento para mejorar el diagnóstico y monitorizar la respuesta de fármacos. En ciertas realizaciones, los datos brutos (106) incluyen resultados tales como métricas de seguridad (316a), métricas de eficacia (316b) y otras métricas de resultado (316c) tales como toxicidad (D1, Fl. 15, Pág. 6, Párr. 0058). El análisis multivariado de los componentes celulares que comprenden una red de señalización examina numerosas condiciones de interés simultáneamente. El análisis multivariado se basa en la capacidad de clasificar los componentes celulares o los datos asociados con los mismos, durante o después de que el ensayo se haya completado. En la realización de un ensayo multivariado, los componentes celulares que se detectan pueden ser activados, inhibidos o no reactivos (es decir, "no activados") con respecto a un evento de activación (por ejemplo, fosforilación o en respuesta a la adición de un agente). El componente celular "activado" es capaz de cambiar de una forma a otra y presenta al menos una propiedad o actividad biológica, bioquímica o física detectable, tal como la presencia de un epítipo, presencia de un resto químico, un cambio conformacional, una o más isoformas, actividad enzimática, etc. Ejemplos de eventos de activación adecuados incluyen, pero no se limitan a, un evento de señalización celular, fosforilación, escisión, prenilación, agrupamiento intermolecular, cambios conformacionales, glicosilación, acetilación, cisteinilación, nitrosilación, metilación, ubiquinación, sulfatación, presencia de una isoforma particular, y unión no covalente de moléculas inhibitoras. Un componente celular "no activado" es un componente que carece o tiene un nivel disminuido de una propiedad o actividad biológica, bioquímica o física detectable (D2, Fls. 16 y 17, Págs. 15 y 16, Párr. 0064).

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

- Reivindicaciones 7, 14, 25: Los sistemas y métodos descritos en la presente memoria incluyen técnicas basadas en datos para desarrollar modelos causales para redes biológicas. Los modelos de red causal incluyen representaciones computacionales de las relaciones causales entre variables independientes tales como un compuesto de interés y variables dependientes tales como alteraciones del ADN medidas, cambios en ARNm, proteína y metabolitos a lecturas fenotípicas de eficacia y toxicidad (D1, Fl. 13, Pág. 4, Párr. 0046). Los eventos asociados con componentes celulares incluyen, pero no se limitan a, la presencia de un componente celular dado, cambios en el estado de conformación de una o más proteínas (es decir, diferentes formas estructurales de una proteína), cambios en el estado de activación de una o más proteínas (es decir, fosforilación, glicosilación), cambios en las concentraciones de diversos componentes celulares (cAMP, calcio, mevalonato, glucosa, etc.), el estado redox de diversos componentes celulares (es decir, glutatión, tiorredoxina, etc.), la disociación de sustratos enzimáticos (es decir, zimógenos, etc.), cantidades intracelulares de indicadores mitogénicos (es decir, KI-67, PCNA, histona3-AX, ciclina D, ciclina B, ciclina A, ADN, etc.) y la presencia de estructuras de ARN secundario y/o terciario (D2, Fl. 6, Pág. 5, Párr. 0018).
- Reivindicaciones 8, 26: La presente invención puede utilizarse para abordar problemas de toxicidad y problemas en sistemas biológicos y desarrollo de fármacos relacionados, tales como identificación de relaciones causales de biomoléculas, moléculas pequeñas incluyendo metabolitos a un problema de seguridad de fármacos tales como fosfolipidosis, colestasis, esteatosis, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar, inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, cardiotoxicidad, osteotoxicidad, neurotoxicidad, reacción dermatológica u otro problema de seguridad que concierna a la seguridad de los fármacos o a la seguridad del personal militar utilizando GeneChip proteómica, conjuntos de datos metabólicos combinados con un punto final clínico como una medición morfométrica ensayo (ELISA) que se utiliza como un ensayo para la prueba de seguridad de drogas o medio ambiente (D1, Fl. 20, Pág. 11, Párr. 0106). Paso 1 - Recoger conjuntos de datos que miden medidas biológicas particulares de interés para servir a los impulsos moleculares causales de la enfermedad y/o mecanismo de acción del fármaco (incluyendo pero sin limitarse a: niveles de expresión génica de un micro arreglo de ADN, RT-PCR u otros métodos conocidos por un experto en la técnica; los datos proteómicos de 2-D GEL o de cualquier método de medida conocido por un experto en la técnica; polimorfismos de nucleótido único (SNPs) medidos usando el "chip SNP" en una muestra de sangre o por algún otro de los métodos de medición de SNPs conocidos por un experto en la técnica; mediciones de metabolómica (la cantidad de cualquier número de moléculas en sangre, orina, esputo, etc., o cualquier otra medida biológica conocida por un experto en la técnica); y uno o más resultados de interés como variable de salida. En el resto de la explicación, los datos de perfil molecular de las biopsias del paciente representarán nodos moleculares (por ejemplo, genes, proteínas, metabolitos) que pueden causar efectos clínicos fisiológicos (por ejemplo, respuesta tumoral al tratamiento, supervivencia a la cirugía post operatoria, etc.) que se referirá a un nodo de resultado clínico (D1, Fl. 18, Pág. 9, Párr. 0080). En otro aspecto, los sistemas y métodos descritos en la presente memoria pueden usarse para puntuar pacientes con una

