



MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
DIRETORIA DE PATENTES

Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia

Julho de 2013

Esse texto será parte integrante das Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente e tem como objetivo definir o entendimento atual deste INPI na área de biotecnologia. Os demais tópicos inerentes ao exame serão elencados e discutidos nas referidas Diretrizes gerais.

04/07/2013

ÍNDICE

1	<u>REQUISITOS PARA A PROTEÇÃO EM BIOTECNOLOGIA.....</u>	5
1.1	APLICAÇÃO INDUSTRIAL	5
2	<u>CONDIÇÕES PARA A PROTEÇÃO.....</u>	7
2.1	UNIDADE DE INVENÇÃO	7
2.2	SUFICIÊNCIA DESCRITIVA (ART. 24)	7
2.2.1	DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO	10
2.2.1.1	Casos em que deve ser realizado o depósito do material biológico.....	10
2.2.1.2	Prazos para depósito de material biológico	12
2.2.2	SUFICIÊNCIA DESCRITIVA DA LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS	12
2.3	FUNDAMENTAÇÃO, CLAREZA E PRECISÃO (ART. 25)	13
2.3.1	FUNDAMENTAÇÃO NO RELATÓRIO DESCRITIVO	13
3	<u>REIVINDICAÇÕES.....</u>	15
3.1	REIVINDICAÇÕES DO TIPO <i>REACH-THROUGH</i> EM BIOTECNOLOGIA	15
3.1.1	EXAME TÉCNICO DE REIVINDICAÇÕES <i>REACH-THROUGH</i>	16
4	<u>MATÉRIAS EXCLUÍDAS DE PROTEÇÃO SEGUNDO A LPI.....</u>	18
4.1	DEFINIÇÕES	18
4.2	MATÉRIAS NÃO CONSIDERADAS INVENÇÃO (ART. 10)	19
4.2.1	PRODUTOS E PROCESSOS BIOLÓGICOS NATURAIS (ART. 10 (IX)).....	19
4.2.1.1	Produtos biológicos naturais.....	19
4.2.1.1.1	Composições contendo produto biológico natural.....	20
4.2.1.1.2	Extratos	20
4.2.1.1.3	Extratos enriquecidos	20
4.2.1.2	Processos biológicos naturais	21
4.2.1.3	Uso de produtos naturais.....	23
4.3	INVENÇÕES NÃO PATENTEÁVEIS (ART. 18 DA LPI).....	23
4.3.1	INVENÇÕES NÃO PATENTEÁVEIS POR INCIDIREM NO ART. 18 (I) DA LPI	23
4.3.2	INVENÇÕES NÃO PATENTEÁVEIS POR INCIDIREM NO ART. 18 (III) DA LPI.....	24
5	<u>MICROORGANISMOS</u>	26
6	<u>SEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS</u>	27
6.1	COMO CARACTERIZAR	27
6.1.1	SEQUÊNCIAS NA FORMA DE MARKUSH.....	29

6.1.2	QUANDO É NECESSÁRIO O DEPÓSITO DA LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS JUNTO AO PEDIDO	29
6.1.3	DA NECESSIDADE DE RESTRINGIR O QUADRO REIVINDICATÓRIO ÀS SEQUÊNCIAS DEPOSITADAS JUNTO AO PEDIDO	30
6.2	HOMOLOGIA VERSUS IDENTIDADE	31
6.3	SEQUÊNCIAS DE NUCLEOTÍDEOS	33
6.3.1	MODIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIA(S) DE NUCLEOTÍDEOS	34
6.3.1.1	Modificação de sequência(s) por substituições, inserções ou deleções de nucleotídeos não modificados	34
6.3.1.1.1	SNPs	35
6.3.1.2	Modificação de sequência(s) de nucleotídeos com derivados modificados (inclusive com grupos protetores)	35
6.3.2	FRAGMENTOS	36
6.3.3	OLIGONUCLEOTÍDEOS (OU INICIADORES)	36
6.3.3.1	Oligonucleotídeos degenerados e modificados	37
6.3.4	PROMOTORES	37
6.3.5	VETORES	39
6.3.6	cDNA	42
6.3.7	ESTs – <i>EXPRESSED SEQUENCE TAGS</i>	43
6.3.8	ORFs – <i>OPEN READING FRAMES</i>	43
6.3.9	RNAs	44
6.4	SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS	44
6.4.1	COMO CARACTERIZAR SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS	44
6.4.2	PROTEÍNAS HOMÓLOGAS (PARÁLOGOS VERSUS ORTÓLOGOS)	46
6.4.3	FRAGMENTOS PROTEICOS	47
6.4.4	MODIFICAÇÕES NA SEQUÊNCIA	49
6.4.4.1	Com aminoácidos naturais (substituições, inserções ou deleções)	49
6.4.4.2	Com aminoácidos não naturais (inclusive com grupos protetores)	50
6.4.4.3	Grupamentos adicionados ao carboxi ou amino terminal	50
6.4.5	PROTEÍNAS DE FUSÃO	51
6.4.5.1	De ocorrência natural	51
6.4.5.2	Como caracterizar	51
6.4.5.3	Seq ID integral	51
6.4.5.4	Definição de apenas uma das sequências presentes na proteína da fusão	52
6.4.6	ANTICORPOS	54
6.4.6.1	Processo de obtenção de anticorpos	55
6.4.6.2	Hibridomas	55
6.4.6.3	Anticorpos quiméricos/humanizados	56
6.4.6.4	Fragmentos de anticorpos	57
7	<u>ANIMAIS, PLANTAS, SUAS PARTES E PROCESSOS DE OBTENÇÃO</u>	58
7.1	ANIMAIS, PLANTAS E SUAS PARTES	58
7.1.1	PRODUTOS E PROCESSOS ENVOLVENDO CÉLULAS TRONCO	58
7.2	PLANTAS TRANSGÊNICAS, SUAS PARTES E SEUS PROCESSOS DE OBTENÇÃO	59
7.3	PROCESSO DE OBTENÇÃO DE PLANTAS POR CRUZAMENTO	60

<u>8</u>	<u>PEDIDOS DE PATENTE ENVOLVENDO COMPONENTES DO PATRIMÔNIO GENÉTICO NACIONAL</u>	<u>63</u>
<u>9</u>	<u>REFERÊNCIAS.....</u>	<u>65</u>

1 Requisitos para a proteção em biotecnologia

Os requisitos de novidade e atividade inventiva são discutidos nas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente. Neste anexo serão destacadas apenas algumas especificidades dos pedidos de patente de biotecnologia.

1.1 Aplicação industrial

O conceito de aplicação industrial no campo da biotecnologia deve atender ao exposto nas Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente (Bloco II), e atenção especial deve ser dada à definição de uma utilidade para a invenção pleiteada.

Quando a invenção envolve sequências biológicas, o requisito de aplicação industrial só é atendido quando é revelada uma utilidade para a referida sequência.

Dessa forma, se um pedido de patente identifica, por homologia, uma nova sequência, sendo que a sequência homóloga descrita no estado da técnica possui função conhecida, a nova sequência identificada no pedido de patente é suscetível de aplicação industrial desde que esta utilidade esteja identificada no relatório descritivo.

Exemplo 1:

A proteína de SEQ ID NO: 1 foi identificada em diferentes pacientes com câncer de próstata, e nenhuma função biológica para esta proteína é conhecida no estado da técnica. Verifica-se que essa proteína descrita no pedido é um marcador importante para diagnosticar câncer de próstata.

As invenções relacionadas a esta proteína (por exemplo, uso, composição, kit de diagnóstico) são suscetíveis de aplicação industrial uma vez que o pedido claramente revela um uso prático para esta sequência (marcador para diagnosticar in vitro câncer de próstata), mesmo que a sua função biológica ainda seja desconhecida.

Exemplo 2:

O pedido revela uma proteína de SEQ ID NO: 1 que foi isolada de leveduras; no entanto, não revela nenhuma função/aplicação para a mesma e esta não apresenta homologia com nenhuma proteína de função conhecida.

O relatório descritivo revela uma lista meramente especulativa de aplicações sem embasamento técnico capaz de fundamentar qualquer aplicação prática para a proteína. Essa proteína e/ou seu uso e/ou composições compreendendo a mesma não são suscetíveis de aplicação industrial, uma vez que tais matérias não apresentam utilidade prática definida.

2 Condições para a proteção

2.1 Unidade de invenção

Um pedido de patente terá que se referir a uma única invenção ou a um grupo de invenções inter-relacionadas de maneira a compreenderem um conceito geral único (art. 22 da Lei da Propriedade Industrial 9.279/96 – LPI; vide Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I).

Exemplo 3: Múltiplas moléculas de ácidos nucleicos que compartilham uma estrutura comum e codificam proteínas com propriedades comuns.

Reivindicação 1: Ácido nucleico modificado caracterizado por ser selecionado de SEQ ID NO: 1, 2, ou 3.

O relatório descritivo menciona que os três ácidos nucleicos codificam desidrogenases que incluem uma sequência de motivo conservado definindo o sítio catalítico. Os três ácidos nucleicos são isolados de três diferentes fontes (camundongo, rato e humano) e modificados. O relatório descritivo mostra claramente que estes três ácidos nucleicos são homólogos baseados em sua identidade de sequência global (85-95% de identidade) para ambas as sequências de nucleotídeos e aminoácidos.

As mesmas características técnicas ou equivalentes que são compartilhadas entre as moléculas de ácidos nucleicos residem em suas propriedades comuns (codificando desidrogenases) e seus elementos estruturais compartilhados são essenciais para a propriedade comum (o motivo conservado). Então, há característica técnica especial e as SEQ ID NOs: 1, 2, e 3 têm unidade de invenção.

2.2 Suficiência descritiva (art. 24)

O art. 24 da LPI determina que o relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto (vide Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I). Entende-se por objeto a matéria para a qual se pretende proteção, ou seja, a matéria contida no quadro reivindicatório. Assim sendo, a análise da suficiência descritiva da matéria reivindicada deve ser avaliada com base no que foi revelado no relatório descritivo, listagem de sequências e desenhos (quando houver).

Quando o pedido se referir a um produto ou processo envolvendo um material biológico, que não possa ser descrito de maneira que um técnico no assunto possa compreender e reproduzir a matéria, o relatório descritivo deverá ser suplementado pelo depósito do dito material (vide item 2.2.1).

Dois exemplos de insuficiência descritiva na área de biotecnologia merecem menção especial. O primeiro é aquele em que a concretização da invenção é dependente do acaso. Nessa situação, mesmo que o técnico no assunto siga as instruções dadas no pedido, não há garantia de obter os resultados alegados. Esses casos devem ser contestados em decorrência do disposto no art. 24 da LPI (vide item 2.2.1.1 e exemplo 4). O segundo é quando a concretização da invenção é inerentemente impossível. Por exemplo, em um método que inclui a amplificação de uma determinada sequência de DNA através da utilização de um dado par de iniciadores (*primers*), em que os referidos iniciadores não são complementares a nenhuma parte da sequência de DNA, o que tornaria inviável a execução do método.

Exemplo 4:

O pedido descreve um microrganismo mutante obtido através de mutagênese aleatória com radiação UV. Como a obtenção do microrganismo é dependente do acaso, a suficiência descritiva do microrganismo somente será satisfeita através do depósito do microrganismo (vide item 2.2.1.1). O documento comprobatório do depósito do microrganismo em questão poderá ser apresentado via esclarecimentos, durante o exame técnico, desde que o depósito do microrganismo tenha ocorrido até a data de depósito do pedido (ou da prioridade do pedido, quando houver). O microrganismo obtido por mutação induzida por UV assim depositado não incidirá no art. 10 (IX) desde que não haja evidência concreta de que o microrganismo com aquela característica é verificado na natureza.

Exemplo 5:

O pedido descreve um método novo e inventivo de obtenção de microrganismos mutantes através de mutagênese aleatória. Como as etapas do referido método estão descritas detalhadamente no relatório descritivo, é possível que um técnico no assunto reproduza a invenção. Portanto, tal método apresenta suficiência descritiva, atendendo

ao disposto no art. 24 da LPI. Caso esse método esteja vinculado à obtenção de apenas um mutante com características específicas, a informação do depósito do mesmo deve estar presente na reivindicação, uma vez que não há garantia de obtenção do mesmo resultado.

Exemplo 6:

O pedido descreve um método que utiliza um microrganismo mutante. O relatório descritivo não dá detalhes sobre o processo de obtenção do microrganismo, mas o caracteriza através de seu respectivo número de depósito. Nesse caso, considera-se que o técnico no assunto poderia reproduzir o método em questão utilizando o microrganismo depositado. Dessa forma, a invenção satisfaz a condição da suficiência descritiva.

Exemplo 7:

O relatório descritivo revela uma proteína através de seu número de acesso no banco de dados de sequências do NCBI ou através de referência a um artigo científico, sendo que tal proteína é essencial para a concretização da invenção. Para atendimento ao requisito de suficiência descritiva disposto no art. 24 da LPI, deve ser exigido que o depositante incorpore ao pedido a sequência em questão, tal como revelada nos bancos de dados à época do depósito/prioridade, sob a forma de listagem de sequências, sem que isto resulte em inclusão de matéria, uma vez que tal proteína poderia ser identificada de forma inequívoca a partir de seu número de acesso ou através do mencionado artigo científico (ver adicionalmente os itens 2.2.1.1 e 2.2.2).

Exemplo 8:

O pedido descreve um novo receptor dopaminérgico, devidamente caracterizado através de sua sequência de aminoácidos. O pedido menciona que antagonistas e agonistas do receptor também são úteis. Entretanto, o pedido não provê descrição técnica de quaisquer compostos antagonistas e agonistas do receptor. O técnico no assunto não estaria habilitado a concretizar a invenção relacionada aos antagonistas e

agonistas devido à ausência de qualquer instrução técnica de como fazê-lo, pois a mera descrição de um receptor não fornece informação suficiente a respeito de moléculas que poderiam estimular ou impedir seu funcionamento. Desse modo, entende-se que as matérias relativas aos antagonistas ou agonistas da enzima não atendem à condição de suficiência descritiva (ver também item 3.1).

2.2.1 Depósito de material biológico

No caso de material biológico essencial à realização prática do objeto do pedido, que não possa ser descrito na forma do artigo 24 e que não estiver acessível ao público, o relatório será suplementado por depósito do material em instituição autorizada pelo INPI ou indicada em acordo internacional (Tratado de Budapeste; vide Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I).

