



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: BR102016002698-9 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 05/02/2016
Prioridade Unionista: -
Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (BRMG)
Inventor: RODRIGO RIBEIRO RESENDE; ANDERSON KENEDY SANTOS @FIG
Título: “Vetor de expressão ativado por metais pesados, método para expressão e purificação de proteína recombinante de alta complexidade química, e usos ”

PARECER

Em 29/10/2021, por meio da petição 870210100715, 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 2639 de 03/08/2021 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 um vetor com sistema de expressão gênica ativado por sais de metais pesados compreendendo parte de um promotor responsivo a metal pesado (MtlIa), um sinal de secreção para o meio extracelular (peptídeo sinal), um motivo para purificação por afinidade (cauda de histidina) e um sinal de processamento (sítio de clivagem proteolítica para TEV). Refere-se também ao método e usos do vetor para expressão e purificação de proteína recombinante.

Do acesso ao patrimônio genético nacional - “O INPI emitiu a exigência de código 6.6.1 na RPI nº 2529 de 25/06/2019, para fins de manifestação do depositante quanto à ocorrência de acesso ao Patrimônio Genético nacional e/ou Conhecimento Tradicional Associado para obtenção do objeto do presente pedido. Não tendo havido manifestação do depositante no prazo de 60 (sessenta) dias contados a partir da publicação na RPI, o INPI deu prosseguimento ao exame técnico com o entendimento de que não houve acesso ao patrimônio genético nacional e/ou conhecimento tradicional associado, conforme consta no texto do despacho de código 6.6.1 publicado na RPI, de acordo com

entendimento firmado pela Procuradoria Federal Especializada junto ao INPI (PFE-INPI) no Parecer nº 00001/2018/PROCGAB/PFE-INPI/PGF/AGU (Processo INPI nº 52400.002142/2018-30), publicado nas RPIs nº 2465 (03/04/2018), 2466 (10/04/2018) e 2467 (17/04/2018), ao qual foi atribuído caráter normativo na RPI nº 2485 de 21/08/2018”.

Das sequências biológicas – A depositante apresentou, através da petição 014160000095 de 05/02/2016, a Listagem de sequências em formato eletrônico.

Em resposta a exigência 6.22, cuja notificação foi publicada na RPI 2639 de 03/08/2021 para fins de manifestação da depositante quanto as anterioridades encontradas a depositante apresentou, através da petição 870210100715 de 29/10/2021, nova proposta de quadro reivindicatório contendo 21 reivindicações e esclarecimentos.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1 a 21	014160000095	05/02/2016
Listagem de sequências em formato impresso	-	-	-
Listagem de sequências*	Código de Controle	014160000095	05/02/2016
Quadro Reivindicatório	1 a 4	870210100715	29/10/2021
Desenhos	1 a 7	870180145401	29/10/2018
Resumo	1	014160000095	05/02/2016

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle BED589954DD48CD2 (Campo 1) e 680D541C2287947A (Campo 2).*

Em sua manifestação, a depositante alega que apresenta, em documento anexo, um novo quadro reivindicatório, em que:

- foram retiradas as expressões “não limitante” e “preferencialmente” do quadro reivindicatório a fim de melhor esclarecer a matéria pleiteada;
- a sigla hPSA foi definida na reivindicação 5, para maior clareza;
- nas reivindicações 19 e 20, a sequência do gene que codifica para hPSA foi definida, para maior clareza, conforme já definido na reivindicação 5; e
- ajustes formais foram realizados no preâmbulo das reivindicações dependentes.

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

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.

O presente pedido refere-se a um vetor de expressão ativado por metais pesados, no entanto, não apresenta sequências de ácidos nucleicos do elemento essencial que compreende o dito vetor de expressão, isto é, o fragmento de 61pb do promotor MTIIa com múltiplas cópias de elementos cis-regulatórios MRE para ligação MTF-1 que parece ser essencial a matéria do presente pedido.

Não foi observada a sequência de ácidos nucleicos do vetor, ou pelo menos, dos elementos essenciais que o compõe. No exemplo 1, o relatório descritivo menciona que a região promotora de MTIIa com o número de acesso X00504.1 de 371 bp foi reduzida para 61 bp, porém não indica o início e final do fragmento de 61 bp.

No §[027] foi relatado que o fragmento do item “b” está representado pelos nucleotídeos 100 a 160 da SEQ ID NO: 1. Ocorre que a listagem de sequências apresenta apenas uma sequência que é de aminoácidos, não apresentado a sequência de DNA que codifica a dita sequência 1. Nessa sequência não foi possível deduzir o início e o final do fragmento do promotor de 61 bp. Tendo em vista que o promotor MTIIa não é descrito no presente pedido e que essa parece ser essencial para possibilitar sua realização por um técnico no assunto, conclui-se que o dito vetor não foi suficientemente descrito no relatório descritivo estando em desacordo com o art. 24 da LPI.

