

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Señores
AMICUS THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES QUE TIENEN UNA MUTACIÓN EN EL GEN GLA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/045392

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de agosto de 2020.

PRIORIDAD: 7/08/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/883,7566/03/2020, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/986,297

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 9 de abril de 2026 bajo el número NC2022/0002638, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de métodos y sistemas que permitan identificar nuevas mutaciones o variables en α -galactosidasa que sean sensibles a chaperonas farmacológicas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio métodos y sistemas para identificar nuevas mutaciones o variables en α -galactosidasa que sensibles a chaperonas farmacológicas.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 9 de abril de 2026.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio carece de números de referencia. Se sugiere incluir entre paréntesis () los números de referencia de cada uno de los elementos

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

que hacen parte de la invención de acuerdo con la numeración empleada en los dibujos, con el fin, de hacer más fácil la comprensión de la materia reivindicada.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es la identificación de mutaciones, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el los documentos D1 y D3, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: determinar si una mutación concreta está presente en el medio de depósito (reivindicaciones 1 a 12).

Grupo inventivo 2: determinar una métrica e identificar un mínimo o un máximo de los grados en los que la actividad de α -Gal A es sensible a migalastat o a una sal de migalastat entre la pluralidad de mutaciones concretas y determinar una métrica que corresponde a la eficacia prevista para el tratamiento de un sujeto (reivindicaciones 13 a 26).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de prioridad de la solicitud.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20170046478	“Method and device for mutation prioritization for personalized therapy”	16 de febrero de 2017
D3	Jan Lukas	“Characterisation of novel α -galactosidase A mutations in Fabry disease based on in vitro, in vivo and pharmacological data”	28 diciembre de 2014

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

D1¹ divulga métodos y dispositivos para la priorización de mutaciones, útiles para la terapia personalizada de cada paciente. También se proporcionan métodos y dispositivos para generar una base de conocimiento de enfermedades. Se puede identificar la información presente en diversas categorías de fuentes de conocimiento con respecto a una asociación específica del conjunto <Enfermedad, Gen, Mutación>. La información identificada se clasifica con respecto a la base de conocimiento de enfermedades para identificar las más relevantes para el tratamiento de una enfermedad, gen o mutación específica de un paciente, lo que permite a los expertos médicos personalizar la terapia que se administrará al paciente (Resumen).

D3² divulga una disertación sobre la caracterización de nuevas mutaciones de α -galactosidasa A en la enfermedad de Fabry basada en datos in vitro, in vivo y farmacológicos (Título).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0002638 del 9 de abril de 2026) refiere a: “Un método implementado en un ordenador que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales con las del estado de la técnica.

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método implementado en un ordenador que comprende:	Método y dispositivo para la priorización de mutaciones para terapia personalizada (Título).	Caracterización de nuevas mutaciones de α -galactosidasa A en la enfermedad de Fabry basada en datos in vitro, in vivo y farmacológicos (Título).
Recibir una comunicación electrónica que corresponde a un identificador de una mutación concreta.	(...) El método incluye típicamente adquirir información de mutación de un paciente a ser tratado, en donde la información de mutación incluye información asociada con al menos uno de una enfermedad, un gen y una alteración del ADN genómico, mapear la información de mutación adquirida con una base de conocimiento de enfermedades (...) (Párr. 0011).	No menciona.
Solicitar a un medio de depósito de datos que use la identificación de	(...) El dispositivo generalmente incluye una memoria y al menos	Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/35/07/a3/c042ae5e14fa3d/US20170046478A1.pdf>

² Lukas, J. (2014). Characterisation of novel α -galactosidase A mutations in Fabry disease based on in vitro, in vivo and pharmacological data (Doctoral dissertation, Dissertation, Rostock, Universität Rostock. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, 2014). Recuperado de: https://rosdok.uni-rostock.de/file/rosdok_disshab_0000001176/rosdok_derivate_0000014893/Dissertation_Lukas_2014.pdf

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I,		
---	--	--



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T,		
--	--	--



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N y L429R.		
Detectar un resultado de la solicitud, donde el resultado es indicativo de si la mutación concreta está representada en el conjunto de mutaciones sensibles.	(...) una acción farmacológica como “Sensible, Resistente, Sin efecto” sobre un gen o mutación determinados se utiliza como filtro adicional para ordenar la tabla de frecuencias (...) (Párr. 0095). No menciona el conjunto de mutaciones sensibles.	(...) En un subconjunto de mutaciones de cambio de sentido investigadas, se detectó un aumento en el nivel de la enzima α-gal celular, lo que indica la estabilización de la enzima mutante con plegamiento inestable. Sin embargo, Ishii et al. concluyeron que «la degradación final de la proteína α-gal A mutante podría involucrar diferentes proteasas». No obstante, no se analizó el efecto sobre la actividad de las



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Generar, basándose en la respuesta, una salida que es indicativa de la idoneidad de tratar un sujeto que tiene la mutación concreta con migalastat o una sal de migalastat.

(...) adquirir información sobre la mutación de un paciente que se va a tratar, donde la información sobre la mutación comprende información asociada con al menos uno de los siguientes: una enfermedad, un gen y una alteración del ADN genómico (...). (Reiv. 8).

No menciona mutación concreta con migalastat.

enzimas mutantes (...) (Pág. 16, Párr. 1).

Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro para determinar la actividad enzimática (Pág. 36).

Enzyme and	cDNA	Enzyme sequence identity (%) with human (2018)	Enzyme activity (U/mg)	Enzyme stability (h)	Enzyme pH	Enzyme temperature (°C)	Enzyme substrate	Enzyme product	Reference
101	101	101	101	101	101	101	101	101	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 101
102	102	102	102	102	102	102	102	102	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 102
103	103	103	103	103	103	103	103	103	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 103
104	104	104	104	104	104	104	104	104	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 104
105	105	105	105	105	105	105	105	105	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 105
106	106	106	106	106	106	106	106	106	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 106
107	107	107	107	107	107	107	107	107	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 107
108	108	108	108	108	108	108	108	108	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 108
109	109	109	109	109	109	109	109	109	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 109
110	110	110	110	110	110	110	110	110	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 110
111	111	111	111	111	111	111	111	111	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 111
112	112	112	112	112	112	112	112	112	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 112
113	113	113	113	113	113	113	113	113	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 113
114	114	114	114	114	114	114	114	114	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 114
115	115	115	115	115	115	115	115	115	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 115
116	116	116	116	116	116	116	116	116	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 116
117	117	117	117	117	117	117	117	117	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 117
118	118	118	118	118	118	118	118	118	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 118
119	119	119	119	119	119	119	119	119	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 119
120	120	120	120	120	120	120	120	120	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 120
121	121	121	121	121	121	121	121	121	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 121
122	122	122	122	122	122	122	122	122	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 122
123	123	123	123	123	123	123	123	123	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 123
124	124	124	124	124	124	124	124	124	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 124
125	125	125	125	125	125	125	125	125	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 125
126	126	126	126	126	126	126	126	126	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 126
127	127	127	127	127	127	127	127	127	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 127
128	128	128	128	128	128	128	128	128	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 128
129	129	129	129	129	129	129	129	129	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 129
130	130	130	130	130	130	130	130	130	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 130
131	131	131	131	131	131	131	131	131	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 131
132	132	132	132	132	132	132	132	132	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 132
133	133	133	133	133	133	133	133	133	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 133
134	134	134	134	134	134	134	134	134	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 134
135	135	135	135	135	135	135	135	135	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 135
136	136	136	136	136	136	136	136	136	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 136
137	137	137	137	137	137	137	137	137	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 137
138	138	138	138	138	138	138	138	138	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 138
139	139	139	139	139	139	139	139	139	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 139
140	140	140	140	140	140	140	140	140	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 140
141	141	141	141	141	141	141	141	141	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 141
142	142	142	142	142	142	142	142	142	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 142
143	143	143	143	143	143	143	143	143	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 143
144	144	144	144	144	144	144	144	144	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 144
145	145	145	145	145	145	145	145	145	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 145
146	146	146	146	146	146	146	146	146	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 146
147	147	147	147	147	147	147	147	147	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 147
148	148	148	148	148	148	148	148	148	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 148
149	149	149	149	149	149	149	149	149	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 149
150	150	150	150	150	150	150	150	150	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 150
151	151	151	151	151	151	151	151	151	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 151
152	152	152	152	152	152	152	152	152	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 152
153	153	153	153	153	153	153	153	153	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 153
154	154	154	154	154	154	154	154	154	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 154
155	155	155	155	155	155	155	155	155	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 155
156	156	156	156	156	156	156	156	156	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 156
157	157	157	157	157	157	157	157	157	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 157
158	158	158	158	158	158	158	158	158	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 158
159	159	159	159	159	159	159	159	159	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 159
160	160	160	160	160	160	160	160	160	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 160
161	161	161	161	161	161	161	161	161	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 161
162	162	162	162	162	162	162	162	162	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 162
163	163	163	163	163	163	163	163	163	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 163
164	164	164	164	164	164	164	164	164	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 164
165	165	165	165	165	165	165	165	165	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 165
166	166	166	166	166	166	166	166	166	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 166
167	167	167	167	167	167	167	167	167	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 167
168	168	168	168	168	168	168	168	168	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 168
169	169	169	169	169	169	169	169	169	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 169
170	170	170	170	170	170	170	170	170	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 170
171	171	171	171	171	171	171	171	171	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 171
172	172	172	172	172	172	172	172	172	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 172
173	173	173	173	173	173	173	173	173	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 173
174	174	174	174	174	174	174	174	174	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 174
175	175	175	175	175	175	175	175	175	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 175
176	176	176	176	176	176	176	176	176	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 176
177	177	177	177	177	177	177	177	177	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 177
178	178	178	178	178	178	178	178	178	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 178
179	179	179	179	179	179	179	179	179	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 179
180	180	180	180	180	180	180	180	180	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 180
181	181	181	181	181	181	181	181	181	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 181
182	182	182	182	182	182	182	182	182	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 182
183	183	183	183	183	183	183	183	183	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 183
184	184	184	184	184	184	184	184	184	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 184
185	185	185	185	185	185	185	185	185	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 185
186	186	186	186	186	186	186	186	186	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 186
187	187	187	187	187	187	187	187	187	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 187
188	188	188	188	188	188	188	188	188	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 188
189	189	189	189	189	189	189	189	189	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 189
190	190	190	190	190	190	190	190	190	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 190
191	191	191	191	191	191	191	191	191	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 191
192	192	192	192	192	192	192	192	192	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 192
193	193	193	193	193	193	193	193	193	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 193
194	194	194	194	194	194	194	194	194	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 194
195	195	195	195	195	195	195	195	195	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 195
196	196	196	196	196	196	196	196	196	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 196
197	197	197	197	197	197	197	197	197	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 197
198	198	198	198	198	198	198	198	198	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 198
199	199	199	199	199	199	199	199	199	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 199
200	200	200	200	200	200	200	200	200	Reference (2018) for Enzyme Stability Ass. 200



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Sin embargo, el incluir la identificación mutaciones concretas sensibles con migalastat para determinar la cantidad de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry, ya está divulgado en D3 que se refiere a: Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro para determinar la actividad enzimática (Pág. 36).

Table 10: Overview of mutations tested *in vitro* for enzyme activity.

Amino acid	cDNA	in vitro enzyme activity [% WT] in mean ± SEM (N)		Ratio DGJ/unt reated	Lyso-Gb3 [mean (N)]		clinical phenotype	PolyPhen [‡]	Reference
		-DGJ	+DGJ		male	female			
E7X	c19G>T	0(3)	0(3)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
A15E	c44C>A	0(3)	0(3)	n.d.	40.7 (2)			benign	Terryn (2012) Int J Cardiol epub
W24C	c72G>T	45.6±11.2(3)	89.8±21.0(3)	2.0				benign	own data
G35R	c103G>C	17.9±2.1(3)	72.3±4.7(3)	4.0	68.9 (3)	6.8 (4)	variant	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
L36S	c107T>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Erdos (2008) Mol Genet Metab 95:224
A37T	c109G>A	69.6±13.6(3)	132.9±27.8(3)	1.9	1.6 (1)			probably damaging	Sadick (2007) Heart Lung Circ 16, 200
M42V	c124A>G	0(3)	11.9±2.0(3)	n.d.	111.0 (1)		classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
G43S	c127G>A	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 1537
H46P	c137A>C	40.1±1.2(3)	98.8±2.1(3)	2.5				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R49G	c145C>G	0(3)	0(3)	n.d.	75.8 (1)	7.3 (3)	classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306
R49C	c145C>T	0(3)	5.1±0.5(3)	n.d.	89.9 (1)	21.5 (1)		probably damaging	Shin (2008) Pharmacogenet Genomics 18, 773
M51K	c152T>A	0(4)	8.7±4.4(4)	n.d.			classic	benign	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192
M51I	c153G>A	37.4±5.9(7)	62.0±16.2(3)	1.7			variant	benign	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
C52W	c156C>G	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
E59K	c175G>A	2.2± 0.5(8)	18.5±2.9(4)	14.2			classic	benign	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
C63Y	c188G>A	0(3)	0(3)	n.d.	77.3 (1)	5.4 (2)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
S65I	c194G>T	0(4)	11.2±1.2(4)	n.d.				probably damaging	own data
E66K	c196G>A	6.8±0.3(3)	18.3±2.3(3)	2.7	6.1 (2)		classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
L68F	c202C>T	0(3)	4.5±1.8(3)	n.d.	68.4 (1)		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
A73V	c218C>T	44.0±8.0(8)	64.7±8.3(3)	1.5			variant	probably damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
K82X	c244A>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
D83N	c247G>A	62.9±12.8(4)	71.6±9.7(4)	1.1		0.5 (1)	variant	probably damaging	own data
Y86D	c256T>G	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
L89H	c266T>A	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	own data
p.D93fsX93	c276InsTGA	0(3)	0(4)	n.d.					own data
D93Y	c277G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325
D93E	c279C>G	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	Burlina (2008) J Neurol 255, 738
W95L	c284G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
W95C	c285G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
R100T	c299G>C	0(4)	0(4)	n.d.				probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
S102L	c305C>T	71.6±4.4(4)	78.9±8.3(4)	1.1		0,5 (1)		benign	own data
E103X	c307G>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
R112C	c334C>T	0(5)	0(3)	n.d.	20.2 (1)	3,6 (5)	classic	probably damaging	Ishii (1992) Hum Genet 89:29
R112H	c335G>A	1.6±0.6(3)	19.4±2.3(3)	12.1	2.2 (2)	1.0 (1)	variant	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
R118S	c352C>A	76.2±9.5(3)	70.9±2.6(3)	n.d.				benign	*
R118G	c352C>G	37.6±4.1(3)	44.0±5.0(3)	1.2				benign	*
R118C	352C>T	20.0±1.3(3)	23.7±2.9(4)	1.2	0.6 (1)	0.5 (1)	variant	possibly damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
R118H	c353G>A	67.4±3.4(3)	66.9±3.1(3)	n.d.				benign	*
R118P	c353G>C	49.0±4.9(3)	47.7±2.0(3)	n.d.				benign	*
R118L	c353G>T	51.7±3.8(3)	51.4±4.0(3)	n.d.				benign	*
L120V	c358C>G	50.1±5.0(3)	62.0±2.6(3)	1.2				probably damaging	Chien (2009) Hum Genet 125:336 [2]
H125P	c374A>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Auray-Blais (2008) Mol Genet Metab 93:331
S126R	c376A>C	19.7±1.2(6)	23.5±2.3(4)	1.2				possibly damaging	*
S126G	c376A>G	51.3±9.6(4)	67.4±11.9(4)	1.3	0.5 (4)	0.5 (8)	variant	benign	Branton (2002) Medicine (Baltimore) 81:122
S126C	c376A>T	2.1± 0.4(3)	2.7±0.2(3)	n.d.				possibly damaging	*
S126N	c377G>A	14.2±2.4(3)	17.0±2.3(3)	1.2				benign	*
S126T	c377G>C	48.9±11.4(3)	42.8±7.9(4)	n.d.				benign	*
S126I	c377G>T	40.5±8.1(4)	43.2±7.7(4)	1.1				possibly damaging	*
L129P	c386T>C	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (2)	7.9 (2)	classic/variant	probably damaging	Whybra (2001) J Inherit Metab Dis 24:715
L131P	c392T>C	0(3)	0(3)	n.d.	68.6 (4)	7.0 (2)	classic	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G132R	c394G>A	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
G132E	c395G>A	0(3)	0(3)	n.d.	119.0 (1)	12.3 (1)		probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs .:1537
A135V	c404C>T	0(3)	6.9±2.4(3)	n.d.	104.2 (2)		classic	benign	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

