



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA, COMÉRCIO E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102016004554-1 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 29/02/2016
Prioridade Unionista: -
Depositante: FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (BRMG) , UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG) , FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS (BRMG) , ONCOTAG - DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS E SERVIÇOS PARA SAÚDE HUMANA LTDA (BRMG) , UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA (BRMG)
Inventor: LETICIA DA CONCEIÇÃO BRAGA, LUCIANA MARIA SILVA, AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO, JOSIANE BARBOSA PIEDADE MOURA, LAURENCE RODRIGUES DO AMARAL, MATHEUS DE SOUZA GOMES
Título: “Método e kit para prognóstico de câncer de ovário baseado na expressão do gene tnfrsf10b e seu uso ”

PARECER

Em 16/07/2021, por meio da petição 870210064722, a Depositante apresentou argumentações e modificações no pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da Portaria/INPI/PR N° 412/20, notificado na RPI 2733 de 23/05/2023 segundo a exigência preliminar (6.22).

Quadro referente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, ao Conselho de Gestão do Patrimônio Genético – CGEN e Sequências Biológicas	Sim	Não
O pedido foi encaminhado à ANVISA (art. 229-C da LPI, incluído pela Lei 10.196/2001)		x
A exigência ref. ao acesso ao patrimônio genético nacional foi emitida (Resol. INPI PR n.º 69/2013)		x
O pedido refere-se a Sequências Biológicas	x	

Comentários/Justificativas

O presente pedido refere-se método para prognóstico de câncer de ovário pela expressão do gene TNFRSF10B utilizando a PCR quantitativa em tempo real (qRT-PCR).

Do acesso ao patrimônio genético nacional - A depositante apresentou voluntariamente através da petição 870160007107 de 29/02/2016 a seguinte Declaração: “Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.”.

Das sequências biológicas – A depositante apresentou, através da petição 870160007107 de 29/02/2016, a Listagem de sequências em formato eletrônico. O exame formal da listagem observou ausência dos campos 140 e 141, que não são consideradas irregulares neste momento. Cabe ressaltar que caso aja apresentação de uma nova Listagem de Sequência, tais campos devem ser devidamente preenchidos.

Em resposta a exigência 6.22, cuja notificação foi publicada na RPI 2733 de 23/05/2023 para fins de manifestação em relação as anterioridades encontradas, a depositante através da petição 870230073440 de 18/08/2023, apresentou nova proposta de quadro reivindicatório contendo 1 reivindicação e esclarecimentos.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1 a 14	870160015018	20/04/2016
Listagem de sequências em formato impresso	-	-	-
Listagem de sequências*	Código de Controle	870160007107	29/02/2016
Quadro Reivindicatório	1	870230073440	18/08/2023
Desenhos	1 a 3	870160007107	29/02/2016
Resumo	1	870160007107	29/02/2016

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle A06BDA6648D139A6 (Campo 1) e 84C9049073C03FFD (Campo 2).*

Em sua manifestação, a depositante alega que apresenta um novo quadro reivindicatório em que a nova reivindicação 1 teve seu escopo reduzido, pela incorporação, no preâmbulo, do conteúdo anteriormente descrito nas antigas reivindicações 2 e 3, e na parte caracterizante, o conteúdo anteriormente descrito na FIGURA 4 do Relatório Descritivo, conforme depositado. Alega que as antigas reivindicações 2 a 6 foram suprimidas do novo quadro reivindicatório, que compreende apenas uma reivindicação

Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da Lei n.º 9.279 de 14 de maio de 1996 – LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
A matéria enquadra-se no art. 10 da LPI (não se considera invenção)		x
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)		x
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	x	
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI	x	

Comentários/Justificativas

Quadro 3 – Considerações referentes aos Artigos 24 e 25 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não

O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI	x	
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI	x	