Cabe observar aqui os §§ [111] e [113] do item 6.3.4 das diretrizes de Biotecnologia (instituída pela Resolução PR nº 118/2020- publicada na RPI 2604 de 01/12/2020) estabelece:

“[111] Ao contrário das sequências gênicas, que possuem “marcadores” específicos do seu início e término (por exemplo: códon de iniciação, sítio para poliadenilação, etc.), a sequência de um promotor não apresenta tais delimitações. Desse modo, devem ser apresentados dados experimentais comprovando que a sequência de DNA isolada de fato é capaz de levar à expressão de sequências gênicas, ou seja, apresenta a atividade promotora de interesse.”

[113] De qualquer maneira, por serem constituídos de sequências de nucleotídeos, promotores devem ser representados por uma SEQ ID NO: X, conforme estabelecido nos itens 2.2.2 e 6.1.2.

2- As reivindicações 1 a 3, 5 a 9 não atendem ao disposto no Art. 25 da LPI e na Instrução Normativa nº 30/2013 – Art. 4º (III) e (IV), pois as matérias pleiteadas não estão definidas de

maneira clara, precisa e positiva e não estão fundamentadas no relatório descritivo do pedido pelas seguintes razões:

O item “b.” da reivindicação 1 define que o vetor de expressão ativado por metais pesados compreende “Um fragmento de 61bp do promotor MTIIa, com múltiplas cópias de elementos cis-regulatórios MRE para ligação MTF-1 extraída da região promotora do gene de MTIIa humana”.

A definição do promotor MTIIa por ser um “fragmento de 61bp” é ampla e não pode ser aceita para a definição de uma sequência biológica segundo o 6.1 das diretrizes de Biotecnologia.

O item 6.1 das Diretrizes de biotecnologia definem que:

“[65] Uma vez observadas as regras estabelecidas no item 2.2.2 como forma de garantir a clareza e precisão da matéria pleiteada, o quadro reivindicatório deverá se referir às sequências biológicas em questão através da SEQ ID NO: correspondente (vide item 2.2.2).

[66] Ressalta-se que um DNA ou RNA deve ser definido por sua sequência de nucleotídeos, enquanto uma proteína, por sua sequência de aminoácidos, de forma a definir com clareza a matéria objeto de proteção.”

As reivindicações 2, 3 e 5 a 9 referem-se a ácidos nucleicos que compõe o vetor de expressão, porém que foram definidas por regiões da SEQ ID NO: 1 que apresenta uma sequência de aminoácidos. Conforme discutido acima, um DNA não pode ser definido por uma sequência de aminoácidos pois tal definição carece de clareza de acordo com o item 6.1 das diretrizes de biotecnologia (citado acima).

Adicionalmente, o termo “representada” do trecho “estar representada” das reivindicações 2, 6 e 8, “representado” do trecho “estar representado” das reivindicações 3 e 5, 7 e 9 não deixam claro se a SEQ ID NO: 1 é de fato a sequência do vetor, ou é apenas um exemplo. Este tipo de definição não é clara e precisa estando em desacordo com o art. 25 da LPI.

Da forma ampla como foram redigidas, as reivindicações 1 a 3, 5 a 9 englobam uma grande possibilidade de sequências, de forma que um técnico no assunto teria que testar várias sequências para alcançar o microrganismo recombinante reivindicado. Portanto, é possível concluir que não há descrição suficiente no relatório descritivo, de acordo com o art. 24 da LPI, para que um técnico no assunto possa alcançar tal escopo em toda sua extensão, sem experimentação indevida.

As Diretrizes de exame de pedidos de patente – bloco I, publicada na RPI nº 2241 de 17/12/2013, item 2.15, estabelecem que o pedido deve conter informação técnica suficiente para permitir que um técnico no assunto coloque a invenção em prática, tal como reivindicada, sem experimentação indevida, ou seja, sem a necessidade de experimentação adicional para realizar a invenção, a partir do que foi revelado no pedido.

Ainda, na reivindicação 1 observa-se as abreviações MTIIa, MRE, MTF-1, TEV, e eGFP que não foram devidamente definidas acarretando falta de clareza e precisão da matéria reivindicada, contrariando o disposto no art. 25 da LP e art. 4º (III) da Instrução Normativa nº 30/2013.

