



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

**RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO**

**N.º do Pedido:** BR102016017853-3      **N.º de Depósito PCT:**  
**Data de Depósito:** 01/08/2016  
**Prioridade Unionista:** -  
**Depositante:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG) ;  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (BRSP)  
**Inventor:** FERNANDO NOGUEIRA DE SOUZA, DALILA LAPINHA SILVA  
OLIVEIRA ROSA, MÔNICA MARIA OLIVEIRA PINHO CERQUEIRA,  
MARCOS BRYAN HEINEMANN, FLÁVIO GUIMARÃES DA  
FONSECA, ANDREY PEREIRA LAGE, ELAINE MARIA SELES  
DORNELES, CHRISTIANE YUMI OZAKI, LUIZA DE CAMPOS REIS,  
ALICE MARIA MELVILLE PAIVA DELLA LIBERA, HIRO GOTO,  
MAGNUS AKE GIDLUND, EDUARDO MILTON RAMOS SANCHEZ  
@FIG  
**Título:** “Composição imunogênica, vacinas contra infecção por  
staphylococcus aureus e uso ”

**PARECER**

Em 23/28/2021, por meio da petição 870210077526, o Depositante apresentou argumentações e modificações no quadro reivindicatório do pedido em resposta ao parecer emitido no âmbito da [[Resolução Nº 240/2019](#)|[Portaria/INPI/PR Nº 412/2020](#)], notificado na RPI 2630 de 01/06/2021 segundo a exigência preliminar (6.22).

<b>Quadro referente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, ao Conselho de Gestão do Patrimônio Genético – CGEN e Sequências Biológicas</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
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**

**1) ANVISA:**

O presente pedido descreve “COMPOSIÇÕES IMUNOGÊNICAS PARA PREVENÇÃO E/OU TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR S. AUREUS”, ou seja, matéria com aplicação no setor farmacêutico e por essa razão a matéria foi encaminhada à ANVISA (despacho 7.4) para o provimento das condições estabelecidas no Art. 229-C da Lei Nº 10.196/01 que alterou a Lei Nº 9.279/96 (LPI) (cf. RPI 2549 de 12/11/2019).



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

<b>Artigos da LPI</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI		<b>x</b>
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI		<b>x</b>

**Comentários/Justificativas**

O pedido faz referência a sequências biológicas (SEQ ID NO: 1, 2 e 3), contudo o relatório descritivo é silente em revelar as referidas sequências, logo, o pedido não atende ao que determina o Art. 24 da LPI.

A reivindicação principal pleiteia uma composição imunogênica contra *S. aureus* por compreender as proteínas IsdH, SdrD e/ou SdrE definidas pelas SEQ ID NO: 1, 2 e 3, respectivamente, **e/ou seus epítomos correspondentes** associados ao fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). Essa reivindicação não atende ao que determina o Art. 25 da LPI pelas seguintes razões:

- o termo epítomos correspondentes gera indefinição da matéria escopo de proteção visto que não define quais são os resíduos de aminoácidos específicos dentro da sequência completa da proteína que seria suficiente para induzir a resposta imunológica. Adicionalmente, considerando que o pedido não revela (Art. 24 da LPI) a sequência das proteínas e tão pouco define dentro da proteína, quais resíduos são os epítomos responsáveis por gerar a resposta imune protetora, um técnico no assunto demandaria de experimentação excessiva para determinar os referidos epítomos.
- Da forma como redigida, a reivindicação 1 pleiteia proteção para uma composição que compreende as proteínas IsdH, SdrD e/ou SdrE e o GM-CSF. Contudo, o relatório descritivo (Art. 24 da LPI) não revela uma composição que compreenda as referidas proteínas e o GM-CSF, logo, a matéria escopo de proteção não está devidamente fundamentada no relatório descritivo. Como pode ser observado, o que o pedido revela é um protocolo de vacinação onde uma vacina de DNA para GM-CSF é administrada no dia 0 (zero) e uma outra vacina que compreende os antígenos de *S. aureus* é administrada nos dias 14, 28 e 42. **Salienta-se que protocolos de vacinação não são considerados invenção pelo que determina o Art. 10 VIII da LPI.**

[052] **Tabela 1.** Protocolo de vacinação dos grupos experimentais utilizado no presente estudo. GM-CSF: Fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos; SdrD: proteína de repetição serina- aspartato D; SdrE: proteína de repetição serina-aspartato E; IsdH: proteína de superfície reguladora de ferro H.

