



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102016007883-0 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 08/04/2016
Prioridade Unionista: -
Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG) , SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE (BRMG)
Inventor: RACHEL BASQUES CALIGIORNE, ALFREDO MIRANDA DE GÓES, FABIANA ROCHA SILVA, LUCIANA INÁCIA GOMES @FIG
Título: “sonda de dna, oligonucleotídeos, método para o diagnóstico da paracoccidioidomicose e usos ”

PARECER

Em 18/08/2021, por meio da petição 870210075867, a Depositante apresentou argumentações e modificações no pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da Portaria/INPI/PR N° 412/2020, notificado na RPI 2629 de 25/05/2021 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 a sonda da SEQ ID NO: 1 e aos oligonucleotídeos das SEQs IDs NOs: 2 e 3 e ao método para a detecção de *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii* em amostras biológicas, pela detecção da Pb27 utilizando os ditos oligonucleotídeos e a sonda através da q-PCR.

Do acesso ao patrimônio genético nacional - A depositante apresentou voluntariamente através da petição 870160007166 de 01/03/2016 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 870160013138 de 08/04/2016, 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 2629 de 25/05/2021 para fins de manifestação em relação as anterioridades encontradas, a depositante através da petição 870210075867 de 18/08/2021, apresentou nova proposta de quadro reivindicatório contendo 07 reivindicações e esclarecimentos.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1 a 10	870160013138	08/04/2016
Listagem de sequências em formato impresso	-	-	-
Listagem de sequências*	Código de Controle	870160013138	08/04/2016
Quadro Reivindicatório	1 a 2	870210075867	18/08/2021
Desenhos	1	870160013138	08/04/2016
Resumo	1	870160013138	08/04/2016

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle 40862311AD3E0C50 (Campo 1) e 4F92B657C5A719C6 (Campo 2).*

Em seus esclarecimentos, a depositante alega que apresenta um novo quadro reivindicatório, em que indicou a inter-relação entre as reivindicações independentes; corrigiu as relações de dependência; e fez ajustes formais na redação para maior clareza.

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

A reivindicação 3 de oligonucleotídeos, da maneira como foi formulada, não é considerada invenção de acordo com o art. 10 (IX) da LPI e item 6.3.3 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia, instituída pela Instrução Normativa /INPI /PR nº 118/2020 (publicada na RPI 2604 de 01/12/2020), doravante diretrizes de biotecnologia, e, portanto, não é passível de proteção.

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

1- A reivindicação 4 não atende ao disposto no Art. 25 da LPI e na Instrução Normativa nº 30/2013 – Art. 4º (III) e (IV), pois a matéria pleiteada não está definida de maneira clara e precisa e não está fundamentada no relatório descritivo do pedido pelas seguintes razões:

Entende-se pela expressão alternativa “ou” da reivindicação 4 que o primer utilizado no método reivindicado é uma das sequências 2 ou 3. Este tipo de definição acarreta em falta de clareza pois a amplificação de um material genético subentende-se a necessidade de dois primers, isto é, o primer direto e o reverso. Nesse caso, não fica claro como pode ocorrer tal amplificação com apenas um primer. A definição do primer da reivindicação 4 não é clara estando em desacordo com o art. 25 da LPI.

O relatório descritivo mostra apenas os primers das SEQs IDs NOs 2 e 3 em reação de PCR onde os ditos primers são utilizados juntamente. Dessa forma, se a intenção da depositante é de definir apenas um primer deixando o segundo primers sem definição, tal hipótese não encontra fundamentação no relatório descritivo.

Desta forma, a expressão “ou” da reivindicação 4 não é clara e precisa e não está devidamente fundamentada no relatório descritivo estando em desacordo com o art. 25 da LPI.

Adicionalmente, na reivindicação 4, o termos “definidos definidas” resultam na falta de clareza e precisão da matéria reivindicada, contrariando o disposto no art. 25 da LPI e art. 4º (III) da Instrução Normativa nº 30/2013.

