

Noutăți privind invențiile din domeniul biotehnologiei - de la practica de examinare a Oficiului European de Brevete la legislația națională

ing. Gabriela N. ȚENEA, OSIM

Introducere

Biotehnologia reprezintă o colecție de tehnologii care se bazează pe utilizarea de procese celulare și biomoleculare pentru a dezvolta sau pentru a obține produse utile. Biotehnologia moleculară modernă se află în centrul numeroaselor dezbateri politice, economice și sociale atât la nivel internațional, cât și național. Problema biotehnologiilor se definește ca un raport între nevoie și provocare pe patru planuri: *socio-economic*, de *mediu*, *sănătate* și *etică*. Noile tehnologii trebuie abordate sistematic, cu multă prudență, menținând mereu atenția asupra "balanței ecologice" ca principiu de echilibru, fundament al stabilității lumii vii. Pe de altă parte, un sfert din populația lumii este atinsă de diferite forme de malnutriție, astfel încât problema eficientizării producției alimentare, fără a spori suprafețele cultivate, și așa ajunse la un prag critic al eroziunii, reprezintă deja o provocare căreia trebuie să i se facă față [1].

Opiniile referitoare la brevetele din domeniul biotehnologiei sunt împărțite astfel: pe de o parte, ca suport pentru progresul științific neîngrădit, iar pe de alta, ca angajament pentru a susține valorile de bază ale societății.

În timp ce mulți văd o contribuție importantă la progresul social, alții sunt preocupați de potențialele riscuri și problemele etice.

În ciuda acestor dezacorduri, biotehnologia este o disciplină în plină ascensiune, cu o piață extrem de puternică, ce se reflectă prin numărul crescut de cereri de brevet de invenție. Astfel, studii recente au contribuit la îmbunătățirea cunoștințelor privind înțelegerea funcționalității corpului uman și a sistemului imunitar, iar biotehnologiile au oferit noi medicamente pentru salvarea vieții, și par să promită soluții pentru tratarea unor boli care, până în prezent, au fost considerate netratabile.

Având în vedere că cercetarea în domeniul biotehnologiilor este într-un progres continuu, iar practica examinării brevetelor de invenție din domeniul biotehnologiei trebuie armonizată cu tendințele europene, în continuare vă vom prezenta o serie de noutăți privind practicile de examinare utilizate în cadrul Oficiului European de Brevete (OEB), cu exemple concrete de analiză a noutății și activității inventive, cu accent pe brevetabilitatea secvențelor de gene, anticorpilor, celulelor stem și a metodelor de diagnostic incluzând tehnologii noi precum microarray și farmacogenomica.



Ce spune legislația?

În Europa, dezbaterile privind brevetele din domeniul biotehnologiei au început la sfârșitul anului 1980, cu scopul de a clarifica distincția între ce este brevetabil și ce nu este brevetabil, precum și de a armoniza legislația statelor membre EU în acest domeniu.

Încercările de armonizare pe plan internațional a normelor legale privind brevetele de invenție au fost reprezentate, de-a lungul timpului, de: Convenția de la Paris (1883), Tratatul de Cooperare din domeniul Brevetelor (PCT, 1970), Convenția Brevetului European (CBE, 1973) și Acordul privind aspectele Drepturilor de Proprietate Intelectuală (TRIPS, 1994). La acestea se adaugă Directiva Comunității Europene 98/44/CE în Europa, privind protecția invențiilor biotehnologice [2]. Prin această Directivă s-a impus la nivelul UE implementarea în legislația națională a invențiilor biotehnologice.

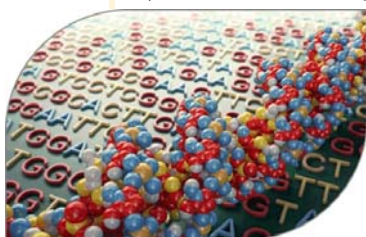
Pentru a fi brevetabile, invențiile biotehnologice trebuie să îndeplinească aceleași condiții ca în orice alt domeniu tehnologic. Astfel, pentru fi acordat un brevet de invenție, **invenția trebuie să fie nouă, să implice o activitate inventivă și să fie susceptibilă de aplicare industrială.**

România a transpus Directiva încă din 2002 în Legea 64/1991, privind brevetele de invenție, republicată în 2003.