D136E	c408T>A	0(3)	31.3±3.2(3)	n.d.	42.3 (1)	6.6 (2)		probably damaging	own data
G138R	c412G>A	0(3)	0(3)	n.d.		3.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
N139S	c416A>G	147.8±28.3(3)	176.4±36.4(3)	1.2	88.6 (1)	3.0 (4)	variant	benign	Havndrup (2010) Eur J Heart Fail 12:535
T141I	c422C>T	0(3)	0(3)	n.d.				classic	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
C142R	c424T>C	0(3)	0(3)	n.d.				classic	Topaloglu (1999) Mol Med 5:806
A143T	c427G>A	31.3±5.6(7)	49.4±4.8(6)	1.6	0.5 (8)	0.5 (12)	classic/variant	benign	Eng (1997) Mol Med 3:174
A143P	c427G>C	0(3)	0(5)	n.d.			classic	possibly damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G147R	c439G>A	0(3)	0(3)	n.d.		16.2 (1)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
A156D	c467C>A	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
A156V	c467C>T	4.3±1.0(9)	16.8±2.3(5)	3.9			classic	probably damaging	Okumiya (1995) Hum Genet 95:557
W162G	c484T>G	0(3)	5.2±1.2(3)	n.d.	42.5 (3)	6.8 (3)		probably damaging	own data
D165H	c493G>C	3.4±1.1(3)	11.9±1.1(3)	3.5		3.7 (1)		probably damaging	Rakoczi (2007) Orv Hetil 148:1087
D165Y	c493G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
D165V	c494A>T	0(4)	0(4)	n.d.	9.1 (1)		classic	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
D170N	c508G>A	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (1)	4.8 (1)		probably damaging	own data
C172G	c514T>G	0(3)	4.4±2.0(3)	n.d.	59.3 (1)	21.7 (1)	classic	probably damaging	Yasuda (2003) Hum Mutat 22:486
C172Y	c515G>A	0(3)	0(3)	n.d.	80.2 (1)	5.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
p.C174fsX175	c521InsT	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (2)			own data
D175N	c523G>A	70.0±2.1(3)	84.3±8.5(3)	1.2				benign	own data
D175E	c525C>G	89.8±2.2(3)	89.0±7.3(3)	n.d.		0.5 (1)		benign	own data
p.D175fsX184	c525526delcCA	0(3)	0(3)	n.d.					own data
G183V	c548G>T	0(3)	6.7±2.1(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
M187T	c561G>C	0(3)	0(4)	n.d.		2.9 (1)	classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
L191P	c572T>C	0(3)	0(3)	n.d.		4.9 (1)	classic	probably damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535
W204C	c612G>C	0(3)	4.4±0.9(3)	n.d.		8.9 (1)		probably damaging	own data
K213M	c638A>T	83.4±29.6(5)	82.5±15.5(5)	n.d.	9.3 (1)			Possibly damaging	own data
N215S	c644A>G	39.5±1.5(6)	63.9±3.3(6)	1.6	4.2 (7)	1.1 (6)	variant	benign	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
I219T	c656T>C	53.3±2.2(3)	85.3±10.0(3)	1.6				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R220Q	c659G>A	104.5±11.3(4)	144.0±11.9(4)	1.4				benign	own data

N224S	c671A>G	31.1±2.4(3)	82.2±2.2(3)	2.6		5.3 (3)	classic	probably damaging	Ashton-Prolla (2000) J Investig Med 48:227
H225D	c673C>G	32.2±8.1(3)	60.5±19.1(3)	1.9	2.8 (1)			possibly damaging	own data
H225R	c674A>G	0(7)	3.0±0.8(4)	n.d.			classic	possibly damaging	Politei (2005) Rev Neurol 41:506
R227Q	c680G>A	0(3)	0(3)	n.d.	53.7 (5)	11.2 (3)	classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
D231N	c691G>A	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (1)	classic	probably damaging	Redonnet-Vernhet (1996) J Med Genet 33:682
I232T	c695T>C	11.5±2.8(3)	61.6±7.2(5)	5.1				possibly damaging	Tai (2012) Clin Chim Acta 413, 422
W236C	c708G>C	0(3)	0(3)	n.d.	95.8 (1)	7.8 (2)	classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
S238N	c713G>A	36.0±6.7(4)	94.3±24.5(4)	2.6	6.5 (1)		variant	probably damaging	Monseratt (2007) J Am Coll Cardiol 50:2399
I242N	c725T>A	3.1±1.4(4)	49.8±13.9(4)	16.1			classic	probably damaging	Takata (1997) Brain Dev 19:111
R252T	c755G>C	117.0±10.0(4)	134.3±22.5(4)	1.1		0.5 (4)		benign	own data
I253S	c758T>G	4.4±1.6(5)	53.4±7.1(5)	10.3				probably damaging	own data
G261V	c782G>T	0.2±1.4(5)	3.5±1.1(5)	n.d.	84.4 (2)			probably damaging	own data
W262C	c786G>C	0(3)	0(3)	n.d.	9.4 (1)	7.7 (4)	classic/variant	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
D264N	c790G>A	37.9±3.7(3)	84.5±6.4(3)	2.2				probably damaging	*
D264H	c790G>C	1.7±0.9(3)	10.2±2.9(3)	6.0				probably damaging	*
D264Y	c790G>T	0(3)	5.4±2.9(3)	n.d.	98.9 (1)	13.7 (3)	classic	probably damaging	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299
D264A	c791A>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	*
D264G	c791A>G	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	*
D264V	c791A>T	0(3)	0(3)	n.d.	59.3 (1)		classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
D264E	c792C>A	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	*
M267T	c800T>C	27.5±4.4(4)	30.5±1.8(4)	1.2	2.7 (1)			probably damaging	own data
L268S	c803T>C	0(3)	10.8±0.7(3)	n.d.	18.0 (1)	3.0 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
V269M	c805G>A	0(4)	17.3±1.4(4)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
V269A	c806T>C	9.0±1.4(9)	45.0±4.3(4)	5.0			classic	possibly damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
p.V269fsX281	c807delG	0(3)	0(3)	n.d.					own data
I270M	c810T>G	2.3±1.7(4)	33.7±16.8(4)	14.7					own data
N272S	c815A>G	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Verovnik (2004) Eur J Hum Genet 12:678
F273L	c819T>A	0(6)	0(3)	n.d.			variant	probably damaging	Zhang. SH et al.. 2007
L275F	c823C>T	0(4)	0(3)	n.d.		3.9 (1)	classic/variant	probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

L275H	c824T>A	0(5)	0(5)	n.d.			probably damaging	own data	
T282I	c845C>T	5.0±0.5(3)	47.7±0.7(3)	9.5	22.6 (2)		possibly damaging	own data	
Q283P	c848A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
A285D	c854C>A	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
W287X	c860G>A	0(3)	0(3)	n.d.				Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
M290L	c868A>T	18.5±8.2(3)	22.4±9.6(3)	1.2	0.8 (1)		probably damaging	Ferri (2012) Clin Genet 81, 224	
M290I	c870G>A	39.0±1.8(3)	70.5±7.2	1.8		classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
A291T	c871G>A	13.2±3.4(3)	55.7±0.7(3)	3.7			probably damaging	Zhang (2007) J Nephrol 20:716	
L294X	c881T>G	0(4)	0(3)	n.d.				Blaydon (2001) Hum Mutat 18:459	
L294S	c881T>C	0(3)	12.4±1.7(3)	n.d.	6.6 (2)		probably damaging	own data	
p.F215fs3 16X	c883delT	0(3)	0(3)	n.d.				Dobrovolsky (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
S297C	c890C>G	0(3)	3.8±0.7(3)	n.d.	121.0 (1)	classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306	
R301G	c901C>G	19.3±4.1(7)	56.5±3.4(3)	2.9		classic	probably damaging	Lai (2001) Hum Genet 109:469	
R301Q	c902G>A	8.5±1.8(9)	48.0±2.6(3)	5.6	2.2 (1)	classic/variant	probably damaging	Sakuraba (1990) Am J Hum Genet 47:784	
R301P	c902G>C	0(4)	5.0±1.3(3)	n.d.	10.7 (1)	classic	probably damaging	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192	
L310F	c928C>T	0(4)	4.1±1.1(3)	41.0		classic	probably damaging	Calado (2004) Hum Genet 115:347	
L311V	c931C>G	1.9±0.4(3)	40.1±4.9(3)	n.d.	53.6 (1)		probably damaging	own data	
D313Y	c937G>T	83.9±21.1(4)	100.3±23.9(3)	1.2	0.5 (27)	0.5 (36)	variant	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
V316I	c946G>A	65.6±22.3(3)	68.3±21.8(3)	n.d.	0.7 (1)	variant	benign	own data	
V316G	c947T>G	0(3)	0(3)	n.d.	103.0 (1)	13.0 (1)	probably damaging	own data	
p.V316fsX 332	c948InsT	0(3)	0(3)	n.d.	75.1 (1)	5.8 (2)		own data	
I319T	c956T>C	20.2±3.8(3)	58.3±12.6(3)	2.9	3.0 (2)		probably damaging	Sirrs (2010) Mol Genet Metab 99, 367	
N320I	c959A>T	2.0±0.5(3)	31.8±8.9(3)	17.7	2.9 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
Q321H	c963G>C	3.3±1.9(3)	25.3±7.1(3)	7.7				own data	
G325S	c973G>A	25.6±9.6(3)	55.4±14.4(3)	2.2			probably damaging	own data	
Q327K	c979C>A	0(4)	0(5)	n.d.		classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
Q327E	c979C>G	21.5±2.8(3)	80.9±10.0(3)	3.8	1.7 (1)	classic/variant	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
G328A	c983G>C	6.2±1.0(3)	30.0±6.4(3)	4.8		classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
E341K	c1021G>A	0(3)	0(3)	n.d.	64.4 (2)	classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23	
E341D	c1023A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23	
R342Q	c1025G>A	0(4)	0(3)	n.d.	2.6 (3)	classic	possibly damaging	Ploos van Amstel (1994) Hum Mol Genet 3:503	
R342L	c1025G>T	0(3)	0(3)	n.d.	48.3 (2)	3.0 (2)	possibly damaging	own data	
L344P	c1031T>C	0(3)	0(3)	n.d.	24.9 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
S345P	c1033T>C	0(3)	13.3±3.8(3)	n.d.	16.7 (1)	classic	benign	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
W349R	c1045T>A	1.6±1.4(4)	8.9±3.9(4)	5.6			probably damaging	own data	
R356W	c1066C>T	16.9±2.3(9)	62.7±3.9(3)	3.7	2.3 (2)	classic	possibly damaging	Bernstein (1989) J Clin Invest 83:1390	
R356Q	c1067G>A	89.1±5.0(3)	99.4±4.3(3)	1.1			benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397	
G360C	c1078G>T	11.9±0.5(3)	26.5±2.7(3)	2.2			probably damaging	Lin (2007) Hum Genet 122:212	
G361R	c1081G>C	0(3)	3.7±1.1(3)	n.d.		classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
R363H	c1088G>A	31.9±2.9(8)	57.9±5.5(3)	1.8		classic/variant	possibly damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535	
A368T	c1102G>A	103.7±33.6(3)	93.3± 5.0(3)	n.d.	0.5 (3)			own data	
L372P	c1115T>C	0(3)	2,6±0,7(4)	n.d.			probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325	
L372R	c1115T>G	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Dobrovolsky (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
G373D	c1118G>A	0(4)	0(4)	n.d.			probably damaging	Germain (2001) Hum Mutat 17:353	
C378R	c1132T>C	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Shin (2001) ASHG Annual Meeting Abstracts. 1799	
I384N	c1151T>A	0(3)	0(3)	n.d.	25.1(1)	1.5 (1)	classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
T385A	c1153A>G	45.0±3.7(3)	48.9±7.5(3)	1.1	0.5 (1)		benign	own data	
Q386P	c1157A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
P389L	C1166C>T	0(3)	0(3)	n.d.	72.9 (1)		n.a.	own data	
V390M	c1168G>A	0(3)	0(4)	n.d.			benign	own data	
G395A	c1184G>C	20.1±1.7(6)	23.1±2.0(6)	1.1			probably damaging	Bono (2011) BMC Res Notes 4, 323	
F396Y ^o	c1187T>A	87.6±14.2(4)	93.8±15.7(4)	1.1			benign	Novo (1995) Nucleic Acids Research 23. 2636-40	
E398A	c1193A>C	48.9±4.7(3)	62.5±7.8(3)	1.3			benign	own data	
S405R	c1213A>C	91.0±10.2 (3)	92.7±11.1 (3)		0.5 (1)		probably damaging	own data	
p.I407fsX 417	c1221delA	0(4)	0(3)	n.d.		8.2 (2)		own data	
T410I	c1229C>T	2.3±0.8(4)	16.1±3.5(4)	n.d.			possibly damaging	own data	
L415F	c1243C>T	83.2±5.9(3)	99.5±12.2(3)	1.2		0.5 (1)	benign	own data	
L415P	c1244T>C	0(3)	0(3)	n.d.		4.7 (1)	probably damaging	Serebrinsky (2006) Hum Genet 119:361	
Q416X	c1246C>T	0(3)	0(3)	n.d.	27.7 (3)	6.7 (1)		own data	
Q416P	c1247A>C	0(3)	0(3)	n.d.			benign	own data	
E418G	c1253A>G	74.6±15.5(3)	89.1±4.9(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data	

Apéndice 7 (Pág. 99). (...) Las investigaciones sobre la chaperona farmacológica 1-deoxigalactonojirimicina (DGJ, AT1001, Migalastat), un compuesto con la capacidad de estabilizar la α -gal mutante, aumentando así la porción que pueden aprovechar las células (véase la sección 1.2.2.2), impulsaron a más laboratorios a utilizar la medición de la actividad enzimática in vitro para caracterizar las mutaciones (Hamanaka et al., 2008; Benjamin et al., 2009; Filoni et al., 2010), lo que dio lugar a una amplia base de conocimientos a partir de un elevado número de mutantes indexados (Pág, 7, Párr. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia al verse enfrentada al problema técnico objetivo de determinar la cantidad de chaperonas farmacológicas para



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

el tratamiento de la enfermedad de Fabry estaría motivada a incluir la identificación mutaciones concretas sensibles con migalastat del D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Así mismo, D1 divulga las características de las reivindicaciones dependientes de la siguiente manera:

- Reivindicación 2: (...) El dispositivo generalmente incluye una memoria y al menos un procesador acoplado a la memoria, donde el al menos un procesador está configurado para adquirir información de mutación de un paciente a tratar, donde la información de mutación incluye información asociada con al menos una de una enfermedad, un gen y una alteración del ADN genómico, mapear la información de mutación adquirida con una base de conocimiento de enfermedades (...) (Párr. 0012). Una cuestión clave es organizar datos a menudo no estructurados, como la asociación entre mutaciones y enfermedades o la información sobre terapias dirigidas específicas para el cáncer, en un formato estructurado para su análisis automatizado. La organización sistemática de la información relevante desempeña un papel fundamental en los enfoques basados en datos que aprovechan el conocimiento existente para recomendar opciones terapéuticas a médicos e investigadores (Párr. 0006). Según un aspecto de otra realización, se proporciona un dispositivo para la priorización de mutaciones en terapias personalizadas. El dispositivo incluye típicamente una memoria y al menos un procesador conectado a ella. Dicho procesador está configurado para adquirir información sobre mutaciones del paciente a tratar, incluyendo información asociada con al menos una enfermedad, un gen o una alteración del ADN genómico; mapear la información adquirida con una base de conocimiento de enfermedades; generar información mapeada identificando al menos una enfermedad, un gen o una alteración del ADN genómico, mapeando dicha información con los puntos de datos de la base de conocimiento de enfermedades; generar una tabla de frecuencias según las categorías de una fuente de conocimiento y las clases de las categorías, basándose en la información mapeada; y priorizar dicha información en la tabla de frecuencias según un esquema de priorización (Párr. 0012).

