



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102015010519-3 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 08/05/2015
Prioridade Unionista: -
Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BR/MG); FUNDAÇÃO BUTANTAN (BR/SP)
Inventor: EDUARDO ANTONIO FERRAZ COELHO; CARLOS ALBERTO PEREIRA TAVARES; MARIANA COSTA DUARTE; DANIEL CARVALHO PIMENTA; DANIEL MENEZES SOUZA
Título: “Kit para diagnóstico sorológico das leishmanioses, baseado em imunoproteômica e uso”.

PARECER

Inicialmente, destaca-se que uma exigência preliminar foi emitida para o BR102015010519-3 (cf. despacho **6.22**, publicado na RPI 2748 de 05/09/2023). Neste parecer foram citados 3 (três) documentos de relevância “Y”, são eles: BRPI10066462 A1 (D1), COSTA, M. M. *et al.* 2011 (D2) e COELHO, V. T. S. *et al.* 2012 (D3). Ainda neste parecer, foram apontadas irregularidades nos campos <110>, <140> e <141> da LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS e, além disso, alguns comentários sobre os artigos 24 e 25 da LPI foram elaborados na seção “Observações”.

Por meio da petição nº. 870230107045, de 04/12/2023, a requerente anexou o novo quadro com 8 (oito) reivindicações e, ainda, a nova versão eletrônica da LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS (padrão OMPI ST.26). Quanto às alterações efetuadas, o termo “*isolado ou em associação*” foi retirado das antigas reivindicações 1, 5 e 8. Em relação aos documentos citados, a presente invenção consiste na identificação de proteínas da espécie de parasito *Leishmania (Viannia) braziliensis* utilizando soros de humanos infectados com leishmaniose tegumentar nas formas clínicas cutânea e mucosa. Já os documentos D1-D3, apesar de usarem a metodologia de proteômica, avaliaram a espécie de *Leishmania (Leishmania) infantum* causadora da forma visceral da doença. Os antígenos ali identificados foram empregados no diagnóstico canino e no desenvolvimento de vacinas, o que diverge da matéria pleiteada pois trata-se de um parasito de gênero diferente.

No que diz respeito à falta de fundamentação técnica (art. 25 da LPI) e de suficiência descritiva (art. 24 da LPI), a requerente alegou que das 19 proteínas identificadas no estudo diversas foram clonadas e avaliadas não só em relação ao diagnóstico sorológico para a leishmaniose tegumentar utilizando soros de pacientes com as formas clínicas mucosa e cutânea, mas também para diagnóstico sorológico de cão e também como antígenos para composição vacinal. Em seguida, a requerente listou as proteínas e as suas respectivas publicações que validam sua sensibilidade e especificidade no teste de diagnóstico (Enolase LbrM_14_1330^{1,2,3,4},

1 <https://doi.org/10.1128/CVI.00465-15>

2 <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.03.024>

3 <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.09.006>

4 <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.03.008>

Tryparedoxin Peroxidase LbrM_15_1100^{1,5}, Eukaryotic initiation factor 5a LbrM_25_0580^{1,6,7,8}, Beta-tubulin LbrM_33_0920^{1,3}, Hypothetical protein LbrM_30_3350^{1,6,9}, [Paraflagellar rod protein 1D (LbrM.31.0160), cytochrome oxidase subunit IV, putative (LbrM.12.0670), (hypothetical protein) MORN repeat-containing protein 1 (LbrM.30.3350), translation elongation factor 1-beta e putative (LbrM.35.1570)]¹⁰ e [Peroxiredoxin LbrM.23.0050, heat-shock protein hsp70, putative LbrM.28.2990, heat shock protein 83-1 LbrM.33.0330]¹¹. Além disso, a partir das proteínas identificadas no estudo desse proteoma foram construídas proteínas quiméricas utilizando sequências de epítomos de linfócitos B que foram preditos por programas de bioinformática.

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 nº. 69/2013)	X	-
O pedido refere-se a Sequências Biológicas	X	-

Comentários/Justificativas:

ANVISA: [¶]Tendo em vista que o art. 57 inciso XXVI da Lei Nº 14.195, de 26/08/2021, revogou o art. 229-C da Lei Nº 9.279/96 (LPI) – modificada pela Lei Nº 10.196/01 –, o pedido não será mais encaminhado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a análise de prévia anuência relativa aos produtos e processos farmacêuticos. Sendo assim, dar-se-á prosseguimento ao exame técnico.

