

**Consulta Pública:**

**Diretrizes de Exame de  
Pedidos de Patente  
na Área de Biotecnologia**

**INPI**

**Novembro de 2012**

Esse texto será parte integrante da Diretriz Geral de Exame de Pedidos de Patentes e tem como objetivo definir o entendimento atual deste INPI na área de Biotecnologia. Os demais tópicos inerentes ao exame serão elencados e discutidos na referida Diretriz Geral.

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b><u>REQUISITOS PARA A PROTEÇÃO EM BIOTECNOLOGIA</u></b>	<b>4</b>
1.1	APLICAÇÃO INDUSTRIAL	4
<b>2</b>	<b><u>CONDIÇÕES PARA A PROTEÇÃO</u></b>	<b>6</b>
2.1	UNIDADE DE INVENÇÃO	6
2.2	SUFICIÊNCIA DESCRITIVA (ART. 24)	6
2.2.1	DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO	9
2.2.1.1	Casos em que deve ser realizado o depósito do material biológico	9
2.2.1.2	Prazos para depósito de material biológico	10
2.2.2	SUFICIÊNCIA DESCRITIVA DA LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS	11
2.3	FUNDAMENTAÇÃO, CLAREZA E PRECISÃO (ART. 25)	11
2.3.1	FUNDAMENTAÇÃO NO RELATÓRIO DESCRITIVO	11
<b>3</b>	<b><u>REIVINDICAÇÕES</u></b>	<b>13</b>
3.1	REIVINDICAÇÕES DO TIPO <i>REACH-THROUGH</i> EM BIOTECNOLOGIA	13
3.1.1	EXAME TÉCNICO DE REIVINDICAÇÕES <i>REACH-THROUGH</i>	13
<b>4</b>	<b><u>MATÉRIAS EXCLUÍDAS DE PROTEÇÃO SEGUNDO A LPI</u></b>	<b>16</b>
4.1	DEFINIÇÕES	16
4.2	MATÉRIAS NÃO CONSIDERADAS INVENÇÃO (ART. 10)	17
4.2.1	PRODUTOS E PROCESSOS BIOLÓGICOS (ART. 10 (IX))	17
4.2.1.1	Produtos biológicos	17
4.2.1.1.1	Composições contendo produto biológico	17
4.2.1.1.2	Extratos	18
4.2.1.1.3	Extratos enriquecidos	18
4.2.1.2	Processos biológicos naturais	19
4.2.1.3	Uso de produtos naturais	20
4.3	INVENÇÕES NÃO PATENTEÁVEIS (ART. 18 DA LPI)	21
4.3.1	INVENÇÕES NÃO PATENTEÁVEIS POR INCIDIREM NO ART. 18(I) DA LPI	21
4.3.2	INVENÇÕES NÃO PATENTEÁVEIS POR INCIDIREM NO ART. 18(III) DA LPI	21
<b>5</b>	<b><u>MICROORGANISMOS</u></b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b><u>SEQUÊNCIAS BIOLÓGICAS</u></b>	<b>24</b>
6.1	COMO CARACTERIZAR	24
6.1.1	SEQUÊNCIAS NA FORMA DE MARKUSH	25
6.1.2	QUANDO É NECESSÁRIO O DEPÓSITO DA LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS JUNTO AO PEDIDO	25
6.1.3	DA NECESSIDADE DE RESTRINGIR O QUADRO REIVINDICATÓRIO ÀS SEQUÊNCIAS DEPOSITADAS JUNTO AO PEDIDO	26

