



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102013017358-4 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 05/07/2013
Prioridade Unionista: -
Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG) ,
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS
GERAIS - FAPEMIG (BRMG)
Inventor: DANIELLA CASTANHEIRA BARTHOLOMEU, TIAGO ANTÔNIO DE
OLIVEIRA MENDES, JOÃO LUIS REIS CUNHA, RICARDO TOSHIO
FUJIWARA, DAIHANA RODRIGUES DOS SANTOS RIBEIRO @FIG
Título: "Proteína tc4 recombinante de trypanosoma cruzi, processo para sua
produção, kit diagnóstico para doença de chagas e uso "

PARECER

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

* A Notificação de devolução do pedido por não se enquadrar no Art. 229-C da LPI encontra-se publicada na RPI 2566 de 10/03/2020.

** A Declaração Positiva de Acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro encontra-se na petição 870180145442 de 29/10/2018. O Número de Autorização de Acesso é AA84495 e a Data de Autorização de Acesso: 24/10/2018.

*** A Listagem de Sequências encontra-se na petição 014130001384 de 05/07/2013.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	01-20	014130001384	05/07/2013
Listagem de sequências em formato impresso	-	-	-
Listagem de sequências*	Código de Controle	014130001384	05/07/2013

Quadro Reivindicatório	01-03	870210014855	12/02/2021
Desenhos	01	014130001384	05/07/2013
Resumo	01	014130001384	05/07/2013

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle 73159BF169382FD6 (Campo 1) e B9D903A0D0CD50D1 (Campo 2).*

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

A matéria do exemplo 1 do presente pedido não apresenta suficiência descritiva uma vez que não há informação de quais bancos de dados foram utilizados para obter os haplótipos “Esmo-like” e “Non-Esmo” da cepa CL Brener de *T. cruzi* e os bancos de dados dos proteomas preditos para *Leishmania*. Ou seja, a parte referente à análise de bioinformática não parece ter suficiência descritiva, não sendo claro como se chegou à sequência de Tc4.

Ainda relacionado ao relatório descritivo, o mesmo refere-se aos plasmídeos utilizados pelo nome comercial. As Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I, só permite o mesmo em casos de exceção (itens 2.25 e 2.26 da Resolução Nº 124/2013). Portanto, os plasmídeos deveriam estar associados às suas referências.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	Meira WSF <i>et al.</i> Journal of Clinical Microbiology 40(10): 3735-3740.	2002
D2	De Marchi CR <i>et al.</i> Clinical and Vaccine Immunology 18(11):1850-1855.	2011
D3	Houghton RL <i>et al.</i> The Journal of Infectious Diseases	2000

	181:325-330.	
D4	Franco da Silveira J <i>et al.</i> TRENDS in Parasitology 17(6):286-291.	2001
D5	Gomes YM <i>et al.</i> Mem Inst. Oswaldo Cruz 96(4):497-501.	2001
D6	Hernández P <i>et al.</i> Clinical and Vaccine Immunology 17(10):1598-1604.	2010
D7	Caballero ZC <i>et al.</i> Clinical and Vaccine Immunology 14(8):1045-1049.	2007
D8	Praast G <i>et al.</i> Diagnostic Microbiology and infectious disease 69:74-81.	2011
D9	Cai, Ming-Sheng <i>et al.</i> His6-tagged UL35 protein of duck plague virus: expression, purification, and production of polyclonal antibody. Intervirology 52:141-151.	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	01-10
	Não	-
Novidade	Sim	01-10
	Não	-
Atividade Inventiva	Sim	-
	Não	01-10

Comentários/Justificativas

O presente pedido refere-se ao uso da proteína recombinante Tc4 no diagnóstico de Doença de Chagas por *Trypanosoma cruzi*. O pedido também refere-se ao processo de obtenção da proteína recombinante de *Trypanosoma cruzi* e kit de diagnóstico.

Em 12/02/2021, por meio da petição 870210014855, o Depositante apresentou modificações no pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da Resolução Nº 241/2019, notificado na RPI 2602 de 17/11/2020 segundo a exigência preliminar (6.21). Não foram apresentadas argumentações quanto ao estado da técnica citado no relatório de busca.

Após análise do pedido, tem-se que:

D1 revela que um teste ELISA baseado em CRP recombinante (um antígeno específico de tripomastigota) poderia substituir CoML 9 (complement-mediated lysis) e outros testes para detectar infecção por *T. cruzi* e diagnosticar Doença de Chagas (pg 3736, 1º col, 3º e 4º parágrafos). Os resultados mostraram que a sensibilidade e especificidade do método rCRP ELISA usando amostras de pacientes com doença de Chagas de fase crônica era de 100% (pg 3737, 2º col, 2º parág e fig 1). O resultado, portanto, era de que o antígeno recombinante era

positivo para todas as amostras, sem qualquer reações falso-positivo ou falso-negativo ou reação cruzada com soro de *Leishmania* (pg 3738, 1º col, 1º parág).