Ref. Expediente N° 13233174

probabilidad de respuesta placebo. Las mediciones de individuos pueden ser introducidas en el modelo causal, y un valor numérico puede ser producido. En este aspecto, los conjuntos de datos pueden incluir respuestas a preguntas individuales sobre cuestionarios, puntuaciones psicológicas, medidas de proteínas en suero u otras partes del cuerpo, niveles de metabolitos, transcriptómicos, medidas fisiológicas (HR, ECG, EEG, BP, temperatura corporal y contracción retiniana), datos de exploración del genoma completo, respuestas dependientes de fármacos, medidas físicas (altura, peso, IMC y grasa corporal) (D1, Fl. 13, Pág. 4, Párr. 0037). Ejemplos de componentes celulares que pueden detectarse usando los métodos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, proteínas, moléculas de andamio, moléculas de sustrato y metabolitos no proteínicos, tales como carbohidratos, fosfolípidos, ácidos grasos, esteroides, ácidos orgánicos e iones. Pueden usarse múltiples observaciones de los niveles de actividad de una pluralidad de componentes celulares presentes en células individuales que comprenden los diferentes conjuntos de células para generar conjuntos de datos que comprenden eventos asociados con los componentes celulares (D2, Fl. 6, Pág. 5, Párr. 0018). Típicamente, los agentes pueden ser activadores o inhibidores. Por ejemplo, un activador puede ser un activador transcripcional, tal como proteínas de unión al ADN, que aumentan la velocidad de transcripción tras la unión al ADN. Otro ejemplo de activadores, son moduladores positivos de enzimas alostéricos que, al unirse, median un cambio de conformación entre una forma inactiva a una forma activa. Los moduladores positivos incluyen sustratos enzimáticos, cofactores, naturales o sintéticos, esteroides análogos o esteroides metabólicamente activos o inactivos. Los agentes que pueden actuar como inhibidores, por lo general interactúan con un componente celular que dicho componente celular se cambia de una forma activa a una forma inactiva. Ejemplos de inhibidores adecuados incluyen inhibidores de la proteína quinasa, moléculas de estatina, inhibidores de la HMG-COA reductasa, inhibidores de la FLT3 quinasa e inhibidores de la transcripción (D2, Fls. 20 y 21, Págs. 19 y 20, Párr. 0078).

- Reivindicaciones 9, 27: En las redes biológicas, los datos brutos (106) pueden incluir insumos, respuestas medidas y resultados deseados para diagnósticos clínicos y descubrimiento de fármacos. En ciertas realizaciones, los datos brutos (106) incluyen datos de perfil molecular de alto rendimiento (302). Estos datos pueden obtenerse en micro arreglos de expresión génica, que proporcionan instantáneas de los estados de uno o más genes que son reflectores de la red biológica. Los datos brutos (106) pueden incluir datos de ensayo proteómicos (306), metabólicos (308) y kinasas obtenidos de diversos experimentos de líneas celulares (D1, Fl. 15, Pág. 6, Párr. 0058). El análisis multivariado de los componentes celulares que comprenden una red de señalización examina numerosas condiciones de interés simultáneamente. El análisis multivariado se basa en la capacidad de clasificar los componentes celulares o los datos asociados con los mismos, durante o después de que el ensayo se haya completado. Al realizar un ensayo multivariado, los componentes celulares que se detectan pueden ser activados, inhibidos o no reactivos (es decir, "no activados") con respecto a un evento de activación (por ejemplo, fosforilación o en respuesta a la adición de un agente (D2, Fls. 16 y 17, Págs. 15 y 16, Párr. 0064).