- Reivindicación 3: (...) cuando se seleccionan ensayos clínicos como una de las categorías de las fuentes de conocimiento y se identifican asociaciones con un conjunto <D, G, M> (punto de datos). Al ensayo clínico se le asigna una clase específica para un <D, G, M> dado en función de su relevancia para ese <D, G, M>. Además, el mismo ensayo clínico también puede estar asociado a un conjunto <D, G, M> diferente y se clasifica en función de su relevancia para el conjunto <D, G, M> diferente. Además, un conjunto <D, G, M> puede estar asociado con múltiples puntos de datos de una categoría dada de la fuente de conocimiento. Además, un conjunto <D, G, M> puede estar asociado con múltiples ensayos clínicos. La Tabla 1 ilustra un ejemplo de los datos de asociaciones para ensayos clínicos que forman una base de conocimiento de enfermedades o parte de la base de conocimiento de enfermedades. Por lo tanto, la clasificación es relativa a <D, G, M> y lo mismo se aplica a otras clasificaciones de otras categorías de fuentes de conocimiento. ClinicalTrials.gov proporciona un número de registro único para cada ensayo clínico, denominado NCTID. Este número de 8 dígitos está precedido por las letras "NCT". Sin embargo, la Tabla 1 incluye números de registro únicos ficticios para facilitar la comprensión de los datos y la clasificación. Cada clase indica el grado de relevancia de un gen y una mutación determinados para un ensayo clínico sobre una enfermedad. Las clases se pueden clasificar como CT0, CT1, CT2 y CT3, donde CT0 representa la clase más relevante y CT3 la menos relevante (Párr. 0041). Tabla 1.

- Reivindicación 4: El dispositivo descrito aquí puede incluir un procesador, una memoria para almacenar y ejecutar datos de programa, un dispositivo de almacenamiento permanente, como una unidad de disco, un puerto de comunicaciones para gestionar las

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

comunicaciones con dispositivos externos y dispositivos de interfaz de usuario, como una pantalla, teclas, etc. Cuando se utilizan módulos de software, estos pueden almacenarse como instrucciones de programa o códigos legibles por computadora, ejecutables en el procesador, en un medio legible por computadora, como memoria de solo lectura (ROM), memoria de acceso aleatorio (RAM), CD-ROM, cintas magnéticas, disquetes y dispositivos ópticos de almacenamiento de datos. El medio de grabación legible por computadora también puede distribuirse a través de sistemas informáticos acoplados en red, de modo que el código legible por computadora se almacene y ejecute de forma distribuida. Este medio puede ser leído por la computadora, almacenado en la memoria y ejecutado por el procesador (Párr. 0107).

- Reivindicación 5: La memoria (702) incluye varios módulos almacenados en forma de programa ejecutable que instruye al procesador (706) a ejecutar el método ilustrado en la figura 1. La memoria (702) puede incluir un módulo de adquisición de información de mutación (708), un módulo de mapeo (710), un módulo de identificación (712), un módulo de generación de tablas de frecuencia (714) y un módulo de priorización (716). La memoria (702) también puede incluir la base de conocimientos de enfermedades. Alternativamente, la base de conocimientos de enfermedades puede estar conectada al dispositivo (700) mediante cualquier tipo de comunicación (Párr. 0066).

De igual manera, D3 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicaciones 3 y 6: Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro para determinar la actividad enzimática (Pág. 36).

Table 10: Overview of mutations tested *in vitro* for enzyme activity.

Amino acid	cDNA	in vitro enzyme activity [% WT] in mean ± SEM (N)		Ratio DGJ/untreated	Lyso-Gb3 [mean (N)]		clinical phenotype	PolyPhen [‡]	Reference
		-DGJ	+DGJ		male	female			
E7X	c19G>T	0(3)	0(3)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
A15E	c44C>A	0(3)	0(3)	n.d.	40.7 (2)			benign	Terryn (2012) Int J Cardiol epub
W24C	c72G>T	45.6±11.2(3)	89.8±21.0(3)	2.0				benign	own data
G35R	c103G>C	17.9±2.1(3)	72.3±4.7(3)	4.0	68.9 (3)	6.8 (4)	variant	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
L36S	c107T>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Erdos (2008) Mol Genet Metab 95:224
A37T	c109G>A	69.6±13.6(3)	132.9±27.8(3)	1.9	1.6 (1)			probably damaging	Sadick (2007) Heart Lung Circ 16, 200
M42V	c124A>G	0(3)	11.9±2.0(3)	n.d.	111.0 (1)		classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
G43S	c127G>A	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 1537
H46P	c137A>C	40.1±1.2(3)	98.8±2.1(3)	2.5				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R49G	c145C>G	0(3)	0(3)	n.d.	75.8 (1)	7.3 (3)	classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306
R49C	c145C>T	0(3)	5.1±0.5(3)	n.d.	89.9 (1)	21.5 (1)		probably damaging	Shin (2008) Pharmacogenet Genomics 18, 773
M51K	c152T>A	0(4)	8.7±4.4(4)	n.d.			classic	benign	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192
M51I	c153G>A	37.4±5.9(7)	62.0±16.2(3)	1.7			variant	benign	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
C52W	c156C>G	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
E59K	c175G>A	2.2± 0.5(8)	18.5±2.9(4)	14.2			classic	benign	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
C63Y	c188G>A	0(3)	0(3)	n.d.	77.3 (1)	5.4 (2)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
S65I	c194G>T	0(4)	11.2±1.2(4)	n.d.				probably damaging	own data
E66K	c196G>A	6.8±0.3(3)	18.3±2.3(3)	2.7	6.1 (2)		classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
L68F	c202C>T	0(3)	4.5±1.8(3)	n.d.	68.4 (1)		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
A73V	c218C>T	44.0±8.0(8)	64.7±8.3(3)	1.5			variant	probably damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
K82X	c244A>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
D83N	c247G>A	62.9±12.8(4)	71.6±9.7(4)	1.1	0.5 (1)		variant	probably damaging	own data
Y86D	c256T>G	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

L89H	c266T>A	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	own data
p.D93fsX93	c276InsTGAT	0(3)	0(4)	n.d.					own data
D93Y	c277G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325
D93E	c279C>G	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	Burlina (2008) J Neurol 255, 738
W95L	c284G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
W95C	c285G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
R100T	c299G>C	0(4)	0(4)	n.d.				probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
S102L	c305C>T	71.6±4.4(4)	78.9±8.3(4)	1.1	0,5 (1)			benign	own data
E103X	c307G>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
R112C	c334C>T	0(5)	0(3)	n.d.	20.2 (1)	3,6 (5)	classic	probably damaging	Ishii (1992) Hum Genet 89:29
R112H	c335G>A	1.6±0.6(3)	19.4±2.3(3)	12.1	2.2 (2)	1.0 (1)	variant	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
R118S	c352C>A	76.2±9.5(3)	70.9±2.6(3)	n.d.				benign	*
R118G	c352C>G	37.6±4.1(3)	44.0±5.0(3)	1.2				benign	*
R118C	352C>T	20.0±1.3(3)	23.7±2.9(4)	1.2	0.6 (1)	0.5 (1)	variant	possibly damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
R118H	c353G>A	67.4±3.4(3)	66.9±3.1(3)	n.d.				benign	*
R118P	c353G>C	49.0±4.9(3)	47.7±2.0(3)	n.d.				benign	*
R118L	c353G>T	51.7±3.8(3)	51.4±4.0(3)	n.d.				benign	*
L120V	c358C>G	50.1±5.0(3)	62.0±2.6(3)	1.2				probably damaging	Chien (2009) Hum Genet 125:336 [2]
H125P	c374A>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Auray-Blais (2008) Mol Genet Metab 93:331
S126R	c376A>C	19.7±1.2(6)	23.5±2.3(4)	1.2				possibly damaging	*
S126G	c376A>G	51.3±9.6(4)	67.4±11.9(4)	1.3	0.5 (4)	0.5 (8)	variant	benign	Branton (2002) Medicine (Baltimore) 81:122
S126C	c376A>T	2.1± 0.4(3)	2.7±0.2(3)	n.d.				possibly damaging	*
S126N	c377G>A	14.2±4.3(3)	17.0±2.3(3)	1.2				benign	*
S126T	c377G>C	48.9±11.4(3)	42.8±7.9(4)	n.d.				benign	*
S126I	c377G>T	40.5±8.1(4)	43.2±7.7(4)	1.1				possibly damaging	*
L129P	c386T>C	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (2)	7.9 (2)	classic/variant	probably damaging	Whybra (2001) J Inherit Metab Dis 24:715
L131P	c392T>C	0(3)	0(3)	n.d.	68.6 (4)	7.0 (2)		probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G132R	c394G>A	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
G132E	c395G>A	0(3)	0(3)	n.d.	119.0 (1)	12.3 (1)		probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs .:1537
A135V	c404C>T	0(3)	6.9±2.4(3)	n.d.	104.2 (2)		classic	benign	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299

D136E	c408T>A	0(3)	31.3±3.2(3)	n.d.	42.3 (1)	6.6 (2)		probably damaging	own data
G138R	c412G>A	0(3)	0(3)	n.d.		3.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
N139S	c416A>G	147.8±28.3(3)	176.4±36.4(3)	1.2	88.6 (1)	3.0 (4)	variant	benign	Havndrup (2010) Eur J Heart Fail 12:535
T141I	c422C>T	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
C142R	c424T>C	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Topaloglu (1999) Mol Med 5:806
A143T	c427G>A	31.3±5.6(7)	49.4±4.8(6)	1.6	0.5 (8)	0.5 (12)	classic/variant	benign	Eng (1997) Mol Med 3:174
A143P	c427G>C	0(3)	0(5)	n.d.			classic	possibly damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G147R	c439G>A	0(3)	0(3)	n.d.		16.2 (1)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
A156D	c467C>A	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
A156V	c467C>T	4.3±1.0(9)	16.8±2.3(5)	3.9			classic	probably damaging	Okumiya (1995) Hum Genet 95:557
W162G	c484T>G	0(3)	5.2±1.2(3)	n.d.	42.5 (3)	6.8 (3)		probably damaging	own data
D165H	c493G>C	3.4±1.1(3)	11.9±1.1(3)	3.5		3.7 (1)		probably damaging	Rakoczi (2007) Orv Hetil 148:1087
D165Y	c493G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
D165V	c494A>T	0(4)	0(4)	n.d.	9.1 (1)		classic	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
D170N	c508G>A	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (1)	4.8 (1)		probably damaging	own data
C172G	c514T>G	0(3)	4.4±2.0(3)	n.d.	59.3 (1)	21.7 (1)	classic	probably damaging	Yasuda (2003) Hum Mutat 22:486
C172Y	c515G>A	0(3)	0(3)	n.d.	80.2 (1)	5.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
p.C174fsX175	c521InsT	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (2)			own data
D175N	c523G>A	70.0±2.1(3)	84.3±8.5(3)	1.2				benign	own data
D175E	c525C>G	89.8±2.2(3)	89.0±7.3(3)	n.d.		0.5 (1)		benign	own data
p.D175fsX184	c52526delICA	0(3)	0(3)	n.d.					own data
G183V	c548G>T	0(3)	6.7±2.1(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
M187T	c561G>C	0(3)	0(4)	n.d.		2.9 (1)	classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
L191P	c572T>C	0(3)	0(3)	n.d.		4.9 (1)	classic	probably damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535
W204C	c612G>C	0(3)	4.4±0.9(3)	n.d.		8.9 (1)		probably damaging	own data
K213M	c638A>T	83.4±29.6(5)	82.5±15.5(5)	n.d.	9.3 (1)			Possibly damaging	own data
N215S	c644A>G	39.5±1.5(6)	63.9±3.3(6)	1.6	4.2 (7)	1.1 (6)	variant	benign	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
I219T	c656T>C	53.3±2.2(3)	85.3±10.0(3)	1.6				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R220Q	c659G>A	104.5±11.3(4)	144.0±11.9(4)	1.4				benign	own data