Dessa forma, considera-se que “material biológico”, nesse contexto do depósito, pode referir-se a qualquer material contendo informação genética e capaz de exercer a auto-replicação direta ou indireta. Exemplos representativos incluem bactérias, arqueas, protozoários, vírus, fungos, algas, sementes, linhagens de células animais e vegetais, hibridomas, cromossomos artificiais e demais vetores, podendo, para alguns desses casos, e de acordo com as exigências do centro depositário escolhido, ser depositada a célula hospedeira que abriga esses materiais biológicos.

2.2.1.1 Casos em que deve ser realizado o depósito do material biológico

É importante ressaltar que, conforme apontado acima, a LPI se refere ao depósito de material biológico que não possa ser descrito na forma do art. 24, ou seja, que não possa ser descrito de forma clara e suficiente no relatório descritivo. Assim, conclui-se que o depósito do material não se aplica, necessariamente, a todo e qualquer material biológico envolvido numa determinada invenção, uma vez que, por exemplo, polinucleotídeos e polipeptídeos devem ser descritos através de sua sequência de nucleotídeos e aminoácidos (obs.: ainda assim, não há impedimento de que tais materiais sejam adicionalmente depositados).

Com relação aos microrganismos que possuem sequências nucleotídicas diferentes do encontrado na natureza, é necessário que seja apresentada no pedido a sequência nucleotídica modificada através da listagem de sequências (vide item 2.2.2),

ou a sua denominação conhecida na técnica, ou os dados do depósito do microrganismo. Quando forem essenciais para conferir a característica inventiva, devem estar presentes também, na descrição, promotores específicos, o local de inserção do material heterólogo no genoma, a metodologia de obtenção da amostra, entre outras características essenciais, de forma que um técnico no assunto seja capaz de realizar a invenção.

Nos casos em que os microrganismos são selecionados a partir de mutagênese aleatória e as alterações genéticas que resultam num efeito diferenciado não são definidas no pedido, para que o art. 24 da LPI seja atendido, é necessário que o microrganismo tenha sido depositado em uma autoridade internacional de depósito e que os dados quanto ao depósito do material biológico (como declaração de depósito ou nome da instituição, número e data do depósito) integrem o pedido (vide item 2.2.1). Dessa forma, o material biológico estará disponível na autoridade de depósito e, portanto, será considerado claro, suficientemente descrito e reproduzível. Se não houver o depósito do microrganismo, a matéria estará em desacordo com o art. 24 da LPI.

Quando a característica inventiva obtida pela alteração genética é alcançada somente com uma cepa específica utilizada no pedido em exame, considera-se que o microrganismo em si é essencial para a realização da invenção e, portanto, é necessário o depósito do material biológico para que a matéria atenda o art. 24 da LPI. Por outro lado, o depósito do material biológico não é necessário quando a característica inventiva pode ser alcançada com diversas cepas ou espécies de microrganismos disponíveis utilizando a metodologia descrita no pedido. Assim, para situações em que organismos amplamente conhecidos sejam meramente transformados para expressar uma característica nova e surpreendente, basta que se indique o organismo de interesse, relacionando-o expressamente ao ácido nucleico a ser utilizado nesta transformação, e garantindo-se que esse ácido nucleico esteja descrito de forma clara e precisa.

Nos casos em que a invenção não reside em um microrganismo ou material biológico em si, mas em seu uso, modificação ou cultivo, e um técnico no assunto não é capaz de realizar a invenção sem possuir a amostra referida no pedido, o depósito do microrganismo ou do material biológico também se faz necessário.

2.2.1.2 Prazos para depósito de material biológico

No que se refere ao depósito original de material biológico para fins patentários, a IN PR Nº 17/2013 estabelece que o depósito do material biológico deverá ser efetuado até a data de depósito do pedido de patente, e que tais dados deverão integrar o relatório descritivo. Havendo reivindicação de prioridade unionista, o depósito de material biológico deverá ser anterior ou até a data da prioridade reivindicada, se aplicável, ou seja, se os direitos de prioridade se aplicarem ao material biológico.

Quando os dados comprobatórios de depósito do material biológico não constarem do pedido de patente, e o examinador julgar que tais dados são necessários, deve ser formulada uma exigência técnica para manifestação do depositante. Se tal exigência não for cumprida o pedido deve ser indeferido, tendo por base o art. 24 da LPI.

2.2.2 Suficiência descritiva da listagem de sequências

O pedido de patente que contenha em seu objeto uma ou mais sequências de nucleotídeos e/ou de aminoácidos, que sejam fundamentais para a descrição da invenção, deve conter uma seção de listagem de sequências, com vistas à aferição da suficiência descritiva de que trata o art. 24 da LPI (vide Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I). Ressalta-se que, se o pedido utilizar e fizer referência a sequências conhecidas na técnica, e essas sejam necessárias para a concretização da invenção, o examinador poderá emitir exigência para que as sequências sejam apresentadas. Deve ser observado ainda que as sequências devem corresponder àquelas tais como constantes do estado da técnica à época do depósito/prioridade (i.e. tal como revelada nos bancos de dados), tendo em vista possível refinamento ou alterações nas sequências ao longo do tempo.

A Resolução INPI Nº 228/09, incorporada na Resolução INPI PR Nº 81/2013, dispõe sobre os procedimentos para a apresentação da listagem de sequências em meio eletrônico e substitui o item 16.3 do AN 127/97 (vide Resolução PR Nº 81/2013 e seus anexos publicados no DOU - Seção 1, Nº 68, 10/04/2013).

2.3 Fundamentação, clareza e precisão (art. 25)

2.3.1 Fundamentação no relatório descritivo

A matéria objeto da proteção deve estar devidamente fundamentada no relatório descritivo. Para tanto, é necessário que a descrição realizada através do relatório descritivo forneça informações técnicas capazes de fundamentar toda a matéria pleiteada.

Exemplo 9:

Reivindicação 1: Proteína imunogênica caracterizada por consistir na SEQ ID:1, e seus fragmentos.

O relatório descritivo apresenta uma proteína imunogênica mutada (não natural) de 600 resíduos de aminoácidos e revela também um fragmento imunogênico desta proteína mutada (não natural), determinado como consistindo nos resíduos 320 a 400 da dita proteína. O quadro reivindicatório, por sua vez, pleiteia proteção para a proteína imunogênica e para fragmentos imunogênicos da dita proteína (reivindicação 1). Porém, o relatório descritivo só revela um fragmento imunogênico da dita proteína, qual seja: o que se inicia na posição 320 e termina na posição 400 da proteína. Nesse caso, considerando-se que os requisitos de patenteabilidade dispostos no art. 8º da LPI tenham sido atendidos, deve-se fazer uma exigência com base nos arts. 24 e 25 da LPI para que a matéria pleiteada restrinja-se apenas à suficientemente descrita e efetivamente fundamentada no relatório descritivo, qual seja uma proteína imunogênica e seu fragmento que compreende os resíduos 320 a 400 da dita proteína.

Nesse exemplo, mesmo que o depositante traga novas informações acerca de outros fragmentos imunogênicos da referida proteína que não haviam sido descritos na matéria inicialmente revelada, tais informações não poderiam ser consideradas, pois o relatório descritivo não mencionava outros fragmentos imunogênicos da citada proteína que não aquele compreendido entre os aminoácidos 320 e 400 da mesma. Portanto, permanece o fato de que o pleito de proteção amplo a “fragmentos imunogênicos da proteína” não poderia ser aceito por ausência de suficiência descritiva e de fundamentação da matéria no relatório descritivo.

Exemplo 10:

Reivindicação 1: Processo para transformar plantas caracterizado pela introdução do gene X em angiospermas e gimnospermas.

O relatório descritivo apresenta informações gerais sobre o processo e um exemplo detalhado da transformação do gene em uma angiosperma. Há evidência para um técnico no assunto de que tal processo não seria aplicável da mesma maneira para ambos grupos de plantas, e portanto a reivindicação que inclui gimnospermas não estaria fundamentada no relatório descritivo. Essa falta de fundamentação poderia ser superada através de evidências de que a transformação de gimnospermas poderia ser realizada nas mesmas condições já mencionadas para angiospermas.

Contudo, se para alcançar a fundamentação da reivindicação para gimnospermas os dados fornecidos trouxerem novos parâmetros ou quaisquer adaptações que não sejam triviais para um técnico no assunto, tais informações não poderão ser aceitas. Isso porque seria necessária a inclusão dos dados no relatório descritivo o que configuraria acréscimo de matéria, estando em desacordo com o art. 32 da LPI.

3 Reivindicações

Existem dois tipos básicos de reivindicações: de produto, relacionada a uma entidade física; e de processo, relacionada a uma atividade (vide Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I).

Na área de biotecnologia, alguns exemplos não exaustivos de matérias consideradas dentro da categoria de “produtos” são: ácidos nucleicos, peptídeos, polipeptídeos, proteínas, microrganismos, vírus, células, vetores, plantas, sementes, hibridomas, anticorpos, sondas, vacinas, composições, kits, cassetes de expressão, extratos, produtos alimentícios, e outros. Já para “reivindicações de processo”, alguns exemplos não exaustivos são: processo para produzir um composto/composição; processo para selecionar uma sequência de ácido nucleico/polipeptídeos/peptídeos; processo para produzir microrganismo/planta/animal transgênico; método de purificação; processos de extração/isolamento, dentre outros.

3.1 Reivindicações do tipo *reach-through* em biotecnologia

Reivindicação *reach-through* é um tipo especial de reivindicação que objetiva proteção para futuras invenções com base numa invenção do presente. Ou seja, esse tipo de reivindicação objetiva proteção para invenções que não haviam sido identificadas pelo inventor até o momento de depósito do seu pedido de patente, mas que poderão ser identificadas no futuro pelo uso da sua invenção real.

Um tipo frequente de reivindicação *reach-through* em biotecnologia é a reivindicação de produto, o dito produto geralmente correspondendo a um “composto candidato”. Tais reivindicações objetivam proteger compostos que são candidatos a moduladores da atividade da invenção real, tais como os agentes que modulam a função biológica de uma proteína ou de um gene.

Os produtos *reach-through* (drogas, agonistas, antagonistas, etc.) costumam ser identificados apenas por referência a um material ou método usado na identificação dos mesmos, sem definição de suas estruturas químicas. Ou ainda, tais produtos são definidos em termos da função associada com a invenção real, já que esta é a única informação disponível para o inventor. Em consequência, tanto compostos já conhecidos do estado da técnica quanto os que ainda estão por serem identificados

acabam sendo englobados pelo escopo da reivindicação, que desse modo se torna bastante amplo.

O outro tipo de reivindicação *reach-through* em biotecnologia é a reivindicação de processo de identificação de compostos moduladores. Nesse tipo de reivindicação, o composto identificado pelo processo não é definido pela sua estrutura e sim pela sua capacidade de modular a expressão de uma proteína ou de um gene envolvido em uma doença, por exemplo, ou ainda pelo método de rastreamento usado para identificar o dito composto. A característica comum para esses tipos de reivindicações é que não se sabe qual é a matéria objeto a ser protegida.

3.1.1 Exame técnico de reivindicações *reach-through*

As matérias das reivindicações *reach-through* tipicamente não apresentam suficiência descritiva, clareza, precisão e/ou fundamentação, estando em desacordo com os arts. 24 e 25 da LPI.

Exemplo 11:

Reivindicação 1: Processo para identificar um agonista/antagonista do polipeptídeo X caracterizado por compreender (a) contatar o dito polipeptídeo com um composto a ser rastreado; e (b) determinar se o composto afeta a atividade do dito polipeptídeo.

Reivindicação 2: Um agonista/antagonista caracterizado por ser para o polipeptídeo X como identificado pelo processo definido pela reivindicação 1.

O pedido trata de um novo e inventivo processo de rastreamento (screening) para moduladores da atividade de um polipeptídeo já conhecido do estado da técnica (polipeptídeo X), cuja atividade foi demonstrada como envolvida na doença Y, sendo que não foram caracterizados os compostos identificados pelo dito processo.

A reivindicação 1 define a invenção principal do pedido que é um método de rastreamento de compostos de interesse terapêutico e que modulam a atividade do polipeptídeo X, sendo a invenção de fato, e a reivindicação 2 é do tipo reach-through, que nessa situação pode incluir em seu escopo compostos já conhecidos e que não são modificados de forma alguma pelo processo usado na identificação dos mesmos, e compostos ainda não conhecidos.

Muito embora o pedido descreva de forma suficiente o processo de rastreamento especificado na reivindicação 1, e por este aspecto poderia ser aceito, a reivindicação 2

não é aceita devido à falta de suficiência descritiva (art. 24), clareza, precisão e fundamentação (art. 25). A reivindicação 2 usa características funcionais (e não estruturais) para definir a matéria objeto da proteção. Ocorre que a definição de um produto por características funcionais frequentemente ocasiona falta de clareza da matéria objeto. Um técnico no assunto não poderia reduzir à prática a definição da matéria objeto reivindicada, porque os compostos pleiteados per se (reivindicação 2) possuem possibilidades estruturais potencialmente ilimitadas, e assim incluindo compostos que ainda estão por ser identificados e/ou que já estão disponíveis no estado da técnica e/ou ainda incidam nas proibições do art. 10 (IX).

A reivindicação 2 pleiteia proteção para compostos candidatos identificados pelo método de rastreamento da invenção definido pela reivindicação 1. Tais compostos foram definidos tecnicamente apenas por sua atividade (ou seja, definição funcional - redação comum a esse tipo de reivindicação) que na presente situação corresponde a uma modulação (agonista/antagonista) da atividade do polipeptídeo X. Não foram definidas as características estruturais dos compostos candidatos; tal situação obrigaria ao dito técnico testar inúmeros compostos já conhecidos e todos os compostos que venham a ser identificados no futuro usando o método de rastreamento da invenção, a fim de determinar quais desses compostos teriam a atividade desejada e que assim estariam abrangidos pelo escopo das reivindicações em exame.