Comentários/Justificativas

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	Braga L da C, et al. "Epigenetic and expression analysis of TRAIL-R2 and BCL2: on the TRAIL to knowledge of apoptosis in ovarian tumors." Arch Gynecol Obstet. 2014 May;289(5):1061-9. doi: 10.1007/s00404-013-3060-0. Epub 2013 Nov 5. https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-013-3060-0	05/11/2013
D2	Kim K, et al. "Molecular determinants of response to TRAIL in killing of normal and cancer cells." Clin Cancer Res. 2000 Feb;6(2):335-46. https://aacrjournals.org/clincancerres/article/6/2/335/287994/Molecular-Determinants-of-Response-to-TRAIL-in	02/2000
D3	Li YL, et al "Identification of suitable reference genes for gene expression studies of human serous ovarian cancer by real-time polymerase chain reaction." Anal Biochem. 2009 Nov 1;394(1):110-6. doi: 10.1016/j.ab.2009.07.022. Epub 2009 Jul 19. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269709004965?via%3Dihub	19/07/2009

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1
	Não	nenhuma
Novidade	Sim	1
	Não	nenhuma
Atividade Inventiva	Sim	nenhuma
	Não	1

Comentários/Justificativas

Em sua manifestação, a depositante alega que os elementos técnicos referentes aos pontos de corte (threshold) necessários segregar cada categoria - cistoadenocarcinoma primário (CAC1) ou cistoadenocarcinoma secundário (CAC2) - não poderiam ser obtidos de maneira direta por um técnico no assunto devido à complexidade da obtenção desse valor. Os valores menores ou iguais a 0,9064 para pacientes com CAC1 e maiores que 0,9064 para pacientes com CAC2 foram obtidos através do método Decision Trees, importante método de classificação supervisionada da área de Aprendizado de máquina, principal subárea da Inteligência Artificial.

Em relação aos documentos citados no parecer 6.22, a depositante alega, aqui resumidamente que WO2009063111, US2009023149, WO2005114187, US2005233958 e US2005079518 não tratam de câncer de ovário ou não descrevem o prognóstico do câncer de ovário. Alega que os documentos não patentários citados não antecipam a presente tecnologia pois, através do estado da técnica citado, não fica óbvio para um técnico no assunto o processo para avaliação prognóstica do câncer de ovário, através da análise da expressão do gene TNFRSF10B. Alega Braga L da C, et al.(2013) ensina que alterações na expressão do gene em questão estão relacionadas com o câncer de ovário porém, para se chegar à tecnologia proposta no presente pedido, foram necessárias adaptações dependentes de experimentação, o que não permite inferir que um técnico no assunto chegaria de maneira óbvia ao processo otimizado conforme proposto.

Em análise feita, com base na matéria ora reivindicada, parecer técnico anterior e petição de esclarecimentos, constatou-se que:

Na nova proposta que quadro reivindicatório, a reivindicação 1, define o método para prognóstico de câncer de ovário, sendo que na parte caracterizante do método reivindicado foi definido que: “resultado do prognóstico considerar os seguintes valores:

- a. valores menores ou iguais a 0,9064 para pacientes com cistoadenocarcinoma primário (CAC1);
- b. valores maiores que 0,9064 para pacientes com cistoadenocarcinoma secundário (CAC2).”

A depositante alega que os elementos técnicos referentes aos pontos de corte (Threshold) necessários para segregar cada categoria cistoadenocarcinoma primário (CAC1) ou cistoadenocarcinoma secundário (CAC2) não poderiam ser obtidos de maneira direta por um técnico no assunto devido à complexidade da obtenção desse valor. Os valores menores ou iguais a 0,9064 para pacientes com CAC1 e maiores que 0,9064 para pacientes com CAC2 foram obtidos através do método Decision Trees, importante método de classificação supervisionada da área de Aprendizado de máquina, principal subárea da Inteligência Artificial.

Observa-se que pelas informações da depositante, os valores de CAC2 e CAC1 são obtidos através do método Decision Trees. Segundo o relatório descritivo do presente pedido, para a construção da árvore de decisão foi utilizado o método J48 que foi executado utilizando parâmetros de entrada padrão.