<b>Grupo</b>	<b>Formulação Vacinal</b>	<b>Data de vacinação</b>
<b>G1</b>	SdrD + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G2</b>	SdrE + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G3</b>	IsdH + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G4</b>	SdrD + SdrE + IsdH + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G5</b>	Vacina de DNA para GM-CSF	Dia 0
	SdrD + SdrE + IsdH + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G6</b>	Vacina de DNA para GM-CSF	Dia 0
	SdrD + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G7</b>	Vacina de DNA para GM-CSF	Dia 0
	SdrE + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G8</b>	Vacina de DNA para GM-CSF	Dia 0
	IsdH + saponina	Dias 14, 28, 42
<b>G9</b>	Saponina (Grupo controle)	Dias 14, 28, 42

A reivindicação 3 pleiteia uma vacina de DNA, contudo a mesma não define de forma específica a sequência de nucleotídeos, logo, esta reivindicação não atende ao Art. 25 da LPI.

Conforme item 6 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patentes na Área de Biotecnologia, publicada na RPI 2604 de 01/12/2020, moléculas de nucleotídeo devem ser caracterizadas pela sua respectiva sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: X, logo, a reivindicação 16 não atende ao Art. 25 da LPI.

<b>Quadro 4 – Documentos citados no parecer</b>		
<b>Código</b>	<b>Documento</b>	<b>Data de publicação</b>
D15	M. Freund, H-D Kleine. The role of GM-CSF in infection. Infection (20): S84-S92	1992

#### **Comentários/Justificativas**

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1-4
	Não	
Novidade	Sim	1-4
	Não	
Atividade Inventiva	Sim	
	Não	1-4

#### Comentários/Justificativas

Em resposta ao parecer de exigência preliminar (6.22), publicado na RPI 2630 de 01/06/21, a requerente apresentou os seguintes argumentos:

*O documento de patente CN-103037885B reivindica o uso de vários antígenos de Staphylococcus aureus associados a toda ou parte da albumina A variante (“all or part of of albumin A variant”), que não foi considerada em BR102016017853-3. Entre os antígenos citados associados à albumina A o documento inclui na lista as proteínas de S. aureus SrdD e SrdE. No entanto, BR102016017853-3 demonstrou que apenas as proteínas de S. aureus, ou seja, SrdD, SrdE e IsdH (esta última não foi citada no documento CN-103037885B), empregadas isoladamente ou em conjunto não determinam uma resposta imune protetora, **sendo necessário o emprego da vacina contendo o fator estimulante de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) para a modulação da resposta imune, enfatizando as diferenças entre os documentos.** Assim, BR102016017853-3 supera um obstáculo para a obtenção de uma resposta imune robusta e protetora, ou seja, associada à resposta de linfócitos T  $\gamma\delta$  associada à proteção contra infecções subsequentes, que não foi demonstrada pelo documento CN-103037885B.*

*O documento WO-2012136653 reivindica o uso de polipeptídeos compreendendo sequências de aminoácidos de proteínas de S. aureus, mas as referidas sequências não coincidem com as reivindicadas em BR102016017853-3 (SrdD, SrdE e IsdH). Ademais, **WO-2012136653 não cita o emprego de vacina contendo GM-CSF, que é fundamental para induzir uma resposta imune e protetora.***

*O documento CA-2412504C se refere a um método para a identificação de polipeptídeos antigênicos expressos por micróbios patogênicos; vacinas compreendendo os referidos polipeptídeos; métodos recombinantes para fabricar os referidos polipeptídeos; e anticorpos terapêuticos dirigidos aos referidos polipeptídeos. No entanto, além de não se referirem especificamente às proteínas de S. aureus SrdD, SrdE e IsdH, **enfatizamos ainda não tratam do uso de proteínas de S. aureus associadas ao GM-CSF, que é crucial para sustentar uma resposta imune protetora e eficaz protegendo contra infecções subsequentes quando***