4 Matérias excluídas de proteção segundo a LPI

4.1 Definições

Conforme o entendimento adotado por esse Instituto, do ponto de vista técnico, os termos e expressões utilizados nesse inciso são interpretados da seguinte forma:

- o “todo” (de seres vivos naturais) refere-se a plantas, animais, microrganismos e qualquer ser vivo;
- “parte de seres vivos naturais” refere-se a qualquer porção dos seres vivos, como órgãos, tecidos e células;
- “materiais biológicos encontrados na natureza” englobam o todo ou parte de seres vivos naturais, além de extratos, lipídeos, carboidratos, proteínas, DNA, RNA, encontrados na natureza ou ainda que dela isolados, e partes ou fragmentos dos mesmos, assim como, qualquer substância produzida a partir de sistemas biológicos, por exemplo hormônios e outras moléculas secretadas, vírus ou príons. Vale salientar que moléculas sintéticas idênticas ou indistinguíveis de suas contrapartes naturais também estão enquadradas nessa definição;
- por “isolados da natureza” entende-se toda e qualquer matéria extraída e submetida a um processo de isolamento ou purificação, i.e. que retira do contexto natural;
- “genoma” é o conjunto de informações genéticas de uma célula, organismo ou vírus;
- “germoplasma” é o conjunto de material hereditário de uma amostra representativa de indivíduos de uma mesma espécie;
- “processo biológico natural” é qualquer processo biológico que ocorra espontaneamente na natureza e nos quais a intervenção humana não afeta o resultado final;
- “terapia” é um método de tratamento que visa a cura ou profilaxia de uma enfermidade ou funcionamento defeituoso do corpo;

- “cirurgia” é definida pela natureza do tratamento ao invés do seu propósito, ou seja, independe se a intervenção manual ou instrumental no corpo do paciente tem fins estéticos ou terapêuticos; e
- “diagnóstico” refere-se à identificação de uma doença particular.

4.2 Matérias não consideradas invenção (art. 10)

4.2.1 Produtos e processos biológicos naturais (art. 10 (IX))

O art. 10 (IX) da LPI, no que se refere a reivindicações da categoria “produto”, estabelece que não é considerado invenção o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural.

Para reivindicações da categoria “processo”, como processos, métodos, usos, aplicações, entre outros, o art. 10 (IX) da LPI refere-se unicamente a processos biológicos naturais, dispondo que esses não são considerados invenção.

Como o art. 10 (IX) da LPI trata de todo ou parte dos seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza que não são considerados invenção, podem ser utilizados documentos publicados posteriormente à data de prioridade/depósito do pedido em análise, para evidenciar que a matéria reivindicada incide nas disposições do art. 10 (IX) da LPI, desde que as informações disponibilizadas comprovem de maneira clara e sem sombra de dúvidas a existência na natureza da matéria reivindicada.

4.2.1.1 Produtos biológicos naturais

O todo ou parte dos seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza – ainda que dela isolados, ou produzidos de forma sintética que possuam correspondentes de ocorrência natural, não havendo como distingui-los dos naturais –, são considerados produtos biológicos naturais, e não serão considerados como invenção, pois incidem no art. 10 (IX) da LPI.

Dessa forma, a inclusão de uma limitação negativa (*disclaimer*) com o termo “não natural” por si só não supera a objeção quanto ao art. 10 (IX) da LPI.

4.2.1.1.1 Composições contendo produto biológico natural

Uma reivindicação de composição cuja única característica seja a presença de um determinado produto confere proteção também para esse produto em si. Dessa forma, uma reivindicação de composição caracterizada tão somente por conter um produto não patenteável (por exemplo, um extrato natural), não pode ser concedida, uma vez que viria a proteger o próprio produto não patenteável. Ou seja, aqui com mais razão do que nos casos de componentes patenteáveis, são necessários na reivindicação parâmetros ou características que determinem sem sombra de dúvida que se trata de uma composição de fato.

Nesses casos um cuidado especial deve ser tomado com relação ao texto da reivindicação no que se refere ao(s) outro(s) componente(s) da composição em questão, de forma a evitar que represente, em última análise, uma mera diluição (uma solução aquosa, por exemplo) do produto não patenteável. Tendo em mente que uma composição tem por finalidade colocar o(s) componente(s) ativo(s) em uma forma adequada ao propósito a que se destina, uma “mera diluição” seria aquela em que o solvente não contribui para esse propósito final, sendo apenas o meio usado para a extração. Assim, é possível que o extrato aquoso ou etéreo de uma determinada planta, por exemplo, embora contenha um componente (solvente de extração) além do próprio extrato, não represente uma composição pronta para ser utilizada em seu objetivo final, e esse mesmo extrato diluído em outro solvente (utilizado para, por exemplo, tornar o ativo absorvível) represente uma composição de fato, e não uma “mera diluição”.

4.2.1.1.2 Extratos

Extratos são materiais biológicos isolados da natureza e, portanto, não são considerados invenção com base no art. 10 (IX).

Assim, para composições contendo extratos, valem as mesmas considerações apontadas acima para os produtos naturais.

4.2.1.1.3 Extratos enriquecidos

Extratos diferenciados de seu correspondente natural por estarem enriquecidos em algum de seus componentes somente serão passíveis de proteção quando

apresentarem na sua composição características não alcançáveis normalmente pela espécie e que sejam decorrentes de intervenção humana direta.

Atenção deve ser dada também para o caso de extrato de células bacterianas transgênicas. Embora o microrganismo em si possa ser patenteável, nem sempre o seu extrato será, uma vez que podem haver casos nos quais não é possível distinguir o extrato da célula transgênica do extrato da selvagem (por exemplo, o microrganismo transgênico apenas superexpressa uma proteína endógena).

Exemplo 12:

Reivindicação 1 : Extrato vegetal caracterizado por ser enriquecido com isoflavonas.

O extrato é enriquecido em isoflavonas através do método de isolamento. Nesse caso, considera-se que a modificação de tal extrato é resultante do simples fracionamento de um extrato natural isolado da natureza, e tal reivindicação, portanto, incide no art. 10 (IX).

Exemplo 13: Extrato enriquecido em virtude de manipulação genética.

Reivindicação: Extrato vegetal enriquecido caracterizado por compreender insulina humana.

O pedido descreve um processo de alteração na composição do extrato de plantas através da expressão do gene da insulina humana, resultando num extrato enriquecido. Nesse caso, considera-se que a modificação de tal extrato é resultante da manipulação genética do organismo do qual ele é extraído. Assim, por ser um material obtido a partir de plantas que apresentam características não alcançáveis normalmente pela espécie, decorrentes de intervenção humana direta, tal extrato é passível de proteção.

4.2.1.2 Processos biológicos naturais

Entende-se por “processo biológico natural” qualquer processo biológico que ocorra espontaneamente na natureza e nos quais a intervenção humana não afeta o resultado final.

Se a intervenção técnica desempenha um papel importante na determinação do resultado, ou se a sua influência é decisiva, o processo é considerado como invenção. Ou seja, os processos que contenham pelo menos uma etapa técnica que possua um impacto decisivo no resultado final, e que não possa ser realizada sem a intervenção humana, são considerados invenção.

Sob esse conceito, o processo clássico de obtenção de plantas ou animais não é invenção. Do mesmo modo, processos que possuam somente etapas que mimetizem eventos que ocorram na natureza, não são considerados invenção. Em contraste, os métodos baseados na engenharia genética (por exemplo, a produção de uma planta transgênica), onde a intervenção técnica é significativa, são passíveis de privilégio.

Os processos microbiológicos englobam os processos que utilizam, se aplicam a, ou resultam em microrganismos. Embora tais processos sejam processos biológicos, o INPI considera que os mesmos são concedidos por serem uma exceção das exclusões legais permitidas no Acordo TRIPS (art. 27(3b)).

Do mesmo modo, o INPI considera que são passíveis de proteção os processos biológicos ou enzimáticos de obtenção de compostos químicos, que apresentam uma etapa técnica decisiva para o resultado final.

Assim como outros processos, reivindicações de processos biológicos formuladas corretamente definem o material de partida, o produto obtido e o meio de se transformar o primeiro no segundo; as diversas etapas necessárias para se atingir o objetivo proposto; ou no caso de uso, o material a ser usado e o objetivo do uso.

Exemplos de reivindicações adequadas (obs.: o nível de detalhamento necessário dependerá da invenção específica em exame):

- Processo para obtenção do composto X caracterizado por cultivar o microrganismo W (bactéria, fungo, levedura, etc.) sobre Y.
- Processo para obtenção do composto X caracterizado por utilizar a enzima E.
- Processo para obtenção do composto X caracterizado por cultivar células da planta P transformadas pelo gene T.

4.2.1.3 Uso de produtos naturais

Quando o processo reivindicado envolve *todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, inclusive o genoma ou germoplasma*, mas não consiste em um *processo biológico natural*, não há nenhum impedimento para a sua patenteabilidade frente ao que é disposto pelo art. 10 (IX) da LPI. Dessa forma, o uso de um produto natural com um propósito novo, que tenha atividade inventiva e aplicação industrial, pode ser patenteado.

Exemplo 14:

Reivindicação: Uso de uma resina natural obtida a partir de folhas da planta *Aloe vera* caracterizado por ser para preparar composições cosméticas para tratamento de fibras queratínicas.

As reivindicações referentes ao uso da resina natural para preparar composições cosméticas podem ser aceitas, observando-se o atendimento aos requisitos de patenteabilidade, uma vez que não há na LPI nenhum artigo contrário ao uso de produtos naturais em atividades que não constituem processos biológicos naturais.

Exemplo 15:

Reivindicação: Uso da RNase caracterizado por ser para clivar o RNA.

Uso do material natural para executar a própria função natural não é considerado invenção segundo o art. 10 (IX), por consistir em um processo biológico natural.

4.3 Invenções não patenteáveis (art. 18 da LPI)

4.3.1 Invenções não patenteáveis por incidirem no art. 18 (I) da LPI

Segundo o art. 18 (I), não é patenteável “o que for contrário à moral, aos bons costumes e à segurança, à ordem e à saúde públicas”.

Considerando que a biotecnologia é um campo tecnológico gerador de invenções que tratam de matéria que pode levantar questões morais e de ordem pública, a doutrina atual permite que o INPI recuse o patenteamento dessas invenções com base no art. 18 (I) da LPI.

Como exemplos, não exaustivos, temos:

- (a) processos de clonagem do ser humano;
- (b) processos de modificação do genoma humano que ocasionem a modificação da identidade genética de células germinativas humanas; e
- (c) processos envolvendo animais que ocasionem sofrimento aos mesmos sem que nenhum benefício médico substancial para o ser humano ou animal resulte de tais processos.

Em reivindicações com a redação “Processo para clonagem de células de mamífero”, entende-se que o termo “mamífero” inclui seres humanos. Assim, tal reivindicação poderia ser prejudicial à moral, ordem e à saúde públicas, e, portanto, violaria o art. 18 (I) da LPI. Nesse caso, a exclusão dos mamíferos humanos do escopo de proteção seria uma limitação negativa (*disclaimer*) aceitável, mesmo se os seres humanos não estiverem excluídos no relatório descritivo original.

4.3.2 Invenções não patenteáveis por incidirem no art. 18 (III) da LPI

Segundo o art. 18 (III) da LPI, não são patenteáveis “*o todo ou parte dos seres vivos, exceto os microrganismos transgênicos que atendam aos três requisitos de patenteabilidade – novidade, atividade inventiva e aplicação industrial – previstos no art. 8º e que não sejam mera descoberta*”.

Com relação aos microrganismos transgênicos, o parágrafo único do art. 18 (III) da LPI define que “*Para os fins desta Lei, microrganismos transgênicos são organismos, exceto o todo ou parte de plantas ou de animais, que expressem, mediante intervenção humana direta em sua composição genética, uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais*”.

De acordo com essa definição, o termo microrganismo transgênico abrange microrganismos (vide item 5) que são obtidos a partir de qualquer técnica que tenha por consequência a alteração da composição genética, *não alcançável pela espécie em condições naturais*, por interferência humana direta. Essa definição não se limita aos microrganismos que tiveram inseridos genes exógenos e/ou de outros organismos.

Para o exame de reivindicações de microrganismos transgênicos, inicialmente deve ser verificado se na descrição do pedido o termo “microrganismo” abrange células

animais e vegetais, o que não é passível de proteção, já que o todo ou parte de plantas e animais, ainda que transgênicos, não é patenteável. Nesses casos, a matéria reivindicada deve ser limitada de forma a englobar apenas os microrganismos transgênicos passíveis de proteção. Além disso, a intervenção humana deve estar clara para que seja possível avaliar se, de fato, trata-se de um microrganismo que expressa uma característica normalmente não alcançável pela espécie em condições naturais.

Denominações como “transgênico”, “mutante” ou “variante” não são suficientes para aferir a patenteabilidade do microrganismo, já que existe a possibilidade do microrganismo, mesmo dito como sendo “transgênico”, “mutante” ou “variante”, ocorrer de forma natural ou ser indistinguível do natural e, portanto não constituir uma invenção segundo o art. 10 (IX) da LPI.

5 Microrganismos

O termo genérico “microrganismo” é empregado para bactérias, arqueas, fungos, algas unicelulares não classificadas no Reino Plantae e protozoários. Dessa forma, dentre o todo ou parte dos seres vivos, naturais ou transgênicos, a LPI permite apenas o patenteamento de microrganismos transgênicos.

Exemplos de formulações adequadas para reivindicações de microrganismos (lista não exaustiva)

- Microrganismo transgênico caracterizado por conter a SEQ ID NO: X.
- Microrganismo transgênico caracterizado por conter a SEQ ID NO: X inserida na posição Y do genoma.
- Microrganismo transgênico caracterizado por conter a sequência xxxxxx na posição Y do genoma (vide item 2.2.2).
- Microrganismo transgênico caracterizado por conter o gene X (desde que o gene seja bem conhecido).
- Microrganismo transgênico caracterizado por conter o gene X com o promotor Z inserido na posição Y do genoma (desde que o gene e o promotor sejam bem conhecidos).
- Microrganismo transgênico caracterizado por conter o vetor de expressão X (desde que esse vetor seja bem conhecido).
- Microrganismo transgênico caracterizado por ser o ATCC-XXXX (número de depósito).

Atenção deve ser dada quando a SEQ ID NO: X, o gene X ou o plasmídeo X foram isolados de um microrganismo natural e não modificados. Nesse caso, a reivindicação com o título genérico de “microrganismo” ou “bactéria”, entre outros, irá proteger também o microrganismo original que possui o gene referido naturalmente, e caberá objeção quanto ao disposto no art. 10 (IX) da LPI.

6 Sequências biológicas

De forma geral, em pedidos de patente que descrevam uma invenção cujo desenvolvimento depende de sequências de aminoácidos e/ou de nucleotídeos, os seguintes aspectos devem ser observados: (i) necessidade de inclusão da sequência no pedido para fins de suficiência descritiva (art. 24); (ii) ocorrência natural (art. 10 (IX)); (iii) clareza, precisão e fundamentação (art. 25) na forma como tais moléculas / sequências são pleiteadas; (iv) novidade (art. 11); (v) atividade inventiva (art. 13); e (vi) aplicação industrial (art. 15).

A suficiência descritiva de sequências biológicas é tema específico do item 2.2.2.