<b>6.2</b>	<b>HOMOLOGIA VERSUS IDENTIDADE .....</b>	<b>27</b>
<b>6.3</b>	<b>SEQUÊNCIAS DE NUCLEOTÍDEOS .....</b>	<b>29</b>
6.3.1	MODIFICAÇÃO DE SEQUÊNCIA(S) DE NUCLEOTÍDEOS .....	29
6.3.1.1	Modificação de sequência(s) por substituições, inserções ou deleções de nucleotídeos não-modificados .....	30
6.3.1.2	Modificação de sequência(s) de nucleotídeos com derivados modificados (inclusive com grupos protetores) .....	31
6.3.2	FRAGMENTOS.....	31
6.3.3	OLIGONUCLEOTÍDEOS (OU <i>PRIMERS</i> ).....	32
6.3.3.1	Oligonucleotídeos degenerados e modificados.....	32
6.3.4	PROMOTORES.....	33
6.3.5	VETORES.....	35
6.3.6	CDNA.....	38
6.3.7	ESTs - <i>EXPRESSED SEQUENCE TAGS</i> .....	38
6.3.8	ORFs - <i>OPEN READING FRAMES</i> .....	39
6.3.9	RNAS .....	39
<b>6.4</b>	<b>SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS .....</b>	<b>39</b>
6.4.1	COMO CARACTERIZAR SEQUÊNCIAS DE AMINOÁCIDOS .....	40
6.4.2	PROTEÍNAS HOMÓLOGAS (PARÁLOGOS VERSUS ORTÓLOGOS) .....	41
6.4.3	FRAGMENTOS PROTEICOS .....	43
6.4.4	MODIFICAÇÕES NA SEQUÊNCIA .....	44
6.4.4.1	Com aminoácidos naturais (substituições, inserções ou deleções) .....	45
6.4.4.2	Com aminoácidos não-naturais (inclusive com grupos protetores) .....	45
6.4.4.3	Grupamentos adicionados ao carboxi ou amino terminal.....	46
6.4.5	PROTEÍNAS DE FUSÃO.....	46
6.4.5.1	De ocorrência natural .....	47
6.4.5.2	Como caracterizar .....	47
6.4.5.3	Seq ID integral.....	47
6.4.5.4	Definição de apenas uma das sequências presentes na proteína da fusão .....	48
6.4.6	ANTICORPOS .....	49
6.4.6.1	Hibridomas .....	51
6.4.6.2	Anticorpos quiméricos/humanizados .....	51
6.4.6.3	Fragmentos de anticorpos.....	52
<b>7</b>	<b><u>ANIMAIS, PLANTAS, SUAS PARTES E PROCESSOS DE OBTENÇÃO .....</u></b>	<b>53</b>
<b>7.1</b>	<b>ANIMAIS, PLANTAS E SUAS PARTES.....</b>	<b>53</b>
7.1.1	CÉLULAS TRONCO E PROCESSO DE OBTENÇÃO.....	53
<b>7.2</b>	<b>PLANTAS TRANSGÊNICAS, SUAS PARTES E SEUS PROCESSOS DE OBTENÇÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>7.3</b>	<b>PROCESSO DE OBTENÇÃO DE PLANTAS POR CRUZAMENTO .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b><u>PEDIDOS DE PATENTE ENVOLVENDO COMPONENTES DO PATRIMÔNIO GENÉTICO NACIONAL.....</u></b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b><u>REFERÊNCIAS.....</u></b>	<b>57</b>

## 1 Requisitos para a proteção em Biotecnologia

Os requisitos de novidade e atividade inventiva são analisados nas Diretrizes de Exame de Pedido 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 e/ou função 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 são suscetíveis de aplicação industrial uma vez que o pedido claramente revela um uso prático para esta sequência (marcador para diagnosticar 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.*

Além disso, é importante salientar que qualquer método de caráter privado e pessoal não é suscetível de aplicação industrial. Por outro lado, tratamentos que não são aplicados exclusivamente em caráter privado e pessoal, como por exemplo tratamentos cosméticos, são suscetíveis de aplicação industrial.

**Exemplo 3:**

Reivindicação 1. Método para tingir cabelo caracterizado pelo uso da composição X.

*Nesse caso, a matéria pleiteada pode ser usada em caráter privado, mas também pode ser utilizada em estabelecimentos comerciais; logo, esse método é suscetível de aplicação industrial, uma vez que não apresenta uso exclusivo em caráter privado e pessoal.*

## 2 Condições para a proteção

### 2.1 Unidade de invenção

Um pedido de patente terá de se referir a uma única invenção ou a um grupo de invenções interrelacionadas de maneira a compreenderem um conceito geral único (art. 22 da LPI).