2- A expressão “preferencialmente” presente na reivindicação 2 resulta na falta de clareza e precisão da matéria reivindicada, contrariando o disposto no art. 25 da LPI e art. 4º (III) da Instrução Normativa nº 30/2013.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
*D6	Blanco, SG et al. “Differential PbP27 expression in the yeast and mycelial forms of the <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> species complex.” Fungal Genet Biol. 2011 Dec;48(12):1087-95. doi: 10.1016/j.fgb.2011.09.001. Epub 2011 Sep 16. https://doi.org/10.1016/j.fgb.2011.09.001	16/09/2011
*D7	Ambrosio et al. “Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): propedêutica complementar, diagnóstico diferencial, controle de cura”, Rev Med Minas Gerais 2014; 24(1): 81-92. https://rmmg.org/artigo/detalhes/606	01/2014

*De acordo com o estabelecido na PORTARIA/INPI/DIRPA N°02, de 07 de Junho de 2022 – Itens 6.1.6.1 e 6.2.15.2 (cf. CPAT–ETP–PP–0007; Revisão 0.0), no caso da emissão de uma exigência preliminar (cf. Despacho 6.22) com base em ferramenta automática que usa algoritmo de levantamento do estado da técnica, a busca poderá ser complementada, de acordo com o Art. 6º §1º da PORTARIA/INPI/PR N°412. E, neste caso, documentos impeditivos deverão ser citados no

Quadro 4 e discutidos após o Quadro 5. Portanto, o documento D6 e D7 são resultantes de nova busca e considerados impeditivos ao presente pleito.

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 a 7
	Não	Nenhuma
Novidade	Sim	1 a 7
	Não	Nenhuma
Atividade Inventiva	Sim	nenhuma
	Não	1 a 7

Comentários/Justificativas

De acordo com a Portaria/INPI/DIRPA N° 02/2022, reivindicações que incidam nos arts. 10 e 18 (item 6.1.5, procedimento CPAT-ETP-PP-0005 (rev. 1.0)), não serão alvo de análise dos requisitos de patenteabilidade.

Apesar da reivindicação 3 pleitear proteção para matéria que enquadra-se nas proibições do art. 10 (IX) da LPI, os critérios de patenteabilidade estabelecidos no art. 8º da LPI foram analisados no presente parecer técnico no sentido de contribuir com a discussão.

Em sua manifestação, a depositante enumerou os documentos citados em exigência 6.22 conforme segue: D1:WO2010031888; D2: KR20120089781; D3: Nicole Kretschy, et al.; D4: Christopher A Desjardins, et al. e D5: Janaina Correia, et al.

Alega, aqui resumidamente, que nenhum dos documentos citados no relatório de busca se refere a métodos qPCR para a detecção de *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii* em amostras biológicas, utilizando a sonda para detecção da Pb27 utilizando o par de oligonucleotídeos iniciadores e a sonda das SEQs IDs NOs. 1 a 3.

Em análise feita, com base na matéria ora reivindicada, documentos citados e petição de esclarecimentos, constatou-se que:

D6 relata que uma série de estudos em *Paracoccidioides brasiliensis* s.l. têm focado na identificação de proteínas antigênicas específicas que podem ser usadas para o diagnóstico sorológico da *Paracoccidioidomycosis* (PCM), para acompanhamento de pacientes em resposta à terapia e para possível desenvolvimento de alternativas de imunização (pág. 1088). D6 relata que a proteína de 27 kDa (p27) é conhecida para uso para diagnóstico devido à alta sensibilidade e especificidade e também pela promoção da imunidade protetora em camundongos. Relata que a expressão de *PbP27* foi examinada nos níveis transcricional e traducional nas formas de micélio e levedura de diferentes isolados do complexo de espécies de *P. brasiliensis* a fim de detectar potenciais padrões de expressão diferencial e também foram caracterizados polimorfismos de nucleotídeos entre diferentes isolados (pág. 1088). Relata os

primers P27-RT F (5'-CCTCGTGATCCATGTTGACCA-3') e P27-RT R (5' - TGTGCCCAAATTGGCTGACT-3') utilizados na quantificação relativa da expressão do gene pbp27 pela técnica de RT-PCR em tempo real e que foram confirmados para anelar dentro de regiões conservadas do gene (pág. 1089). Relatam que verificaram por RT-PCR em tempo real que o gene PbP27 é expresso em todos os isolados avaliados nas formas de levedura e micélio (pág. 1090).