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

- Reivindicaciones 10, 28: El motor NI (102) envía este conjunto de modelos al motor FS (104). El motor FS (104) realiza un proceso (650) para analizar los modelos e identificar biomarcadores adecuados. El proceso comienza con la recepción del conjunto de modelos de red desde el motor NI (102) o una base de datos de modelos de red (322) (figura 3) (etapa 652). El motor FS (104) artificialmente (computacionalmente) perturba la concentración de uno o más fármacos contenidos en los modelos de red (etapa 654). Biomoléculas representadas por uno o más nodos en la red (etapa 654). El motor FS (104) puede registrar el efecto de la perturbación en el resultado o resultados del modelo (por ejemplo, eficacia o toxicidad) (etapa 656) (D1, Fl. 17, Pág. 8, Párr. 0073). El objetivo de la inferencia de la red bayesiana es buscar entre posibles gráficos y seleccionar un gráfico o gráficos que describan mejor las relaciones de dependencia observadas en los datos empíricos. Si se utiliza un enfoque basado en puntaje, se introduce una función de puntuación estadísticamente motivada que evalúa cada red con respecto a los datos y busca la red de puntuación más alta. Dado que los conjuntos de datos generados usando los métodos descritos aquí contienen condiciones que manipulan directamente los niveles de las biomoléculas medidas (es decir, componentes celulares), una adaptación de la métrica bayesiana estándar (Heckerman, D. (1995) en Microsoft Research, Vol. MSR-TR-95-06) se utiliza que explícitamente modela estas intervenciones tal como se describe en (Pe'er, D., Regev, A., Elidan, G. y Friedman, N. (2001) Bioinformatics 17 Suppl 1, S215-24, Yoo, C. a. CGF (1999) en Incertidumbre en Inteligencia Artificial, págs. 116-125). Esta puntuación premia modelos relativamente simples (es decir, pocos arcos), que probablemente generaron los datos, es decir, cuya distribución subyacente está cerca de la distribución empírica de los datos (D2, Fl. 32, Pág. 31, Párr. 00117).
- Reivindicaciones 11, 12, 29, 30: En una realización, el proceso comienza a una temperatura alta (parámetro de optimización tal como la puntuación Bayesiana media) con un conjunto de redes generadas aleatoriamente. El conjunto es entonces fortalecido añadiendo y eliminando fragmentos de red a medida que la temperatura disminuye, hasta que el algoritmo converge. Es más probable que las redes sean eliminadas del conjunto (y las de reemplazo creadas) si tienen una puntuación mayor. En ciertas realizaciones, el parámetro de temperatura tiene una escala relativa determinada por las magnitudes de las puntuaciones de fragmentos individuales de la red. Se permiten mayores fluctuaciones en la puntuación de la red a mayor temperatura. El conjunto de redes a la temperatura de convergencia representa una muestra de la distribución de redes correspondiente a un área en el paisaje de la cuenta cerca del mínimo global. La variabilidad de las topologías de red en el conjunto final puede depender de la cantidad de datos, la magnitud del ruido y el número de nodos en la red (D1, Fl. 16, Pág. 7, Párr. 0068). La convergencia del algoritmo se verifica típicamente ejecutando por lo menos dos veces la optimización de puntos de partida diferentes. Durante la optimización se pueden registrar varios parámetros que caracterizan el conjunto de redes en función de la temperatura para asegurar que la ejecución se realiza normalmente y que la optimización es convergente. Estos parámetros incluyen la puntuación media del conjunto de redes, la distribución de las puntuaciones de las redes en el conjunto y un mapa de contacto del conjunto. Un mapa de contacto conjunto es un resumen del conjunto en