O requisito de novidade, quando relacionado a sequências biológicas, segue o mesmo princípio geral (vide Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II), ou seja, para que uma sequência de aminoácidos ou de nucleotídeos não seja nova frente ao estado da técnica, todos os aminoácidos ou nucleotídeos devem ser exatamente os mesmos e estar na mesma ordem e, em alguns casos adicionalmente possuir a mesma fórmula estrutural da sequência conhecida na técnica.

Os demais pontos em que usualmente são observadas inadequações serão discutidos nos tópicos abaixo.

6.1 Como caracterizar

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).

Em alguns casos outras formas de caracterização de sequências biológicas podem ser aceitas:

- a) quando as sequências forem menores que quatro aminoácidos ou dez nucleotídeos, de acordo com a Resolução PR Nº 81/2013, devem ser caracterizadas pela própria sequência;
- b) fórmulas estruturais acompanhadas de sua SEQ ID NO: correspondente;
- c) fórmulas Markush acompanhadas de sua SEQ ID NO: correspondente;

- d) nº de depósito (vide item 2.2.1); ou
- e) pelo seu nome ou designação, quando a sequência biológica já for conhecida no estado da técnica e não for o objeto principal da invenção.

Ressalta-se que um DNA 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.

Além disso, atenção deve ser dada a reivindicações dos tipos a seguir, uma vez que nenhuma delas apresenta clareza (art. 25).

- a) Sequência de DNA caracterizada por codificar uma protease.

Nesse tipo de reivindicação o produto encontra-se caracterizado apenas por sua função, o que não é suficiente para definir com clareza a que produto se refere. Por outro lado, se este DNA for caracterizado por sua sequência de nucleotídeos, a definição da função poderia ser aceita, como característica adicional do produto.

- b) Sequência de DNA caracterizada por codificar um polipeptídeo apresentando a sequência de aminoácidos da proteína representada pela SEQ ID NO: 1.

Essa redação define um DNA pela sequência de aminoácidos, o que não é permitido. No entanto, a reivindicação poderia ser alterada de modo a definir o DNA pela sequência de nucleotídeos, podendo ser aceitas suas degenerações, que geram a mesma proteína. Nessa situação, pelo menos uma sequência de nucleotídeos deve estar presente no pedido conforme depositado, a não ser que seja uma sequência já disponível no estado da técnica e referenciada no relatório descritivo.

- c) Proteína caracterizada por apresentar a atividade Y.

O produto encontra-se caracterizado somente por sua função, o que não permite definir com clareza o escopo. Por outro lado, se a referida proteína for caracterizada por sua sequência de aminoácidos, a definição da função poderia ser aceita, como característica adicional do produto.

- d) Proteína com atividade Y caracterizada por apresentar a seguinte composição em aminoácidos: (percentuais de cada aminoácido presente).

Nesse tipo de reivindicação o produto encontra-se caracterizado por sua função e pelo percentual de aminoácidos, o que também não permite definir com clareza o produto reivindicado. A sequência de aminoácidos é necessária.

- e) Plasmídeo caracterizado por ser o pWn.

Nesse tipo de reivindicação o produto encontra-se caracterizado por uma designação dada pelo próprio inventor, o que não permite definir o produto.

6.1.1 Sequências na forma de Markush

As sequências biológicas podem ser apresentadas na forma de uma fórmula Markush contendo uma sequência base que é substituída por uma ou mais subestruturas variáveis, as quais são acompanhadas de uma lista de definições dessas porções variáveis, como por exemplo:

Peptídeo de Fórmula I

Xaa₁ Xaa₂ His Xaa₄ Pro Gly Ser Phe Ser Asp Glu Gly Asp Trp Leu;

em que

Xaa₁ é His ou Thr;

Xaa₂ é Ala, Gly ou D-Cpa (4-cloro-Phe); e

Xaa₄ é Gln, Asn ou Pro.

Para maior detalhamento sobre fórmulas Markush, vide as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco II.

6.1.2 Quando é necessário o depósito da listagem de sequências junto ao pedido

A Resolução PR Nº 81/2013 do INPI estabelece em seu art. 2º que quando o pedido de patente contiver uma (ou mais) sequência(s) de nucleotídeos e/ou de

aminoácidos, que seja(m) fundamental(is) para a descrição da invenção, esta(s) sequência(s) deverá(ão) ser apresentada(s) em uma listagem de sequências.

Quando a invenção incluir a sequência *per se*, ou seja, quando no quadro reivindicatório houver reivindicações de “proteína”, “polipeptídeo”, “ácido nucleico”, ou qualquer outro termo que designe uma sequência biológica, esta é considerada parte fundamental da invenção, e deve estar relacionada na listagem de sequências (exceto para sequências menores que quatro aminoácidos ou dez nucleotídeos, cf. definido na Resolução PR Nº 81/2013).

Por outro lado, quando a molécula em questão é apenas um exemplo ilustrativo, tal sequência específica pode não ser considerada parte fundamental da invenção, e portanto, sua sequência não precisa, necessariamente, ser apresentada como parte do pedido.

Além disso, deve-se atentar para a possibilidade de que as demais sequências utilizadas no pedido – e não necessariamente os genes / sequências codificantes – sejam fundamentais para a execução da invenção. Assim, ainda nesses casos, deve-se avaliar se a sequência em questão é amplamente conhecida da técnica, e se sua utilização é fundamental para a execução da invenção.

6.1.3 Da necessidade de restringir o quadro reivindicatório às sequências depositadas junto ao pedido

Quando a sequência em questão apenas representa uma molécula que é parte de um processo descrito, mas que qualquer outra molécula com mesma função biológica apresentaria o mesmo resultado (ou em situações em que não haja razões para acreditar que tais moléculas não seriam eficazes), o dito método não necessariamente precisa referir-se a uma única SEQ ID NO:; uma vez que tal medida restringiria desnecessariamente o escopo do método em questão.

Exemplo 16:

O pedido descreve um método de indução de esporulação em bactérias caracterizado pelo fato de que as ditas bactérias são transformadas com um vetor contendo um gene de esporulação sob controle de um promotor qualquer. Os exemplos apresentados no pedido utilizam o gene spo5, entretanto, qualquer gene da família spo permitiria, teoricamente, a obtenção do mesmo resultado. Assim, a princípio, não há

razão para se exigir que a sequência específica do gene spo5 seja apresentada na reivindicação de dito método.

Atenção deve ser dada nesses casos ao nome “genérico” dado à sequência de interesse, tal como “gene spo”, como mencionado acima, pois se o depositante utilizar tal denominação nas reivindicações, esta deve ser amplamente conhecida e utilizada na técnica, referindo-se inequivocamente a uma determinada família gênica.

Exemplo 17: Método para induzir a expressão de um dado gene sob determinadas condições específicas.

O relatório descritivo deixa claro que a característica desejada é a expressão gênica em uma determinada condição, a qual só é obtida mediante o uso do promotor X, uma vez que esse promotor é ativado apenas quando o meio atinge as características de interesse (depleção de glicose, por exemplo).

O pedido descreve a utilização de diferentes genes sob o controle desse promotor X, demonstrando que todos eles são expressos apenas nas condições de interesse.

Nesse caso, a única sequência fundamental para que se obtenha a característica desejada é a do promotor X. Assim, da mesma forma que no exemplo anterior, considera-se que a apresentação das sequências dos genes utilizados não é obrigatória; e ainda que o depositante tenha apresentado tais sequências, não se considera necessário que a matéria pleiteada seja restrita a esses genes. Entretanto, a sequência do promotor, que é a invenção, deve estar descrita de forma clara e precisa através de sua SEQ ID NO: correspondente.

6.2 Homologia versus identidade

Ao se alinhar e comparar sequências nucleotídicas ou proteicas entre si, os termos homologia, identidade e similaridade podem ser empregados. Cabe aqui, inicialmente, fazer a correta distinção entre tais termos.

Duas sequências (de nucleotídeos ou de aminoácidos) são homólogas apenas quando compartilham um mesmo ancestral comum. Desse modo, não existe o conceito de ser “parcialmente homólogo”: duas sequências são homólogas ou não, sendo incorreto falar em percentagem de homologia. As proteínas homólogas geralmente

compartilham muitas semelhanças no que diz respeito às suas estruturas tridimensionais. Quando duas sequências são homólogas, geralmente compartilham uma significativa identidade, podendo haver também casos contrários: duas moléculas podem ser homólogas sem que compartilhem de identidade estatisticamente significativa entre suas sequências de aminoácidos ou de nucleotídeos (por exemplo, como é o caso da família das globinas).

O estabelecimento da homologia entre duas sequências não se dá apenas com base na análise da identidade entre estas sequências, mas também em critérios biológicos, tais como análise da estrutura e função das proteínas, por exemplo. Resultados de comparações de sequências através de algoritmos tais como BLAST, FASTA e SSEARCH não avaliam a homologia entre as sequências: eles mensuram a similaridade e a identidade entre sequências. Enquanto a homologia se refere a uma inferência qualitativa, identidade e similaridade são atributos quantitativos.

A identidade entre duas sequências se refere à ocorrência de exatamente os mesmos nucleotídeos ou dos mesmos aminoácidos em uma mesma posição em duas sequências nucleotídicas ou proteicas alinhadas e comparadas entre si. Desse modo, se duas proteínas apresentam 90% de identidade, significa que 90% de todos os resíduos de aminoácidos contidos nas referidas proteínas em posições correspondentes são exatamente iguais.

Por outro lado, a percentagem de similaridade entre duas sequências de proteínas se refere à soma dos *matches* idênticos e similares (por exemplo, os aminoácidos glutamato e aspartato são considerados similares, uma vez que ambos são ácidos). Deve ser observado que a similaridade pode ser medida com base em diferentes definições de quão relacionado (similar) um resíduo de aminoácido é de outro.

Aplicando-se esses termos ao exame dos pedidos de patente, os seguintes tipos de reivindicações não são aceitos:

- a) reivindicação do tipo “proteína (ou sequência de DNA) caracterizada por ser a SEQ ID NO: 1 ou qualquer outra sequência de aminoácido com pelo menos x% de homologia com a SEQ ID NO: 1” não é clara (em desacordo com o art. 25 da LPI), uma vez que, tecnicamente, o termo “% de homologia” não é aplicável, tal como acima salientado; e

b) reivindicação do tipo “sequência de DNA (ou de proteína) caracterizada por apresentar pelo menos 80% de identidade (ou similaridade) com a SEQ ID NO: 1” não pode ser aceita uma vez que tal como redigida abrange inúmeras sequências diferentes, não especificando, inclusive, em quais locais da sequência de nucleotídeos (ou de aminoácidos) podem ocorrer substituições; portanto, reivindicações desse tipo não podem ser aceitas, uma vez que a caracterização do objeto de proteção não é clara e precisa, em desacordo com o art. 25 da LPI.

Adicionalmente, a caracterização da sequência de interesse com base na porcentagem de identidade é muito abrangente e geralmente inclui em seu escopo sequências não suportadas pelo relatório descritivo ou que não preenchem os requisitos de patenteabilidade. Por último, deve também ser observado que nesses casos, em geral o relatório descritivo não traz as informações suficientes que permitiriam a reprodução de todas as inúmeras sequências abrangidas por tal tipo de definição (em desacordo com o art. 24 da LPI).

6.3 Sequências de nucleotídeos

As sequências de nucleotídeos podem estar referidas em pedidos de patente sob diferentes formas: genes, vetores, plasmídeos, sequência de DNA, sequência de RNA, ácido nucleico, oligonucleotídeos, iniciadores, cDNA, e outros. Entretanto, para fins de simplificação, nestas Diretrizes, todas estas moléculas serão designadas, de forma geral, como “sequências de nucleotídeos”. Tal definição é válida a despeito do tamanho da molécula referida. Nos itens abaixo serão discutidas as particularidades de algumas destas moléculas.

Tais sequências de nucleotídeos devem ser caracterizadas conforme o item 6.1. Entretanto, deve-se ressaltar que as moléculas definidas por uma sequência com menos de dez nucleotídeos devem ser caracterizadas pela própria sequência de nucleotídeos.

6.3.1 Modificação de sequência(s) de nucleotídeos

As modificações nas sequências nucleotídicas com o objetivo de diferenciá-las de sequências naturais podem ser realizadas de diferentes formas. A princípio, qualquer característica introduzida na sequência que não tenha sido descrita como de ocorrência natural é aceitável como modificação para não incidir no art. 10 (IX) da LPI, observando-se o disposto no item 6.3.1.1. Entretanto, a simples introdução de termos como “recombinante” em reivindicações de moléculas naturais não pode ser aceita, uma vez que a molécula resultante seria indistinguível de sua contraparte natural, mesmo que produzida de forma recombinante.

6.3.1.1 Modificação de sequência(s) por substituições, inserções ou deleções de nucleotídeos não modificados

De forma geral, modificações de sequências biológicas naturais através da inserção de nucleotídeos não modificados na sequência (no meio ou nas extremidades) são consideradas suficientes para não incidir no art. 10 (IX), desde que a sequência resultante formada também não seja de ocorrência natural.

Caso a deleção de nucleotídeos ocorra no meio da sequência pleiteada, tal modificação é, a princípio, suficiente para diferenciá-la da molécula natural. Entretanto, mesmo no caso dos nucleotídeos deletados serem contíguos e estarem na extremidade da sequência, a mesma ainda incide no art. 10 (IX), uma vez que a sequência resultante continua sendo idêntica a parte da sequência natural (vide item 6.3.2).

Em relação à substituição de nucleotídeos por outros nucleotídeos não modificados, considera-se que tal modificação é suficiente para não incidir no art. 10 (IX), desde que não exista qualquer descrição de sequências naturais (por ex., em espécies relacionadas) contendo tal substituição.

Entretanto, deve-se considerar que diversas substituições de nucleotídeos em uma dada sequência podem não resultar em qualquer modificação na proteína por ela codificada, devido à degeneração do código genético. Assim, nesses casos, uma sequência nucleotídica modificada por substituições poderia não incidir no art. 10 (IX), enquanto a sequência de aminoácidos por ela codificada permanece idêntica ao natural, e, portanto, incidindo no art. 10 (IX).

Quando se analisam sequências derivadas do estado da técnica, que não incidem no art. 10 (IX), deve-se avaliar cuidadosamente a atividade inventiva da

modificação (inserção, deleção ou substituição) realizada, levando-se em conta o fato de que alguns grupos de aminoácidos apresentam propriedades comuns. Assim, a inventividade destas alterações nas sequências polinucleotídicas, em geral, depende da demonstração de um efeito inesperado gerado pela modificação em relação ao estado da técnica.