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

N224S	c671A>G	31.1±2.4(3)	82.2±2.2(3)	2.6	5.3 (3)	classic	probably damaging	Ashton-Prolla (2000) J Investig Med 48:227	
H225D	c673C>G	32.2±8.1(3)	60.5±19.1(3)	1.9	2.8 (1)		possibly damaging	own data	
H225R	c674A>G	0(7)	3.0±0.8(4)	n.d.		classic	possibly damaging	Politei (2005) Rev Neurol 41:506	
R227Q	c680G>A	0(3)	0(3)	n.d.	53.7 (5)	11.2 (3)	classic	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
D231N	c691G>A	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (1)	classic	Redonnet-Vernhet (1996) J Med Genet 33:682	
I232T	c695T>C	11.5±2.8(3)	61.6±7.2(5)	5.1			possibly damaging	Tai (2012) Clin Chim Acta 413, 422	
W236C	c708G>C	0(3)	0(3)	n.d.	95.8 (1)	7.8 (2)	classic	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219	
S238N	c713G>A	36.0±6.7(4)	94.3±24.5(4)	2.6	6.5 (1)		variant	Monseratt (2007) J Am Coll Cardiol 50:2399	
I242N	c725T>A	3.1±1.4(4)	49.8±13.9(4)	16.1			classic	Takata (1997) Brain Dev 19:111	
R252T	c755G>C	117.0±10.0(4)	134.3±22.5(4)	1.1	0.5 (4)		benign	own data	
I253S	c758T>G	4.4±1.6(5)	53.4±7.1(5)	10.3			probably damaging	own data	
G261V	c782G>T	0.2±1.4(5)	3.5±1.1(5)	n.d.	84.4 (2)		probably damaging	own data	
W262C	c786G>C	0(3)	0(3)	n.d.	9.4 (1)	7.7 (4)	classic/variant	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
D264N	c790G>A	37.9±3.7(3)	84.5±6.4(3)	2.2			probably damaging	*	
D264H	c790G>C	1.7±0.9(3)	10.2±2.9(3)	6.0			probably damaging	*	
D264Y	c790G>T	0(3)	5.4±2.9(3)	n.d.	98.9 (1)	13.7 (3)	classic	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299	
D264A	c791A>C	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	*	
D264G	c791A>G	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	*	
D264V	c791A>T	0(3)	0(3)	n.d.	59.3 (1)		classic	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
D264E	c792C>A	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	*	
M267T	c800T>C	27.5±4.4(4)	30.5±1.8(4)	1.2	2.7 (1)		probably damaging	own data	
L268S	c803T>C	0(3)	10.8±0.7(3)	n.d.	18.0 (1)	3.0 (1)	classic	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
V269M	c805G>A	0(4)	17.3±1.4(4)	n.d.			classic	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
V269A	c806T>C	9.0±1.4(9)	45.0±4.3(4)	5.0			classic	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
p.V269fsX281	c807delG	0(3)	0(3)	n.d.				own data	
I270M	c810T>G	2.3±1.7(4)	33.7±16.8(4)	14.7				own data	
N272S	c815A>G	0(3)	0(3)	n.d.			classic	Verovnik (2004) Eur J Hum Genet 12:678	
F273L	c819T>A	0(6)	0(3)	n.d.			variant	Zhang. SH et al.. 2007	
L275F	c823C>T	0(4)	0(3)	n.d.	3.9 (1)		classic/variant	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
L275H	c824T>A	0(5)	0(5)	n.d.			probably damaging	own data	
T282I	c845C>T	5.0±0.5(3)	47.7±0.7(3)	9.5	22.6 (2)		possibly damaging	own data	
Q283P	c848A>C	0(3)	0(3)	n.d.			classic	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
A285D	c854C>A	0(3)	0(3)	n.d.			classic	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
W287X	c860G>A	0(3)	0(3)	n.d.				Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
M290L	c868A>T	18.5±8.2(3)	22.4±9.6(3)	1.2	0.8 (1)		probably damaging	Ferri (2012) Clin Genet 81, 224	
M290I	c870G>A	39.0±1.8(3)	70.5±7.2	1.8			classic	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
A291T	c871G>A	13.2±3.4(3)	55.7±0.7(3)	3.7			probably damaging	Zhang (2007) J Nephrol 20:716	
L294X	c881T>G	0(4)	0(3)	n.d.				Blaydon (2001) Hum Mutat 18:459	
L294S	c881T>C	0(3)	12.4±1.7(3)	n.d.	6.6 (2)		probably damaging	own data	
p.F215fs316X	c883delT	0(3)	0(3)	n.d.				Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
S297C	c890C>G	0(3)	3.8±0.7(3)	n.d.	121.0 (1)		classic	Germain (2002) Mol Med 8:306	
R301G	c901C>G	19.3±4.1(7)	56.5±3.4(3)	2.9			classic	Lai (2001) Hum Genet 109:469	
R301Q	c902G>A	8.5±1.8(9)	48.0±2.6(3)	5.6	2.2 (1)		classic/variant	Sakuraba (1990) Am J Hum Genet 47:784	
R301P	c902G>C	0(4)	5.0±1.3(3)	n.d.	10.7 (1)		classic	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192	
L310F	c928C>T	0(4)	4.1±1.1(3)	41.0			classic	Calado (2004) Hum Genet 115:347	
L311V	c931C>G	1.9±0.4(3)	40.1±4.9(3)	n.d.	53.6 (1)		probably damaging	own data	
D313Y	c937G>T	83.9±21.1(4)	100.3±23.9(3)	1.2	0.5 (27)	0.5 (36)	variant	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
V316I	c946G>A	65.6±22.3(3)	68.3±21.8(3)	n.d.	0.7 (1)		variant	benign	own data
V316G	c947T>G	0(3)	0(3)	n.d.	103.0 (1)	13.0 (1)		probably damaging	own data
p.V316fsX332	c948InsT	0(3)	0(3)	n.d.	75.1 (1)	5.8 (2)			own data
I319T	c956T>C	20.2±3.8(3)	58.3±12.6(3)	2.9	3.0 (2)		probably damaging	Sirrs (2010) Mol Genet Metab 99, 367	
N320I	c959A>T	2.0±0.5(3)	31.8±8.9(3)	17.7	2.9 (1)		classic	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
Q321H	c963G>C	3.3±1.9(3)	25.3±7.1(3)	7.7			probably damaging	own data	
G325S	c973G>A	25.6±9.6(3)	55.4±14.4(3)	2.2			probably damaging	own data	
Q327K	c979C>A	0(4)	0(5)	n.d.			classic	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
Q327E	c979C>G	21.5±2.8(3)	80.9±10.0(3)	3.8	1.7 (1)		classic/variant	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
G328A	c983G>C	6.2±1.0(3)	30.0±6.4(3)	4.8			classic	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
E341K	c1021G>A	0(3)	0(3)	n.d.	64.4 (2)		classic	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23	



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

E341D	c1023A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
R342Q	c1025G>A	0(4)	0(3)	n.d.	2.6 (3)	classic	possibly damaging	Ploos van Amstel (1994) Hum Mol Genet 3:503
R342L	c1025G>T	0(3)	0(3)	n.d.	48.3 (2)		possibly damaging	own data
L344P	c1031T>C	0(3)	0(3)	n.d.	24.9 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
S345P	c1033T>C	0(3)	13.3±3.8(3)	n.d.	16.7 (1)	classic	benign	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
W349R	c1045T>A	1.6±1.4(4)	8.9±3.9(4)	5.6			probably damaging	own data
R356W	c1066C>T	16.9±2.3(9)	62.7±3.9(3)	3.7	2.3 (2)	classic	possibly damaging	Bernstein (1989) J Clin Invest 83:1390
R356Q	c1067G>A	89.1±5.0(3)	99.4±4.3(3)	1.1			benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
G360C	c1078G>T	11.9±0.5(3)	26.5±2.7(3)	2.2			probably damaging	Lin (2007) Hum Genet 122:212
G361R	c1081G>C	0(3)	3.7±1.1(3)	n.d.		classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
R363H	c1088G>A	31.9±2.9(8)	57.9±5.5(3)	1.8		classic/variant	possibly damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535
A368T	c1102G>A	103.7±33.6(3)	93.3± 5.0(3)	n.d.	0.5 (3)			own data
L372P	c1115T>C	0(3)	2,6±0,7(4)	n.d.			probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325
L372R	c1115T>G	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Dobrovolsky (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
G373D	c1118G>A	0(4)	0(4)	n.d.			probably damaging	Germain (2001) Hum Mutat 17:353
C378R	c1132T>C	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Shin (2001) ASHG Annual Meeting Abstracts. 1799
I384N	c1151T>A	0(3)	0(3)	n.d.	25.1(1)	1.5 (1)	classic	probably damaging
T385A	c1153A>G	45.0±3.7(3)	48.9±7.5(3)	1.1	0.5 (1)		benign	own data
Q386P	c1157A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
P389L	c1166C>T	0(3)	0(3)	n.d.	72.9 (1)		n.a.	own data
V390M	c1168G>A	0(3)	0(4)	n.d.			benign	own data
G395A	c1184G>C	20.1±1.7(6)	23.1±2.0(6)	1.1			probably damaging	Bono (2011) BMC Res Notes 4, 323
F396Y ^o	c1187T>A	87.6±14.2(4)	93.8±15.7(4)	1.1			benign	Novo (1995) Nucleic Acids Research 23. 2636-40
E398A	c1193A>C	48.9±4.7(3)	62.5±7.8(3)	1.3			benign	own data
S405R	c1213A>C	91.0±10.2 (3)	92.7±11.1 (3)		0.5 (1)		probably damaging	own data
p.i407fsX 417	c1221delA	0(4)	0(3)	n.d.	8.2 (2)			own data
T410I	c1229C>T	2.3±0.8(4)	16.1±3.5(4)	n.d.			possibly damaging	own data
L415F	c1243C>T	83.2±5.9(3)	99.5±12.2(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data
L415P	c1244T>C	0(3)	0(3)	n.d.	4.7 (1)		probably damaging	Serebrinsky (2006) Hum Genet 119:361
Q416X	c1246C>T	0(3)	0(3)	n.d.	27.7 (3)	6.7 (1)		own data
Q416P	c1247A>C	0(3)	0(3)	n.d.			benign	own data
E418G	c1253A>G	74.6±15.5(3)	89.1±4.9(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data

Apéndice 7 (Pág. 99). (...) Las investigaciones sobre la chaperona farmacológica 1-deoxigalactonojirimicina (DGJ, AT1001, Migalastat), un compuesto con la capacidad de estabilizar la α -gal mutante, aumentando así la porción que pueden aprovechar las células (véase la sección 1.2.2.2), impulsaron a más laboratorios a utilizar la medición de la actividad enzimática in vitro para caracterizar las mutaciones (Hamanaka et al., 2008; Benjamin et al., 2009; Filoni et al., 2010), lo que dio lugar a una amplia base de conocimientos a partir de un elevado número de mutantes indexados (Pág, 7, Párr. 2).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 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 carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 7 (NC2022/0002638 del 9 de abril de 2026) refiere a: “Un sistema que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales con las del estado de la técnica.

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un sistema que comprende	Método y dispositivo para la priorización de mutaciones para terapia personalizada (Título).	Caracterización de nuevas mutaciones de α -galactosidasa A en la enfermedad de Fabry basada en datos in vitro, in vivo y farmacológicos (Título).
Uno o más procesadores de datos.	(...) al menos un procesador acoplado a la memoria (...) (Párr. 0012).	No menciona.
Y un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio que contiene instrucciones que, cuando se	(...) El medio de grabación legible por computadora también puede distribuirse a través de sistemas informáticos acoplados	No menciona.



ejecutan en el uno o más procesadores de datos, hacen que el uno o más procesadores de datos realicen acciones entre las que se incluyen.	a red, de modo que el código legible por computadora se almacene y ejecute de forma distribuida. Este medio puede ser leído por la computadora, almacenado en la memoria y ejecutado por el procesador (...) (Párr. 0107).																																																																																																																																																																																																																																											
Recibir una comunicación electrónica que corresponde a un identificador de una mutación concreta.	(...) El método incluye típicamente adquirir información de mutación de un paciente a ser tratado, en donde la información de mutación incluye información asociada con al menos uno de una enfermedad, un gen y una alteración del ADN genómico, mapear la información de mutación adquirida con una base de conocimiento de enfermedades (...) (Párr. 0011).	No menciona.																																																																																																																																																																																																																																										
Solicitar a un medio de depósito de datos que use la identificación de la mutación concreta, donde el medio de depósito de datos incluye identificaciones de un conjunto de al menos un 10% de mutaciones sensibles relacionadas como sigue: N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A,	(...) El dispositivo generalmente incluye una memoria y al menos un procesador acoplado a la memoria, donde el al menos un procesador está configurado para adquirir información de mutación de un paciente a tratar, donde la información de mutación incluye información asociada con al menos una de una enfermedad, un gen y una alteración del ADN genómico, mapear la información de mutación adquirida con una base de conocimiento de enfermedades (...) (Párr. 0012).	Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro para determinar la actividad enzimática (Pág. 36).																																																																																																																																																																																																																																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Amino acid</th><th>In vitro enzyme activity^a WT vs mean ± SD (%)</th><th>Ratio mutant/wild</th><th>mutant phenotype (%)</th><th>clinical phenotype</th><th>highlights^b</th><th>reference</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>International Union of Pure and Applied Chemists, 1997</td></tr> <tr> <td>E124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Tanaka et al., 1997</td></tr> <tr> <td>G124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>H124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>I124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>L124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>M124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>N124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>P124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>Q124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>R124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>S124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>T124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>V124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>W124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>X124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>Y124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>Z124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>A124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>C124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>E124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>G124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>H124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>I124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>L124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>M124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>N124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>P124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>Q124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>R124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>S124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>T124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td>100</td><td>100</td><td>normal</td><td>-</td><td>Shimizu et al., 1997</td></tr> <tr> <td>V124</td><td>WT=100 mutant=100</td><td></td></tr></tbody></table>	Amino acid	In vitro enzyme activity ^a WT vs mean ± SD (%)	Ratio mutant/wild	mutant phenotype (%)	clinical phenotype	highlights ^b	reference	D124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	International Union of Pure and Applied Chemists, 1997	E124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Tanaka et al., 1997	G124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	H124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	I124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	L124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	M124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	N124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	P124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	Q124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	R124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	S124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	T124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	V124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	W124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	X124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	Y124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	Z124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	A124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	C124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	E124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	G124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	H124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	I124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	L124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	M124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	N124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	P124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	Q124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	R124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	S124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	T124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997	V124	WT=100 mutant=100	
Amino acid	In vitro enzyme activity ^a WT vs mean ± SD (%)	Ratio mutant/wild	mutant phenotype (%)	clinical phenotype	highlights ^b	reference																																																																																																																																																																																																																																						
D124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	International Union of Pure and Applied Chemists, 1997																																																																																																																																																																																																																																						
E124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Tanaka et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
G124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
H124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
I124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
L124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
M124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
N124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
P124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
Q124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
R124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
S124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
T124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
V124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
W124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
X124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
Y124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
Z124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
A124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
C124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
E124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
G124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
H124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
I124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
L124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
M124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
N124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
P124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
Q124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
R124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
S124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
T124	WT=100 mutant=100	100	100	normal	-	Shimizu et al., 1997																																																																																																																																																																																																																																						
V124	WT=100 mutant=100																																																																																																																																																																																																																																											