D1 relata a expressão de mRNA TRAIL-R2 ((TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2), também conhecido por DR5 ou TNFRSF10B, em todos os grupos de tumor ovariano. Relata que TRAIL-R2 (que será referenciado por TNFRSF10B) tem baixos níveis de expressão em cistadenoma seroso ovariano e tumores EOC primários quando comparados com EOC metastático (resumo). Relata a taxa mediana de expressão de TNFRSF10B no cistadenoma seroso ovariano foi de 2,11 (1,04–2,71), no EOC primário foi de 0,48 (0,21–0,09) e em EOC metastático foi de 76,33 (7,66–14.502,47). Tanto o tumor cistadenoma seroso ovariano quanto os grupos EOC primário tiveram menor expressão de TNFRSF10B do que as amostras EOC metastáticas (expressão $\geq 159,02$ vezes maior que o grupo EOC primário). Diferenças significativas foram observadas nos níveis de expressão de TNFRSF10B quando todos os grupos de tumores ovarianos foram comparados ($p = 0,0008$), bem como entre os tumores

cistadenoma seroso ovariano e EOC primário e tumores cistadenoma seroso ovariano e grupo EOC metastático ($p = 0,01$ e $p = 0,02$, respectivamente). Na pág 1063, D1 cita a utilização dos *primers* descritos por D2 (pág 1063) denominados DRA5R e DRA5F para a qRT-PCR que apresentam 100% de identidade com os *primers* das SEQs IDs NOs: 1 e 2 do presente pedido (vide alinhamento em anexo). Relata também a utilização do gene TBP para normalização utilizando os *primers* descritos por D3 (pág. 1063) que apresentam 100% de identidade com os *primers* das SEQs IDs NOs: 3 e 4 do presente pedido (vide alinhamento em anexo). Cabe esclarecer que D2 e D3 não foram combinados com D1, apenas foram citados para acessar as informações das sequências referenciadas em D1.

D1 não relata a etapa referente a análise dos dados considerando os valores menores ou iguais a 0,9064 para pacientes com cistoadenocarcinoma primário (CAC1) e valores maiores que 0,9064 para pacientes com cistoadenocarcinoma secundário (CAC2).

No entanto, D1 já observou a separação de CAC1 e CAC2 pela expressão diferencial de TNFRSF10B e postulou que a expressão de TNFRSF10B no EOC poderia desempenhar um papel importante na resistência à apoptose e/ou anoikis, o que representaria um indicador prognóstico desfavorável para este tipo de malignidade humana (pág 1062).

Dessa forma, a utilização de um método conhecido do estado da técnica que já é aplicado em diversos tipos de cânceres, utilizando parâmetros padrões para a análise de dados para definição de um threshold não pode ser considerado inventivo. D1 já conhecia a separação de CAC1 e CAC2 através da expressão diferencial de TNFRSF10B e o estabelecimento de um valor absoluto de expressão de TNFRSF10B para separar CAC1 e CAC2 pela análise de dados utilizando métodos já conhecidos da técnica e utilizando parâmetros de entrada padrão não pode ser considerado inventivo.

Dessa forma, permanece o fato de que a matéria da reivindicação 1 não pode ser considerada inventiva diante de D1 e, portanto, a dita matéria da reivindicação 1 não é passível de proteção de acordo com o art. 8º combinado com o art. 13 da LPI.

Conclusão

Deste modo, a matéria reivindicada no presente pedido não é passível de proteção de acordo com o art. 8º combinado com o art. 13 da LPI.

Em sua manifestação, no caso da adequação do quadro reivindicatório, recomenda-se a apresentação, juntamente à reformulação do quadro reivindicatório, as vias indicando as modificações realizadas.

Cumprе ressaltar que uma futura re-estruturação no pedido não deverá incidir nas disposições do art. 32 da LPI, de acordo com o entendimento do INPI disposto na Resolução 93/2013, publicada na RPI nº 2215 de 18/06/2013.

Cabe ressaltar ainda que se a depositante não se manifestar sobre o parecer ou se as razões que fundamentam sua manifestação forem consideradas improcedentes ou, ainda, se as emendas apresentadas juntamente com a manifestação forem consideradas insuficientes para colocar o pedido em condições de obter o privilégio pretendido o pedido será indeferido.

A depositante deve se manifestar quanto ao contido neste parecer em até 90 (noventa) dias, a partir da data de publicação na RPI, de acordo com o Art. 36 da LPI.

Publique-se a ciência de parecer (7.1).

Rio de Janeiro, 21 de novembro de 2023.

Sandra Toshico Tahara
Pesquisador/ Mat. Nº 1359981
DIRPA / CGPAT II/DIALP
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 002/11