D7 relata que métodos de biologia molecular, como hibridização in situ, reação em cadeia de polimerase tradicional, nested-reação em cadeia de polimerase e reação em cadeia de polimerase em tempo real, têm sido propostos para o diagnóstico mais sensível e específico de PCM (pág 83). Relata vários alvos para a detecção do DNA de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii* como marcadores, como as regiões codificantes do RNA ribossômico (rDNA) e das glicoproteínas gp43 e pb27. Relata a técnica de PCR em tempo real ou PCR quantitativa (qPCR) como um método importante, uma vez que, a partir do desenho de uma sonda espécie-específica, é possível padronizar um teste de diagnóstico rápido e preciso para as doenças infecto parasitárias. Relata que a qPCR consiste na duplicação exponencial de parte específica do genoma de um organismo in vitro que usa o momento da primeira amplificação detectada. Relata que a detecção da qPCR é realizada por intermédio de fluorescência, o que requer, além dos reagentes necessários para qualquer reação de PCR, uma sonda fluorescente que se anela em regiões espécie-específicas dos genomas e o equipamento de qPCR é um termociclador com um conjunto de feixes de luz e um mecanismo que capta a fluorescência emitida durante a reação, convertendo-a em valor numérico, codificado pelo programa em gráficos. A qPCR permite quantificar o material gênico inicial, desde que quanto maior o número inicial de cópias de DNA, menor será o ciclo no qual ocorre a primeira amplificação. Relata que a qPCR usando sonda fluorescente derivada do gene que codifica a gp43 é capaz de detectar o mínimo de 10 cópias da sequência codificadora da gp43, sendo eficiente no diagnóstico da PCM. Relata que o uso como alvo do gene da GP43 permite especificidade e sensibilidade de 100% com capacidade em detectar 10 cópias do gene da GP43 em cultura com especificidade de 100% e sensibilidade de 61% em amostras biológicas.

Temos então que D6 já relatava a identificação de *P. brasiliensis* através da RT-PCR em tempo real utilizando iniciadores específicos que anelam dentro de regiões conservadas do gene pbp27 e que D7 já relatava o uso da qPCR para detecção de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii* usando o gene GP43. Seria óbvio para um técnico no assunto substituir o gene alvo GP43 pelo gene pbp27 na técnica qPCR para detectar *P. brasiliensis* e do *P. lutzii* descrita por D7 tendo em vista que os dois antígenos já eram conhecidos como alvos para a detecção do DNA de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii*. Nesse sentido, conhecendo a sequência de DNA de pbp27, seria óbvio para um técnico no assunto utilizar os iniciadores descritos por D6 ou desenvolver iniciadores para a técnica de qPCR conforme ensinado por D6, isto é, que anelam dentro de regiões conservadas do gene pbp27. Portanto, a sonda das reivindicações 1 e 3 e os oligonucleotídeos da reivindicação 3 seriam alternativas ao estado da técnica mas que não são considerados inventivos diante D6 combinado com D7.

O uso da sonda da reivindicação 6 não é considerado inventivo pois a utilização da pbp27 já era conhecida como alvo para a detecção de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii*, seria óbvio para um técnico no assunto, conhecendo a sequência de ácidos nucleicos da pbp27, usar sondas baseadas no dito gene para a identificação de *Paracoccidioides brasiliensis* e/ou *P. lutzii*, e/ou no diagnóstico da paracoccidioidomicose. Do mesmo modo, o uso do oligonucleotídeos da reivindicação 7 não é considerado inventivo visto que D7 já relatava o uso da qPCR para detecção de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii* usando o gene GP43 e que seria óbvio para um técnico no assunto usar os oligos baseados no gene pbp27 conforme ensinado por D6 na qPCR descrita por D7, uma vez que ambos antígenos são conhecidos como alvos para a detecção do DNA de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii*.

As matérias das reivindicações 4 e 5 de método para o diagnóstico da paracoccidioidomicose através da qPCR pela detecção da Pb27 não são considerados inventivos pois seria óbvio para um técnico no assunto substituir o gene alvo GP43 pelo gene pbp27 na técnica qPCR para detectar *P. brasiliensis* e do *P. lutzii* descrita por D7 tendo em vista que os dois antígenos já eram conhecidos como alvos para a detecção do DNA de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii*.

Dessa forma, as matérias das reivindicações 1 a 7, não são considerados inventivos e, portanto, não são passíveis 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. 10 (IX), o art. 25 e o art. 8º combinado 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.

Cumpramos 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, 19 de maio de 2023.

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