6.3.1.1.1 SNPs

A sigla SNP refere-se a “single nucleotide polymorphism” ou “polimorfismo de nucleotídeo único”, e é utilizada para designar variações naturais que ocorrem no genoma e que envolvem, conforme o nome indica, um único nucleotídeo. Podem estar associadas a determinadas características, funcionando assim como marcadores moleculares.

Independente da utilidade descrita, sempre que um determinado SNP – ou qualquer outro polimorfismo – estiver descrito como sendo de ocorrência natural, não se pode considerá-lo invenção, segundo o art. 10 (IX) da LPI. Entretanto, o emprego de um conjunto de SNPs, por exemplo, em um método de diagnóstico *in vitro* (como DNA *fingerprinting*) ou no âmbito da medicina personalizada, pode ser passível de proteção patentária.

6.3.1.2 Modificação de sequência(s) de nucleotídeos com derivados modificados (inclusive com grupos protetores)

As inserções de nucleotídeos que não são de ocorrência natural (derivados de nucleotídeos naturais) são também consideradas modificações suficientes para que as sequências não incidam no art. 10 (IX). Entretanto, a presença desses nucleotídeos e a lista dos nucleotídeos de interesse devem estar expressas nas reivindicações, de forma a evitar que os nucleotídeos naturais estejam indiretamente incluídos e resultem na sequência biológica natural.

A inclusão de tais nucleotídeos nas sequências apresentadas nos pedidos de patente é abordada na Resolução PR Nº 81/2013 do INPI, citada no item 2.2.2 destas Diretrizes; e uma lista com exemplos de nucleotídeos modificados e as siglas aceitáveis na sua definição está disponível na Tabela 2 do Anexo desta Resolução (publicado no DOU - Seção 1, Nº 68, 10/04/2013).

6.3.2 Fragmentos

Deve-se dispensar especial atenção na análise de reivindicações envolvendo “*fragmentos de sequências*”, ainda que tais sequências estejam inseridas no pedido. Tal consideração se deve ao fato de que a definição de “fragmentos” de uma dita sequência inclui toda e qualquer subdivisão da sequência apresentada, resultando em um número indefinido de possíveis fragmentos, que não apresentam qualquer função/relação com a matéria descrita no pedido.

Exemplo 18:

Um pedido apresenta a SEQ ID NO: 1 (hipotética): agctggttcgactgtctcga. A reivindicação refere-se a “ácido nucleico caracterizado por possuir a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO: 1 e fragmentos da mesma”. Da forma como está descrita, tal reivindicação inclui, por exemplo, moléculas como: agct, actg, ctgg, gggt, gggtc, cgactgt, e uma infinidade de outras, inclusive muitas que não possuem qualquer função descrita/relacionada com a invenção.

Assim, resta claro que a referência a fragmentos de uma dada sequência não pode ser aceita nas reivindicações, uma vez que a matéria pleiteada não se encontra fundamentada e nem definida de forma clara e precisa de acordo com o art. 25 da LPI. Nesses casos, a suficiência descritiva da matéria pode ser questionada de acordo com o art. 24 da LPI.

Por outro lado, se o pedido descreve que fragmentos obtidos a partir de uma determinada sequência são úteis para a finalidade descrita na invenção, tais fragmentos podem ser pleiteados, desde que os fragmentos desejados sejam claramente identificados nas reivindicações (especificando qual a posição dos nucleotídeos inicial e final desse fragmento) e não sejam naturais.

6.3.3 Oligonucleotídeos (ou iniciadores)

Uma vez que representam segmentos de sequências complementares a genes e/ou mRNAs naturais, considera-se que iniciadores são parte de material biológico

natural, e portanto, reivindicações que pleiteiam tais iniciadores incidem no art. 10 (IX) da LPI (observe as possíveis exceções no item 6.3.1).

6.3.3.1 Oligonucleotídeos degenerados e modificados

Oligonucleotídeos degenerados consistem, de modo geral, em uma mistura de oligonucleotídeos que pode ser usada para amplificar genes que possuem sequências similares, mas não idênticas (tal como a amplificação de genes ortólogos em espécies relacionadas), ou mesmo genes desconhecidos.

Atenção deve ser dada à possibilidade de que algum (ou alguns) dos oligonucleotídeos resultantes seja(m) igual(is) a uma sequência biológica natural (por exemplo, à sequência do gene a que ele se destina amplificar), estando nesse caso incidindo no art. 10 (IX). Por outro lado, caso apresentem modificações, que resultem em uma sequência de nucleotídeos diferente das que ocorrem na natureza, não incidirão no art. 10 (IX) (vide item 6.3.1).

Além disso, considerando que uma mistura de oligonucleotídeos (por exemplo, oligonucleotídeos degenerados, etc.) pode não estar definida de forma clara e precisa, as reivindicações relativas a essa matéria estarão em desacordo com o art. 25 da LPI. Deve-se atentar também para a descrição desta mistura no relatório descritivo (atendimento ao art. 24 da LPI).

Por outro lado, a fim de definir clara e precisamente a matéria pleiteada, um oligonucleotídeo degenerado pode ser caracterizado com base em uma sequência consenso, e variar apenas em um ou poucos nucleotídeos, pré-definidos. Nestes casos, as reivindicações referentes a estes oligonucleotídeos degenerados devem citar a sequência consenso e as posições dos nucleotídeos variáveis.

6.3.4 Promotores

O promotor é o processador central da regulação de um gene, uma vez que contém os sítios de ligação para as RNA polimerases, responsáveis pela transcrição gênica. Por definição, compreende a região 5' do gene. Os processos que proporcionam a modulação transcricional são extremamente complexos e ocorrem através de uma intrincada rede de interações envolvendo sequências regulatórias (*TATA box*, *CCAAT*

box etc.) e outros elementos localizados mais distantes do ponto de início da transcrição (sequências acentuadoras e silenciadoras).

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.

Existem casos intermediários em que a sequência de DNA com potencial como promotor é isolada, sequenciada e analisada por bioinformática para a predição de seus possíveis motivos regulatórios (CCAAT box, TATA box, ilhas CpG, etc.). Tal análise *in silico*, embora de grande valia para estudos preliminares, não é suficiente para demonstrar que a sequência identificada de fato é uma região promotora, sendo necessária validação com ensaios funcionais adequados.

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.

Exemplo 19:

Reivindicação 1 : Sequência de DNA caracterizada por ser a SEQ ID NO: 1

A referida sequência foi isolada e apresenta atividade de promotor: tal reivindicação não pode ser aceita por incidir no art. 10 (IX) da LPI.

*Entretanto, nos casos em que a SEQ ID NO: 1 apresente mutações, deleções e/ou inserções, ou seja, torne-se **diferente** da sequência tal como encontrada na natureza, caberá o exame da novidade, atividade inventiva e aplicação industrial da invenção. Deve ser observado que deleções podem resultar em fragmentos que são considerados como parte do material natural, e portanto, também estariam incidindo no art. 10 (IX) (vide itens 6.3.2 e 6.3.3.1).*

Exemplo 20:

Reivindicação: Cassete de expressão caracterizado por compreender a sequência promotora de SEQ ID NO: 1 ligada operacionalmente a um gene de interesse e uma

sequência terminadora.

Caso a SEQ ID NO: 1 tenha sido obtida da natureza, mas tenha sido posteriormente modificada (via mutações pontuais, deleções e/ou inserções), a reivindicação acima poderá ser aceita, desde que a matéria seja considerada nova e inventiva. Caso a SEQ ID NO: 1 seja tal como encontrada na natureza, a reivindicação deverá ser reestruturada de modo a especificar melhor o cassete, com a introdução do termo “heterólogo”, deixando claro que não abrange proteção para matéria que incida no art. 10 (IX) da LPI (vide item 6.3.5).

Exemplo 21:

Reivindicação: Cassete de expressão caracterizado por compreender a sequência promotora selecionada do grupo de SEQ ID NO: 1 a 3 ou seus fragmentos e derivados ligada operacionalmente a um gene de interesse e uma sequência terminadora heterólogos.

Esse tipo de reivindicação deverá ser analisado levando em consideração as observações dos exemplos acima. Ademais, no que diz respeito à sequência promotora, esta deverá ser restrita tão somente às sequências para as quais se demonstrou a atividade promotora de interesse. No caso de ter sido demonstrada atividade promotora apenas para a SEQ ID NO: 1, por exemplo, a reivindicação deverá ser limitada a tal sequência; ainda, o termo “ou seus fragmentos e derivados” não pode ser aceito, uma vez que a matéria pleiteada não se encontra fundamentada e nem definida de forma clara e precisa de acordo com o art. 25 da LPI. Nesses casos a suficiência descritiva da matéria pode ser questionada de acordo com o art. 24 da LPI.

6.3.5 Vetores

Um vetor é uma molécula de DNA empregada como um veículo para a transferência de material genético exógeno para outras células. Normalmente, os vetores de DNA apresentam três características: (i) contêm uma origem de replicação, que permite sua replicação independentemente do cromossomo hospedeiro; (ii) contêm um marcador de seleção, que permite que as células contendo o vetor sejam facilmente identificadas; e (iii) apresentam sítios únicos para uma ou mais enzimas de restrição. O vetor de clonagem destina-se à replicação de um inserto em uma célula hospedeira. O

vetor de expressão contém um cassete de expressão que permite que o inserto seja expresso na célula alvo de forma induzida ou constitutiva. O cassete de expressão contém sequências regulatórias, tais como sequências promotoras e terminadoras da transcrição.

No que diz respeito à suficiência descritiva conforme o art. 24 da LPI, o examinador deverá analisar a invenção em questão e o nível de detalhamento necessário para a sua reprodução, dependendo, por exemplo, se o vetor é a invenção principal ou uma invenção acessória. Nesse sentido, alguns aspectos devem ser observados no relatório descritivo:

- o desenho representativo do mapa do vetor em questão, assinalando as características essenciais para o seu funcionamento, ou seja, os sítios de clivagem para as enzimas de restrição, as enzimas de restrição apropriadas, o promotor usado, as regiões de repressão, as regiões de terminação, as sequências marcadoras ou sequências que conferem resistência a antibióticos, etc.;
- a sequência a ser clonada e/ou expressa na forma de SEQ ID NO: X deverá estar presente na listagem de sequências, conforme a(s) Resolução(ões) em vigor;
- caso os códons preferenciais para a expressão do inserto em um dado microrganismo sejam essenciais à invenção, os mesmos devem constar na listagem de sequências; e
- os procedimentos e as condições para a manipulação de DNA/RNA, inclusive as enzimas usadas (por exemplo, endonucleases, polimerases, ligases, etc.), os sistemas de clonagem envolvidos, as condições de transfecção/transformação da célula hospedeira, dentre outras técnicas usuais.

Cabe ressaltar que quando não houver uma outra maneira de definir o vetor de forma reproduzível (suficiência descritiva - art. 24 da LPI), o depósito do material biológico deverá ser efetuado (vide item 2.2.1).

Abaixo são descritos exemplos de reivindicações que visam refletir as situações corriqueiras em que os vetores são recombinantes. Em outras palavras, esses exemplos

não englobam os vetores naturais encontrados em bactérias, fungos e plantas, especialmente em mitocôndrias e cloroplastos, uma vez que esses não são considerados invenções à luz do art. 10, inciso IX, da LPI.

Exemplo 22: Vetor como invenção principal.

Reivindicação: Vetor caracterizado por **consistir** no número de depósito XXXX.

A invenção principal se trata de um vetor novo e inventivo, que pode ser empregado para a clonagem e/ou expressão de um gene de interesse. Nesse caso, o vetor pode ser caracterizado em uma reivindicação pelo seu número de depósito realizado em uma Autoridade Depositária Internacional. Desse modo, o vetor estará definido de forma clara e precisa, conforme o art. 25 da LPI.

Exemplo 23: Vetor como invenção principal.

Reivindicação: Vetor que contém a sequência de origem de replicação, sequência marcadora de seleção e sítios múltiplos de clonagem caracterizado por **compreender** a SEQ ID NO: X.

*Nesse exemplo, a estrutura do vetor é nova e inventiva devido à combinação específica da SEQ ID NO: X com os demais elementos comuns aos vetores, tais como, a sequência de origem de replicação, a sequência marcadora de seleção (para antibióticos, etc.) e os sítios para as enzimas de restrição. Portanto, os elementos essenciais que distinguem esse vetor dos demais do estado da técnica devem ser os únicos elementos caracterizados por suas respectivas SEQ ID NO: X, já que os outros componentes são conhecidos pelo técnico do assunto. Cabe ressaltar que, nesse caso, a SEQ ID NO: X **não** corresponde ao cassete de expressão.*

Exemplo 24: Vetor como invenção inter-relacionada.

Reivindicação: Vetor caracterizado por **compreender** as sequências definidas pelas SEQ ID NO: X e SEQ ID NO: Y ligadas de modo operativo às sequências promotora e terminadora heterólogas.

A invenção descreve duas sequências gênicas envolvidas no transporte de lisina que foram isoladas de Corynebacterium glutamicum. A SEQ ID NO: X codifica a proteína exportadora de lisina (LysE), enquanto que a SEQ ID NO: Y codifica a proteína

reguladora (LysG) de LysE. Embora as SEQ ID NO: X e SEQ ID NO: Y sejam endógenas à célula hospedeira Corynebacterium e, portanto, naturais, estas são flanqueadas por sequências heterólogas da construção gênica presente no vetor recombinante. Assim sendo, o vetor não incide no disposto no art. 10 (IX) da LPI.

Exemplo 25: Vetor como invenção inter-relacionada.

Reivindicação: Vetor caracterizado por **compreender** uma construção de DNA consistindo na sequência definida pela SEQ ID NO: X operacionalmente ligada às sequências promotora e terminadora da transcrição.

A invenção se refere a uma sequência gênica nova, que apresenta atividade inventiva e é passível de clonagem/expressão em células hospedeiras adequadas.

Nos casos em que a SEQ ID NO: X seja idêntica àquela encontrada na natureza, deve-se ter o cuidado para que a construção como um todo apresente alguma sequência heteróloga como forma de diferenciá-la da sequência natural. Contudo, se a SEQ ID NO: X for alterada, o termo “heteróloga”, tal como utilizado no exemplo 24, não é necessário.