Având în vedere numărul mare de investiții cu risc ridicat, de multe ori necesare în biotehnologie, în special în domeniul ingineriei genetice, o protecție adecvată prin brevet este esențială atât pentru a încuraja investițiile, cât și pentru a crea locuri de muncă și a menține astfel competitivitatea în acest domeniu de interes crucial.

În general, invențiile din domeniul biotehnologiei sunt brevetabile, dar în conformitate cu art. 9, din Legea 64/ 1992, republicată, nu se acordă brevet pentru niciunul dintre următoarele cazuri:

- orice invenție a cărei exploatare comercială ar fi contrară ordinii publice sau bunelor moravuri [2, 3]. În această categorie sunt incluse: procedeele de clonare a ființelor umane; procedeele de modificare a identității genetice germinale a ființelor umane; utilizarea embrionilor umani în scopuri industriale sau comerciale; procedeele de modificare a identității genetice a animalelor, care le pot produce suferință fără un beneficiu medical substanțial, precum și animalele rezultate din astfel de procedee;
- soiurile de plante și rasele de animale;
- procedeele biologice esențiale pentru producerea de plante și animale, de exemplu, de ameliorarea care cuprinde încrucișarea și selecția clasică;
- metodele de tratament al corpului uman sau animal prin chirurgie sau terapie, și metodele de diagnosticare practicate pe corpul uman sau animal;
- descoperirile (de exemplu, simpla descoperire a substanțelor naturale, cum ar fi secvența sau secvența parțială a unei gene). De exemplu, nu se pot breveta secvențele de ADN per se, dar procesele ori produsele folosind secvențe de ADN pot fi brevetate în cazul în care acestea îndeplinesc criteriile de noutate, inventivitate și aplicabilitate industrială.

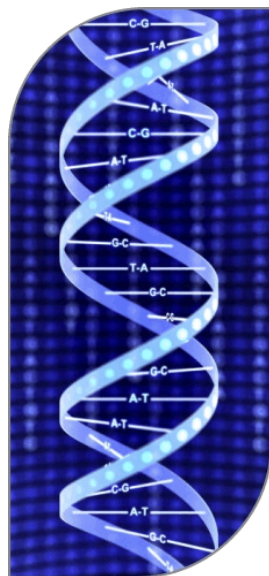


De asemenea, Directiva exclude de la brevetare, din motive etice, aplicații cum ar fi procedeele de clonare a ființelor umane sau modificarea identității genetice a acestora, utilizarea de embrioni umani în scopuri industriale, și procedeele de modificare a identității genetice a animalelor, care pot provoca suferință fără beneficii medicale substanțiale.

Noutatea și activitatea inventivă în domeniul biotehnologiei

Noutatea este o condiție absolută, ceva poate fi considerat “nou” în cazul în care nu face parte din stadiul tehnicii și cuprinde toate cunoștințele disponibile publicului, fie în formă scrisă, fie orală. Această condiție, la o primă vedere, este întotdeauna evidentă deoarece nu este întotdeauna ușor să fii conștient de cunoștințele disponibile undeva în lume. Acest lucru este valabil mai ales pentru noile tehnologii, care se dezvoltă rapid, în cazul în care disponibilitatea de scris informații nu este întotdeauna la îndemâna oricui.

Pe de altă parte, o invenție îndeplinește condiția de activitate inventivă dacă rezultatul obținut de invenția revendicată nu este evident față de stadiul cunoașterii în domeniu. În mod tradițional, pentru aprecierea acestei condiții, examinatorii OEB [4] utilizează următoarea manieră de abordare: **soluție-problemă**, manieră utilizată de altfel și de examinatorii OSIM.



