



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102016005915-1 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 17/03/2016
Prioridade Unionista: -
Depositante: FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (BRMG) ; UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG) ; UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA (BRMG) ; FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS (BRMG) ; ONCOTAG - DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS E SERVIÇOS PARA SAÚDE HUMANA LTDA (BRMG)
Inventor: LETICIA DA CONCEIÇÃO BRAGA; AGNALDO LOPES DA SILVA FILHO; ANA PAULA ALVARES DA SILVA RAMOS; LAURENCE RODRIGUES DO AMARAL; MATHEUS DE SOUZA GOMES; LUCIANA MARIA SILVA
Título: “Método e kit para prognóstico de câncer de ovário baseado na expressão do gene tnfrsf10c 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° 412/2020, notificado na RPI 2625 de 27/04/2021 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 método para prognóstico de câncer de ovário pela expressão do gene TNFRSF10C utilizando a PCR quantitativa em tempo real (qRT-PCR).

Do acesso ao patrimônio genético nacional - A depositante apresentou voluntariamente através da petição 870160009565 de 17/03/2016 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 870160009565 de 17/03/2016, 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.

Da transferência de titular: Através da petição 870200033868 de 13/03/202, protocolo da petição 870200065470, de 27/05/2020, a depositante solicitou a seguinte transferência parcial: De: FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS para: ONCOTAG DESENVOLVIMENTO DE PRODUÇÃO E SERVIÇOS PARA SAÚDE HUMANA LTDA, o que foi deferido (vide despachos publicados na RPI 2598 de 20/10/2020).

Em resposta a exigência 6.22, cuja notificação foi publicada na RPI 2625 de 27/04/2021 para fins de manifestação em relação as anterioridades encontradas, a depositante através da petição 870210064722 de 16/07/2021, apresentou novas vias do relatório descritivo e resumo, nova proposta de quadro reivindicatório contendo 1 reivindicação e esclarecimentos.

Em face à recusa do quadro reivindicatório apresentado na petição 870210064722 de 16/07/2021, por incidência no disposto no art. 32 da LPI, o quadro reivindicatório citado no “Quadro 1” refere-se ao quadro da petição 870160009565 de 17/03/2016, cf. definido na Resolução PR nº 93/2013 (cf. PORTARIA /INPI / DIRPA Nº 02, 07/06/2022, CPAT–ETP–PP–0007 – item 6.2.25.1).

Cabe esclarecer também que o relatório descritivo apresentado na petição 870210064722 de 16/07/2021 não foi aceito por incidência no disposto no art. 32 da LPI, e o relatório descritivo citado no “Quadro 1” refere-se ao apresentado na petição 870160035527 de 12/07/2016.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1 a 14	870160035527	12/07/2016
Listagem de sequências em formato impresso	-	-	-
Listagem de sequências*	Código de Controle	870160009565	17/03/2016
Quadro Reivindicatório	1 a 2	870160009565	17/03/2016
Desenhos	1 a 3	870160009565	17/03/2016
Resumo	1	870210064722	16/07/2021

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle D4852F1FEB032A1D (Campo 1) e BD517A3ECFE4386A (Campo 2).*

Em sua manifestação a depositante alega ter atendido as exigências apresentadas e encaminha a resposta ao parecer.

Cabe observar aqui que a depositante não apresentou nenhum esclarecimento em relação aos documentos apresentados junto a petição 870210064722 de 16/07/2021.

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)	-	-
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)	-	-
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	-	-
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI		x

Comentários/Justificativas

Do art. 32 da LPI

Em sua manifestação apresentada na petição 870210064722 de 16/07/2021, a depositante apresentou voluntariamente nova proposta de quadro reivindicatório contendo 1 reivindicação.