6.3.6 cDNA

Moléculas de cDNA representam sequências produzidas a partir de RNAs. No caso de cDNAs oriundos de RNA mensageiros (mRNA), se o gene proveniente possui íntrons, o cDNA será diferente do gene que codificou esse mRNA, uma vez que a sequência do cDNA apresentará somente a sequência dos exons. Dessa forma, nesses casos, não se pode considerar que uma molécula de cDNA seja igual a uma molécula natural, e sua patenteabilidade deverá ser avaliada com base nos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

Quando o cDNA se tratar de moléculas produzidas a partir de mRNAs de genes que não possuem íntrons, o dito cDNA terá constituição igual à fita de DNA/gene que serviu de molde para a síntese desse mRNA. Assim, nesses casos, o cDNA não é considerado invenção, segundo o art. 10 (IX) da LPI.

Nos casos de cDNA obtido a partir de outros tipos de RNA (como por exemplo, tRNA, snRNA, rRNA), devem ser verificados se são idênticos ao DNA natural, situação esta em que não seriam considerados invenção, segundo o art.10 (IX).

Além disso, o simples sequenciamento do cDNA sem a associação de uma função para o mesmo não é suficiente para garantir a aplicação industrial (vide item 1.1) e fundamentação da matéria, estando em desacordo com os arts. 15 e 25 da LPI, respectivamente.

6.3.7 ESTs – *expressed sequence tags*

O termo “EST” se refere a uma sequência parcial – ou um fragmento da sequência – obtida a partir de um cDNA (daí o fato de referir-se apenas a sequências expressas).

O simples sequenciamento de uma EST não é suficiente para garantir a aplicação industrial e fundamentação da matéria, estando em desacordo com os arts. 15 e 25 da LPI, respectivamente.

Além disso, de forma a não incidir no art. 10 (IX), a análise desta matéria segue os mesmos critérios usados para cDNA; assim, é necessário saber se a referida EST representa um fragmento de sequência de um único exon (caso em que seria considerada parte de material biológico natural), ou se estende-se além do ponto de junção entre dois exons diferentes (caso em que não haveria equivalente natural, e portanto, poderia ser considerada invenção).

Por outro lado, quando se trata de sequências provenientes de genes que não possuem íntrons, qualquer EST é considerada um fragmento de uma sequência biológica natural (vide também item 6.3.2).

6.3.8 ORFs – *open reading frames*

O termo ORF se refere a sequências potencialmente codificantes, em geral obtidas a partir do sequenciamento de DNAs. Além disso, uma ORF possui um códon de iniciação (referente a uma metionina, para a maioria dos organismos) e finaliza com um códon de terminação.

Por ser uma região do genoma, a ORF é tida como um produto natural, não sendo considerada invenção segundo o art. 10 (IX).

Uma ORF representa um candidato a uma região codificante de um genoma, que não necessariamente resulta em um produto gênico funcional. Assim, no caso de uma reivindicação do tipo “vetor caracterizado por compreender a ORF presente na

SEQ ID NO: 1” deve-se avaliar a demonstração da funcionalidade do produto obtido a partir da expressão desta ORF, para atendimento do requisito de aplicação industrial (art. 15), bem como a clareza e precisão da matéria pleiteada (art. 25).

6.3.9 RNAs

RNAs codificados por genes naturais são também moléculas biológicas naturais, e portanto, não são considerados invenção segundo o art. 10 (IX) da LPI.

Por outro lado, caso sejam produto da expressão de genes quiméricos (tais como genes construídos para expressar proteínas de fusão e/ou outros de existência não encontrada na natureza), tais moléculas de RNA não podem ser consideradas material biológico natural.

6.4 Sequências de aminoácidos

Para fins de definição considera-se que, na análise de pedidos de patente, “proteínas”, “peptídeos” e “polipeptídeos” devem ser definidos em função de sua sequência linear de aminoácidos (estrutura primária), independentemente de seu tamanho (número total de resíduos de aminoácidos de acordo com a Resolução PR Nº 81/2013). Portanto, a citação de qualquer um desses termos (“proteínas”, “peptídeos” ou “polipeptídeos”) nestas Diretrizes referir-se-á, de forma geral, a “sequência de aminoácidos” ou “sequência proteica”.

6.4.1 Como caracterizar sequências de aminoácidos

Conforme apontado acima, uma vez observadas as regras estabelecidas nos itens 2.2.2 e 6.1, como forma de garantir a **clareza e precisão** da matéria pleiteada, o quadro reivindicatório deverá se referir às proteínas em questão através da SEQ ID NO: correspondente e em alguns casos, adicionalmente, por sua fórmula estrutural. Já as sequências com até 03 (três) resíduos de aminoácidos devem ser representadas ao longo de todo o pedido apenas pela sua sequência.

Exemplo 26: Reivindicações aceitáveis para sequências de aminoácidos (desde que estas sequências não sejam de ocorrência natural).

Reivindicação: Proteína X caracterizada por compreender a sequência de aminoácidos como definida na SEQ ID NO: 1.

Reivindicação: Polipeptídeo caracterizado por consistir na sequência de aminoácidos como definida na SEQ ID NO: 1.

Reivindicação: Proteína X caracterizada por consistir da sequência SEQ ID NO: 1.

Exemplo 27: Reivindicação não aceitável para sequências de aminoácidos.

Reivindicação: Proteína caracterizada por consistir na sequência de aminoácidos codificada pela SEQ ID NO: 2 (sequência de nucleotídeos).

Nesta situação, deve ser feita uma exigência para que o depositante traga a sequência de aminoácidos correspondente à sequência de nucleotídeos apresentada, sem configuração de acréscimo de matéria.

Dessa forma, não será aceita nas reivindicações a caracterização de sequências proteicas apenas através de suas propriedades, tais como estrutura tridimensional, função ou atividade biológica, nome, propriedades químicas (PI, peso molecular, composição de aminoácidos, etc.), uma vez que a única maneira de definir de forma inequivocamente clara e precisa uma sequência de aminoácidos é através da própria sequência.

Além disso, atenção deve ser dada ao item 6.2 destas Diretrizes, que trata da reivindicação de sequências biológicas através de percentagens de identidade e/ou similaridade a uma sequência de referência.

Deve-se ter em mente ainda que o emprego dos termos *consiste* ou *compreende* resulta em diferenças no escopo da reivindicação (vide as Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente, Bloco I).

Exemplo 28:

O relatório do pedido descreve uma proteína mutada (não natural) caracterizada por consistir na SEQ ID NO: W. Nesse caso, não seria possível aceitar uma reivindicação genérica que pleiteasse proteção para uma proteína mutada (não natural) caracterizada por compreender a SEQ ID NO: W, pois isso implicaria na possibilidade de haver qualquer extensão nas regiões carboxi e/ou amino terminal da proteína que

pudesse acarretar alterações na estrutura tridimensional da mesma e/ou alterações de função. Portanto, não seria possível afirmar que qualquer proteína que compreende a SEQ ID NO: W funcionaria de forma semelhante à proteína que consiste na SEQ ID NO: W, devendo tal pleito ser objetado por ausência de suficiência descritiva e de fundamentação no relatório descritivo (arts. 24 e 25 da LPI). Ainda que o relatório descritivo revele algumas possíveis extensões na sequência de aminoácidos da proteína, tais exemplos não seriam suficientes para fundamentar que qualquer extensão alcançaria o mesmo resultado.

6.4.2 Proteínas homólogas (parálogos versus ortólogos)

Proteínas homólogas são proteínas que derivam de um “ancestral evolutivo comum”. Podem estar presentes numa mesma espécie, tendo derivado por duplicação gênica, originando o que se denomina parálogos (proteínas equivalentes – com ou sem alterações de sequência produzidas ao longo da evolução – presentes em uma mesma espécie). Por outro lado, podem estar presentes em espécies diferentes e que possuem um ancestral comum; nesse caso, tais proteínas são chamadas ortólogos.

Tais definições são importantes para avaliação da atividade inventiva de pedidos que descrevem e pleiteiam proteínas semelhantes a proteínas cuja função já é conhecida, diferindo apenas em relação aos organismos das quais a proteína é oriunda.

Exemplo 29:

Um pedido de patente descreve a proteína B, isolada de uma determinada espécie. Essa proteína B apresenta sequência e atividade muito semelhante a uma outra proteína, denominada A, previamente descrita no estado da técnica para uma espécie diferente (A e B são, portanto, proteínas ortólogas). Nesses casos, considera-se que o simples fato da proteína B ser isolada de um organismo diferente não necessariamente a torna inventiva frente à proteína A. Assim, na avaliação da atividade inventiva pode-se considerar se a proteína B apresenta alguma característica inesperada frente a sua ortóloga A. Ainda assim, nesse caso, a proteína B em si não seria considerada invenção segundo o art. 10 (IX).

Além disso, quando os pedidos envolverem “variantes” ou “modificações” de proteínas naturais, atenção deve ser dada quanto à incidência no art. 10 (IX), uma vez que tais “modificações” podem resultar em outra molécula biológica comprovadamente natural, oriunda apenas de uma espécie diferente daquela descrita no pedido.

Exemplo 30:

Um pedido descreve modificações em uma proteína bovina de forma a torná-la adequada para um determinado uso, e pleiteia a própria proteína modificada. Entretanto, a proteína resultante das alterações introduzidas, por exemplo, substituições, resulta numa sequência igual à da versão canina de tal proteína, já conhecida. Nesse caso, ainda que não seja igual ao equivalente natural do organismo em que foi obtida, a proteína pleiteada é igual a uma proteína ortóloga – natural de outra espécie –, e, conseqüentemente, também incide no art. 10 (IX).

6.4.3 Fragmentos proteicos

Um fragmento proteico, da mesma forma que uma proteína, deve ser caracterizado pelo menos por sua sequência de aminoácidos (vide item 6.4.1). Dessa forma, quando um fragmento proteico é reivindicado, e caracterizado apenas pela sua sequência linear, o examinador deve realizar a busca pela sequência de aminoácidos caracterizante. Caso a sequência seja encontrada no estado da técnica como parte de uma proteína ou peptídeo de origem natural, a matéria reivindicada incidirá no art. 10 (IX) da LPI, por constituir parte de seres vivos naturais e/ou materiais biológicos encontrados na natureza.

Quando um peptídeo contendo poucos aminoácidos é reivindicado, é provável que seja encontrado em alguma proteína na natureza, mesmo sem função conhecida na proteína ou ainda que em um contexto diferente da matéria apresentada no pedido em exame. Ainda assim, a matéria reivindicada incide no disposto no art. 10 (IX) da LPI, já que não é feita nenhuma delimitação na LPI com relação a um tamanho mínimo para um fragmento constituir parte de um material biológico natural. Sendo assim, não deve ser considerada como invenção qualquer parte de seres vivos naturais e materiais biológicos (i.e. fragmentos) encontrados na natureza.

É possível que um fragmento reivindicado seja idêntico a uma parte da molécula inteira encontrada na natureza. Nesses casos, mesmo quando o fragmento

reivindicado apresentar atividade, função, ou propriedades químicas inovadoras para o estado da técnica, por constituir parte de um ser vivo natural ou um material biológico encontrado na natureza, não se trata de uma invenção segundo o art. 10 (IX) da LPI, não cabendo nenhum tipo de análise acerca da sua novidade e atividade inventiva.

É importante observar que a presença ou inclusão do termo “recombinante” na reivindicação de moléculas naturais não pode ser aceita, uma vez que a molécula resultante seria indistinguível de sua contraparte natural, mesmo que produzida de forma recombinante.

Sendo assim, está claro que qualquer porção de uma proteína encontrada na natureza, independente do número de aminoácidos, deve ser considerada parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza e, portanto, não considerada invenção segundo o art. 10 (IX) da LPI.

Exemplo 31:

Reivindicação: Peptídeo caracterizado pela sequência Ile-Leu-Arg.

É reivindicada a proteção para um peptídeo biologicamente ativo, obtido sinteticamente, com propriedades imuno-regulatórias, composto por três aminoácidos. Após a busca, foi evidenciado que a sequência está contida em diversas proteínas naturais. É argumentado no pedido que o peptídeo pode se diferenciar do polipeptídeo natural em diversos aspectos como enovelamento, conformação espacial, agregação e propriedades físico-químicas.

Apesar de existirem diferenças nas propriedades físico-químicas da molécula reivindicada com relação a polipeptídeos naturais que compreendem a mesma sequência, o peptídeo reivindicado apresenta uma sequência de aminoácidos encontrada na natureza, e por isso a matéria não é considerada invenção segundo o art. 10 (IX) da LPI.

Exemplo 32:

Reivindicação: Proteína caracterizada por apresentar a SEQ ID NO: 1 em que as posições 1 a 6 foram deletadas.

Uma citocina de 76 aminoácidos quando truncada no sexto aminoácido amino-terminal passa a exibir atividade antagonista da citocina inteira e dessa forma pode ser

usada para fabricar medicamentos para tratar doenças em que seja necessário um antagonista da citocina.

Apesar da interferência humana ter resultado em uma atividade inovadora, tal fato se deu apenas pela deleção de parte da molécula, mantendo a sequência obtida idêntica à sequência dos aminoácidos 6-76 encontrada na molécula inteira natural 1-76. Segundo o art. 10 (IX) da LPI, tal análogo não é considerado uma invenção por tratar-se de parte da molécula natural, e por isso não é patenteável.

6.4.4 Modificações na sequência

As modificações nas sequências proteicas a fim de diferenciá-las de sequências naturais podem ser realizadas de diferentes formas. A princípio, qualquer característica introduzida na sequência que não tenha sido descrita como de ocorrência natural é aceitável como modificação de forma a não incidir no art. 10 (IX) da LPI.

6.4.4.1 Com aminoácidos naturais (substituições, inserções ou deleções)

Conforme apontado acima para modificações de forma geral, as modificações de sequências biológicas através da inserção de L-aminoácidos naturais na sequência (no meio ou nas extremidades) são consideradas suficientes para não incidir no art. 10 (IX), desde que a sequência resultante formada também não seja de ocorrência natural.

Para a deleção de aminoácidos, a posição do aminoácido deletado resulta em diferentes situações a serem consideradas. Caso esse se localize na parte central da sequência da proteína, tal modificação é, a princípio, suficiente para diferenciá-la da molécula natural. Entretanto, mesmo no caso dos aminoácidos deletados serem contíguos e estarem na extremidade da sequência, a mesma ainda incide no art. 10 (IX), uma vez que a sequência resultante continua sendo idêntica a parte da sequência natural (vide exemplo 32).

Em relação à substituição de aminoácidos por outros aminoácidos naturais, considera-se que tal modificação é suficiente para que a sequência não incida no art. 10 (IX), desde que não exista qualquer descrição de proteínas naturais em espécies relacionadas contendo tal substituição (vide item 6.4.2 sobre proteínas ortólogas).