Cum evaluăm noutatea în cazul secvențelor de gene?

După cum se cunoaște, genele sunt unitățile de bază ale eredității și sintezei proteinelor care cuprind secvențe de baze ADN și sunt localizate la nivelul cromozomului. Întreaga colecție de gene dintr-o celulă se numește genom, genom care, în cazul omului, este constituit din mai mult de 100.000 de gene diferite și trei bilioane de perechi de baze. Unitățile mai mici decât cromozomii, dar mai mari decât genele includ *clusteri genici, familii genice și regiuni cromozomiale*.

Este bine de precizat că sunt multe divergențe în tehnologiile referitoare la genetica umană, care fac, de altfel, subiectul unor dispute în ceea ce privește brevetarea. Aceste tehnologii includ: metode pentru izolarea, determinarea greutății, secvențierea, analiza și sinteza ADN, ARN sau a proteinelor, tehnici pentru injectarea ADN, ARN, proteinelor în celule, tehnici de clonare și tehnologia ADN recombinat.

În acest sens se poate spune că se pot brevetă nu numai secvențe de gene, ci și unități mai mari, cum ar fi porțiuni din genom (fragmente de gene, familii de gene, regiuni cromozomiale sau clusteri genici), sau tehnologii genetice (metode sau procese de secvențiere, analiză, sinteză, clonare).

În concordanță cu legea în vigoare în Statele Unite ale Americii, o secvență de ADN umană poate fi brevetată dacă posedă o utilizare practică ce este dezvoltată în brevet.

Controverse semnificative a ridicat brevetarea secvențelor EST (Est Sequence Tag), ce reprezintă fragmente scurte de ADN de la capetele secvențelor de gene, care se exprimă în condiții specifice și care nu conțin gena completă. Potențiala brevetare a secvențelor EST a făcut pentru prima dată subiectul unor dezbateri în jurul anului 1992, când NIH (National Institutes of Health, SUA) revendică un număr mare de secvențe EST, completând brevetul cu desene care prezentau succesiunea de nucleotide care intră în alcătuirea EST. Controversa s-a declanșat de la faptul că funcțiile acestor secvențe EST sunt necunoscute.

Noile invenții în genetica umană pot avea importanță din punct de vedere medical, prin conducerea la îmbunătățirea sănătății umane. De exemplu, avantajele invențiilor genetice sunt concretizate în metode de tratament care au la bază studii de genetică, cum ar fi maladia Huntington, diabetul, fibroza chistică și cancerul, dar pot avea și unele dezavantaje, adică numeroase consecințe negative, cum ar fi: *scăderea diversității genetice în populațiile umane, ca rezultat al încercării de a elimina bolile genetice, sau valorificarea genomului uman, discriminarea genetică, distrugerea generațiilor viitoare, ca rezultat al falsificării genomului uman, cum ar fi prin mutații.*

Din practica OEB: Cazuri concrete de analiză

1. Noutatea secvențelor de gene

Revendicare: *O secvență ADN ce codifică o polipeptidă Y sau un ADN având 90% sau mai mult omologie cu o secvență de nucleotide corespunzătoare de la poziția 20 până la poziția 120 a SECV ID Nr. X.*

Din stadiul tehnicii se cunoaște: o secvență de ADN ce codifică o polipeptidă Z având 63% identitate cu secvența de nucleotide care se extinde de la poziția 20 la poziția 120 a SECV ID NR: X.