Além de dita nova reivindicação 1 não estar formulada conforme art. 4º da Instrução Normativa nº 30/2013, ainda acrescenta características não reivindicadas anteriormente. Sem ser exaustivo, cita-se por exemplo, o cancelamento das etapas “a” a “e” da reivindicação 1 e das reivindicações 2 e 3 que definiam os *primers* utilizados para amplificação, os métodos supervisionados de Aprendizado de máquina (AM) e Inteligência artificial (IA), a introdução de construção de árvores de decisão, a seleção de biomarcadores, do método J48, do método C4.5 não são características definidos no quadro reivindicatório válido cf. definido na Resolução PR nº 93/2013.

A título de esclarecimentos, segue abaixo algumas definições da Resolução PR nº 93/2013.

[...]

“5. Quadro Reivindicatório válido: Refere-se ao Quadro Reivindicatório apresentado pelo Requerente até a data do requerimento do exame do pedido de patente (ou o Quadro Reivindicatório apresentado junto a este requerimento, se houver).”

[...]

“2.2. Das alterações não permitidas no QR

(i) Após a solicitação do exame do pedido de patente não serão aceitas modificações que resultem em ampliação da matéria REIVINDICADA.

(ii) Alterações no QR, voluntárias ou decorrentes de exames técnicos (despachos 6.1 ou 7.1) que venham a ampliar a matéria reivindicada, infringirão o disposto no artigo 32 da LPI e, por conseguinte, não serão aceitas. Nestas situações, o QR contendo tais alterações SERÁ RECUSADO EM SUA TOTALIDADE, mesmo que a alteração incida em apenas algumas das reivindicações (ou ainda que incida em apenas em UMA reivindicação), devendo o exame técnico ser efetuado tendo como base o QR anterior. Caberá ao examinador formular um parecer com despacho 7.1 (ciência de parecer), comunicando claramente a não aceitação do QR apresentado, por incidência no artigo 32 da LPI, e que o QR a ser considerado para análise de mérito do pedido de patente será o QR válido anterior.”

Dessa forma, o novo quadro reivindicatório proposto por meio da petição nº 870210064722 de 16/07/2021 apresenta a nova reivindicação 1 que representa claramente alterações que não são uma delimitação da matéria reivindicada, mas sim um redirecionamento do escopo de proteção do quadro reivindicatório originalmente apresentado. Tais modificações não trazidas dentro do limite temporal permitido pelo disposto no art. 32 da LPI, configuram, por conseguinte, uma clara infração da LPI vigente.

Portanto, conclui-se que o quadro reivindicatório proposto não pode ser aceito frente a Resolução INPI nº 93/2013 de 10/06/2013, que é clara quando determina que à luz do artigo 32 não serão admitidas, após a data do pedido de exame, modificações no quadro reivindicatório que alterem o objeto constante no quadro reivindicatório válido.

Em relação a nova apresentação do relatório descritivo através da petição 870210064722 de 16/07/2021, observou-se que a depositante substituiu todo o texto originalmente apresentado e incluiu textos relativos às referências citadas no parecer 6.22. Conforme redação do art. 32 da LPI, a alteração de um pedido de patente somente será admitida quando for requerida até a data de solicitação do exame do pedido de patente, e desde que a alteração pretendida esteja limitada à matéria inicialmente revelada e motivada para satisfazer a necessidade de um melhor esclarecimento ou definição deste. Dessa forma, o relatório não pode ser aceito por incidência no art. 32 da LPI.

Em face à recusa do relatório descritivo e do quadro reivindicatório apresentado na manifestação em análise (por incidência no disposto no art. 32 da LPI) o presente exame será realizado em relação ao relatório descritivo apresentado na petição 870160035527 de 12/07/2016 e do quadro reivindicatório contendo 06 reivindicações apresentadas na petição 870160009565 de 17/03/2016.

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- O relatório descritivo do presente pedido não descreve suficientemente a invenção de forma a possibilitar sua realização por um técnico no assunto, contrariando o disposto no Art. 24 da LPI.