Patrimônio genético: Quanto à exigência formal sobre acesso ao patrimônio genético nacional (cf. despacho **6.6.1** publicado na RPI 2489 de 18/09/2018), a requerente apresentou tempestivamente a declaração positiva de acesso via petição nº. 870180153008 de 20/11/2018. O Número da Autorização de Acesso é **ADEA91C** de 25/10/2018.

Sequências biológicas: A LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS foi apresentada no formato eletrônico (padrão OMPI ST.25) via petição nº. 014150000714 de 08/05/2015. Contudo, no parecer anterior (cf. despacho **6.22**, publicado na RPI 2748 de 05/09/2023) foram identificados erros nos campos identificadores <110>, <140> e <141> que não atendiam à Portaria INPI PR Nº. 48/2022 (cf. RPI 2685 de 21/06/2022). Por meio da petição nº. 870230107045, de 04/12/2023, a requerente anexou a nova versão da LISTAGEM (padrão OMPI ST.26). Não foram detectadas irregularidades.

Com base na manifestação da requerente, o presente exame esclarece que a matéria pleiteada foi avaliada quanto aos requisitos de patenteabilidade dispostos na Lei de Propriedade Industrial nº. 9279 de 14/05/1996 (LPI). O parecer técnico foi elaborado a partir das vias do pedido citadas no Quadro 1 abaixo.

5 <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106521>

6 <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.09.015>

7 <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.06.014>

8 <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00224-0>

9 <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5397-y>

10 <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11518-1>

11 <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12033-7>

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	Nº da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-13	014150000714	08/05/2015
Listagem de sequências*	Código de Controle	870230107045	04/12/2023
Quadro Reivindicatório	1-2	870230107045	04/12/2023
Desenhos	1-2	014150000714	08/05/2015
Resumo	1	014150000714	08/05/2015

*Listagem de Sequências em formato eletrônico referente ao código de controle E83B8B97D5884DA1 (campo 1) e FAB58B4D841F477D (campo 2).

Quadro 2 - Considerações referentes aos artigos 10, 18, 22 e 32 da 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: não se aplica.

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 exclusão do termo “ISOLADO OU EM ASSOCIAÇÃO” das antigas reivindicações 1, 5 e 8 superou parcialmente as objeções quanto à falta de fundamentação técnica (art. 25 da LPI) e de suficiência descritiva (art. 24 da LPI) da matéria em análise. Contudo, persiste a ausência de testes, ensaios ou evidências que demonstrem de maneira inequívoca a aplicação das 19 proteínas de *Leishmania (Viannia) braziliensis* identificadas por imunoproteômica em KITS e MÉTODOS de diagnóstico da leishmaniose visceral (LV) e tegumentar (LT) humana. Essas validações experimentais foram divulgadas em publicações posteriores à data de depósito do presente pedido (vide lista de referências bibliográficas citadas pela requerente em sua manifestação). Nesse contexto, reitera-se que a imunoreatividade das SEQ ID Nos. 1-19 em relação ao soro de pacientes infectados em géis 2-DE (cf. Exemplo 2) não é suficiente para determinar a sensibilidade e a especificidade de um teste de diagnóstico. Diante disso, a presente análise ratifica que a matéria das reivindicações 1-4 (KIT), 5-6 (MÉTODO) e 7-8 (USO) carece de fundamentação técnica (art. 25 da LPI) e de suficiência descritiva (art. 24 da LPI).

Quadro 4 - Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	BRPI10066462 A1	17/04/2012
D3	COELHO, V. T. S. <i>et al.</i> Identification of Proteins in Promastigote and Amastigote-like <i>Leishmania</i> Using an Immunoproteomic Approach. <i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i> , vol. 6, pg. E1430.	17/01/2012

Comentários/Justificativas:

- D1 descreve a seleção de novos antígenos de *L. chagasi* por meio de análise proteômica, bioinformática, síntese de peptídeos e imunoenensaio com aplicação em vacinas e kits para teste de imunodiagnóstico da leishmaniose visceral canina ou humana (cf. resumo e pág. 7, linhas 18-22). Após a identificação de proteínas de formas promastigotas reconhecidas pelo soro canino (cf. Figura 1 e Tabela 1), os epítomos de interesse foram mapeados e sintetizados por *spot synthesis* (cf. Exemplo 1 e Tabelas 2 e 3) e, em seguida, avaliados quanto à eficiência do teste de diagnóstico (cf. Exemplo 2 e Tabela 5). Dentre as proteínas selecionadas, a beta-tubulina e a proteína de choque término 83-1 apresentaram, respectivamente, 98,65% e 94,43% de identidade com as SEQ ID Nos. 6 (LbrM.33.0920) e 3 (LbrM.33.0330) descritas no presente pedido (alinhamento não mostrado), sugerindo que o potencial imunogênico dessas proteínas já era conhecido. O documento D2 não foi citado neste parecer, pois ele se sobrepõe ao conteúdo já revelado em D1.
- D3 analisa o perfil de expressão proteico de formas promastigotas e amastigotas-like de *L. infantum* por uma abordagem imunoproteômica (ver documento inteiro). As Figuras 5 e 6 listam as potenciais proteínas marcadoras para o diagnóstico e candidatas à vacina.