#### **Exemplo 4:** Múltiplas moléculas de ácidos nucléicos que compartilham uma estrutura comum e codificam proteínas com propriedades comuns

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

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

*As mesmas características técnicas ou correspondentes que são compartilhadas entre as moléculas de ácidos nucléicos 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. 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).

Dois casos 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, uma pessoa qualificada, ao seguir as instruções para realização da invenção, percebe que os resultados alegados como obtidos pela invenção encontram-se em uma probabilidade muito pequena de serem reproduzidas. Esses casos devem ser objetados em decorrência do disposto no art. 24 da LPI (vide exemplo 5 e item 2.2.1.1). O segundo caso é quando a concretização da invenção é inerentemente impossível. Por exemplo, no caso de um método que inclui a amplificação de uma determinada sequência de DNA através da utilização de um dado par de *primers*, em que os referidos *primers* não são complementares a nenhuma parte da sequência de DNA, o que tornaria inviável a execução do método.

Quando o pedido se referir a um produto ou processo envolvendo um material biológico, que não possa ser descrito de maneira que um técnico possa compreender e reproduzir a matéria, o relatório descritivo deverá ser complementado, sem configurar acréscimo de matéria, com o depósito do dito material (vide item 2.2.1).

**Exemplo 5:**

*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).*

**Exemplo 6:**

*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.*

**Exemplo 7:**

*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 8:**

*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. Para atendimento ao requisito de suficiência descritiva disposto no art. 24 da LPI, deve ser exigido que o requerente incorpore ao pedido a sequência em questão 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 9:**

*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 da proteína. 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, linhagens de células, hibridomas, organelas, endossimbiontes, cromossomos artificiais e demais vetores, podendo, para alguns desses casos, e de acordo com as exigências do centro depositário escolhido, ser depositados através do depósito da 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 apresentada, 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 relatório descritivo do pedido (vide item 2.2.1). Dessa forma, o material biológico está disponível na autoridade de depósito e, portanto, é considerado claro, suficientemente descrito e reproduzível. Se não houver o depósito do microrganismo, a matéria reivindicada 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 nucléico a ser utilizado nesta transformação, e garantindo-se que esse ácido nucléico esteja descrito de forma clara e precisa.

Nos casos em que a invenção não reside em um microrganismo em si, mas no uso, modificação ou cultivo de um microrganismo específico que não é natural, e um técnico no assunto não é capaz de realizar a invenção sem possuir a amostra referida no pedido, o depósito do microrganismo 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, o AN 127/97 estabelece que o depósito do material biológico deverá ser efetuado até a data de depósito do pedido de patente, e 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.

Quando a declaração de depósito do material biológico não for entregue junto ao relatório descritivo, e o examinador julgar que esse era necessário, deve ser formulada

uma exigência técnica para que o requerente apresente tal declaração. Se tais condições não forem cumpridas 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, mesmo que o pedido utilize e faça referência a sequências conhecidas na técnica, o examinador poderá emitir exigência para que as sequências sejam apresentadas de tal maneira.

A Resolução INPI Nº 228/09 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 228/09 e seus anexos).

## **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 subsídios técnicos capazes de fundamentar toda a matéria pleiteada.

#### **Exemplo 10:**

*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 (reivindicação 1) e para fragmentos imunogênicos da dita proteína (reivindicação 2). 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 (reivindicação 1) e seus fragmentos que compreendem os resíduos 320 a 400 da dita proteína (reivindicação 2).*

*Nesse exemplo, mesmo que a requerente 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 11:**

Reivindicação 1: Processo para transformar com um gene X caracterizado pela introdução do gene X em plantas 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 dados não poderão ser aceitos. 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

#### 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 frequentemente 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 usado no 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, p.ex., 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 obtida.