Ref. Expediente N° 13233174

términos de sus bordes constituyentes. La convergencia se consigue si la diferencia en estos parámetros entre las dos ejecuciones es estadísticamente insignificante. Por ejemplo, el monitoreo de la disminución en la puntuación media indica cuánto más probable es que el conjunto final explique los datos relativos a la red aleatoria inicial (D1, Fl. 16, Pág. 7, Párr. 0069). Tres características distinguen a nuestros datos de la mayoría de los conjuntos de datos biológicos actualmente alcanzables. Primero, medimos múltiples estados de proteína simultáneamente en células individuales, eliminando los efectos de la mediación de la población que podrían oscurecer correlaciones interesantes. En segundo lugar, debido a que las mediciones se realizan en células individuales, se recogieron miles de puntos de datos en cada experimento. Esta característica constituye un tremendo activo para el modelado de redes bayesianas, ya que el gran número de observaciones permite una evaluación precisa de las relaciones probabilísticas subyacentes y, por tanto, la extracción de relaciones complejas a partir de datos "ruidosos". En tercer lugar, los ensayos intervencionistas generaron cientos de puntos de datos individuales por intervención (debido a que la citometría de flujo mide células únicas en la población), lo que permite un aumento de las inferencias de causalidad. Para evaluar la importancia de estas características, creamos variaciones en nuestro conjunto de datos original: [i] un conjunto de datos de sólo observación (es decir, sin datos intervencionistas) de 1200 puntos de datos; [ii] un conjunto de datos con un promedio poblacional (es decir, un western blot simulado) y [iii] un conjunto de datos de células individuales truncado de tamaño comparable al conjunto de datos western blot (es decir, el conjunto de datos original con la mayoría de los datos aleatoriamente excluidos para reducir su tamaño, véase Métodos). La inferencia de red Bayesiana se realizó en cada conjunto de datos. La red deducida a partir de 1200 puntos de datos observacionales incluyó sólo 10 arcos, todos no dirigidos, de los cuales 7 se esperaban o informaban, y faltaban 11 arcos (figuras 4A-4C). Esto demuestra que las intervenciones son útiles para la inferencia efectiva, particularmente para establecer la direccionalidad de las conexiones (véase también la figura 1B). El conjunto de datos de una sola célula truncado (420 puntos de datos) muestra una disminución grande de la precisión (11 arcos), faltando más conexiones e informes de arcos inexplicados que su contrapartida más grande (5400 puntos de datos) (figura 8A). Este resultado enfatiza la importancia de un tamaño de conjunto de datos suficientemente grande en la inferencia de red. La red deducida a partir de datos promediados (figura 8C) muestra una disminución adicional de 4 arcos en la exactitud con respecto a la inferida a partir de un número igual de puntos de datos de célula única, haciendo hincapié en la importancia de los datos de célula única. El hecho de que el promedio poblacional destruya algunas de las señales presentes en los datos puede reflejar la presencia de subconjuntos celulares heterogéneos que están enmascarados por técnicas de promediación (D2, Fls. 42 y 43, Págs. 41 y 42, Párr. 0118).

- Reivindicaciones 13, 31: Paso 6: Ejecutar el motor de simulación hacia adelante para determinar uno o más de los siguientes: 1. Predicciones de pronóstico y/o respuesta terapéutica: cada nodo del modelo puede ser ajustado para reflejar la medición genotípica de un paciente y otras medidas clínicas de la muestra del paciente (por ejemplo, biopsias de tejidos, sangre, orina, etc.) y predecir el resultado del fenotipo de la enfermedad y/o la

Ref. Expediente N° 13233174

respuesta terapéutica. 2. Predicciones de marcadores para diagnósticos y/o intervenciones terapéuticas: perturbar cada una de las características genéticas (por ejemplo, in silico knockout/knockin de la característica genética y/o marcadores clínicos en el modelo (que si es continuo puede ser un knockout o no regulado)) en el modelo solo y en combinación para determinar cuáles de los genes causalmente influyen en los resultados fenotípicos y otras variables clínicamente relevantes (D1, Fl. 20, Pág. 11, Párrs. 0102 a 0104).