**utilizadas em conjunto especificamente com as três proteínas de *S. aureus* citadas (ou seja, SrdD, SrdE e IsdH) em BR102016017853-3.**

US-2012093850A1 se refere ao emprego de polipeptídeos de *S. aureus* para a imunização citando a proteína IsdH, portanto não se refere às proteínas SrdD e SrdE, nem sequer ao seu uso associado ao GM-CSF. **Neste contexto, BR102016017853-3 demonstrou que as proteínas de *S. aureus* sem a molécula co-estimulatória GM-CSF não garantem uma resposta imune protetora associada à resposta imune celular, especificamente aos linfócitos T  $\gamma\delta$ .**

US-2009220538 descreve o método de preparação e uso da formulação de vacina polipeptídica para prevenção e controle de infecções mediadas por estafilococos em humanos, bovinos e outros mamíferos, usando tecnologia de DNA recombinante. Portanto, a referida invenção não reivindica o uso das proteínas de *S. aureus* SrdD, SrdE e IsdH, nem sequer o seu emprego associado ao GM-CSF.

AR-087811 refere-se a uma vacina contra infecções por *S. aureus* contendo especificamente “super staphylococcal antigen 3 (SSL3)”, tanto para aplicação em humanos e em animais (veterinária), que não foi contemplado em BR102016017853-3. Além disso, o referido documento não reivindica o uso das proteínas de *S. aureus* SrdD, SrdE e IsdH, nem sequer o seu emprego associado ao GM-CSF.

CN-104902924A compreende composição imunogênica contendo polipeptídeo do domínio SdrE CnaBE3A. Portanto, não reivindica o uso das proteínas de *S. aureus* SrdD e IsdH, nem sequer o seu emprego associado ao GM-CSF.

CA-2637598A1 diz respeito a métodos e composições que compreendem o uso de EsxA e / ou EsxB, SdrD, SdrE, IsdA, IsdB, SdrC, Spa, IsdC, ClfA, ClfB, e SasF para tratar ou prevenir infecções por *Staphylococcus*. Neste quesito, salientamos que o referido documento não reivindica o uso da proteína de *S. aureus* IsdH, **nem sequer o seu emprego associado ao GM-CSF, que é fundamental para conferir imunidade protetora.**

CA-2739581A1 diz respeito a métodos e composições que compreendem o uso de antígenos ou fragmentos imunogênicos das proteínas C1fA, C1fB, Eap, EsaB, EsxA, EsxB, EsaC, IsdA, IsdB, IsdC, SasF, SasB, SdrC, SdrD, SdrE, SasH, Ebh, Coa, vWa, Hla e SpA para estimular a resposta imune, tratar ou prevenir infecções por *Staphylococcus*. O referido documento não reivindica o uso da **proteína de *S. aureus* IsdH, nem sequer o seu emprego associado ao GM-CSF, que é fundamental para conferir imunidade protetora.**

US-9265820B2 diz respeito a formulação vacinal contendo polipeptídeos de *S. aureus* envolvidos na formação de biofilme. Portanto, o referido documento não reivindica o uso das proteínas SrdD, SrdE e IsdH, nem sequer da molécula co-estimulatória GM-CSF.

A publicação Yang et al., “Immunisation with immunodominant linear B cell epitopes vaccine of manganese transport protein C confers protection against *Staphylococcus aureus* infection” *PloS One* (20160219) 11(2) e0149638 relata o uso da proteína C de transporte de manganês ou lipoproteína de superfície de ligação de manganês para imunização contra infecções por *S.aureus*, não sendo de relevância como anterioridade para BR102016017853-3.