##### 3.1.1 Exame técnico de reivindicações *reach-through*

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

**Exemplo 12:**

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 fornecidos exemplos de 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 materiais já conhecidos e que não são modificados de forma alguma pelo processo usado na identificação dos mesmos.*

*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. 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 serem identificados e/ou que já estiverem disponíveis no estado da técnica (i.e. que não apresentam novidade).*

*A reivindicação 2 objetiva 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, além de extratos, lipídeos, carboidratos, proteínas, DNA, RNA, e partes ou fragmentos dos mesmos assim como, qualquer substância produzida a partir de sistemas biológicos, p.ex. hormônios e outras moléculas secretadas, vírus, 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 e/ou purificação;
- “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 que visa a cura de uma enfermidade ou funcionamento defeituoso do corpo, e cobre o tratamento profilático
- “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 comésticos ou terapêuticos.
- “diagnóstico” refere-se à identificação de uma doença particular.



## **4.2 Matérias não consideradas invenção (art. 10)**

### **4.2.1 Produtos e processos biológicos (art. 10 (IX))**

De acordo com o art. 10 (IX) da LPI não é considerado invenção “o todo ou parte dos seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais”.

Como o art. 10 (IX) da LPI trata de todo ou parte dos seres vivos encontrados na natureza que não são considerados invenção, podem ser utilizados documentos publicados posteriormente (inclusive com informações de bancos de dados, etc.) à data de prioridade/depósito do pedido em análise, para evidenciar que a matéria reivindicada incide nas disposições do art. 10 (IX) da LPI.

#### **4.2.1.1 Produtos biológicos**

O todo ou parte de materiais biológicos, ainda que isolados, ou produzidos de forma sintética que possuam correspondentes de ocorrência natural, não havendo como distinguí-los, não serão considerados como invenção, de acordo com o art. 10 (IX) da LPI.

Cabe ressaltar que não é permitida a inclusão de uma limitação negativa (*disclaimer*) com o termo “não natural”, uma vez que não superaria por si só a objeção quanto ao art. 10 (IX) da LPI.

##### **4.2.1.1.1 Composições contendo produto biológico**

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 (p. ex. 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, p. ex., 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(s) de seus componentes, somente serão passíveis de proteção quando apresentarem 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 da selvagem (por exemplo, o microrganismo transgênico apenas superexpressa uma proteína endógena, ou então o microrganismo produz uma proteína recombinante que é secretada no meio).

#### **Exemplo 13:**

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 está, portanto, em desacordo com o art. 10 (IX).*

**Exemplo 14:** 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 introdução 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 fundamental, que não pode ser realizada sem a intervenção humana e que possua um impacto decisivo no resultado final, 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 (p.ex., a produção de uma planta transgênica), onde a intervenção técnica é significativa, são passíveis de privilégio.

Existem duas maneiras de determinar se a invenção envolve um produto natural ou um processo biológico natural: por uma informação contida no pedido ou revelada em um documento publicado.

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

#### 4.2.1.3 Uso de produtos naturais

O art. 10 (IX) da LPI aplica-se a reivindicações da categoria “produto”, não sendo considerada invenção o *todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, 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. 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, representa o resultado de uma intervenção inventiva humana e pode ser patenteado.

##### **Exemplo 15:**

Reivindicação: Uso de uma resina natural obtida a partir de folhas de planta para preparar composições cosméticas.

*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 16:**

Reivindicação: Uso da RNase para clivar o RNA.

*Uso do material natural para executar a própria função natural não é considerado invenção de acordo com 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**

De acordo com 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 pública, 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**

De acordo com 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 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.

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 invenção. 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 organismo 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 de acordo com o art. 10 (IX) da LPI.

## 5 Microrganismos

O termo genérico “microrganismo” é empregado para bactérias, arqueas, fungos, algas unicelulares que não são 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.