Quando se analisam proteínas já descritas no estado da técnica, deve-se avaliar cuidadosamente a atividade inventiva da modificação (inserção, deleção ou

substituição) realizada, levando-se em conta o fato de que alguns grupos de aminoácidos apresentam propriedades comuns. Assim, a inventividade destas alterações na sequência proteica, em geral, depende da demonstração de um efeito inesperado gerado pela modificação em relação ao estado da técnica.

6.4.4.2 Com aminoácidos não naturais (inclusive com grupos protetores)

As inserções de aminoácidos que não são de ocorrência natural (derivados de aminoácidos naturais) são também consideradas modificações suficientes para que as sequências proteicas não incidam no art. 10 (IX). Entretanto, para fins de clareza e precisão, ditos aminoácidos devem estar apropriadamente identificados nas reivindicações, de forma a evitar que os aminoácidos naturais estejam indiretamente incluídos, e dessa forma, resultem na sequência biológica natural.

A inclusão de tais aminoácidos nas sequências apresentadas nos pedidos de patente também é abordada na Resolução PR Nº 81/2013 do INPI, citada no item 2.2.2 destas Diretrizes; e uma lista com exemplos de aminoácidos não naturais e as siglas aceitáveis na sua definição está disponível na Tabela 4 do Anexo desta Resolução (publicado no DOU - Seção 1, Nº 68, 10/04/2013).

6.4.4.3 Grupamentos adicionados ao carboxi ou amino terminal

Uma sequência proteica pode ser ainda alterada através da ligação de grupamentos químicos às suas extremidades, tendo esses a finalidade de permitir sua ancoragem a determinada superfície ou estrutura, aumento da atividade proteica, modulação da biodisponibilidade e/ou meia-vida circulante, etc.

Mais uma vez, atenção deve ser dada à forma como tal molécula é reivindicada, a fim de garantir a presença do grupamento químico na dita molécula, uma vez que esse grupamento é que irá diferenciá-la de seu equivalente natural. Fmoc, t-boc, outros grupamentos químicos, grupos prostéticos, lipídeos, carboidratos, ferro, cálcio, heme, são exemplos de grupamentos que quando adicionados às proteínas podem eventualmente diferenciá-las das naturais.

6.4.5 Proteínas de fusão

Por definição, são proteínas criadas pela união (fusão) de partes de duas ou mais sequências proteicas diferentes. Dessa forma, uma proteína de fusão envolvida em um pedido de patente é formada por pelo menos uma porção “funcional”, responsável pela propriedade relacionada à invenção.

Assim, para fins de definição de acordo com o art. 25, é importante ressaltar que, numa proteína de fusão, todas as porções funcionais que constituem a proteína final devem estar descritas no pedido.

6.4.5.1 De ocorrência natural

Casos raros de proteínas de fusão naturalmente expressas são observados em alguns tipos de câncer, devido à translocação cromossomal, que pode levar à fusão de diferentes genes, por exemplo: proteínas de fusão gag-onc, Bcr-abl, e Tpr-met.

Uma vez que fique comprovada a ocorrência de uma estrutura natural idêntica, observando o disposto no item 4.2.1 (por exemplo, Bcr-abl, com a porção 1-50 de Bcr fusionada à porção 13-78 de abl), tais proteínas não poderão ser consideradas invenção segundo o art. 10 (IX) da LPI.

6.4.5.2 Como caracterizar

De forma geral, na definição das proteínas de fusão valem as regras definidas para outras sequências proteicas quaisquer (vide item 6.4.1). Assim, não são aceitas referências a percentagens de homologia/similaridade/identidade, e as proteínas devem ser referidas através de pelo menos uma de suas sequências de aminoácidos ou da SEQ ID NO: correspondente à porção funcional.

6.4.5.3 Seq ID integral

Quando a sequência polipeptídica descrita no pedido de patente é pleiteada na forma de proteína de fusão, esta deve sempre ser referida através de pelo menos sua sequência de aminoácidos ou da SEQ ID NO: correspondente, de forma a definir clara e precisamente a matéria pleiteada relacionada à invenção.

Quando diversos peptídeos estão relacionados à propriedade descrita na invenção, e todos estão presentes na proteína de fusão pleiteada, todos esses peptídeos devem ser referidos através de pelo menos sua sequência de aminoácidos ou da SEQ ID NO: correspondente.

Especial atenção deve ser dada aos casos em que a proteína de “fusão” é na verdade formada por fragmentos de uma mesma proteína de ocorrência natural: de acordo com a forma como é pleiteada, a proteína final produzida (proteína de fusão) pode resultar igual à molécula natural.

Exemplo 33:

Reivindicação: Proteína de fusão caracterizada pelo fato de que compreende:

- a) um primeiro polipeptídeo que consiste na sequência de aminoácidos 41-56 da SEQ ID NO: 2;
- b) um primeiro espaçador de 6-27 aminoácidos;
- c) um segundo polipeptídeo que consiste na sequência de aminoácidos 69-84 da SEQ ID NO: 2;
- d) um segundo espaçador de 5-11 aminoácidos; e
- e) um terceiro polipeptídeo que consiste na sequência de aminoácidos 92-105 da SEQ ID NO: 2.

Nesta reivindicação, como não são definidos quais são os espaçadores de interesse, sendo mencionadas faixas compatíveis com o intervalo entre as sequências definidas, a proteína de “fusão” resultante engloba em seu escopo a própria proteína cuja sequência está descrita na SEQ ID NO: 2, que é de ocorrência natural, incidindo no art. 10 (IX).

6.4.5.4 Definição de apenas uma das sequências presentes na proteína da fusão

Quando a proteína de interesse é fusionada a um outro polipeptídeo que irá apenas funcionar como “etiqueta/repórter”, o dito repórter pode ser definido através de sua sequência de aminoácidos ou da SEQ ID NO: correspondente, conforme estabelecido anteriormente para quaisquer polipeptídeos. Entretanto, uma vez que tal polipeptídeo “repórter” seja amplamente conhecido da técnica, opcionalmente a referência a ele pode ser feita apenas através de sua sigla, por exemplo, a moléculas

tais como GFP (proteína verde fluorescente), GST (glutathione S-transferase), CAT, c-Myc, FLAG, dentre outros.

Eventualmente, um pedido pode apresentar o tipo de situação em que a característica inventiva da proteína de fusão está unicamente na presença da proteína descrita no pedido – que pode ser, inclusive, a porção repórter – e esta pode ser fusionada a diversas outras.

Exemplo 34:

O pedido descreve um polipeptídeo X que, isoladamente, não possui nenhuma atividade surpreendente, mas que é capaz de aumentar a resposta imunológica de antígenos a ele fusionados. No quadro reivindicatório, é pleiteada uma “proteína de fusão caracterizada por consistir na proteína X (definida pela SEQ ID NO:) ligada a um antígeno”.

Nesse caso, deve-se atentar para a clareza e precisão da forma como a proteína de fusão é pleiteada, uma vez que o antígeno a ela fusionado não é definido na reivindicação, e a decisão a ser tomada deverá considerar as informações disponíveis no relatório descritivo.

Situação 1: *o relatório descritivo apresenta exemplos da proteína X fusionada com diversos antígenos diferentes, não relacionados, e demonstra a eficácia indiscutível de todas as proteínas resultantes para o objetivo proposto, não havendo portanto nenhum indicativo de que um outro antígeno não funcionaria da mesma forma. Nesse caso, não é necessário exigir que o pedido liste todos os antígenos possíveis de se utilizar na proteína de fusão, e considera-se que a reivindicação conforme redigida acima é aceitável.*

Situação 2: *o pedido apresenta exemplos da proteína X fusionada com diversos antígenos diferentes, não relacionados, mas os resultados demonstrados não apresentam consistência, evidenciando que a proteína de fusão é eficaz para alguns antígenos e não para outros. Nesse caso, o próprio pedido não oferece suficiência descritiva e fundamentação de acordo com os arts. 24 e 25 para sustentar que a proteína de fusão funcione com qualquer antígeno (pode incluir antígenos para os quais não há evidências de que funcionem conforme descrito). Portanto, o quadro reivindicatório deve limitar-se à matéria descrita e fundamentada no pedido de acordo com os arts. 24 e 25 da LPI, ou seja, deve-se especificar nas reivindicações quais são os antígenos de interesse presentes na proteína de fusão pleiteada.*

6.4.6 Anticorpos

Anticorpos são proteínas plasmáticas que se ligam especificamente a substâncias conhecidas como antígenos, e incluem os policlonais e monoclonais; portanto, devem ser analisados como proteínas, inclusive quanto ao disposto no art. 10 (IX) (vide item 6.4 e seus subitens).

Anticorpos policlonais são derivados de diferentes linhagens de células B. Eles são uma mistura de moléculas de imunoglobulinas secretadas contra um antígeno específico, cada uma reconhecendo um epítopo diferente. Esses anticorpos são produtos biológicos isolados da natureza e, portanto, não são considerados invenções segundo o disposto no art. 10 (IX) da LPI. Vale ressaltar que o isolamento de um anticorpo específico desse *pool* de anticorpos não exclui essa molécula do enquadramento do art. 10 (IX).

Anticorpos monoclonais são anticorpos de uma única especificidade, i.e. específicos para um único epítopo de um antígeno. Através da intervenção humana, um anticorpo monoclonal pode ser obtido por meio de diferentes técnicas, tais como hibridoma (vide item 6.4.6.2) ou técnicas de engenharia genética.

O anticorpo monoclonal desde que obtido por hibridoma e caracterizado pelo mesmo, não pode ser considerado natural e, portanto, não incide no disposto no art. 10 (IX). Cabe ressaltar que nessa situação esse anticorpo monoclonal pode ser adicionalmente definido por sua sequência específica (SEQ ID NO:). No caso dos anticorpos monoclonais obtidos por engenharia genética, uma vez que são definidos por sua sequência, podem ser aceitos desde que não incidam no disposto no art. 10 (IX) (vide item 4.2.1).

Exemplo 35: Redação de reivindicação de anticorpo passível de proteção.

Reivindicação: Anticorpo monoclonal contra a proteína X caracterizado pelo fato de que é produzido pelo hibridoma HHH, depositado sob o número YYYY.

Exemplo 36: Reivindicações de anticorpos não aceitáveis.

Reivindicação 1 : Anticorpos caracterizados pelo fato de que são específicos para a proteína X.

Por não definirem clara e precisamente os anticorpos que estão sendo pleiteados, estas reivindicações não podem ser aceitas por infringirem o art. 25 da LPI, e podem englobar moléculas naturais, incidindo no art. 10 (IX).

Reivindicação 2: Anticorpo monoclonal humano caracterizado pelo fato de que reconhece a proteína X e que possui uma afinidade de 2×10^{-9} M.

Reivindicação 3: Anticorpo monoclonal e seus fragmentos caracterizado pelo fato de que é capaz de se ligar à proteína X.

Por não definirem clara e precisamente os anticorpos, bem como quais fragmentos estão sendo pleiteados, estas reivindicações não podem ser aceitas, por infringirem o art. 25 da LPI.

6.4.6.1 Processo de obtenção de anticorpos

O processo de produção de um anticorpo policlonal que consiste apenas na exposição de um animal a um antígeno, seguida de purificação, é considerado um processo biológico natural, não sendo considerado invenção, incidindo no art. 10 (IX). Em alguns casos, no entanto, quando houver uma etapa técnica não trivial envolvendo a determinação do epítipo ou modificação do antígeno para eliciação da resposta imunológica, considera-se que há intervenção humana significativa, uma vez que possui ação direta na molécula, o que tem um impacto decisivo no resultado final obtido. Nesses casos, tais processos são passíveis de proteção.

Em contrapartida, devido à intervenção humana, o processo de produção de anticorpos monoclonais não é considerado um processo biológico natural, seja envolvendo a obtenção de um hibridoma ou por técnicas de engenharia genética.

Com relação à caracterização do processo de obtenção de anticorpos, deve-se atentar para a necessidade da definição das etapas do processo (vide item 4.2.1.2).

6.4.6.2 Hibridomas

Os hibridomas são resultantes de uma fusão de dois tipos celulares, um mieloma com um linfócito B, e produzem anticorpos. Apresentam características não alcançáveis por tais tipos celulares em condições naturais, sendo produto da intervenção humana direta. Conforme o entendimento adotado por esse Instituto, do ponto de vista técnico,

um hibridoma é considerado um microrganismo transgênico, e dessa forma, tal matéria é patenteável por não incidir nos arts. 10 e 18 da LPI.

Ao mesmo tempo, por se tratar de um material biológico essencial à realização prática do objeto do pedido de patente, e não poder ser caracterizado de forma clara e precisa no relatório descritivo, para que se atenda ao parágrafo único do art. 24 da LPI, é essencial o depósito do hibridoma até a data do depósito do pedido de patente ou da sua prioridade, e a apresentação do número do depósito no pedido de patente (ver item 2.2.1).

6.4.6.3 Anticorpos quiméricos/humanizados

Os anticorpos monoclonais de camundongos, coelhos, etc., quando usados como agentes terapêuticos em humanos, são reconhecidos como proteínas estranhas pelo sistema imune do hospedeiro humano. O advento dos anticorpos quiméricos/humanizados é um mecanismo utilizado para resolver esse obstáculo terapêutico.

A tecnologia de produção de um anticorpo humanizado difere da produção de um anticorpo monoclonal porque não depende do cultivo da célula híbrida, mas implica na obtenção da sequência da imunoglobulina (porção Fc humana e porção variável do fragmento Fab não humano). Essas sequências são fundidas e colocadas em um vetor de expressão para posterior cultivo da célula hospedeira transfectada e subsequentes etapas de purificação. Devido a essa diferença na rota de produção, a caracterização do anticorpo humanizado requer a apresentação de uma SEQ ID NO: X contendo a sequência de aminoácidos da porção variável do anticorpo e a definição dos outros elementos (porção Fc).

Exemplo 37: Redação de reivindicações de anticorpos passíveis de proteção.

Reivindicação: Anticorpo humanizado contra α -actina caracterizado por compreender a região murina variável que consiste da SEQ ID NO: X e regiões constantes da cadeia γ humana.

Reivindicação: Anticorpo humanizado contra α -actina caracterizado por compreender as regiões murinas determinantes de complementaridade (CDR1; CDR2; CDR3) que consistem das SEQ ID NO: X, SEQ ID NO: Y e SEQ ID NO: Z na cadeia leve e SEQ ID

NO: A, SEQ ID NO: B e SEQ ID NO: C na cadeia pesada e regiões constantes da cadeia γ humana.