Problema: *Ce acoperă revendicarea? Ce trebuie să căutăm? Este stadiul tehnicii acoperitor?*

Rezolvare: Într-o primă etapă distingem următorii termeni: **identitate de secvență și omologie de secvență**. Astfel, termenul "identitate", în contextul secvențelor biologice, este adesea însoțit de o valoare procentuală, de exemplu, "o secvență având 70% identitate cu o altă secvență", astfel încât acesta devine dependent de aliniere și metoda de calcul utilizată (de exemplu, algoritmul și parametrii). În scopul analizei noutății, trebuie să se țină cont de algoritmul și parametrii care să maximizeze alinierea de identitate [4]. Termenul "omologie" este un termen foarte larg și, din aceste considerente, identitatea de secvență este considerată ca fiind un factor important în analiza noutății unei secvențe de ADN. Identitatea și omologia de secvență se determină cu ajutorul unor algoritmi (de exemplu, FASTA, BLAST, KERR, cuprinși în baze de date accesibile publicului, cum ar fi NCBI sau GeneBank) și al unor parametri care conduc la alinieri de secvență a ADN între secvența țintă de interes și toate secvențele de gene care se găsesc în baza de date.

Luând în considerare cele menționate mai sus, din analiza comparativă, se poate observa că expresia "corespunzătoare la" înseamnă "a fi egal cu" sau "similar la". Astfel, din analiza parametrilor esențiali, și anume, compoziția de nucleotide, compoziția de aminoacizi a proteinei corespunzătoare, aspectele structurale și funcționale, precum și identitatea de 63%, rezultă că revendicarea este lipsită de noutate.



2. Brevetabilitatea anticorpilor

Trebuie notat faptul că strategiile de pionierat în brevetare a anticorpilor nu sunt în mod necesar valabile astăzi. Anticorpul trebuie să îndeplinească aceleași standarde pentru brevetabilitate ca alte invenții, adică anticorpul trebuie să fie nou, să nu fie evident din stadiul cunoașterii, cererea de brevet trebuie să descrie un anticorp cu suficientă specificitate, să se prezinte concret domeniul de aplicație și să se prezinte modul de utilizare al anticorpului.

Referitor la modul de analiză a cererilor de brevet de anticorp, trebuie să cunoaștem în primul rând cum trebuie să fie întocmită o revendicare de anticorp. De remarcat este faptul că se pune accent pe descrierea corectă din punct de vedere științific, prin prezentarea caracteristicilor structurale, cum ar fi: specificitatea de legare la antigen, trăsăturile funcționale, numărul de identificare al celulelor hibridoma, procedeul de obținere și epitopul țintă [5].

Caracteristicile structurale se referă la descrierea celor șase sau mai multe regiuni de determinare a complementarității sau CDR-uri. Pentru a înțelege care sunt cerințele, prezentăm mai jos un exemplu de revendicări de anticorpi, precum și practica de analiză la OEB:

Revendicarea 1: Anticorp monoclonal de legare la X, care cuprinde un domeniu variabil al lanțului greu al SECV. ID. NR. 1 și un domeniu variabil al lanțului ușor al SECV. ID. Nr. 2

Revendicarea 2: Un singur lanț de anticorpi de legare la X, cuprinzând:
 CDR1-H constând din secvența de aminoacizi a SECV ID. NR. 1;
 CDR2-H constând din secvența de aminoacizi a SECV ID. NR. 2;
 CDR3-H constând din secvența de aminoacizi a SECV ID. NR. 3;
 CDR1-L constând din secvența de aminoacizi a SECV ID. NR. 4;
 CDR2-L constând din secvența de aminoacizi a SECV ID. NR. 5 și
 CDR3-L constând din secvența de aminoacizi a SECV ID. NR. 6.

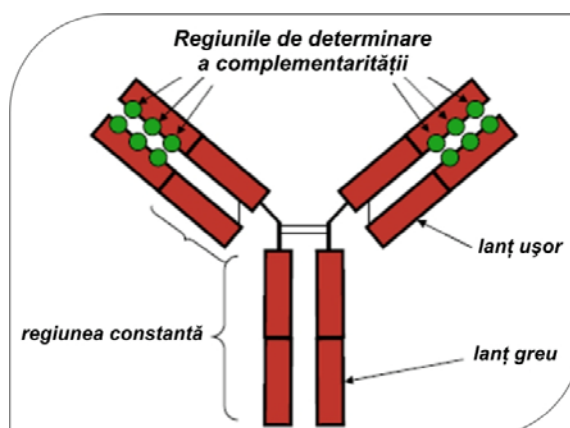


Figura 1. Reprezentarea schematică a unui anticorp de șoarece cu regiunile structurale

Problema: Ce acoperă revendicarea? Ce trebuie să căutăm?

