



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

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: PI1005909-1 **N.º de Depósito PCT:**
Data de Depósito: 02/09/2010
Prioridade Unionista: -
Depositante: Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG (BRMG) , Ludwig Institute For Cancer Research Ltd. (US)
Inventor: Ricardo Tostes Gazzinelli, Caroline Junqueira Giusta, Santuza Maria Ribeiro Teixeira, Bruno Galvão Filho @FIG
Título: "Cepa transgênica atenuada de trypanosoma cruzi como vetor vacinal"

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

De acordo com o artigo 229-C da LPI, a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos dependerá da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Conforme publicado na RPI nº 2440, o presente pedido foi encaminhado para ANVISA no dia 10/10/2017. Em 26/03/2019, o pedido foi recebido de volta, conforme publicação na RPI nº 2516. Segue uma breve transcrição do parecer nº 547/18/COOPI/GGMED/ANVISA emitido pelo servidor Jussana C. De Abreu:

As substâncias contidas nestes pedidos de patente não estão relacionadas entre aquelas proibidas no país, de acordo com a Lista E (lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicos) e a Lista F (lista das substâncias de uso proscrito no Brasil), da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações.

Desta forma, sugere-se a prévia anuência aos pedidos de patente acima relacionados nos termos do artigo 229-C da Lei nº 9279/1996, conforme redação dada pela lei 10.196/2001, do art 4º da Portaria Conjunta nº 01/2017 ANVISA/INPI e do art 4º da resolução RDC 168/2017.

O INPI emitiu a exigência de código 6.6.1 na RPI nº 2466 de 10/04/2018, 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. Não houve manifestação por parte da requerente.

Foi apresentada a listagem de sequências biológicas na petição de nº 020110110143 de 25/10/2011 conforme a Resolução INPI nº 187/2017.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-5	014100003076	02/09/2010
Relatório Descritivo	6-16	014110002303	22/07/2011
Listagem de sequências*	Código de Controle	870200163164	30/12/2020
Quadro Reivindicatório	1-2	870200163164	30/12/2020
Desenhos	1-6	014110002303	22/07/2011
Resumo	1	014100003076	02/09/2010

**Listagem de sequências em formato eletrônico referente ao código de controle 96E19AFEF82CC903 (Campo 1) e 56AB6329DBB390AA (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

A reivindicação 7 foi removida. Sem mais comentários ou justificativas pertinentes.

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

Sem comentários ou justificativas pertinentes.

Quadro 4 – Documentos citados no parecer

Código	Documento	Data de publicação
-	-	-

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)

Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	1-6
	Não	-
Novidade	Sim	1-6
	Não	-
Atividade Inventiva	Sim	1-6
	Não	-

Comentários/Justificativas

1) Com relação às anterioridades apresentadas no relatório de busca, a Requerente informa que as mesmas não comprometem a novidade nem a atividade inventiva do pedido de patente em análise, conforme esclarecimentos apresentados a seguir.

CN100360558

A referência patentária citada propõe o uso de antígenos em fusão com um domínio de ligação à colina, contendo um epítipo universal. Tal fusão teria função de adjuvante imunológico, favorecendo, portanto, a indução de resposta protetora. A única associação encontrada em tal patente com o pedido PI1005909-1 é a possível utilização dos mesmos antígenos tumorais originais sugeridos. Entretanto, o documento de anterioridade não ensina sobre utilização do antígeno para composição vacinal utilizando T. cruzi como vetor, sendo que através deste documento não fica óbvio para um técnico na área tal utilização.

US7771726

A referência patentária citada propõe o uso de glicolídeos sintéticos para formulação de vacinas contra câncer e diversas doenças infecciosas, como adjuvantes imunológicos. O componente em questão (β-C-GalCer) é um ligante de células Natural killers (NK), o que leva à ativação destas e consequente ação citotóxica e produção de citocinas. Tal adjuvante, deve ser administrado com quaisquer antígenos de interesse, a fim de potencializar a resposta

celular antígeno específica. A tecnologia compreendida em PI1005909-1 trata de uma cepa transgênica de *T. cruzi* que expressa antígenos que pode ser utilizada em protocolo vacinal. Portanto, em comparação com a tecnologia compreendida em PI1005909-1, tal documento de patente não apresenta nenhuma correlação técnica.