### Formulações adequadas para reivindicações de microrganismos

- 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 xxxxxxx 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 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: 1) necessidade de inclusão da sequência no pedido para fins de suficiência descritiva (art. 24); 2) ocorrência natural (art. 10 (IX)); 3) clareza, precisão e fundamentação (art. 25) na forma como tais moléculas / sequências são pleiteadas; 4) novidade (art. 11); 5) atividade inventiva (art. 13); e 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, 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 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:

- 1- Quando as sequências forem menores que quatro aminoácidos ou dez nucleotídeos, de acordo com a resolução 228/09, devem ser caracterizadas pela própria sequência.
- 2- Fórmulas estruturais acompanhadas de sua SEQ ID NO: correspondente.
- 3- Fórmulas Markush acompanhadas de sua SEQ ID NO: correspondente.
- 4- N° de depósito (vide item 2.2.1).



5- Pelo seu nome ou designação quando a sequência biológica já for conhecida no estado da técnica e não for o objeto principal da invenção.

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.
- b) Sequência de DNA caracterizada por codificar um polipeptídeo apresentando a sequência de aminoácidos da proteína representada pela SEQ ID NO: 1.
- c) Proteína caracterizada por apresentar a atividade Y.
- d) Proteína com atividade Y caracterizada por apresentar a seguinte composição em aminoácidos: (percentuais de cada aminoácido presente).
- e) Plasmídeo caracterizado por ser o pWn (sendo esta uma designação dada pelo próprio inventor).

#### **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 p.ex:

Peptídeo de Fórmula I

Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> His Xaa<sub>4</sub> Pro Gly Ser Phe Ser Asp Glu Gly Asp Trp Leu;

em que

Xaa<sub>1</sub> é His ou Thr;

Xaa<sub>2</sub> é Ala, Gly ou D-Cpa (4-cloro-Phe); e

Xaa<sub>4</sub> é Gln, Asn ou Pro.

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

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

A Resolução 228/09 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 228/09).

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**

Mais uma vez, quando a sequência em questão apenas representa uma molécula que é parte de um processo descrito, mas que qualquer outra molécula semelhante (por exemplo, da mesma família gênica) apresentaria o mesmo resultado (ou em situações em que não haja razões para acreditar que as moléculas semelhantes 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 17:**

*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”, do exemplo acima, pois se o requerente utilizar tal denominação nas reivindicações, esta deve ser amplamente conhecida e utilizada na técnica, referindo-se inequivocamente a uma determinada família gênica.*

#### **Exemplo 18:**

*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 ex.).*

*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 presença do promotor X. Assim, da mesma forma que no tópico anterior, considera-se que a apresentação das sequências dos genes utilizados não é obrigatória; e ainda que o requerente 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 porcentagem 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 (p.ex., 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 protéicas 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 porcentagem de **similaridade** entre duas sequências de proteínas se refere à soma dos *matches* idênticos e similares (p.ex., os aminoácidos glutamato e aspartato são considerados similares, uma vez que ambos são ácidos). Geralmente, é preferível empregar a porcentagem de identidade do que a de similaridade, uma vez 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 patentes, tem-se que:

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 patentes sob diferentes formas: genes, vetores, plasmídeos, sequência de DNA, sequência de RNA, ácido nucléico, oligonucleotídeos, primers, 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.

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 fins de adequação ao art. 10 (IX) da LPI. 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) é considerada suficiente para adequação ao 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, caso o(s) nucleotídeo(s) deletado(s) esteja(m) na extremidade da sequência, a modificação não é suficiente para adequação ao 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 fins de adequação ao 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 pode estar adequada ao art. 10 (IX), enquanto a sequência de aminoácidos por ela codificada permanece idêntica ao natural, e, portanto, inadequada ao art. 10 (IX).

Quando se analisam sequências derivadas do 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 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.

A despeito da utilidade descrita, assim como é válido para qualquer outra sequência biológica, sempre que um determinado SNP – ou qualquer outro polimorfismo – estiver descrito como sendo de ocorrência natural, não se pode considerá-lo invenção, de acordo com o art. 10 (IX) da LPI. Entretanto, o emprego de um conjunto de SNPs em um método de diagnóstico (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 adequação das sequências ao art. 10 (IX). Entretanto, a presença desses nucleotídeos e a lista dos nucleotídeos de interesse devem estar expressa 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 228/09 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.