Ref. Expediente N° NC2022/0002638

D83E, D83G, D84D, D84E, A84E, A84G, A84H, A84S, A84T, A84V, A84W, A84X, A84Y, A84Z, A85A, A85B, A85C, A85D, A85E, A85F, A85G, A85H, A85I, A85J, A85K, A85L, A85M, A85N, A85O, A85P, A85Q, A85R, A85S, A85T, A85U, A85V, A85W, A85X, A85Y, A85Z, A86A, A86B, A86C, A86D, A86E, A86F, A86G, A86H, A86I, A86J, A86K, A86L, A86M, A86N, A86O, A86P, A86Q, A86R, A86S, A86T, A86U, A86V, A86W, A86X, A86Y, A86Z, A87A, A87B, A87C, A87D, A87E, A87F, A87G, A87H, A87I, A87J, A87K, A87L, A87M, A87N, A87O, A87P, A87Q, A87R, A87S, A87T, A87U, A87V, A87W, A87X, A87Y, A87Z, A88A, A88B, A88C, A88D, A88E, A88F, A88G, A88H, A88I, A88J, A88K, A88L, A88M, A88N, A88O, A88P, A88Q, A88R, A88S, A88T, A88U, A88V, A88W, A88X, A88Y, A88Z, A89A, A89B, A89C, A89D, A89E, A89F, A89G, A89H, A89I, A89J, A89K, A89L, A89M, A89N, A89O, A89P, A89Q, A89R, A89S, A89T, A89U, A89V, A89W, A89X, A89Y, A89Z, A90A, A90B, A90C, A90D, A90E, A90F, A90G, A90H, A90I, A90J, A90K, A90L, A90M, A90N, A90O, A90P, A90Q, A90R, A90S, A90T, A90U, A90V, A90W, A90X, A90Y, A90Z, A91A, A91B, A91C, A91D, A91E, A91F, A91G, A91H, A91I, A91J, A91K, A91L, A91M, A91N, A91O, A91P, A91Q, A91R, A91S, A91T, A91U, A91V, A91W, A91X, A91Y, A91Z, A92A, A92B, A92C, A92D, A92E, A92F, A92G, A92H, A92I, A92J, A92K, A92L, A92M, A92N, A92O, A92P, A92Q, A92R, A92S, A92T, A92U, A92V, A92W, A92X, A92Y, A92Z, A93A, A93B, A93C, A93D, A93E, A93F, A93G, A93H, A93I, A93J, A93K, A93L, A93M, A93N, A93O, A93P, A93Q, A93R, A93S, A93T, A93U, A93V, A93W, A93X, A93Y, A93Z, A94A, A94B, A94C, A94D, A94E, A94F, A94G, A94H, A94I, A94J, A94K, A94L, A94M, A94N, A94O, A94P, A94Q, A94R, A94S, A94T, A94U, A94V, A94W, A94X, A94Y, A94Z, A95A, A95B, A95C, A95D, A95E, A95F, A95G, A95H, A95I, A95J, A95K, A95L, A95M, A95N, A95O, A95P, A95Q, A95R, A95S, A95T, A95U, A95V, A95W, A95X, A95Y, A95Z, A96A, A96B, A96C, A96D, A96E, A96F, A96G, A96H, A96I, A96J, A96K, A96L, A96M, A96N, A96O, A96P, A96Q, A96R, A96S, A96T, A96U, A96V, A96W, A96X, A96Y, A96Z, A97A, A97B, A97C, A97D, A97E, A97F, A97G, A97H, A97I, A97J, A97K, A97L, A97M, A97N, A97O, A97P, A97Q, A97R, A97S, A97T, A97U, A97V, A97W, A97X, A97Y, A97Z, A98A, A98B, A98C, A98D, A98E, A98F, A98G, A98H, A98I, A98J, A98K, A98L, A98M, A98N, A98O, A98P, A98Q, A98R, A98S, A98T, A98U, A98V, A98W, A98X, A98Y, A98Z, A99A, A99B, A99C, A99D, A99E, A99F, A99G, A99H, A99I, A99J, A99K, A99L, A99M, A99N, A99O, A99P, A99Q, A99R, A99S, A99T, A99U, A99V, A99W, A99X, A99Y, A99Z, A00A, A00B, A00C, A00D, A00E, A00F, A00G, A00H, A00I, A00J, A00K, A00L, A00M, A00N, A00O, A00P, A00Q, A00R, A00S, A00T, A00U, A00V, A00W, A00X, A00Y, A00Z, A01A, A01B, A01C, A01D, A01E, A01F, A01G, A01H, A01I, A01J, A01K, A01L, A01M, A01N, A01O, A01P, A01Q, A01R, A01S, A01T, A01U, A01V, A01W, A01X, A01Y, A01Z, A02A, A02B, A02C, A02D, A02E, A02F, A02G, A02H, A02I, A02J, A02K, A02L, A02M, A02N, A02O, A02P, A02Q, A02R, A02S, A02T, A02U, A02V, A02W, A02X, A02Y, A02Z, A03A, A03B, A03C, A03D, A03E, A03F, A03G, A03H, A03I, A03J, A03K, A03L, A03M, A03N, A03O, A03P, A03Q, A03R, A03S, A03T, A03U, A03V, A03W, A03X, A03Y, A03Z, A04A, A04B, A04C, A04D, A04E, A04F, A04G, A04H, A04I, A04J, A04K, A04L, A04M, A04N, A04O, A04P, A04Q, A04R, A04S, A04T, A04U, A04V, A04W, A04X, A04Y, A04Z, A05A, A05B, A05C, A05D, A05E, A05F, A05G, A05H, A05I, A05J, A05K, A05L, A05M, A05N, A05O, A05P, A05Q, A05R, A05S, A05T, A05U, A05V, A05W, A05X, A05Y, A05Z, A06A, A06B, A06C, A06D, A06E, A06F, A06G, A06H, A06I, A06J, A06K, A06L, A06M, A06N, A06O, A06P, A06Q, A06R, A06S, A06T, A06U, A06V, A06W, A06X, A06Y, A06Z, A07A, A07B, A07C, A07D, A07E, A07F, A07G, A07H, A07I, A07J, A07K, A07L, A07M, A07N, A07O, A07P, A07Q, A07R, A07S, A07T, A07U, A07V, A07W, A07X, A07Y, A07Z, A08A, A08B, A08C, A08D, A08E, A08F, A08G, A08H, A08I, A08J, A08K, A08L, A08M, A08N, A08O, A08P, A08Q, A08R, A08S, A08T, A08U, A08V, A08W, A08X, A08Y, A08Z, A09A, A09B, A09C, A09D, A09E, A09F, A09G, A09H, A09I, A09J, A09K, A09L, A09M, A09N, A09O, A09P, A09Q, A09R, A09S, A09T, A09U, A09V, A09W, A09X, A09Y, A09Z, A10A, A10B, A10C, A10D, A10E, A10F, A10G, A10H, A10I, A10J, A10K, A10L, A10M, A10N, A10O, A10P, A10Q, A10R, A10S, A10T, A10U, A10V, A10W, A10X, A10Y, A10Z, A11A, A11B, A11C, A11D, A11E, A11F, A11G, A11H, A11I, A11J, A11K, A11L, A11M, A11N, A11O, A11P, A11Q, A11R, A11S, A11T, A11U, A11V, A11W, A11X, A11Y, A11Z, A12A, A12B, A12C, A12D, A12E, A12F, A12G, A12H, A12I, A12J, A12K, A12L, A12M, A12N, A12O, A12P, A12Q, A12R, A12S, A12T, A12U, A12V, A12W, A12X, A12Y, A12Z, A13A, A13B, A13C, A13D, A13E, A13F, A13G, A13H, A13I, A13J, A13K, A13L, A13M, A13N, A13O, A13P, A13Q, A13R, A13S, A13T, A13U, A13V, A13W, A13X, A13Y, A13Z, A14A, A14B, A14C, A14D, A14E, A14F, A14G, A14H, A14I, A14J, A14K, A14L, A14M, A14N, A14O, A14P, A14Q, A14R, A14S, A14T, A14U, A14V, A14W, A14X, A14Y, A14Z, A15A, A15B, A15C, A15D, A15E, A15F, A15G, A15H, A15I, A15J, A15K, A15L, A15M, A15N, A15O, A15P, A15Q, A15R, A1
--



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M,		
--	--	--



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A,		
---	--	--



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

	administrará a un paciente (Resumen).	
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, ya que divulga un método y dispositivo para la priorización de mutaciones para terapia personalizada.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 7 y el sistema divulgado en D1, consiste en que la solicitud incluye la identificación mutaciones concretas sensibles con migalastat.

El efecto que se logra al incluir la identificación mutaciones concretas sensibles con migalastat es determinar la cantidad de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el sistema divulgado en D1 para determinar la cantidad de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry?

Sin embargo, el incluir la identificación mutaciones concretas sensibles con migalastat para determinar la cantidad de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry, ya está divulgado en D3 que se refiere a: Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro para determinar la actividad enzimática (Pág. 36).

Table 10: Overview of mutations tested in vitro for enzyme activity.

Amino acid	cDNA	in vitro enzyme activity [% WT] in mean ± SEM (N)		Ratio DGJ/unt reated	Lyso-Gb3 [mean (N)]		clinical phenotype	PolyPhen [‡]	Reference
		-DGJ	+DGJ		male	female			
E7X	c19G>T	0(3)	0(3)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
A15E	c44C>A	0(3)	0(3)	n.d.	40.7 (2)			benign	Terryn (2012) Int J Cardiol epub
W24C	c72G>T	45.6±11.2(3)	89.8±21.0(3)	2.0				benign	own data
G35R	c103G>C	17.9±2.1(3)	72.3±4.7(3)	4.0	68.9 (3)	6.8 (4)	variant	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
L36S	c107T>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Erdos (2008) Mol Genet Metab 95:224
A37T	c109G>A	69.6±13.6(3)	132.9±27.8(3)	1.9	1.6 (1)			probably damaging	Sadick (2007) Heart Lung Circ 16, 200
M42V	c124A>G	0(3)	11.9±2.0(3)	n.d.	111.0 (1)		classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
G43S	c127G>A	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 1537
H46P	c137A>C	40.1±1.2(3)	98.8±2.1(3)	2.5				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R49G	c145C>G	0(3)	0(3)	n.d.	75.8 (1)	7.3 (3)	classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306
R49C	c145C>T	0(3)	5.1±0.5(3)	n.d.	89.9 (1)	21.5 (1)		probably damaging	Shin (2008) Pharmacogenet Genomics 18, 773
M51K	c152T>A	0(4)	8.7±4.4(4)	n.d.			classic	benign	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192
M51I	c153G>A	37.4±5.9(7)	62.0±16.2(3)	1.7			variant	benign	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
C52W	c156C>G	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
E59K	c175G>A	2.2± 0.5(8)	18.5±2.9(4)	14.2			classic	benign	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
C63Y	c188G>A	0(3)	0(3)	n.d.	77.3 (1)	5.4 (2)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
S65I	c194G>T	0(4)	11.2±1.2(4)	n.d.				probably damaging	own data
E66K	c196G>A	6.8±0.3(3)	18.3±2.3(3)	2.7	6.1 (2)		classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
L68F	c202C>T	0(3)	4.5±1.8(3)	n.d.	68.4 (1)		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
A73V	c218C>T	44.0±8.0(8)	64.7±8.3(3)	1.5			variant	probably damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
K82X	c244A>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
D83N	247G>A	62.9±12.8(4)	71.6±9.7(4)	1.1		0.5 (1)	variant	probably damaging	own data
Y86D	c256T>G	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

L89H	c266T>A	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	own data
p.D93fsX93	c276InsTGAT	0(3)	0(4)	n.d.					own data
D93Y	c277G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325
D93E	c279C>G	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	Burlina (2008) J Neurol 255, 738
W95L	c284G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
W95C	c285G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
R100T	c299G>C	0(4)	0(4)	n.d.				probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
S102L	c305C>T	71.6±4.4(4)	78.9±8.3(4)	1.1	0,5 (1)			benign	own data
E103X	c307G>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
R112C	c334C>T	0(5)	0(3)	n.d.	20.2 (1)	3,6 (5)	classic	probably damaging	Ishii (1992) Hum Genet 89:29
R112H	c335G>A	1.6±0.6(3)	19.4±2.3(3)	12.1	2.2 (2)	1.0 (1)	variant	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
R118S	c352C>A	76.2±9.5(3)	70.9±2.6(3)	n.d.				benign	*
R118G	c352C>G	37.6±4.1(3)	44.0±5.0(3)	1.2				benign	*
R118C	352C>T	20.0±1.3(3)	23.7±2.9(4)	1.2	0.6 (1)	0.5 (1)	variant	possibly damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
R118H	c353G>A	67.4±3.4(3)	66.9±3.1(3)	n.d.				benign	*
R118P	c353G>C	49.0±4.9(3)	47.7±2.0(3)	n.d.				benign	*
R118L	c353G>T	51.7±3.8(3)	51.4±4.0(3)	n.d.				benign	*
L120V	c358C>G	50.1±5.0(3)	62.0±2.6(3)	1.2				probably damaging	Chien (2009) Hum Genet 125:336 [2]
H125P	c374A>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Auray-Blais (2008) Mol Genet Metab 93:331
S126R	c376A>C	19.7±1.2(6)	23.5±2.3(4)	1.2				possibly damaging	*
S126G	c376A>G	51.3±9.6(4)	67.4±11.9(4)	1.3	0.5 (4)	0.5 (8)	variant	benign	Branton (2002) Medicine (Baltimore) 81:122
S126C	c376A>T	2.1± 0.4(3)	2.7±0.2(3)	n.d.				possibly damaging	*
S126N	c377G>A	14.2±2.4(3)	17.0±2.3(3)	1.2				benign	*
S126T	c377G>C	48.9±11.4(3)	42.8±7.9(4)	n.d.				benign	*
S126I	c377G>T	40.5±8.1(4)	43.2±7.7(4)	1.1				possibly damaging	*
L129P	c386T>C	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (2)	7.9 (2)	classic/variant	probably damaging	Whybra (2001) J Inherit Metab Dis 24:715
L131P	c392T>C	0(3)	0(3)	n.d.	68.6 (4)	7.0 (2)		probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G132R	c394G>A	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
G132E	c395G>A	0(3)	0(3)	n.d.	119.0 (1)	12.3 (1)		probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs .:1537
A135V	c404C>T	0(3)	6.9±2.4(3)	n.d.	104.2 (2)		classic	benign	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299

D136E	c408T>A	0(3)	31.3±3.2(3)	n.d.	42.3 (1)	6.6 (2)		probably damaging	own data
G138R	c412G>A	0(3)	0(3)	n.d.		3.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
N139S	c416A>G	147.8±28.3(3)	176.4±36.4(3)	1.2	88.6 (1)	3.0 (4)	variant	benign	Havndrup (2010) Eur J Heart Fail 12:535
T141I	c422C>T	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
C142R	c424T>C	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Topaloglu (1999) Mol Med 5:806
A143T	c427G>A	31.3±5.6(7)	49.4±4.8(6)	1.6	0.5 (8)	0.5 (12)	classic/variant	benign	Eng (1997) Mol Med 3:174
A143P	c427G>C	0(3)	0(5)	n.d.			classic	possibly damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G147R	c439G>A	0(3)	0(3)	n.d.		16.2 (1)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
A156D	c467C>A	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
A156V	c467C>T	4.3±1.0(9)	16.8±2.3(5)	3.9			classic	probably damaging	Okumiya (1995) Hum Genet 95:557
W162G	c484T>G	0(3)	5.2±1.2(3)	n.d.	42.5 (3)	6.8 (3)		probably damaging	own data
D165H	c493G>C	3.4±1.1(3)	11.9±1.1(3)	3.5		3.7 (1)		probably damaging	Rakoczi (2007) Orv Hetil 148:1087
D165Y	c493G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
D165V	c494A>T	0(4)	0(4)	n.d.	9.1 (1)		classic	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
D170N	c508G>A	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (1)	4.8 (1)		probably damaging	own data
C172G	c514T>G	0(3)	4.4±2.0(3)	n.d.	59.3 (1)	21.7 (1)	classic	probably damaging	Yasuda (2003) Hum Mutat 22:486
C172Y	c515G>A	0(3)	0(3)	n.d.	80.2 (1)	5.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
p.C174fsX175	c521InsT	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (2)			own data
D175N	c523G>A	70.0±2.1(3)	84.3±8.5(3)	1.2				benign	own data
D175E	c525C>G	89.8±2.2(3)	89.0±7.3(3)	n.d.		0.5 (1)		benign	own data
p.D175fsX184	c52526delICA	0(3)	0(3)	n.d.					own data
G183V	c548G>T	0(3)	6.7±2.1(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
M187T	c561G>C	0(3)	0(4)	n.d.		2.9 (1)	classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
L191P	c572T>C	0(3)	0(3)	n.d.		4.9 (1)	classic	probably damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535
W204C	c612G>C	0(3)	4.4±0.9(3)	n.d.		8.9 (1)		probably damaging	own data
K213M	c638A>T	83.4±29.6(5)	82.5±15.5(5)	n.d.	9.3 (1)			Possibly damaging	own data
N215S	c644A>G	39.5±1.5(6)	63.9±3.3(6)	1.6	4.2 (7)	1.1 (6)	variant	benign	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
I219T	c656T>C	53.3±2.2(3)	85.3±10.0(3)	1.6				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R220Q	c659G>A	104.5±11.3(4)	144.0±11.9(4)	1.4				benign	own data