CN1889977

O referido documento reivindica a associação de saponina e IL-18 como adjuvantes imunológicos a antígenos para formulação de vacinas. Sugere o uso de antígenos derivados de vírus, protozoários e bactérias, assim como antígenos tumorais, tais como NY-ESO-1, MAGE-A3, etc. A única associação encontrada em tal documento de patente é a possível utilização dos mesmos antígenos tumorais sugeridos no pedido PI1005909-1. Entretanto, o método de produção dos antígenos difere do documento de anterioridade, não sendo observada correlação entre as duas tecnologias. Além do mais, o documento CN1889977 não trata da utilização dos antígenos para uso em formulações vacinais através da cepa de *T. cruzi* transgênica como vetor descrita em PI1005909-1, o que não seria possível de ser desenvolvido por um técnico na área apenas com as informações contidas na anterioridade citada.

JP2009522372

Tal referência patentária propõe o uso de uma mistura contendo citocinas, antagonista de receptores cognatos da imunidade inata (TLR, RIG-I, NLR, etc), além do receptor de fator de necrose tumoral. Tal formulação teria o papel de adjuvante imunológico e deve ser administrada em formulação com o antígeno de interesse. Para tanto, foi citada uma lista de potenciais antígenos, dentre os quais alguns presentes no pedido PI1005909-1. Porém, a anterioridade não apresenta nenhum dado comprobatório e o método de produção dos antígenos não trata da utilização de uma cepa transgênica de *T. cruzi*. Portanto, para o desenvolvimento da tecnologia contida em PI1005909-1 foi necessário superar significativo problema técnico através da criação de cepa não natural expressando antígenos para estimulação antigênica em vacina, sendo que o documento JP2009522372 não ensina e nem torna óbvio tal ensinamento.

Gnjatic, Sacha, et al. "NY-ESO-1 DNA vaccine induces T-cell responses that are suppressed by regulatory T cells." *Clinical Cancer Research* 15.6 (2009): 2130-2139.

O artigo em questão apresenta o uso do gene NY-ESO-1 inserido em um plasmídeo vetor (vacina de DNA) para induzir resposta celular contra o antígeno NY-ESO-1. Apesar do artigo abordar o uso do antígeno NY-ESO-1 (assim como inúmeros outros artigos), não existe nenhuma outra correlação técnica descrita no artigo em questão com a tecnologia presente em PI1005909-1, que descreve o desenvolvimento de uma cepa transgênica inédita de *T. cruzi*.

A proteína NY-ESO-1, conhecida também como CTAG1B, CT6.1 ou LAGE-2 é codificada por um gene locado na região Xq28 do cromossoma X. A terminologia ESO é usada para câncer de esôfago, pois este foi originalmente descrito a partir do "screening" de uma biblioteca de cDNA com o soro autólogo de um paciente com câncer, em Nova York (NY) (Chen et al., 1997). Conhecido como uma das mais antigênicas proteínas tumorais, o NY-ESO-1 é

encontrado na maioria dos tipos tumorais, no entanto, a sua expressão varia de indivíduo para indivíduo. A frequência de expressão em alguns tipos tumorais tais como melanoma, pulmão, esôfago, sarcomas sinoviais, pode chegar a até 80% dos pacientes (Gnjatic et al., 2006). Resposta imune humoral e celular espontânea pode ocorrer em pacientes com tumores positivos para NY-ESO-1, o que possibilitou a seleção de diversos peptídeos restritos a MHC de classe I e II como alvos terapêuticos (Wang et al., 1998; Zarour et al., 2002). A sua alta imunogenicidade e distribuição nos diversos tipos de tecido tumoral tornam o NY-ESO-1 um dos principais candidatos a antígeno a ser aplicado à imunoterapia do câncer. Nishikawa, Hiroyoshi, et al. "Induction of regulatory T cell-resistant helper CD4+ T cells by bacterial vector." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 111.3 (2008): 1404-1412.