#### **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 19:**

*Um pedido apresenta a SEQ ID NO: 1 (hipotética): agctggttcgactgtctcga. A reivindicação refere-se a “ácido nucléico 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 e não sejam naturais (por exemplo, especificando qual a posição dos nucleotídeos inicial e final desse fragmento).

### **6.3.3 Oligonucleotídeos (ou primers)**

Uma vez que representam segmentos de sequências complementares a genes e/ou mRNAs naturais, considera-se que *primers* são parte de material biológico natural, e portanto, reivindicações que pleiteiam tais *primers* (ou iniciadores) estão em desacordo com o 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 em desacordo com o art. 10 (IX). Por outro lado, caso apresentem modificações, que resultem em uma molécula diferente das que ocorrem na natureza, estarão de acordo com o art. 10 (IX) (vide item 6.3.1).

Além disso, considerando que uma mistura de oligonucleotídeos (por ex. 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' da sequência transcrita. 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 (p.ex.: 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, uma vez que os programas de detecção de motivos regulatórios possuem um elevado índice de falsos positivos, dado que esses motivos são caracteristicamente pequenos e com alta probabilidade de serem encontrados mesmo em sequências não-promotoras.

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 20:**

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 se enquadrar 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 em desacordo com o art. 10 (IX) (vide item 6.3.2 e 6.3.3.1).*

**Exemplo 21:**

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 22:**

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; (iii) apresentam sítios únicos para uma ou mais enzimas de restrição. O vetor de clonagem destina-se à replicação do inserto clonado 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 do 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.
- os procedimentos e as condições para a manipulação de DNA/RNA, inclusive as enzimas usadas (por ex. 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 deverá ser efetuado.

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 23:** 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 24:** 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, o(s) elemento(s) essencial(ais) que distingue(m) 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 25:** Vetor como invenção inter-relacionada

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

*A invenção se refere a uma sequência gênica nova e 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” não é necessário.*

**Exemplo 26:** 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.*

### 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, com base no 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 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 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, considera-se que a adequação desse tipo de matéria ao art. 10 (IX) passa pelo mesmo critério usado para cDNAs; 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 de acordo com 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 com base no 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 Resol. 228/09).

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 27:** Reivindicações aceitáveis (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 28:** Reivindicação não aceitável

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 requerente 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 porcentagens 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 29:**

*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 30:**

*Um pedido de patente descreve a proteína B, isolada de uma determinada espécie. Essa proteína B apresenta seqüência 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 patenteável tendo em vista o art. 10 (IX).*

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

**Exemplo 31:**

*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 ex., substituições, resulta numa seqüência 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 está em desacordo com o art. 10 (IX).*

### 6.4.3 Fragmentos proteicos

Um fragmento proteico, da mesma forma que uma proteína, deve ser caracterizado pela sua sequência de aminoácidos (vide item 6.4.1). Dessa forma, quando um fragmento proteico é reivindicado, 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 estará em desacordo com o 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.

Em alguns casos, é possível que o fragmento reivindicado apresente atividade, função, estrutura tridimensional ou propriedades químicas inovadoras para o estado da técnica e não apresentadas pela molécula inteira encontrada na natureza, o que poderia sugerir atividade inventiva para a matéria. Entretanto, é importante observar que como a patenteabilidade do fragmento deve ser examinada com base na sua caracterização pela sequência de aminoácidos, ao constituir parte de um ser vivo natural ou um material biológico encontrado na natureza, não se trata de uma invenção de acordo com o art. 10 (IX) da LPI, e por isso não é patenteável, 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 de acordo com o art. 10 (IX) da LPI.

**Exemplo 32:**

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 faz parte de diversas proteínas naturais. É argumentado no pedido que o peptídeo pode se diferenciar do 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 não é uma invenção. Portanto, a matéria não é considerada invenção de acordo com o art. 10 (IX) da LPI.*

**Exemplo 33:**

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 intervenção 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. De acordo com 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 para fins de adequação ao 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 adequação ao 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, caso o(s) aminoácido(s) deletado(s) esteja(m) na extremidade da sequência proteica, a modificação não é suficiente para adequação ao art. 10 (IX), uma vez que a sequência resultante continua sendo idêntica a parte da proteína natural (vide exemplo 33).