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

N224S	c671A>G	31.1±2.4(3)	82.2±2.2(3)	2.6	5.3 (3)	classic	probably damaging	Ashton-Prolla (2000) J Investig Med 48:227	
H225D	c673C>G	32.2±8.1(3)	60.5±19.1(3)	1.9	2.8 (1)		possibly damaging	own data	
H225R	c674A>G	0(7)	3.0±0.8(4)	n.d.		classic	possibly damaging	Politei (2005) Rev Neurol 41:506	
R227Q	c680G>A	0(3)	0(3)	n.d.	53.7 (5)	11.2 (3)	classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
D231N	c691G>A	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (1)	classic	probably damaging	Redonnet-Vernhet (1996) J Med Genet 33:682
I232T	c695T>C	11.5±2.8(3)	61.6±7.2(5)	5.1			possibly damaging	Tai (2012) Clin Chim Acta 413, 422	
W236C	c708G>C	0(3)	0(3)	n.d.	95.8 (1)	7.8 (2)	classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
S238N	c713G>A	36.0±6.7(4)	94.3±24.5(4)	2.6	6.5 (1)		variant	probably damaging	Monseratt (2007) J Am Coll Cardiol 50:2399
I242N	c725T>A	3.1±1.4(4)	49.8±13.9(4)	16.1			classic	probably damaging	Takata (1997) Brain Dev 19:111
R252T	c755G>C	117.0±10.0(4)	134.3±22.5(4)	1.1	0.5 (4)		benign	own data	
I253S	c758T>G	4.4±1.6(5)	53.4±7.1(5)	10.3			probably damaging	own data	
G261V	c782G>T	0.2±1.4(5)	3.5±1.1(5)	n.d.	84.4 (2)		probably damaging	own data	
W262C	c786G>C	0(3)	0(3)	n.d.	9.4 (1)	7.7 (4)	classic/variant	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
D264N	c790G>A	37.9±3.7(3)	84.5±6.4(3)	2.2			probably damaging	*	
D264H	c790G>C	1.7±0.9(3)	10.2±2.9(3)	6.0			probably damaging	*	
D264Y	c790G>T	0(3)	5.4±2.9(3)	n.d.	98.9 (1)	13.7 (3)	classic	probably damaging	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299
D264A	c791A>C	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	*	
D264G	c791A>G	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	*	
D264V	c791A>T	0(3)	0(3)	n.d.	59.3 (1)		classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
D264E	c792C>A	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	*	
M267T	c800T>C	27.5±4.4(4)	30.5±1.8(4)	1.2	2.7 (1)		probably damaging	own data	
L268S	c803T>C	0(3)	10.8±0.7(3)	n.d.	18.0 (1)	3.0 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
V269M	c805G>A	0(4)	17.3±1.4(4)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
V269A	c806T>C	9.0±1.4(9)	45.0±4.3(4)	5.0			classic	possibly damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
p.V269fsX281	c807delG	0(3)	0(3)	n.d.				own data	
I270M	c810T>G	2.3±1.7(4)	33.7±16.8(4)	14.7				own data	
N272S	c815A>G	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Verovnik (2004) Eur J Hum Genet 12:678
F273L	c819T>A	0(6)	0(3)	n.d.			variant	probably damaging	Zhang. SH et al.. 2007
L275F	c823C>T	0(4)	0(3)	n.d.	3.9 (1)		classic/variant	probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
L275H	c824T>A	0(5)	0(5)	n.d.			probably damaging	own data	
T282I	c845C>T	5.0±0.5(3)	47.7±0.7(3)	9.5	22.6 (2)		possibly damaging	own data	
Q283P	c848A>C	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
A285D	c854C>A	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
W287X	c860G>A	0(3)	0(3)	n.d.				Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
M290L	c868A>T	18.5±8.2(3)	22.4±9.6(3)	1.2	0.8 (1)		probably damaging	Ferri (2012) Clin Genet 81, 224	
M290I	c870G>A	39.0±1.8(3)	70.5±7.2	1.8			classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
A291T	c871G>A	13.2±3.4(3)	55.7±0.7(3)	3.7			probably damaging	Zhang (2007) J Nephrol 20:716	
L294X	c881T>G	0(4)	0(3)	n.d.				Blaydon (2001) Hum Mutat 18:459	
L294S	c881T>C	0(3)	12.4±1.7(3)	n.d.	6.6 (2)		probably damaging	own data	
p.F215fs316X	c883delT	0(3)	0(3)	n.d.				Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
S297C	c890C>G	0(3)	3.8±0.7(3)	n.d.	121.0 (1)		classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306
R301G	c901C>G	19.3±4.1(7)	56.5±3.4(3)	2.9			classic	probably damaging	Lai (2001) Hum Genet 109:469
R301Q	c902G>A	8.5±1.8(9)	48.0±2.6(3)	5.6	2.2 (1)		classic/variant	probably damaging	Sakuraba (1990) Am J Hum Genet 47:784
R301P	c902G>C	0(4)	5.0±1.3(3)	n.d.	10.7 (1)		classic	probably damaging	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192
L310F	c928C>T	0(4)	4.1±1.1(3)	41.0			classic	probably damaging	Calado (2004) Hum Genet 115:347
L311V	c931C>G	1.9±0.4(3)	40.1±4.9(3)	n.d.	53.6 (1)		probably damaging	own data	
D313Y	c937G>T	83.9±21.1(4)	100.3±23.9(3)	1.2	0.5 (27)	0.5 (36)	variant	possibly damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
V316I	c946G>A	65.6±22.3(3)	68.3±21.8(3)	n.d.	0.7 (1)		variant	benign	own data
V316G	c947T>G	0(3)	0(3)	n.d.	103.0 (1)	13.0 (1)		probably damaging	own data
p.V316fsX332	c948InsT	0(3)	0(3)	n.d.	75.1 (1)	5.8 (2)		own data	
I319T	c956T>C	20.2±3.8(3)	58.3±12.6(3)	2.9	3.0 (2)		probably damaging	Sirrs (2010) Mol Genet Metab 99, 367	
N320I	c959A>T	2.0±0.5(3)	31.8±8.9(3)	17.7	2.9 (1)		classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
Q321H	c963G>C	3.3±1.9(3)	25.3±7.1(3)	7.7			probably damaging	own data	
G325S	c973G>A	25.6±9.6(3)	55.4±14.4(3)	2.2			probably damaging	own data	
Q327K	c979C>A	0(4)	0(5)	n.d.			classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
Q327E	c979C>G	21.5±2.8(3)	80.9±10.0(3)	3.8	1.7 (1)		classic/variant	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
G328A	c983G>C	6.2±1.0(3)	30.0±6.4(3)	4.8			classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
E341K	c1021G>A	0(3)	0(3)	n.d.	64.4 (2)		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

E341D	c1023A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
R342Q	c1025G>A	0(4)	0(3)	n.d.	2.6 (3)	classic	possibly damaging	Ploos van Amstel (1994) Hum Mol Genet 3:503
R342L	c1025G>T	0(3)	0(3)	n.d.	48.3 (2)		possibly damaging	own data
L344P	c1031T>C	0(3)	0(3)	n.d.	24.9 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
S345P	c1033T>C	0(3)	13.3±3.8(3)	n.d.	16.7 (1)	classic	benign	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
W349R	c1045T>A	1.6±1.4(4)	8.9±3.9(4)	5.6			probably damaging	own data
R356W	c1066C>T	16.9±2.3(9)	62.7±3.9(3)	3.7	2.3 (2)	classic	possibly damaging	Bernstein (1989) J Clin Invest 83:1390
R356Q	c1067G>A	89.1±5.0(3)	99.4±4.3(3)	1.1			benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
G360C	c1078G>T	11.9±0.5(3)	26.5±2.7(3)	2.2			probably damaging	Lin (2007) Hum Genet 122:212
G361R	c1081G>C	0(3)	3.7±1.1(3)	n.d.		classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
R363H	c1088G>A	31.9±2.9(8)	57.9±5.5(3)	1.8		classic/variant	possibly damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535
A368T	c1102G>A	103.7±33.6(3)	93.3± 5.0(3)	n.d.	0.5 (3)			own data
L372P	c1115T>C	0(3)	2,6±0,7(4)	n.d.			probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325
L372R	c1115T>G	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Dobrovoly (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
G373D	c1118G>A	0(4)	0(4)	n.d.			probably damaging	Germain (2001) Hum Mutat 17:353
C378R	c1132T>C	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Shin (2001) ASHG Annual Meeting Abstracts. 1799
I384N	c1151T>A	0(3)	0(3)	n.d.	25.1(1)	1.5 (1)	classic	probably damaging
T385A	c1153A>G	45.0±3.7(3)	48.9±7.5(3)	1.1	0.5 (1)		benign	own data
Q386P	c1157A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
P389L	c1166C>T	0(3)	0(3)	n.d.	72.9 (1)		n.a.	own data
V390M	c1168G>A	0(3)	0(4)	n.d.			benign	own data
G395A	c1184G>C	20.1±1.7(6)	23.1±2.0(6)	1.1			probably damaging	Bono (2011) BMC Res Notes 4, 323
F396Y ^o	c1187T>A	87.6±14.2(4)	93.8±15.7(4)	1.1			benign	Novo (1995) Nucleic Acids Research 23. 2636-40
E398A	c1193A>C	48.9±4.7(3)	62.5±7.8(3)	1.3			benign	own data
S405R	c1213A>C	91.0±10.2 (3)	92.7±11.1 (3)		0.5 (1)		probably damaging	own data
p.i407fsX 417	c1221delA	0(4)	0(3)	n.d.	8.2 (2)			own data
T410I	c1229C>T	2.3±0.8(4)	16.1±3.5(4)	n.d.			possibly damaging	own data
L415F	c1243C>T	83.2±5.9(3)	99.5±12.2(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data
L415P	c1244T>C	0(3)	0(3)	n.d.	4.7 (1)		probably damaging	Serebrinsky (2006) Hum Genet 119:361
Q416X	c1246C>T	0(3)	0(3)	n.d.	27.7 (3)	6.7 (1)		own data
Q416P	c1247A>C	0(3)	0(3)	n.d.			benign	own data
E418G	c1253A>G	74.6±15.5(3)	89.1±4.9(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data

Apéndice 7 (Pág. 99). (...) Las investigaciones sobre la chaperona farmacológica 1-deoxigalactonojirimicina (DGJ, AT1001, Migalastat), un compuesto con la capacidad de estabilizar la α -gal mutante, aumentando así la porción que pueden aprovechar las células (véase la sección 1.2.2.2), impulsaron a más laboratorios a utilizar la medición de la actividad enzimática in vitro para caracterizar las mutaciones (Hamanaka et al., 2008; Benjamin et al., 2009; Filoni et al., 2010), lo que dio lugar a una amplia base de conocimientos a partir de un elevado número de mutantes indexados (Pág, 7, Párr. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia al verse enfrentada al problema técnico objetivo de determinar la cantidad de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Fabry estaría motivada a incluir la identificación mutaciones concretas sensibles con migalastat del D3 en el sistema de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Así mismo, D1 divulga las características de las reivindicaciones dependientes de la siguiente manera:

- Reivindicación 8: (...) El dispositivo generalmente incluye una memoria y al menos un procesador acoplado a la memoria, donde el al menos un procesador está configurado para adquirir información de mutación de un paciente a tratar, donde la información de mutación incluye información asociada con al menos una de una enfermedad, un gen y una alteración del ADN genómico, mapear la información de mutación adquirida con una base de conocimiento de enfermedades (...) (Párr. 0012). Una cuestión clave es organizar datos a menudo no estructurados, como la asociación entre mutaciones y enfermedades o la información sobre terapias dirigidas específicas para el cáncer, en un formato estructurado para su análisis automatizado. La organización sistemática de la información relevante desempeña un papel fundamental en los enfoques basados en datos que aprovechan el conocimiento existente para recomendar opciones terapéuticas a médicos e investigadores (Párr. 0006). Según un aspecto de otra realización, se proporciona un dispositivo para la priorización de mutaciones en terapias personalizadas. El dispositivo incluye típicamente una memoria y al menos un procesador conectado a



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

ella. Dicho procesador está configurado para adquirir información sobre mutaciones del paciente a tratar, incluyendo información asociada con al menos una enfermedad, un gen o una alteración del ADN genómico; mapear la información adquirida con una base de conocimiento de enfermedades; generar información mapeada identificando al menos una enfermedad, un gen o una alteración del ADN genómico, mapeando dicha información con los puntos de datos de la base de conocimiento de enfermedades; generar una tabla de frecuencias según las categorías de una fuente de conocimiento y las clases de las categorías, basándose en la información mapeada; y priorizar dicha información en la tabla de frecuencias según un esquema de priorización (Párr. 0012).

- Reivindicación 9: (...) cuando se seleccionan ensayos clínicos como una de las categorías de las fuentes de conocimiento y se identifican asociaciones con un conjunto <D, G, M> (punto de datos). Al ensayo clínico se le asigna una clase específica para un <D, G, M> dado en función de su relevancia para ese <D, G, M>. Además, el mismo ensayo clínico también puede estar asociado a un conjunto <D, G, M> diferente y se clasifica en función de su relevancia para el conjunto <D, G, M> diferente. Además, un conjunto <D, G, M> puede estar asociado con múltiples puntos de datos de una categoría dada de la fuente de conocimiento. Además, un conjunto <D, G, M> puede estar asociado con múltiples ensayos clínicos. La Tabla 1 ilustra un ejemplo de los datos de asociaciones para ensayos clínicos que forman una base de conocimiento de enfermedades o parte de la base de conocimiento de enfermedades. Por lo tanto, la clasificación es relativa a <D, G, M> y lo mismo se aplica a otras clasificaciones de otras categorías de fuentes de conocimiento. ClinicalTrials.gov proporciona un número de registro único para cada ensayo clínico, denominado NCTID. Este número de 8 dígitos está precedido por las letras "NCT". Sin embargo, la Tabla 1 incluye números de registro únicos ficticios para facilitar la comprensión de los datos y la clasificación. Cada clase indica el grado de relevancia de un gen y una mutación determinados para un ensayo clínico sobre una enfermedad. Las clases se pueden clasificar como CT0, CT1, CT2 y CT3, donde CT0 representa la clase más relevante y CT3 la menos relevante (Párr. 0041). Tabla 1.

- Reivindicación 11: El dispositivo descrito aquí puede incluir un procesador, una memoria para almacenar y ejecutar datos de programa, un dispositivo de almacenamiento permanente, como una unidad de disco, un puerto de comunicaciones para gestionar las comunicaciones con dispositivos externos y dispositivos de interfaz de usuario, como una pantalla, teclas, etc. Cuando se utilizan módulos de software, estos pueden almacenarse como instrucciones de programa o códigos legibles por computadora, ejecutables en el procesador, en un medio legible por computadora, como memoria de solo lectura (ROM), memoria de acceso aleatorio (RAM), CD-ROM, cintas magnéticas, disquetes y dispositivos ópticos de almacenamiento de datos. El medio de grabación legible por computadora también puede distribuirse a través de sistemas informáticos acoplados en red, de modo que el código legible por computadora se almacene y ejecute de forma distribuida. Este medio puede ser leído por la computadora, almacenado en la memoria y ejecutado por el procesador (Párr. 0107).