No item de “análise dos dados” do relatório descritivo foi citado o método J48 para a árvore de decisão construída para o gene TNFRSF10C porém não foi observado quais registros e como esses foram utilizados para a construção da dita árvore de decisão. O presente pedido descreve o método para prognóstico de câncer de ovário que utiliza o perfil de expressão do gene TNFRSF10C obtido através de ensaios da PCR quantitativa em tempo real (qRT-PCR). Através da qRT-PCR foi relatada a observação de diferenças significativas no nível de expressão de

TNFRSF10C no grupo de tumores ovarianos. Pacientes do grupo com CA e CAC2 foram associados com um alto nível de expressão de TNFRSF10C quando comparado com o grupo de pacientes CAC1. No entanto, não ficou claro como os resultados da qRT-PCR foram utilizados para alcançar o valor 15,33813. Não consta no relatório descritivo a descrição do método utilizado para se alcançar o valor de expressão gênica de TNFRSF10C de 15,33813 que segrega CAC1 e CAC2. O relatório descritivo aponta a utilização de registros de grupos de pacientes, porém tais registros não foram devidamente descritos.

O item 2.13 das Diretrizes de exame de pedidos de patente - bloco I (Resolução PR Nº 124 /2013 de 04/12/2013 – publicada na RPI nº 2241 de 17/12/2013), doravante “Diretrizes bloco I”, estabelece que *"A suficiência descritiva deve ser avaliada com base no relatório descritivo, que deverá apresentar a invenção de maneira suficientemente clara e precisa, a ponto de ser reproduzida por um técnico no assunto. O relatório descritivo deverá conter condições suficientes que garantam a concretização da invenção reivindicada."*

Pelo exposto, o presente pedido não foi descrito de forma suficiente no relatório descritivo, não atendendo ao disposto no art. 24 da LPI.

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

A reivindicação 4 do método para prognóstico de Câncer de Ovário define para a etapa “e” que os dados são analisados considerando valores menores ou iguais a 5.72446 para pacientes com cistoadenocarcinoma primário (CAC1) e maiores que 5.72446 para pacientes com cistoadenocarcinoma secundário (CAC2). No, entanto, não foi definido à que se referem tais valores acarretando em falta de clareza e precisão da matéria reivindicada em desacordo com o art. 25 da LPI e itens 2.33 e 2.34 das Diretrizes bloco I.

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

4- O termo “TNFRSF10C” parece não ser o único nome para o dito gene, sendo observado referido por TRAIL-R3, DcR1 e LIT. Tal fato acarreta em falta de clareza e precisão da matéria reivindicada contrariando o art. 25 da LPI. De acordo com o item 6.1 das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia (instituída pela Instrução Normativa INP/PR nº 118/2020 (publicada na RPI 2604 de 01/12/2020), para garantir a clareza e precisão da matéria pleiteada, um DNA deve ser definido por sua sequência de nucleotídeos sendo referenciado no quadro reivindicatório através da SEQ ID NO: correspondente.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer

Código	Documento	Data de publicação
D1	Braga L da C et al, “TRAIL-R3-related apoptosis: Epigenetic and expression analyses in women with ovarian neoplasia” Gynecologic Oncology (20120430) 126(2) 268-273; ISSN: 00908258 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.038	30/04/2012
*D2	Kim K,et al. “Molecular determinants of response to TRAIL in killing of normal and cancer cells.” Clin Cancer Res. 2000	02/2000

	Feb;6(2):335-46. https://aacrjournals.org/clincancerres/article/6/2/335/287994/Molecular-Determinants-of-Response-to-TRAIL-in	
*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

* - 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. 6° §1° 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 D2 e D3 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 6
	Não	nenhuma
Novidade	Sim	4 e 5
	Não	1 a 3 e 6
Atividade Inventiva	Sim	nenhuma
	Não	1 a 6

Comentários/Justificativas

Ressalta-se que, em face à recusa do quadro reivindicatório apresentado na manifestação em análise (por incidência no disposto no art. 32 da LPI) o presente exame será realizado em relação ao quadro reivindicatório contendo 06 reivindicações apresentadas na petição 870160009565 de 17/03/2016.