Em relação à substituição de aminoácidos por outros aminoácidos naturais, considera-se que tal modificação é suficiente para fins de adequação ao 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 adequação das sequências protéicas ao 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 228/09 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.

#### **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 pleiteada, a fim de garantir a presença do grupamento químico na molécula pleiteada, 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 pode ser formada por uma porção “funcional” (responsável pela propriedade relacionada à invenção) fusionada a uma sequência “sinal”; ou, de outra forma, ambas (ou várias) sequências constituintes da proteína de fusão devem estar envolvidas na propriedade descrita na invenção.

Assim, para fins de definição de acordo com o art. 25, é importante ressaltar que, numa proteína de fusão, ambas (ou todas) as partes constituintes (sequências que constituem a proteína final) devem possuir alguma função na proteína de fusão, seja ela relacionada a uma propriedade descrita no pedido ou à sua função de “repórter/sinal”.

#### **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 ex.: proteínas de fusão gag-onc, Bcr-abl, e Tpr-met.

Uma vez que fique comprovada a ocorrência de uma estrutura natural idêntica (por ex. Bcr-abl, com a porção 1-50 de Bcr fusionada à porção 13-78 de abl), tais proteínas não poderão ser consideradas invenção com base no 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 porcentagens de homologia/similaridade/identidade, e as proteínas devem ser referidas através de sua sequência de aminoácidos ou da SEQ ID NO: correspondente.

#### **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 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 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 34:**

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

um primeiro polipeptídeo que consiste na sequência de aminoácidos 41-56 da SEQ ID NO: 2

um primeiro espaçador de 6-27 aminoácidos

um segundo polipeptídeo que consiste na sequência de aminoácidos 69-84 da SEQ ID NO: 2

um segundo espaçador de 5-11 aminoácidos

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, 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.*

#### **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 35:**

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 (vide item 6.4).

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 epítipo diferente. Esses anticorpos são produtos biológicos isolados da natureza e, portanto, não são considerados invenções segundo o disposto no art. 10 (IX) da LPI.

O processo de produção de um anticorpo policlonal que consiste apenas na exposição de um indivíduo a um antígeno, seguida de purificação, é considerado um processo biológico natural, não sendo considerado invenção incidindo nas disposições do art. 10 (IX) da LPI. 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, que impacta no resultado final obtido. Nesses casos, tais processos são passíveis de

proteção.

Anticorpos monoclonais são produzidos por um único clone de linfócito B, isolado a partir de um animal imunizado. Através da intervenção humana, a maneira mais comum de produzir um anticorpo monoclonal é através da fusão de células B com uma linhagem de célula tumoral, resultando em uma célula híbrida imortal – conhecida como hibridoma, que produz uma molécula de anticorpo com especificidade única. Nesse caso o processo de produção de anticorpos monoclonais não é considerado um processo biológico natural, uma vez que uma etapa fundamental desse processo é a realização da fusão celular, que em hipótese alguma pode ocorrer de forma natural. Desde que o anticorpo monoclonal seja obtido por um hibridoma, que não existe naturalmente, o mesmo não pode ser considerado natural.

Porém, para diferenciar o anticorpo monoclonal produzido por esse processo de um potencialmente purificado de uma mistura de policlonais, é necessário que esse seja caracterizado pelo seu hibridoma de origem (cf. item 6.4.6.1). Uma vez que o anticorpo monoclonal nada mais é que uma proteína produzida por um hibridoma, esse pode ser adicionalmente definido por sua sequência específica (SEQ ID NO:).

**Exemplo 36:** Uma redação de reivindicação 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 37:** Reivindicações não aceitáveis.

Reivindicação1 : 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, e estar em desacordo com o art. 10 (IX)..*

Reivindicação 2: Anticorpo monoclonal humano caracterizado pelo fato de que reconhece a proteína X e que possui uma afinidade de  $2 \times 10^{-9}$  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 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 estar incluída nas disposições dos 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).