6.4.6.4 Fragmentos de anticorpos

A molécula de anticorpo pode ser clivada gerando diferentes fragmentos com funções distintas. Os fragmentos em si, caso originados de anticorpos encontrados na natureza, ou que façam parte de outras proteínas naturais, não são privilegiáveis em função do art. 10 (IX) da LPI (vide item 6.4.3).

Modificações de fragmentos de anticorpos também podem constituir matéria passível de proteção, como no caso dos fragmentos variáveis de cadeia única (ScFv). Os fragmentos Fv não são covalentemente ligados, dessa forma os heterodímeros dos domínios V_H e V_L podem dissociar facilmente. No entanto, fragmentos Fv podem ser construídos de forma a não se dissociarem, ou seja, os domínios V_H e V_L podem ser unidos por um conector, criando um fragmento F_V de cadeia única. Essa construção, apesar de ser um fragmento de anticorpo, não incide no art. 10 (IX) da LPI, pois esses fragmentos não são encontrados na natureza unidos pelo conector.

7 Animais, plantas, suas partes e processos de obtenção

7.1 Animais, plantas e suas partes

Se naturais/isolados não são considerados como invenção, segundo o art. 10 (IX). Quando resultados de manipulação por parte do ser humano, não são patenteáveis, segundo o art. 18 (III).

7.1.1 Produtos e Processos envolvendo Células Tronco

As células tronco são células indiferenciadas (totipotentes, pluripotentes ou progenitoras) que podem ser estimuladas para se diferenciarem nos tecidos que compõem o corpo humano.

De acordo com estas Diretrizes, os produtos e processos envolvendo células tronco se referem exclusivamente às células tronco pluripotentes ou progenitoras. Estas células podem ser obtidas diretamente de vários tecidos do organismo adulto (como por exemplo, da medula óssea, do tecido adiposo), ou mesmo do cordão umbilical, ou podem ser obtidas a partir da desdiferenciação de uma célula adulta diferenciada (como no caso da célula tronco pluripotente induzida – IPS).

Alternativamente, podem ser obtidas da massa interna dos blastocistos provenientes de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro*, seguindo as disposições do art. 5º da Lei de Biossegurança 11.105/2005.

De acordo com a LPI, as células propriamente ditas obtidas diretamente de um animal ou com alguma modificação gênica, não são patenteáveis diante do disposto no art. 10 (IX) ou 18 (III), respectivamente. Entretanto, composições contendo essas células, os processos de obtenção de célula tronco e aplicação (usos) das mesmas podem ser considerados patenteáveis desde que não impliquem ou incluam um método terapêutico e/ou cirúrgico (art. 10 (VIII)), e desde que não incidam nas disposições do art. 18 (I) da LPI.

Por exemplo, podem ser considerados passíveis de patenteamento os seguintes produtos e processos envolvendo células tronco:

- Composições contendo células e outros ingredientes (implantes diversos contendo células, formulações de célula e matriz, células e fatores de crescimento...).
- Composição contendo misturas de diferentes tipos de células tronco.

- Processos de purificação, preparo, condicionamento, diferenciação, desdiferenciação, ou qualquer processamento de células tronco desde que seja realizado *in vitro*.
- Usos de células para o preparo de medicamento para tratar a doença X.
- Usos de células para o preparo de implantes para tratar a doença X.
- Usos de células para o preparo de composições para o diagnóstico da doença X.
- Processos de diagnóstico que incluem etapas que empregam células ou tecidos sintéticos, desde que sejam realizados *in vitro*.
- Testes de drogas que incluem etapas que empregam células tronco ou tecidos sintéticos, desde que realizados *in vitro*.
- Processos de cultivo de células tronco.
- Meios de cultura condicionados obtidos durante o cultivo de células tronco.

7.2 Plantas transgênicas, suas partes e seus processos de obtenção

São plantas que tiveram o seu genoma modificado pela introdução de um DNA manipulado pelas técnicas de DNA recombinante, e cuja modificação não aconteceria em condições naturais de cruzamentos ou recombinação.

Plantas transgênicas e suas partes (por exemplo, célula transgênica, tecido transgênico e órgão transgênico) não são consideradas como matérias patenteáveis segundo o art. 18 (III e parágrafo único) da LPI.

Ainda que o processo de obtenção de plantas transgênicas seja patenteável, é importante ressaltar que os produtos intermediários e/ou finais desse processo, ou seja, a planta transgênica e/ou as partes dessa planta constituem matérias expressamente proibidas de patenteabilidade segundo o art. 18 (III e parágrafo único) da LPI. Entretanto, não há restrição ao patenteamento dos processos de obtenção dessas plantas.

Exemplos de reivindicações passíveis de proteção

- Método de produção de planta transgênica caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:
 - (a) obtenção de um explante da planta;
 - (b) exposição do explante à cultura de *Agrobacterium tumefaciens* que contém o vetor definido pela reivindicação X (devidamente descrito com um gene de seleção, um gene heterólogo e a(s) sequência(s) promotoras);
 - (c) cultivo do explante em um meio com as condições específicas de cultivo de um tecido vegetal; e
 - (d) seleção e cultivo de calos transformados que expressam o gene heterólogo, para induzir a formação do calo embrionário.

- Método para produzir uma planta dicotiledônea transgênica, caracterizado pelo fato de que compreende:
 - (a) transformar células de planta usando um vetor de transformação de *Agrobacterium* que compreende uma construção gênica quimérica Y;
 - (b) obter uma célula de planta transformada; e
 - (c) regenerar a partir da célula de planta transformada uma planta geneticamente transformada.

7.3 Processo de obtenção de plantas por cruzamento

O art. 10 (IX) da LPI estabelece que processos biológicos naturais não são considerados invenção, e portanto exclui o patenteamento de processos biológicos naturais, inclusive aqueles para a produção de plantas.

Entende-se por “processo biológico natural” todo processo que não utilize meios técnicos para a obtenção de produtos biológicos ou que, mesmo utilizando um meio técnico, seria passível de ocorrer na natureza sem a intervenção humana, consistindo inteiramente de fenômenos naturais. Nesse sentido, processos biológicos serão considerados não naturais quando a intervenção humana for direta na composição genética e tiver caráter permanente.

Assim, processos envolvendo o cruzamento de plantas geneticamente modificadas por intervenção humana direta são passíveis de proteção.

Exemplo 38: Parentais não transgênicos.

Reivindicação 1: Método para produzir uma planta de X caracterizado por compreender as etapas de:

- a) selecionar uma planta de X homocigota para o gene A;
- b) selecionar uma planta de X homocigota para o gene B; e
- c) cruzar as plantas selecionadas nas etapas (a) e (b) para produzir uma planta híbrida.

Métodos convencionais de produção de plantas baseados em etapas de seleção, cruzamento e propagação são considerados processos biológicos naturais, incidindo no art. 10 (IX). Nesses casos a interferência humana através da seleção e indução de cruzamentos específicos não é essencial para que o processo ocorra, apenas acelerando ou limitando aquilo que ocorreria na natureza.

Exemplo 39: Parentais não transgênicos.

Reivindicação 1: Método para produzir uma planta de X com elevados níveis de compostos W caracterizado por compreender as etapas de:

- a) identificar os marcadores gênicos ligados a níveis elevados de W;
- b) selecionar os indivíduos compreendendo os marcadores identificados na etapa (a); e
- c) cruzar os indivíduos selecionados na etapa (b).

Métodos convencionais de produção de plantas baseados em etapas de seleção, cruzamento e propagação em que a intervenção humana consiste apenas em fornecer meios técnicos adicionais para facilitar ou direcionar o processo – nesse caso, a identificação de marcadores gênicos – são considerados processos biológicos naturais, incidindo no art. 10 (IX). Nesses casos a interferência humana não é decisiva para a obtenção do resultado final, meramente acelerando ou limitando aquilo que ocorreria naturalmente.

Exemplo 40: Parentais transgênicos.

Reivindicação 1: Método de produção de sementes híbridas caracterizado por compreender o cruzamento de uma planta resistente a herbicida com uma planta

dotada de valor nutricional aumentado compreendendo no seu genoma um gene heterólogo codificando uma albumina modificada.

Reivindicação 2: Método de introdução da característica de resistência a um herbicida em uma planta dotada de valor nutricional aumentado caracterizado por compreender as etapas de:

- a) cruzar uma planta resistente a pelo menos um herbicida com uma planta compreendendo no seu genoma um gene heterólogo codificando uma albumina modificada;
- b) desenvolver populações de base;
- c) avaliar as plantas obtidas individualmente; e
- d) selecionar plantas dotadas de valor nutricional aumentado compreendendo a característica de resistência a herbicida.

Esse processo envolve uma etapa técnica essencial para a obtenção de plantas que não ocorrem na natureza e, portanto, não incide no art. 10 (IX).

8 Pedidos de patente envolvendo componentes do patrimônio genético nacional

Pedidos de patente de invenção sobre processo ou produto obtido a partir de amostra de componentes do patrimônio genético nacional, depositados a partir de 30 de junho de 2000, devem observar as normas vigentes estabelecidas na MP 2186-16/01 de 23/08/2001, bem como as Resoluções Nº 34 do CGEN de 12/02/2009 e INPI PR Nº 69/2013, de 18/03/2013.

A MP 2186-16/01 dispõe, entre outras coisas, sobre os bens, os direitos e as obrigações relativos ao acesso a componente do patrimônio genético existente no território nacional, na plataforma continental e na zona econômica exclusiva para fins de pesquisa científica, desenvolvimento tecnológico ou bioprospecção, bem como ao acesso ao conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético, relevante à conservação da diversidade biológica, à integridade do patrimônio genético do País e à utilização de seus componentes (art. 1, incisos I e II).

Em seu art. 31, a medida provisória determina que a concessão de direito de propriedade industrial, sobre processo ou produto obtido a partir de amostra de componente do patrimônio genético fica condicionada à observância da MP, devendo o depositante informar a origem do material genético e do conhecimento tradicional associado, quando for o caso.

As normas estabelecidas na MP 2186-16/01 devem ser observadas em pedidos de patente envolvendo patrimônio genético. Como exemplos não exaustivos podem-se citar organismos (plantas, animais, fungos, bactérias, arquea, etc.), partes de organismos (folhas, unhas, pele, muco, sangue, raízes, extratos, órgãos, óleos, venenos, presas, etc.), moléculas isoladas de organismos (DNA, RNA, proteínas, açúcares, lipídeos, etc.), e seus correspondentes sintéticos, bem como composições e processos contendo qualquer um dos itens acima mencionados. De acordo com o art. 3º, a MP não se aplica ao patrimônio genético humano.

Sempre caberá ao depositante prestar informação referente à origem do material através das petições estabelecidas na Resolução INPI PR Nº 69/2013: uma petição para informação de acesso ou uma petição para declaração de que o pedido depositado não envolve acesso nos termos da MP 2186-16/01. Conforme a Resolução Nº 35/2011 do CGEN, para fins de regularização, poderá ser aceito o protocolo de solicitação de

autorização de acesso a recurso genético, ficando o deferimento do pedido de patente condicionado à apresentação da autorização definitiva de acesso a recurso genético.

9 Referências

- Correa, C. M. (2000). "Intellectual Property Rights. The WTO and Developing Countries. The TRIPS Agreement and Policy Options". Third World Network, Malaysia.
- Das, M.K. & Dai H.K. (2007). "A survey of DNA motif finding algorithms". *BMC Bioinformatics* 8(Suppl 7):S21.
- Eden, E., Lipson, D., Yogev, S. & Yakhini, Z. (2007). "Discovering motifs in ranked lists of DNA sequences". *PLoS Comput Biol.* 3(3):39.
- EPO – European Patent Office (2006). "Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office", Fifth Edition, Germany. Disponível em: <http://www.europeanpatent-office.org>.
- EPO – European Patent Office (2010). "Guidelines for Examination in the European Patent Office", Germany. Disponível em: <http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/guidelines.html>.
- Fickett, J. W. & Hatzigeorgiou, A. G. (1997). "Eukaryotic promoter recognition". *Genome Res.* 7(9):861-78.
- Griffiths, A.J.F., Gelbart, W.M., Miller, J.H. & Lewontin, R.C. (1999). "Modern Genetic Analysis". New York: W. H. Freeman & Co.
- India – (2008). "Manual of patent practice and procedure". Disponível em: http://ipindia.nic.in/ipr/patent/DraftPatent_Manual_2008.pdf.
- INPI – "Diretrizes para o exame de pedidos de patente nas áreas de biotecnologia e farmacêutica depositados após 31/12/1994".
- INPI (Argentina) – (2003). "Directrices sobre Patentamiento". Disponível em: <http://www.inpi.gov.ar>.
- JPO – Japan Patent Office (2011). "Examination Guideline for Patent and Utility Model in Japan", Disponível em: http://www.jpo.go.jp/quick_e/index_tokkyo.htm.
- Lewin, B. (2001). "Genes VII". Trad. Ferreira, H. & Pasquali, G. Porto Alegre, Astmed Editora Ltda.
- Oficina Internacional de la OMPI (2004). "Manual para el examen de solicitudes de Patentes de invención en las oficinas de propiedad Industrial de los países de la comunidad Andina". Disponível em: <http://www.comunidadandina.org>.
- Pertsemliadis, A. & Fondon, J. W. (2001). "Having a BLAST with bioinformatics (and avoiding BLASTphemy)". *Genome Biol.* 2(10):1-10.

- Petsko, G. A. (2001). "Homologuephobia". *Genome Biol.* 2(2):COMMENT1002.
- Pevsner, J. (2009). "Bioinformatics and Functional Genomics". John Wiley, New York, 2ª ed., 2009, p.48, 49, 53 e 123.
- Simmons, S. E. (2003). "Markush structure searching over the years". *World Patent Information*, 25:195-202.
- Simmons, S. E. (1991). "The Grammar of Markush Structure Searching: Vocabulary vs Syntax". *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 31:45-53.
- Stryer, L. (1996). "Bioquímica". 4ª ed. Trad. de A. J. M. da S. Moreira; J. P. de Campos. L. F. Macedo; P. A. Motta; P. R. P. Elias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- USPTO – United States Patent and Trademark Office (2010). "Manual of Patent Examining Procedure (MPEP)". Original 8th Edition, August 2001, Latest Revision July 2010. Disponível em: <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/index.htm>.
- Webber, C. & Ponting, C.P. (2004). "Genes and homology". *Curr. Biol.* 14(9):R332-3.
- WIPO – (2004). "PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines". Disponível em: <http://www.wipo.int>.
- Whyte, B., Persson, B. & Jörnvall, H. (1996). "Primary structure and homology". *FEBS Letters*. 380(3):301.