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

Comentários/Justificativas:

O presente pedido de patente descreve um KIT e um MÉTODO para o diagnóstico sorológico da LVH e LTH utilizando 19 proteínas identificadas por imunoproteômica de formas promastigotas e/ou amastigotas-like de *L. braziliensis* (cf. Tabela 1, SEQ ID Nos. 1-19). Com base no relatório de busca emitido no despacho **6.22** (cf. RPI 2748), não foram identificados documentos que contestassem a novidade das reivindicações 1-8 e, portanto, a referida matéria preenche o disposto no art. 8º c/c 11 da LPI.

Contudo, os documentos D1 e D3 são considerados impeditivos para a atividade inventiva, pois ambos utilizam a ferramenta de imunoproteômica na seleção de novos antígenos potenciais para o diagnóstico da leishmaniose a partir de formas promastigotas de *L. chagasi* (MCAN/BR/2000/BH400) (D1) e promastigotas e amastigotas-like de *L. infantum* (MHOM/BR/1970/BH46) (D3). Dentre as proteínas identificadas em D1, a beta-tubulina e a proteína de choque término 83-1 apresentaram alto grau de identidade, respectivamente, com as SEQ ID Nos. 6 e 3 de *L. braziliensis* do presente pedido (alinhamento não mostrado). Os epítomos de células B foram identificados nas Tabelas 2 e 3 (D1) e, em seguida, os peptídeos sintetizados foram avaliados quanto à eficiência no diagnóstico com o soro de cães contendo títulos variados de anticorpos

anti-*Leishmania* (cf. Exemplo 2 de D1). Os resultados da Tabela 5 (D1) confirmaram o grande potencial imunogênico desses peptídeos (os dados de sensibilidade e especificidade do ensaio não foram calculados em D1). De maneira semelhante, D3 identifica por imunoproteômica antígenos potenciais para o diagnóstico LV canina (cf. Figuras 5 e 6), mas não valida um teste de diagnóstico *per se*, algo que seria publicado posteriormente por Duarte, M. C. *et al.*, 2015 (também citado pela requerente em sua manifestação).

Diante do exposto acima e com base nas alegações da requerente, verifica-se que nem o KIT OU O MÉTODO DE DIAGNÓSTICO foram efetivamente obtidos no presente pedido (vide Quadro 3 para detalhes). A presente análise entende que o uso da imunoproteômica na identificação de novos alvos para o diagnóstico de *Leishmania* sp. já era conhecido em D1 e D3 e que apenas os antígenos/epítomos validados experimentalmente no diagnóstico da LV e LT apresentariam caráter inventivo frente ao estado da técnica. Logo, conclui-se que as reivindicações 1-8 não são inventivas e, portanto, estão em desacordo com o art. 8º c/c 13 da LPI.

Conclusão:

Face ao exposto acima, a matéria do presente pedido não é dotada de caráter inventivo, contrariando o disposto no art. 8º c/c 13 da LPI, assim como não satisfaz ao disposto nos artigos 24 e 25 desta mesma Lei.

Por último, ressalta-se que as alterações no pedido não poderão, sob qualquer hipótese, ultrapassar os limites impostos pelo **artigo 32 da LPI** e pela Resolução Nº. 093/2013 (cf. RPI 2215 de 18/06/2013). Além de indicar explicitamente os trechos do pedido original (páginas e linhas) que dão embasamento para eventuais alterações feitas, a requerente deve identificar de maneira precisa onde tais alterações ocorrem (comparando o novo quadro com o quadro reivindicatório original). Tal postura é necessária para a aferição da conformidade quanto ao item 2.2 (i) da Resolução Nº. 093/2013 que dispõe: “APÓS A SOLICITAÇÃO DO EXAME DO PEDIDO DE PATENTE, NÃO SERÃO ACEITAS MODIFICAÇÕES QUE RESULTEM EM AMPLIAÇÃO DA MATÉRIA REIVINDICADA”.

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, 30 de janeiro de 2024.

Juliana Manasfi Figueiredo
Pesquisador/ Mat. Nº 1568179
DIRPA / CGPAT II/DIMOL
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 002/11