D1 descreve a expressão genética e variação epigenética de TRAIL-R3 (aqui denominada por TNFRSF10C) em tecido ovariano normal (NO), tumores cistadenoma, EOC primário e EOC metastático e relata que essas análises foram realizadas para avaliar o significado prognóstico de TRAIL-R3 para a sobrevivência do paciente (pág. 269). Relata a utilização da qRT-PCR e o método de quantificação comparativa corrigida pela eficiência usado para calcular as quantidades relativas de TRAIL-R3 (pág 269). Relata a mediana de expressão de TRAIL-R3 no grupo EOC foi 21,87 (2,97—39,88), enquanto que no grupo EOC primário a taxa de expressão foi 0,93 (0,47—8,1), no grupo de pacientes com EOC metastático foi detectada superexpressão de TRAIL-R3 (≤ 38 vezes que o nível basal de expressão definida pelo grupo controle) com mediana de 4525,36 (99,9—38,400 (pág. 271). Relatam que a menor expressão de mRNA de TRAIL-R3 encontrada nas amostras de tecido primário de EOC poderia potencialmente ser

usada como um biomarcador para determinar o índice terapêutico para terapia mediada por TRAIL em EOC (pág. 272).

D1 cita a utilização dos primers TRID-F E TRID-R descritos por D2 para a qRT-PCR (pág. 269) 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. 269) 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.

Dessa forma, as matérias das reivindicações 1 a 3 referentes ao método para prognóstico de câncer de ovário utilizando a gene TNFRSF10C e os primers das SEQs 1 e 2 e a matéria da reivindicação 6 de uso da expressão do gene TNFRSF10C não são consideradas novas diante de D1. Portanto, as matérias das reivindicações 1 a 3 e 6 não são passíveis de proteção de acordo com o art. 8º combinado com o art. 11 da LPI.

D1 não relata a etapa “e” referente a análise dos dados considerando os valores menores ou iguais a 5.72446 para pacientes com cistoadenocarcinoma primário (CAC1) e maiores que 5.72446 para pacientes com cistoadenocarcinoma secundário (CAC2).

No entanto, tendo em vista que, conforme discutido no quadro 3 do presente parecer técnico, não ficou claro o significado do valor 5.72446 e que D1 já relatava que a menor expressão de mRNA de TRAIL-R3 encontrada nas amostras de tecido primário de EOC poderia potencialmente ser usada como um biomarcador para determinar o índice terapêutico para terapia mediada por TRAIL em EOC (pág. 272), a separação de CAC1 e CAC2 através da expressão diferencial de TRAIL-R3 parece ter sido sugerida por D1.

Dessa forma, a matéria da reivindicação 4 não pode ser considerada inventiva diante de D1 e, portanto, a dita matéria da reivindicação 4 não é passível de proteção de acordo com o art. 8º combinado com o art. 13 da LPI.

D1 não relata o kit para prognóstico de câncer de ovário, no entanto, tendo em vista que o estado da técnica já conhecia os primers das SEQs IDs NOs: 1 a 4, e que os primers 1 e 2 o potencial uso como um biomarcador do gene TNFRSF10C para determinar o índice terapêutico para terapia mediada por TRAIL em EOC, seria óbvio para um técnico no assunto propor o kit para prognóstico do câncer de ovário contendo tais primers e outros reagentes rotineiramente utilizados para a reação da qRTPCR..

Dessa forma, a matéria da reivindicação 5 não pode ser considerada inventiva diante de D1 e, portanto, a dita matéria da reivindicação 5 não é passível de proteção de acordo com o art. 8º combinado com o art. 13 da LPI.

Conclusão

Considerando que o quadro modificado proposto na petição 870210064722 de 16/07/2021 não foi aceito por incidência no disposto no art. 32 da LPI, o presente exame técnico considerou o quadro reivindicatório apresentado por meio da petição 870160009565 de 17/03/2016 sendo concluído que a matéria do presente pedido não é passível de proteção tendo em vista o art. 24, o art. 25, o art. 8º combinado com o art. 11, o art. 8º combinado com o art. 13 da LPI, e acrescentando-se o art. 32 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, 10 de maio de 2023.

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