- Reivindicaciones 15, 32: Un experto en la técnica también podría utilizar la presente invención para validar afirmaciones anteriores acerca de los componentes existentes de un sistema biológico; esta aplicación puede ser particularmente útil en áreas donde las mediciones experimentales que dan lugar a tales aserciones son inusualmente propensas a error (D1, Fl. 18, Pág. 9, Párr. 0078). Como prueba de estas predicciones (figura 4A), se utilizó la inhibición de ARNs de Erk1 o Erk2 y se midió entonces la cantidad de Akt fosforilada con S473 y PKA fosforilada. De acuerdo con las predicciones del modelo, la fosforilación de Akt ($p < 9.4e^{-5}$) se redujo después de la destrucción del siRNA de Erk1, pero la actividad de PKA ($p < 0.28$) no lo fue (Figs. 4B y 4C). La fosforilación de Akt no fue afectada por el derribo de Erk 2. La conexión entre Erk 1 y Akt puede ser directa o indirecta, involucrando moléculas mediadoras aún por entender, pero la conexión es apoyada tanto por el modelo como por el experimento de validación (D2, Fl. 42, Pág. 41, Párr. 0117).
- Reivindicación 16: Paso 1 - Recoger conjuntos de datos que miden medidas biológicas particulares de interés para servir a los impulsos moleculares causales de la enfermedad y/o mecanismo de acción del fármaco (incluyendo pero sin limitarse a: niveles de expresión génica de un micro arreglo de ADN, RT-PCR u otros métodos conocidos por un experto en la técnica; los datos proteómicos de 2-D GEL o de cualquier método de medida conocido por un experto en la técnica; polimorfismos de nucleótido único (SNPs) medidos usando el "chip SNP" en una muestra de sangre o por algún otro de los métodos de medición de SNPs conocidos por un experto en la técnica; mediciones de metabolómica (la cantidad de cualquier número de moléculas en sangre, orina, esputo, etc., o cualquier otra medida biológica conocida por un experto en la técnica); y uno o más resultados de interés como variable de salida. En el resto de la explicación, los datos de perfil molecular de las biopsias del paciente representarán nodos moleculares (por ejemplo, genes, proteínas, metabolitos) que pueden causar efectos clínicos fisiológicos (por ejemplo, respuesta tumoral al tratamiento, supervivencia a la cirugía post operatoria, etc.) que se referirá a un nodo de resultado clínico (D1, Fl. 18, Pág. 9, Párr. 0080). Como se usa en este documento, los "arcos de decisión" se refieren a arcos usados para comparación con otros arcos. Los arcos decisionales pueden tener un valor y/o una direccionalidad. La presencia, ausencia o cambio en uno o más arcos en comparación con uno o más arcos decisionales puede determinar un cambio en función de la enfermedad. Los arcos decisionales pueden usarse, por ejemplo, para caracterizar el efecto bioquímico de un agente, diagnosticar un sujeto con un estado de enfermedad, o proporcionar un pronóstico de un estado de enfermedad (D2, Fls. 11 y 12, Págs. 10 y 11, Párr. 0045).

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

- Reivindicación 17: Por ejemplo, en un modelo construido a partir de una variable que representa la expresión de genes, que describe la respuesta de las células cancerosas a un fármaco dado (por ejemplo, si el fármaco provoca el cese o la disminución de la proliferación de las células cancerosas), ciertos genes pueden servir como biomarcadores en que el cambio en el nivel de expresión de esos genes se observa, al simular el modelo, para tener un impacto material en el grado en que el fármaco impacta la proliferación de las células cancerosas (D1, Fl. 17, Pág. 8, Párr. 0071). La presente invención puede utilizarse para abordar problemas de toxicidad y problemas en sistemas biológicos y desarrollo de fármacos relacionados, tales como identificación de relaciones causales de biomoléculas, moléculas pequeñas incluyendo metabolitos a un problema de seguridad de fármacos tales como fosfolipidosis, colestasis, esteatosis, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar, inmunotoxicidad, toxicidad reproductiva, genotoxicidad, cardiotoxicidad, osteotoxicidad, neurotoxicidad, reacción dermatológica u otro problema de seguridad que concierna a la seguridad de los fármacos o a la seguridad del personal militar utilizando GeneChip proteómica, conjuntos de datos metabólicos combinados con un punto final clínico como una medición morfométrica ensayo (ELISA) que se utiliza como un ensayo para la prueba de seguridad de drogas o medio ambiente (D1, Fl. 20, Pág. 11, Párr. 0106). Los estados de enfermedad incluyen pero no se limitan a enfermedades asociadas con cualquiera de los tipos de células enumerados, incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunes (incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus), inflamación, afecciones cardíacas, alergias y asma y depresión y otros trastornos neurológicos (D2, Fl. 22, Pág. 21, Párr. 0083).

Las reivindicaciones dependientes 17 y 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, dado que se encuentran redactadas en términos de usos, funcionalidades, ventajas técnicas y/o resultados a alcanzar, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 y 19 a 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2008/0208784	1, 4 a 18, 21 a 32	Nivel inventivo
D2	WO 2006/079092	1 a 12, 14 a 30, 32	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de

Oficio N° 6994

Ref. Expediente N° 13233174

no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento la solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita a la solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: ANGÉLICA MARÍA RAMÍREZ CANO