O artigo referido propõe o uso da bactéria intracelular *Salmonella typhimurium* como vetor vacinal carreando o gene NY-ESO-1. Como acima descrito, o antígeno NY-ESO-1 é amplamente utilizado em formulações e estratégias vacinais anti-tumorais devido à sua alta imunogenicidade. No entanto, a espécie de vetor utilizado (*Salmonella typhimurium*), uma bactéria, além da metodologia de geração de microrganismos geneticamente modificados, é completamente diferente da proposta no pedido PI1005909-1, que utiliza um protozoário como organismo modelo. Na tecnologia compreendida em PI1005909-1 foi utilizado um agente eucarioto intracelular capaz de se multiplicar no citoplasma da célula hospedeira e consequentemente liberar o antígeno NY-ESO-1 direto no citoplasma, levando à apresentação via MHC de classe I. No artigo em questão, os autores utilizam uma bactéria (procarioto), que se replica dentro de vacúolos intracelulares e que secretam o antígeno NY-ESO-1 via o sistema de secreção do tipo III de *Salmonella*. Ademais, o principal ponto avaliado no artigo é a resposta de células T CD4+ induzida em doadores saudáveis. No entanto, não foi observada a indução de resposta T CD8+ nos mesmos pacientes. Em trabalho do grupo dos inventores do presente pedido PI1005909-1, publicado na revista PNAS em 2011 (Junqueira, C.; Santos, L. I.; Galvao-Filho, B.; Teixeira, S. M.; Rodrigues, F. G.; Darocha, W. D.; Chiari, E.; Jungbluth, A. A.; Ritter, G.; Gnjatic, S.; Old, L. J.; Gazzinelli, R. T. *Trypanosoma cruzi* as an effective cancer antigen delivery vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, p. 19695-19700, 2011.), avaliamos os mesmos pacientes do artigo referido e fomos capazes de observar tanto resposta T CD4+, quanto T CD8+ em doadores saudáveis, o que fortalece a reivindicação em PI1005909-1 de que o vetor vacinal possa ser utilizado tanto como vacina preventiva, quanto profilática.

Nyame, A. Kwame, Ziad S. Kwarar, and Richard D. Cummings. "Antigenic glycans in parasitic infections: implications for vaccines and diagnostics." *Archives of biochemistry and biophysics* 426.2 (2004): 182-200.

O trabalho referido, o qual é uma revisão e não um artigo original, apresenta o potencial uso de componentes glicanos derivados de parasitos para utilização como alvos antigênicos em vacinas ou métodos diagnósticos. No entanto, o contexto da tecnologia compreendida em PI1005909-1 não é de utilizar os antígenos do parasito *T. cruzi* como antígenos e sim

utilizar o parasito como um veículo para levar o nosso antígeno de interesse à célula apresentadora de antígeno e, portanto, induzir uma resposta imunológica ao antígeno exógeno.

Não foram encontrados documentos considerados relevantes à novidade e atividade inventiva da matéria reivindicada. A matéria das reivindicações 1-6 possui novidade e atividade inventiva perante os documentos encontrados no estado da técnica para o presente pedido, cumprindo o disposto no Art. 11 e Art. 13 da LPI, respectivamente.

Conclusão

A matéria reivindicada apresenta novidade, atividade inventiva e aplicação industrial (Art. 8º da LPI), e o pedido está de acordo com a legislação vigente, encontrando-se em condições de obter a patente pleiteada.

Assim sendo, defiro o presente pedido como Patente de Invenção, devendo integrar a Carta Patente **os documentos que constam no Quadro 1 deste parecer, exceto o resumo e o código de controle que será incluído automaticamente na carta patente.**

Para a concessão da patente o depositante deverá efetuar o pagamento da retribuição e a respectiva comprovação correspondente à expedição da carta-patente, conforme os prazos estabelecidos no Artigo 38 da LPI.

Publique-se o deferimento (9.1).

Rio de Janeiro, 3 de fevereiro de 2021.

Luiz Fernando Zmetek Granja
Pesquisador/ Mat. Nº 2316810
DIRPA / CGPAT II/DIALP
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº
009/18