Dacă secvențele care descriu anticorpul sunt descrise corect, și nu apar în stadiul tehnicii (art. 30 CBE), rezultă că anticorpul este nou. Etapa de analiză a activității inventive va depinde de **faptul dacă un efect neașteptat este atins**.

De reținut este faptul că, prin prezentarea numai a unui lanț greu și a unui lanț ușor, și numai a 2 din 6 CDR-uri, obiectul nu este suficient dezvăluit. De ce este nu este suficientă descrierea numai a 2 CDR-uri? **Răspuns:** un singur CDR și prezența unui singur lanț nu sunt suficiente, deoarece nu produc efectul tehnic prezentat pentru întregul anticorp.

Pentru a înțelege cum definim un anticorp prin caracteristicile funcționale (specificitatea de legare la antigen), prezentăm următorul exemplu practic de analiză și interpretare:

Revendicare: Un anticorp care se leagă specific la antigenul X

a) dacă antigenul X este necunoscut, și anticorpul împotriva X este necunoscut, **anticorpul este nou și inventiv;**

b) dacă antigenul X este cunoscut, și anticorpul împotriva X este necunoscut, **anticorpul este nou, dar prezintă activitate inventivă numai dacă anticorpul este obținut printr-un procedeu neevident și/sau prezintă o proprietate neașteptată;**

c) dacă antigenul X este cunoscut, și sunt cunoscuți și alți anticorpi împotriva X, **anticorpul este nou și inventiv dacă are proprietăți neașteptate;**

d) dacă antigenul X este cunoscut, și anticorpul împotriva X este cunoscut, **anticorpul nu prezintă noutate!** Dar utilizarea anticorpului poate fi nouă și inventivă dacă anticorpul are o proprietate nouă și surprinzătoare: de exemplu, "**Anticorpul monoclonal X, pentru utilizare într-un vaccin**".

Prin proprietăți "neașteptate" se înțelege: specificitatea pentru un nou epitop, domeniul de proteine țintă responsabil pentru activitatea fiziologică, activitate fiziologică neașteptată a proteinei țintă, reactivitate încrucișată neobișnuit de scăzută, afinitate ridicată neașteptată etc.

O altă caracteristică ce trebuie cuprinsă în cererea de brevet de anticorp este numărul de identificare într-o colecție internațională a liniei celulare hibridoma. În cazul în care deponentul este diferit de solicitant, atunci trebuie menționate numele și adresa deponentului, solicitantul trebuie să obțină o autorizație pentru utilizarea materialului biologic depus, și trebuie să existe consimțământul fără rezerve și irevocabil de disponibilitate a materialului biologic [5].

În ceea ce privește procedeu de producere a anticorpului, acesta trebuie să cuprindă toate etapele necesare pentru a obține anticorpul menționat. De exemplu, procedura de imunizare ar trebui să permită unei persoane de specialitate să obțină anticorpul revendicat. De asemenea, descrierea epitopului țintă este importantă pentru analiza criteriilor de brevetabilitate a anticorpilor. De exemplu, **revendicarea: Un anticorp care se leagă specific la o peptidă cu secvența de aminoacizi Asp-Tyr-His-Ala-V a antigenului X**, dacă epitopul este necunoscut și se demonstrează un efect neașteptat, atunci invenția este brevetabilă.