Ster et al. “Evaluation of some *Staphylococcus aureus* iron-regulated proteins as vaccine targets” *Veterinary Immunology and Immunopathology* (20100815) 136(3-4) 311-318 relatam que a proteína IsdH parece ser uma boa candidata para o desenvolvimento de vacinas contra *S.aureus*. **Porém, os autores não citam o emprego de vacina contendo GM-CSF que é fundamental para induzir uma resposta imune e protetora, visto que BR102016017853-3 demonstrou que o uso das proteínas de *S. aureus* SrdD, SrdE e IsdH, empregadas isoladamente ou em conjunto, não determina uma resposta imune protetora e robusta.**

Stranger-Jones et al. “Vaccine assembly from surface proteins of *Staphylococcus aureus*” *Proceedings National Academic of Sciences of the United States of America* (20061107) 103(45) 16942-16947 relatam o uso das proteínas de *S. aureus* IsdA, IsdB, SdrD e SdrE com a geração de anticorpos específicos e sua correlação com a imunidade protetora. Neste contexto, atualmente há crescente evidência de que a geração de anticorpos específicos contra proteínas de *S. aureus* não é capaz de conferir proteção contra infecções subsequentes por *S. aureus*. **BR102016017853-3 apontou, portanto, que as proteínas SrdD, SrdE e IsdH (não relatada neste último estudo), empregadas isoladamente ou em conjunto, determinam uma resposta imune protetora e robusta, sendo imprescindível o emprego da molécula co-estimulatória GM-CSF, gerando uma resposta imune celular, especialmente relacionada a subpopulações de linfócitos T  $\gamma\delta$  de memória que é responsável pela proteção contra infecções subsequentes por *S. aureus*.**

Torre et al. “Four-component *Staphylococcus aureus* vaccine 4C-staph enhances Fcy receptor expression in neutrophils and monocytes and mitigates *S. aureus* infection in neutropenic mice” *Infection and Immunity* (20150801) 83(8) 3157-63 relatam o uso de uma formulação vacinal contendo cinco antígenos de *S. aureus*: um derivado geneticamente desintoxicado da alfa-toxina hemolisina secretada (Hla), dois antígenos expostos à superfície, FhuD2 e Csa1A, e EsxAB, uma

*fusão de proteínas de duas proteínas secretadas, EsxA e EsxB. Portanto, não se relaciona à matéria reivindicada em BR102016017853-3.*

*Desta forma, enfatizamos que apesar de alguns documentos citarem o emprego de uma ou mais das três proteínas de S. aureus reivindicadas em BR102016017853-3 (jamais as três em conjunto), nenhum dos documentos citados no relatório de busca reivindica o uso da molécula co-estimulatória GM-CSF, requerida em BR102016017853-3, que é crucial para sustentar uma resposta imune protetora e eficaz protegendo contra infecções subsequentes por S. aureus, relacionada à resposta imune celular, especialmente associada aos linfócitos T  $\gamma\delta$ .*

Em sua argumentação a requerente deixa claro que a vacina que compreende os antígenos de S aureus (IsdH, SdrD e/ou SdrE) não é capaz de produzir uma resposta imune efetiva. A imunidade protetora só é alcançada quando a vacina de DNA para GM-CSF é administrada previamente.

Nesse sentido, tem-se que o pedido de fato demonstra é a eficácia de um protocolo de vacinação que não é considerado invenção pelo que determina o Art. 10 VIII da LPI.

O pedido não demonstra que uma composição, propriamente dita, que compreenda tanto os antígenos de S aureus (IsdH, SdrD e/ou SdrE) quanto o GM-CSF administrados em conjunto seria capaz de gerar os resultados desejados, ou se estes resultados dependem de uma ativação prévia com a molécula de GM-CSF.

Adicionalmente, o documento D15 já revela que o uso de GM-CSF é capaz de induzir proteção significativa a infecções por S. aureus (ver página S88 – GM-CSF in Experimental Infection), logo, a atividade inventiva da associação de antígenos de S. aureus com GM-CSF é questionável frente ao ensinamento deste documento.



## **Conclusão**

Pelo acima exposto, o pedido não apresenta condições de patenteabilidade por não atender ao que determina os artigos 8º c/c 13; 24 e 25 da LPI.

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, 27 de fevereiro de 2025.

---

Paula Candida Fonseca  
Pesquisador/ Mat. Nº 1546982  
DIRPA / CGPAT II/DIMOL  
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 002/11