- Reivindicación 12: La memoria (702) incluye varios módulos almacenados en forma de programa ejecutable que instruye al procesador (706) a ejecutar el método ilustrado en la figura 1. La memoria (702) puede incluir un módulo de adquisición de información de mutación (708), un módulo de mapeo (710), un módulo de identificación (712), un módulo de generación de tablas de frecuencia (714) y un módulo de priorización (716). La memoria (702) también puede incluir la base de conocimientos de enfermedades. Alternativamente, la base de conocimientos de enfermedades puede estar conectada al dispositivo (700) mediante cualquier tipo de comunicación (Párr. 0066).

De igual manera, D3 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

- Reivindicaciones 9, 12 y 13: Tabla 10: Resumen de las mutaciones analizadas in vitro para determinar la actividad enzimática (Pág. 36).

Table 10: Overview of mutations tested *in vitro* for enzyme activity.

Amino acid	cDNA	<i>in vitro</i> enzyme activity [% WT] in mean ± SEM (N)		Ratio DGJ/untreated	Lyso-Gb3 [mean (N)]		clinical phenotype	PolyPhen [†]	Reference
					male	female			
E7X	c19G>T	0(3)	0(3)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
A15E	c44C>A	0(3)	0(3)	n.d.	40.7 (2)			benign	Terryn (2012) Int J Cardiol epub
W24C	c72G>T	45.6±11.2(3)	89.8±21.0(3)	2.0				benign	own data
G35R	c103G>C	17.9±2.1(3)	72.3±4.7(3)	4.0	68.9 (3)	6.8 (4)	variant	probably damaging	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
L36S	c107T>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Erdos (2008) Mol Genet Metab 95:224
A37T	c109G>A	69.6±13.6(3)	132.9±27.8(3)	1.9	1.6 (1)			probably damaging	Sadick (2007) Heart Lung Circ 16, 200
M42V	c124A>G	0(3)	11.9±2.0(3)	n.d.	111.0 (1)		classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
G43S	c127G>A	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 1537
H46P	c137A>C	40.1±1.2(3)	98.8±2.1(3)	2.5				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R49G	c145C>G	0(3)	0(3)	n.d.	75.8 (1)	7.3 (3)	classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306
R49C	c145C>T	0(3)	5.1±0.5(3)	n.d.	89.9 (1)	21.5 (1)		probably damaging	Shin (2008) Pharmacogenet Genomics 18, 773
M51K	c152T>A	0(4)	8.7±4.4(4)	n.d.			classic	benign	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192
M51I	c153G>A	37.4±5.9(7)	62.0±16.2(3)	1.7			variant	benign	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
C52W	c156C>G	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
E59K	c175G>A	2.2± 0.5(8)	18.5±2.9(4)	14.2			classic	benign	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
C63Y	c188G>A	0(3)	0(3)	n.d.	77.3 (1)	5.4 (2)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
S65I	c194G>T	0(4)	11.2±1.2(4)	n.d.				probably damaging	own data
E66K	c196G>A	6.8±0.3(3)	18.3±2.3(3)	2.7	6.1 (2)		classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
L68F	c202C>T	0(3)	4.5±1.8(3)	n.d.	68.4 (1)		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
A73V	c218C>T	44.0±8.0(8)	64.7±8.3(3)	1.5			variant	probably damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
K82X	c244A>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
D83N	247G>A	62.9±12.8(4)	71.6±9.7(4)	1.1		0.5 (1)	variant	probably damaging	own data
Y86D	c256T>G	0(3)	0(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
L89H	c266T>A	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	own data
p.D93fsX93	c276InsTGA	0(3)	0(4)	n.d.					own data
D93Y	c277G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325
D93E	c279C>G	0(3)	0(3)	n.d.				possibly damaging	Burlina (2008) J Neurol 255, 738
W95L	c284G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
W95C	c285G>T	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	own data
R100T	c299G>C	0(4)	0(4)	n.d.				probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
S102L	c305C>T	71.6±4.4(4)	78.9±8.3(4)	1.1		0,5 (1)		benign	own data
E103X	c307G>T	0(3)	0(4)	n.d.					Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
R112C	c334C>T	0(5)	0(3)	n.d.	20.2 (1)	3,6 (5)	classic	probably damaging	Ishii (1992) Hum Genet 89:29
R112H	c335G>A	1.6±0.6(3)	19.4±2.3(3)	12.1	2.2 (2)	1.0 (1)	variant	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
R118S	c352C>A	76.2±9.5(3)	70.9±2.6(3)	n.d.				benign	*
R118G	c352C>G	37.6±4.1(3)	44.0±5.0(3)	1.2				benign	*
R118C	352C>T	20.0±1.3(3)	23.7±2.9(4)	1.2	0.6 (1)	0.5 (1)	variant	possibly damaging	Spada (2006) Am J Hum Genet 79:31
R118H	c353G>A	67.4±3.4(3)	66.9±3.1(3)	n.d.				benign	*
R118P	c353G>C	49.0±4.9(3)	47.7±2.0(3)	n.d.				benign	*
R118L	c353G>T	51.7±3.8(3)	51.4±4.0(3)	n.d.				benign	*
L120V	c358C>G	50.1±5.0(3)	62.0±2.6(3)	1.2				probably damaging	Chien (2009) Hum Genet 125:336 [2]
H125P	c374A>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	Auray-Blais (2008) Mol Genet Metab 93:331
S126R	c376A>C	19.7±1.2(6)	23.5±2.3(4)	1.2				possibly damaging	*
S126G	c376A>G	51.3±9.6(4)	67.4±11.9(4)	1.3	0.5 (4)	0.5 (8)	variant	benign	Branton (2002) Medicine (Baltimore) 81:122
S126C	c376A>T	2.1± 0.4(3)	2.7±0.2(3)	n.d.				possibly damaging	*
S126N	c377G>A	14.2±2.4(3)	17.0±2.3(3)	1.2				benign	*
S126T	c377G>C	48.9±11.4(3)	42.8±7.9(4)	n.d.				benign	*
S126I	c377G>T	40.5±8.1(4)	43.2±7.7(4)	1.1				possibly damaging	*
L129P	c386T>C	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (2)	7.9 (2)	classic/variant	probably damaging	Whybra (2001) J Inherit Metab Dis 24:715
L131P	c392T>C	0(3)	0(3)	n.d.	68.6 (4)	7.0 (2)	classic	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G132R	c394G>A	0(3)	0(3)	n.d.			classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
G132E	c395G>A	0(3)	0(3)	n.d.	119.0 (1)	12.3 (1)		probably damaging	Kwan (2007) Am Soc Hum Genet Meet Abs .:1537
A135V	c404C>T	0(3)	6.9±2.4(3)	n.d.	104.2 (2)		classic	benign	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

D136E	c408T>A	0(3)	31.3±3.2(3)	n.d.	42.3 (1)	6.6 (2)		probably damaging	own data
G138R	c412G>A	0(3)	0(3)	n.d.		3.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1997) Mol Med 3:174
N139S	c416A>G	147.8±28.3(3)	176.4±36.4(3)	1.2	88.6 (1)	3.0 (4)	variant	benign	Havndrup (2010) Eur J Heart Fail 12:535
T141I	c422C>T	0(3)	0(3)	n.d.				classic	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
C142R	c424T>C	0(3)	0(3)	n.d.				classic	Topaloglu (1999) Mol Med 5:806
A143T	c427G>A	31.3±5.6(7)	49.4±4.8(6)	1.6	0.5 (8)	0.5 (12)	classic/variant	benign	Eng (1997) Mol Med 3:174
A143P	c427G>C	0(3)	0(5)	n.d.				classic	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
G147R	c439G>A	0(3)	0(3)	n.d.		16.2 (1)		probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
A156D	c467C>A	0(3)	0(3)	n.d.					own data
A156V	c467C>T	4.3±1.0(9)	16.8±2.3(5)	3.9				classic	Okumiya (1995) Hum Genet 95:557
W162G	c484T>G	0(3)	5.2±1.2(3)	n.d.	42.5 (3)	6.8 (3)		probably damaging	own data
D165H	c493G>C	3.4±1.1(3)	11.9±1.1(3)	3.5		3.7 (1)		probably damaging	Rakoczi (2007) Orv Hetil 148:1087
D165Y	c493G>T	0(3)	0(3)	n.d.					own data
D165V	c494A>T	0(4)	0(4)	n.d.	9.1 (1)			classic	Davies (1994) Hum Mol Genet 3:667
D170N	c508G>A	0(3)	0(3)	n.d.	72.1 (1)	4.8 (1)		probably damaging	own data
C172G	c514T>G	0(3)	4.4±2.0(3)	n.d.	59.3 (1)	21.7 (1)	classic	probably damaging	Yasuda (2003) Hum Mutat 22:486
C172Y	c515G>A	0(3)	0(3)	n.d.	80.2 (1)	5.6 (1)	classic	probably damaging	Eng (1994) Hum Mol Genet 3:1795
p.C174fsX 175	c521InsT	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (2)			own data
D175N	c523G>A	70.0±2.1(3)	84.3±8.5(3)	1.2				benign	own data
D175E	c525C>G	89.8±2.2(3)	89.0±7.3(3)	n.d.		0.5 (1)		benign	own data
p.D175fsX 184	c525 526delCA	0(3)	0(3)	n.d.					own data
G183V	c548G>T	0(3)	6.7±2.1(4)	n.d.				probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150
M187T	c561G>C	0(3)	0(4)	n.d.		2.9 (1)	classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
L191P	c572T>C	0(3)	0(3)	n.d.		4.9 (1)	classic	probably damaging	Cooper (2000) Hum Mutat 107:535
W204C	c612G>C	0(3)	4.4±0.9(3)	n.d.		8.9 (1)		probably damaging	own data
K213M	c638A>T	83.4±29.6(5)	82.5±15.5(5)	n.d.	9.3 (1)			Possibly damaging	own data
N215S	c644A>G	39.5±1.5(6)	63.9±3.3(6)	1.6	4.2 (7)	1.1 (6)	variant	benign	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
D219T	c656T>C	53.3±2.2(3)	85.3±10.0(3)	1.6				benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397
R220Q	c659G>A	104.5±11.3(4)	144.0±11.9(4)	1.4				benign	own data

N224S	c671A>G	31.1±2.4(3)	82.2±2.2(3)	2.6		5.3 (3)	classic	probably damaging	Ashton-Prolla (2000) J Investig Med 48:227
H225D	c673C>G	32.2±8.1(3)	60.5±19.1(3)	1.9	2.8 (1)			possibly damaging	own data
H225R	c674A>G	0(7)	3.0±0.8(4)	n.d.				classic	Politei (2005) Rev Neurol 41:506
R227Q	c680G>A	0(3)	0(3)	n.d.	53.7 (5)	11.2 (3)	classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
D231N	c691G>A	0(3)	0(3)	n.d.		5.9 (1)	classic	probably damaging	Redonnet-Vernhet (1996) J Med Genet 33:682
I232T	c695T>C	11.5±2.8(3)	61.6±7.2(5)	5.1				possibly damaging	Tai (2012) Clin Chim Acta 413, 422
W236C	c708G>C	0(3)	0(3)	n.d.	95.8 (1)	7.8 (2)	classic	probably damaging	Davies (1996) Eur J Hum Genet 4:219
S238N	c713G>A	36.0±6.7(4)	94.3±24.5(4)	2.6	6.5 (1)		variant	probably damaging	Monseratt (2007) J Am Coll Cardiol 50:2399
I242N	c725T>A	3.1±1.4(4)	49.8±13.9(4)	16.1			classic	probably damaging	Takata (1997) Brain Dev 19:111
R252T	c755G>C	117.0±10.0(4)	134.3±22.5(4)	1.1		0.5 (4)		benign	own data
I253S	c758T>G	4.4±1.6(5)	53.4±7.1(5)	10.3				probably damaging	own data
G261V	c782G>T	0.2±1.4(5)	3.5±1.1(5)	n.d.	84.4 (2)			probably damaging	own data
W262C	c786G>C	0(3)	0(3)	n.d.	9.4 (1)	7.7 (4)	classic/variant	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
D264N	c790G>A	37.9±3.7(3)	84.5±6.4(3)	2.2				probably damaging	*
D264H	c790G>C	1.7±0.9(3)	10.2±2.9(3)	6.0				probably damaging	*
D264Y	c790G>T	0(3)	5.4±2.9(3)	n.d.	98.9 (1)	13.7 (3)	classic	probably damaging	Shabbeer (2005) Hum Mutat 25:299
D264A	c791A>C	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	*
D264G	c791A>G	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	*
D264V	c791A>T	0(3)	0(3)	n.d.	59.3 (1)		classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186
D264E	c792C>A	0(3)	0(3)	n.d.				probably damaging	*
M267T	c800T>C	27.5±4.4(4)	30.5±1.8(4)	1.2	2.7 (1)			probably damaging	own data
L268S	c803T>C	0(3)	10.8±0.7(3)	n.d.	18.0 (1)	3.0 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412
V269M	c805G>A	0(4)	17.3±1.4(4)	n.d.				classic	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297
V269A	c806T>C	9.0±1.4(9)	45.0±4.3(4)	5.0				classic	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051
p.V269fsX 281	c807delG	0(3)	0(3)	n.d.					own data
I270M	c810T>G	2.3±1.7(4)	33.7±16.8(4)	14.7					own data
N272S	c815A>G	0(3)	0(3)	n.d.				classic	Verovnik (2004) Eur J Hum Genet 12:678
F273L	c819T>A	0(6)	0(3)	n.d.				variant	Zhang. SH et al.. 2007
L275F	c823C>T	0(4)	0(3)	n.d.		3.9 (1)	classic/variant	probably damaging	Dobrovolny (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