#### **6.4.6.2 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 Fab de camundongo). 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 38:** Reivindicações passíveis de proteção.

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

Reivindicação: Anticorpo humanizado contra  $\alpha$ -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  $\gamma$  humana.

#### 6.4.6.3 Fragmentos de anticorpos

A molécula de anticorpo pode ser clivada gerando diferentes fragmentos com funções distintas. Os fragmentos em si não são privilegiáveis em função do art. 10 (IX) da LPI (vide item 6.4.3). Fragmentos originados de anticorpos monoclonais, desde que definidos pela sequência, vinculados ao anticorpo de origem e ao hibridoma correspondente, podem ser passíveis de proteção (vide itens 6.4.6 e 6.4.6.1).

Todavia, modificações de fragmentos 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, de acordo com o art. 18(III).

#### **7.1.1 Células Tronco e processo de obtenção**

As células-tronco são células indiferenciadas (totipotentes, pluripotentes, ou progenitoras) que podem ser estimuladas para se diferenciarem nos tecidos que compõem o corpo humano. As células-tronco podem ser classificadas em células embrionárias ou células adultas, as primeiras apresentando grandes vantagens em função de sua capacidade de diferenciação em maior número de tecidos e facilidade de expansão. As fontes de células-tronco mais utilizadas hoje no mundo são os embriões recém-fecundados (blastocistos), criados por fertilização *in vitro* e que seriam descartados; os embriões criados por clonagem; as células germinativas ou órgãos de fetos abortados; o sangue retirado do cordão umbilical no momento do nascimento; alguns tecidos adultos, como a medula óssea; o tecido adiposo retirado de lipoaspiração, e até mesmo o fluido menstrual. Outra forma de obtenção de células tronco é a partir de células maduras de tecido adulto que podem ser reprogramadas para se comportarem como células-tronco via técnicas de transferência nuclear, por alteração genética direta e também interferindo no epigenoma.

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, os processos de obtenção de célula tronco e aplicação 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.

### **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 (p.ex., célula transgênica, tecido transgênico e órgão transgênico) não são consideradas como matérias patenteáveis pelo 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 processo de obtenção dessas plantas.

### **Exemplos de reivindicações passíveis de proteção**

- “Um método de produção de planta transgênica 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) sequências 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, 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**

Processos envolvendo o cruzamento de plantas geneticamente modificadas por intervenção humana direta são passíveis de proteção. Em casos nos quais as plantas genitoras são obtidas por métodos artificiais, a manipulação humana é considerada como uma etapa essencial do processo que, conseqüentemente, deixa de ser considerado como processo biológico natural. Nesses casos deve-se levar em consideração a

importância da etapa envolvendo intervenção humana no processo ou nos produtos que serão obtidos.

**Exemplo 39: 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

d) selecionar plantas dotadas de valor nutricional aumentado compreendendo a característica de resistência a herbicida.

*Assim, esse processo envolve uma etapa técnica essencial para a obtenção de plantas que não ocorrem na natureza e, portanto, não incide nas disposições do 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 estabelecidas na MP 2186-16/01 de 23/08/2001, bem como as resoluções Nº 34 do CGEN e Nº 207/09 do INPI, em vigor a partir de 30/04/2009.

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 requerente 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 Nº 207/09 do INPI: uma petição para informação de acesso e outra para declaração de que o pedido depositado não envolve acesso nos termos da MP 2186-16/01.



## 9 REFERÊNCIAS

- Pevsner, J. (2009) "Bioinformatics and Functional Genomics". John Wiley, New York, 2ª edição, 2009, páginas 48, 49, 53 e 123.
- 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](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](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>.

- Pertsemlidis, A. & Fondon, J. W. (2001) "Having a BLAST with bioinformatics (and avoiding BLASTphemy)". *Genome Biol.* 2(10): reviews2002.1-reviews2002.10.
- Petsko, G. A. (2001) "Homologuephobia". *Genome Biol.* 2(2):COMMENT1002.
- 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 8<sup>th</sup> 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.