D2 revela um estudo de sensibilidade e especificidade de uma glicoproteína do tipo mucina (TSSA) no teste de ELISA altamente sensível (CL-ELISA) para detectar anticorpos séricos específicos e diagnóstico de Doença de Chagas (pg 1851, 1º col, 3º parág). Um painel de 237 amostras foi analisado por CL-ELISA. A sensibilidade com TSSA VI foi de 86,9 a 97,4 (tabela 1). TSSA mostrou reatividade cruzada mínima com amostras de sangue de indivíduos infectados com *Leishmania* (pg 1854, 1º col, 2º parág).

D3 revela que uma proteína recombinante/tetrapeptídeo testada para ELISA foi altamente sensível e poderia ser utilizada para diagnóstico de *T. cruzi*. O antígeno era TcF (2/D/E/Lo1.2) com uma hexahistidina como tag na região amino-terminal que foi expresso em *Escherichia coli* (pg 326, 1º col, 3º parág). A tabela 1 apresenta um resumo dos dados para amostras positivas para o parasito. Os dados indicam que os testes com peptídeo/recombinante e soro xeno-diagnóstico positivo ou cultura confirmada mostravam especificidade de mais de 99% (pg 326, 2º col, 3º parág). Pacientes com doença de Chagas tratada e não tratada foram testados e os teste eram similares em sensibilidade (100%) (tabela 1).

D4 é um artigo de revisão que cita diferentes testes de diagnóstico e mostra na tabela 3 que a mistura dos antígenos CRA+FRA, quando usados em ELISA, apresentam 98,3% de sensibilidade e 100% de especificidade (pg 288, 2º col). Os antígenos TcD+TcE+PEP-2+TcLo1.2 também davam sensibilidade de 100% (pg 289).

D5 revelou que o kit EIE-recombinant-Chagas-Biomanguinhos mostrou alta sensibilidade (100%) e alta especificidade (100%) quando testados para indivíduos de área endêmica. O teste não dava reação cruzada com soro de pacientes com Leishmaniose (resumo).

D6 testa antígenos oligoméricos em imunotestes. Os antígenos mostraram alta-reatividade com soros de pacientes, especialmente quando apresentados como uma fusão de vários oligômeros diferentes. TcBCDE foram considerados altamente específico para *T. cruzi* (pg 1598, 2º col, 2º parág; pg 1601, 1º col, 2º e 3º parág). O ELISA TcBCDE foi considerado tendo ao menos 99% de especificidade (pg 1601, col 2, 4º parág).

D7 revela a comparação de dados de diferentes testes para diagnosticar Doença de Chagas (resumo).

D8 neste documento os autores descrevem dados de performance do teste ARCHITECT Chagas da Abbott comparando com o teste ELISA cruzi da bioMérieux. O teste ARCHITECT demonstrou especificidade superior (99,99% versus 99,93%) e sensibilidade (99,85% contra 98,38%) (resumo). O teste ARCHITECT Chagas é um qualitativo totalmente automatizado imuno-teste de micropartícula quimioluminescente em 2 etapas para determinar a presença de anticorpos para *T. cruzi* (Material e Métodos, item 2.1).

Como pode-se observar, existiam vários testes ELISA reportados no estado da técnica, alguns deles ditos apresentarem 100% de sensibilidade e 100% de especificidade, ou outros

que são ditos apresentarem altos níveis de sensibilidade e especificidade. Portanto, não consideramos apresentar atividade inventiva o uso de uma proteína recombinante alternativa por ser no diagnóstico de doença de Chagas. Portanto, a matéria da reivindicação 1 não apresenta atividade inventiva.

D9 (documento anexado ao presente parecer, que não foi obtido por uma nova busca) revela um método que inclui as etapas de amplificação de um gene, inserção de amplicon em vetor de clonagem, transformação de bactéria, PCR de colônia para identificação de clones positivos, inserção do gene clonado em plasmídeo de expressão, transformação das bactérias, confirmação dos clones por PCR e purificação da proteína recombinante (ver pg 142, item “Preparation of DPV DNA” à pg 143, item “Purification of the Recombinant Protein”).

Apesar de D9 não revelar um método de obtenção de uma proteína de *Trypanosoma cruzi*, os ensinamentos contidos nesse documento levaria a um técnico no assunto à desenvolver o processo pleiteado nas reivindicações 1-4, ainda que existam pequenas diferenças no método, como o uso de eletroporação, um técnico no assunto desenvolveria o método pleiteado. Portanto, a matéria das reivindicações 1-4 não apresenta atividade inventiva.

A matéria pleiteada nas reivindicações 5-10 também é desprovida de atividade inventiva uma vez que o desenvolvimento de um kit para diagnóstico é uma metodologia rotineira.

Conclusão

A matéria não apresenta suficiência descritiva.

A matéria não apresenta atividade inventiva.

O 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, 7 de julho de 2022.

Júlia Rolão Araripe
Pesquisador/ Mat. Nº 1525876
DIRPA / CGPAT II/DIMOL
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº
002/11