3- Cabe observar que a sequência da SEQ ID NO: 1 não parece referir-se a uma sequência de aminoácidos que compreende uma proteína hPSA pois é composta apenas pelos aminoácidos Ala, Thr, Cys e Gly. Tal inconsistência acarreta em falta de clareza estando em desacordo com o art. 25 da LPI.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D12	CABRITA LD ET AL, “A family of Escherichia. coli expression vectors for laboratory scale and high throughput soluble protein production” BMC Biotechnology (20060301) 6:12; ISSN: 14726750 DOI: https://doi.org/10.1186/1472-6750-6-12	01/03/2006
D13	MOTEJADDED H ET AL, “Construction of a dual-tag system for gene expression protein affinity purification and fusion protein processing” Biotechnology Letters (20090401) 31(4) 543-549; ISSN: 01415492 DOI: https://doi.org/10.1007/s10529-008-9909-9	04/2009
D20	US5877018	02/03/1999

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 D20 é resultante 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 21
	Não	nenhuma
Novidade	Sim	1 a 21
	Não	nenhuma
Atividade Inventiva	Sim	nenhuma
	Não	1 a 21

Comentários/Justificativas

Em sua manifestação, a depositante enumerou os documentos citados em exigência 6.22 conforme segue: D1: EP1873251; D2: US2011136169; D3: CA2944230; D4: KR101420274; D5: KR20140144352; D6: CA2795418; D7: CA2526120; D8: CA2959915; D9: KR20150126399; D10: CA2681581; D11: SCHOLZ J ET AL; D12: CABRITA LD ET AL, D13: MOTEJADDED H ET

AL; D14: SINAH N ET AL, D15: YANG X ET AL,; D16: KOIZUMI S ET AL 1999, D17:CHEN X ET AL; D18: YANG X ET AL; D19: BRUGNERA E ET AL.

Alega que os documentos patentários e não patentários, D1 a D19 definem o estado geral da técnica, mas não podem ser considerados de particular relevância já que nenhum deles descreve um sistema de expressão contendo parte do promotor responsivo a metal pesado (MTIIa), um sinal de secreção para o meio extracelular (peptídeo sinal), um motivo para purificação por afinidade (cauda de histidina) e um sinal de processamento (sítio de clivagem proteolítica para TEV) para a retirada dos vestígios dos elementos adicionados à proteína de interesse, nem mesmo descrevem o uso desse vetor na expressão e purificação de proteínas recombinantes de alta complexidade química.

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

Conforme discutido no quadro 3 do presente parecer técnico, o vetor de expressão não foi descrito suficientemente e a matéria reivindicada carece de clareza, precisão e fundamentação.

D20 relata um promotor do gene da metalotioneína humana (hMT-IIA) modificado para conter pelo menos um GRE induzível, de modo a obter uma sinergia de expressão gênica após a indução dos MREs e GREs induzíveis em um sistema de expressão eucariótica, particularmente um sistema de expressão de mamífero com um nível geral melhorado de expressão de produtos gênicos (col. 3). Relata que o promotor eucariótico induzível sintético descrito pode ser incorporado em um vetor para expressão eucariótica de um produto gênico, particularmente quando conectado operacionalmente a um gene a ser expresso pelo sistema de expressão. Tal sistema de expressão pode compreender células eucarióticas contendo o vetor, particularmente células de mamíferos, tais como fibroblastos Vero, CHO, HeLa, RatII e células epiteliais intestinais (col. 3). Relata que o promotores metallohionein (MT) são induzíveis por metais pesados como cádmio (Cd) e zinco (Zn) (col. 1).

D12, citado no parecer 6.22, relata vetores de expressão de E. coli que codificam para um marcador de hexa-histidina ou para os três marcadores de solubilidade mais comumente usados (GST, MBP, NusA) e todos com uma sequência de hexa-histidina N-terminal. O resultado é duplo: o His-tag facilita a purificação por cromatografia de afinidade de metal imobilizado, enquanto os domínios de fusão atuam principalmente como auxiliares de solubilidade durante a expressão, além de fornecer uma etapa de purificação opcional. Também incorporam uma sequência de reconhecimento de TEV seguindo o domínio de marca de solubilidade, que permite a clivagem altamente específica (usando TEV protease) da proteína de fusão para produzir proteína nativa.

D13, citado no parecer 6.22, relata eGFP usada como gene repórter (resumo).

Desta forma, o estado da técnica já conhecia vetor de expressão eucariótico contendo promotor hMT-IIA induzível por metal e os elementos dos itens “d” a “g” são conhecidos da técnica (vide D12 e D13, por exemplo).

A inclusão de elementos para purificação ou seleção conhecidos da técnica dos itens “d” a “g” da reivindicação 1 ao vetor de expressão contendo o promotor hMT-IIA conforme D20 não parece capaz de conferir atividade inventiva ao vetor de expressão.

Tendo em vista a falta de descrição da matéria reivindicada, e que o estado da técnica já relatava um vetor de expressão compreendendo um o promotor hMT-IIA induzível por metais pesados e sua utilização de células de mamíferos, não é possível reconhecer atividade inventiva para a matéria das reivindicações 1 a 21 diante de D20 combinado com D12 e D13. Portanto, a matéria das reivindicações 1 a 21 não é passível 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. 24, o art. 25, o art. 8º combinado com 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, 26 de abril de 2023.

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