L275H	c824T>A	0(5)	0(5)	n.d.			probably damaging	own data	
T282I	c845C>T	5.0±0.5(3)	47.7±0.7(3)	9.5	22.6 (2)		possibly damaging	own data	
Q283P	c848A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
A285D	c854C>A	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
W287X	c860G>A	0(3)	0(3)	n.d.				Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
M290L	c868A>T	18.5±8.2(3)	22.4±9.6(3)	1.2	0.8 (1)		probably damaging	Ferri (2012) Clin Genet 81, 224	
M290I	c870G>A	39.0±1.8(3)	70.5±7.2	1.8		classic	probably damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
A291T	c871G>A	13.2±3.4(3)	55.7±0.7(3)	3.7			probably damaging	Zhang (2007) J Nephrol 20:716	
L294X	c881T>G	0(4)	0(3)	n.d.				Blaydon (2001) Hum Mutat 18:459	
L294S	c881T>C	0(3)	12.4±1.7(3)	n.d.	6.6 (2)		probably damaging	own data	
p.F215fs3 16X	c883delT	0(3)	0(3)	n.d.				Dobrovolsky (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
S297C	c890C>G	0(3)	3.8±0.7(3)	n.d.	121.0 (1)	classic	probably damaging	Germain (2002) Mol Med 8:306	
R301G	c901C>G	19.3±4.1(7)	56.5±3.4(3)	2.9		classic	probably damaging	Lai (2001) Hum Genet 109:469	
R301Q	c902G>A	8.5±1.8(9)	48.0±2.6(3)	5.6	2.2 (1)	classic/variant	probably damaging	Sakuraba (1990) Am J Hum Genet 47:784	
R301P	c902G>C	0(4)	5.0±1.3(3)	n.d.	10.7 (1)	classic	probably damaging	Ashley (2001) J Hum Genet 46:192	
L310F	c928C>T	0(4)	4.1±1.1(3)	41.0		classic	probably damaging	Calado (2004) Hum Genet 115:347	
L311V	c931C>G	1.9±0.4(3)	40.1±4.9(3)	n.d.	53.6 (1)		probably damaging	own data	
D313Y	c937G>T	83.9±21.1(4)	100.3±23.9(3)	1.2	0.5 (27)	0.5 (36)	variant	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
V316I	c946G>A	65.6±22.3(3)	68.3±21.8(3)	n.d.	0.7 (1)	variant	benign	own data	
V316G	c947T>G	0(3)	0(3)	n.d.	103.0 (1)	13.0 (1)	probably damaging	own data	
p.V316fsX 332	c948InsT	0(3)	0(3)	n.d.	75.1 (1)	5.8 (2)		own data	
I319T	c956T>C	20.2±3.8(3)	58.3±12.6(3)	2.9	3.0 (2)		probably damaging	Sirrs (2010) Mol Genet Metab 99, 367	
N320I	c959A>T	2.0±0.5(3)	31.8±8.9(3)	17.7	2.9 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
Q321H	c963G>C	3.3±1.9(3)	25.3±7.1(3)	7.7			probably damaging	own data	
G325S	c973G>A	25.6±9.6(3)	55.4±14.4(3)	2.2			probably damaging	own data	
Q327K	c979C>A	0(4)	0(5)	n.d.		classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
Q327E	c979C>G	21.5±2.8(3)	80.9±10.0(3)	3.8	1.7 (1)	classic/variant	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
G328A	c983G>C	6.2±1.0(3)	30.0±6.4(3)	4.8		classic	probably damaging	Eng (1993) Am J Hum Genet 53:1186	
E341K	c1021G>A	0(3)	0(3)	n.d.	64.4 (2)	classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23	
E341D	c1023A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23	
R342Q	c1025G>A	0(4)	0(3)	n.d.	2.6 (3)	classic	possibly damaging	Ploos van Amstel (1994) Hum Mol Genet 3:503	
R342L	c1025G>T	0(3)	0(3)	n.d.	48.3 (2)	3.0 (2)	possibly damaging	own data	
L344P	c1031T>C	0(3)	0(3)	n.d.	24.9 (1)	classic	probably damaging	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
S345P	c1033T>C	0(3)	13.3±3.8(3)	n.d.	16.7 (1)	classic	benign	Schafer (2005) Hum Mutat 25:412	
W349R	c1045T>A	1.6±1.4(4)	8.9±3.9(4)	5.6			probably damaging	own data	
R356W	c1066C>T	16.9±2.3(9)	62.7±3.9(3)	3.7	2.3 (2)	classic	possibly damaging	Bernstein (1989) J Clin Invest 83:1390	
R356Q	c1067G>A	89.1±5.0(3)	99.4±4.3(3)	1.1			benign	Hwu (2009) Hum Mutat 30:1397	
G360C	c1078G>T	11.9±0.5(3)	26.5±2.7(3)	2.2			probably damaging	Lin (2007) Hum Genet 122:212	
G361R	c1081G>C	0(3)	3.7±1.1(3)	n.d.		classic	probably damaging	Davies (1993) Hum Mol Genet 2:1051	
R363H	c1088G>A	31.9±2.9(8)	57.9±5.5(3)	1.8		classic/variant	possibly damaging	Cooper (2000) Hum Genet 107:535	
A368T	c1102G>A	103.7±33.6(3)	93.3± 5.0(3)	n.d.	0.5 (3)			own data	
L372P	c1115T>C	0(3)	2,6±0,7(4)	n.d.			probably damaging	Ebrahim (2012) J Inherit Metab Dis 35, 325	
L372R	c1115T>G	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Dobrovolsky (2008) Am Soc Hum Genet Meet Abs . 150	
G373D	c1118G>A	0(4)	0(4)	n.d.			probably damaging	Germain (2001) Hum Mutat 17:353	
C378R	c1132T>C	0(3)	0(3)	n.d.			probably damaging	Shin (2001) ASHG Annual Meeting Abstracts. 1799	
I384N	c1151T>A	0(3)	0(3)	n.d.	25.1(1)	1.5 (1)	classic	probably damaging	Shabbeer (2002) Mol Genet Metab 76:23
T385A	c1153A>G	45.0±3.7(3)	48.9±7.5(3)	1.1	0.5 (1)		benign	own data	
Q386P	c1157A>C	0(3)	0(3)	n.d.		classic	possibly damaging	Shabbeer (2006) Hum Genomics 2:297	
P389L	C1166C>T	0(3)	0(3)	n.d.	72.9 (1)		n.a.	own data	
V390M	c1168G>A	0(3)	0(4)	n.d.			benign	own data	
G395A	c1184G>C	20.1±1.7(6)	23.1±2.0(6)	1.1			probably damaging	Bono (2011) BMC Res Notes 4, 323	
F396Y ^o	c1187T>A	87.6±14.2(4)	93.8±15.7(4)	1.1			benign	Novo (1995) Nucleic Acids Research 23. 2636-40	
E398A	c1193A>C	48.9±4.7(3)	62.5±7.8(3)	1.3			benign	own data	
S405R	c1213A>C	91.0±10.2 (3)	92.7±11.1 (3)		0.5 (1)		probably damaging	own data	
p.I407fsX 417	c1221delA	0(4)	0(3)	n.d.		8.2 (2)		own data	
T410I	c1229C>T	2.3±0.8(4)	16.1±3.5(4)	n.d.			possibly damaging	own data	
L415F	c1243C>T	83.2±5.9(3)	99.5±12.2(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data	
L415P	c1244T>C	0(3)	0(3)	n.d.	4.7 (1)		probably damaging	Serebrinsky (2006) Hum Genet 119:361	
Q416X	c1246C>T	0(3)	0(3)	n.d.	27.7 (3)	6.7 (1)		own data	
Q416P	c1247A>C	0(3)	0(3)	n.d.			benign	own data	
E418G	c1253A>G	74.6±15.5(3)	89.1±4.9(3)	1.2	0.5 (1)		benign	own data	

Apéndice 7 (Pág. 99). (...) Las investigaciones sobre la chaperona farmacológica 1-deoxigalactonojirimicina (DGJ, AT1001, Migalastat), un compuesto con la capacidad de estabilizar la α -gal mutante, aumentando así la porción que pueden aprovechar las células (véase la sección 1.2.2.2), impulsaron a más laboratorios a utilizar la medición de la actividad enzimática in vitro para caracterizar las mutaciones (Hamanaka et al., 2008; Benjamin et al., 2009; Filoni et al., 2010), lo que dio lugar a una amplia base de conocimientos a partir de un elevado número de mutantes indexados (Pág, 7, Párr. 2).



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Las reivindicaciones dependientes 8 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al sistema de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20170046478	7 a12	Nivel inventivo
D3	Jan Lukas	7 a12	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos relacionados con la no invención

El solicitante indica que *“El examinador afirma que “...el objeto de las reivindicaciones independientes 13, 33, 60 y sus dependientes no se consideran como una invención, toda vez que, se refieren a un producto informático (...) es importante precisar que, las reivindicaciones 13, 33 y 60 hacen referencia en su preámbulo a “Un producto informático”, el cual, de acuerdo con lo estipulado en la decisión 486 de 2000, no es admisible a estudio toda vez que, hace referencia a un programa de ordenador”. En respuesta a lo anterior, me permito señalar que las antiguas reivindicaciones 13, 33, 60 y sus dependientes han sido eliminadas de nuevo pliego reivindicatorio. Por tanto, se supera dicha objeción.”*

Respecto de lo anterior, es importante indicar que, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con lo establecido en el artículo 15 de la decisión 486, en consecuencia las objeciones de artículo 15 realizadas en el Oficio 20720 del 24 de noviembre de 2025 han sido superadas.

Argumentos relacionados con la claridad

El solicitante indica que *“El examinador considera que las reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 9, 13, 15, 18, 19, 24, 26, 31, 33 y 38 hacen referencia a la descripción, según las expresiones “relacionadas en la Tabla 1” y “relacionadas en la Tabla 2”, y sugiere eliminar la referencia a las tablas. En respuesta a lo anterior, como se indicó previamente, las antiguas reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 9, 12, 19, 23, 26 y 31 (nuevas reivindicaciones 1, 3, 6, 7, 9, 12, 13, 18, 20 y 25) han sido modificadas incluyendo las mutaciones referidas en la Tabla 1 y Tabla 2, de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Por tanto, se supera dicha objeción. Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.”*

Respecto de lo anterior, es importante indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio no hace referencia a la descripción ni a los dibujos, por lo tanto, dicha objeción se considera superada, sin embargo, el nuevo capítulo reivindicatorio aún carece de números de referencia, en consecuencia se mantiene la objeción de artículo 30 por la ausencia de los números de referencia.



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Argumentos relacionados con la unidad de invención

El solicitante indica que *“De acuerdo con lo anterior, queda claro entonces que los métodos y sistemas de la presente invención además de compartir un único concepto inventivo también resuelven el problema técnico planteado de proporcionar un método mejorado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry tal como se demuestra en el capítulo descriptivo de la presente solicitud. Por otro lado, me permito informar que se ha eliminado el grupo inventivo 3 referido por el examinador. Por lo cual, se solicita amablemente el retiro de dicha objeción.”*

Respecto de lo anterior, es importante indicar que, contrario a lo indicado por el solicitante, el nuevo capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de unidad de invención toda vez que persisten dos problemas u objetivos a resolver distintos. El primer grupo, reivindicaciones 1 a 12, pretenden determinar si una mutación concreta está presente en el medio de depósito para determinar la idoneidad de tratar un sujeto que tiene la mutación concreta con migalastat o una sal de migalastat. El segundo grupo reivindicaciones 13 a 26, no está orientado a solucionar el mismo problema, el problema a resolver en el segundo grupo es determinar una métrica e identificar un mínimo o un máximo de los grados en los que la actividad de α -Gal A es sensible a migalastat o a una sal de migalastat entre la pluralidad de mutaciones concretas y determinar una métrica que corresponde a la eficacia prevista para el tratamiento de un sujeto. Si bien el problema en común es buscar en una base de datos específica, el propósito de las búsquedas es distinto, en consecuencia, se mantiene la objeción de unidad de invención.

Argumentos relacionados con el nivel inventivo

El solicitante indica que *“De acuerdo con lo anterior, las enseñanzas de **D2** no proporcionan ninguna sugerencia para modificar los métodos y sistemas de **D1**, por lo cual, no entendemos **cuál es la motivación** que el experto en la materia tendría para combinar las enseñanzas de **D1** y **D2** y así llegar a **los métodos y sistemas que incluyen una base de datos que incluye un número sustancial de mutaciones o variantes para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry** de la presente invención tal como lo indica el examinador en el Oficio que se contesta, considerando que todas las mutaciones analizadas en **D1** y **D2** ya habían sido identificadas previamente en pacientes, por lo cual, corresponden a **métodos y sistemas completamente diferentes** al que se reclama en la presente solicitud.”*

Respecto de lo anterior, es importante indicar que, los argumentos relacionados con el documento D2 son procedentes, toda vez que, D2 no logra sugerir las características técnicas esenciales reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio. Sin embargo, se ha realizado una nueva búsqueda del estado de la técnica en la cual el nuevo documento D3 incluye, en la tabla 10 y en anexo 7 la información correspondiente a las mutaciones o variantes para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry, en consecuencia se trasladan nuevas objeciones de nivel inventivo ya que, el argumento no es procedente.

El solicitante indica que *“En consecuencia, a la luz de las enseñanzas de **D1** y **D2**, el experto en la materia no tenía ningún motivo para analizar las mutaciones de α -Gal A antes de que se hubieran identificado en un paciente con la enfermedad de Fabry. Sin embargo, sin analizar dichas mutaciones no identificadas previamente, el experto en la materia no habría llegado a la invención reivindicada en la presente solicitud, ya que ninguna de las mutaciones de las nuevas reivindicaciones **1, 7, 13 y 20** había sido identificada anteriormente.”*

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

De acuerdo con lo anterior, es importante indicar que, las características relacionadas con “*mutaciones de α -Gal A*” como tal, solo hacen parte del grupo 2, en consecuencia, el argumento del señor solicitante se basa sobre una característica que no hace parte del grupo estudiado y, por lo tanto, dicho argumento no es procedente.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 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, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0002638		1°	-	2°	X	3°	-	Revoca	-
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/045392		7 de agosto de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/08/2019				X		-			
Solicitante									
AMICUS THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		13 a 26	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 12					
Palabras clave utilizadas				Method, device, mutation, prioritization, personalized, therapy, genomic, DNA, VCF, migalastat, database, disease, gene, set, rank, information, percentage, threshold, classes, frequency.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 31/445, A61P 3/00				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2022/0010432	09/08/2022	-	-			T		
WO	Shin S H Et Al	01/09/2008	-	-			A		
	Galafold Anonymous	01/08/2018	-	-			A		
	Elfrida R. Benjamin Et Al	22/09/2016	-	-			A		
	WO2009/10289	20/08/2009	-	-			A		
	Emma H. Mccafferty Et Al	01/04/2019	-	-			A		
	Gere Sunder-Plassmann Et Al	04/05/2018	-	-			A		
	Susan Oommen Et Al	01/05/2019	-	-			A		
Orbit	WO2023288210	19/01/2023	-	-			T		
Origin	MX2008014679	14/04/2009	-	-			A		
Patbase	US20170046478	16/02/2017	1 a 12	Todo el documento			Y		
	US2019358302	28/11/2019	-	-			A		
Google Scholar	Lukas	28/12/2014	1 a 12	Todo el documento			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Shin S H Et Al: "Prediction of response of mutated alpha-galactosidase A to a pharmacological chaperone", Pharmacogenetics And Genomics, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, Us, vol. 18, no. 9. 1 September 2008 (2008-09-01)							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Galafold Anonymous: "Prescribing Information Galafold", 1 August 2018 (2018-08-01),							
O		Benjamin, E. R., Della Valle, M. C., Wu, X., Katz, E., Pruthi, F., Bond, S., ... & Lockhart, D. J. (2017). The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. Genetics in Medicine, 19(4), 430-438. Recuperado desde : https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5392595/pdf/gim2016122a.pdf							



Oficio N° 13214 de 25 de junio de 2026

Ref. Expediente N° NC2022/0002638

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	EMMA H. MCCAFFERTY ET AL: "Migalastat: A Review in Fabry Disease", DRUGS, vol. 79, no. 5, 1 April 2019 (2019-04-01)
	Gere Sunder-Plassmann Et Al: "Migalastat For The Treatment Of Fabry Disease", Expert Opinion On Orphan Drugs, vol. 6, no. 5, 4 May 2018 (2018-05-04)
	SUSAN OOMMEN ET AL: "Inter-Assay Variability Influences Migalastat Amenability Assessments Among Fabry Disease Variants", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, vol. 127, no. 1, 1 May 2019 (2019-05-01)
	Lukas, J. (2014). Characterisation of novel α -galactosidase A mutations in Fabry disease based on in vitro, in vivo and pharmacological data (Doctoral dissertation, Dissertation, Rostock, Universität Rostock. Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, 2014). Recuperado de: https://rosdok.uni-rostock.de/file/rosdok_disshab_0000001176/rosdok_derivate_0000014893/Dissertation_Lukas_2014.pdf
	-
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (09/06/2026)	