3. Diagnostic. Microarray și Farmacogenomica

Pe parcursul ultimilor 15 ani, analizele de tipul ADN microarray au jucat un rol important în înțelegerea mecanismelor genetice umane, dar și în dezvoltarea de biosenzori capabili să identifice și să cuantifice un număr crescut de tulpini bacteriene și de virusuri într-un singur experiment. O contribuție majoră a tehnologiilor ADN microarray a fost adusă prin îmbunătățirea continuă a tehnicilor de proiectare a chipurilor ADN. Numeroase brevete descriu metode utilizate în proiectarea secvențelor sondelor microarray pentru identificarea profilului de exprimare a unor gene țintă. Metodele de diagnostic utilizând tehnologia ADN microarray se referă în general la analiza expresiei unui set de gene în anumite condiții patologice [6,7].

Brevetele care se bazează pe exprimarea genică ce implică microarray trebuie să prezinte următorul format: două seturi de probe (subiect sănătos versus bolnav, probă tratament versus martor control etc.) sunt preparate pentru a hibridiza la un array, pentru a măsura cantitativ exprimarea genelor dintr-un set de gene.

În general, genele marker (sau biomarkerii) sunt listate într-un tabel.

Exemple de revendicări referitoare la tehnologia microarray:

Revendicarea 1: un array cuprinde/conține probe pentru cel puțin una/două/trei... a genelor marker specificate în Tabelul X.

Revendicarea 2: un array cuprinde probe specifice pentru genele selectate dintre toate genele listate în Tabelul X.

Din aceste revendicări se poate observa că "array" reprezintă un dispozitiv (figura 2) pe care sunt impregnate secvențe de oligonucleotide, ADN complementar, în scopul hibridizării. Deci aceste revendicări sunt tehnice și nu se încadrează în excluderi de la brevetabilitate. În situația în care cererea de brevet de invenție se referă la un array universal disponibil comercial, atunci acesta este lipsit de noutate și inventivitate.

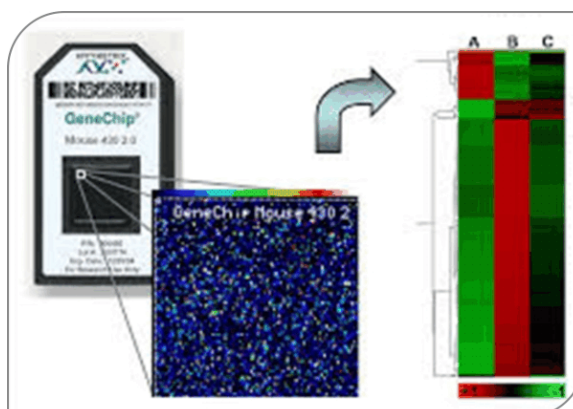


Figura 2. DNA array/chip și reprezentarea unui profil ADN

De exemplu, revendicări de tipul:

Revendicarea 1: profil de expresie genică (baza de date), ce cuprinde un set de gene marker așa cum sunt specificate în tabelul X, și corespunde nivelului de expresie genică.

Revendicarea 2: profil de expresie genică obținut utilizând genele marker așa cum sunt specificate în tabelul X (o probă de tipul X în comparație cu probele de tip Y).

Din aceste exemple se remarcă faptul că termenul expresie genică sau profil de expresie genică se referă în general la asocierea între numele unei gene și un număr reprezentat de nivelul de exprimare. Același nivel de expresie poate fi exprimat ca număr absolut sau relativ. Astfel, nivelul de exprimare este considerat a fi lipsit de caracter tehnic, și reprezintă o pură informație. Aceste revendicări sunt clasificate în categoria excepțiilor de la brevetabilitate (art. 52 (3), CBE).

Studiile de farmacogenomică se referă la profilul genetic al populației umane, și la încercările de a corela acest profil la diferențe în absorbția de medicamente, metabolizare, eliminare sau de răspuns. Companiile de medicamente pot, de asemenea, utiliza informațiile farmacogenetice pentru a identifica pacienții care sunt susceptibili de a suferi efecte adverse la medicamente, și de a le exclude de la tratament, și, prin urmare, să evite ca medicamentul să fie retras de pe piață. În cele din urmă, este de așteptat ca farmacogenetica să permită apariția medicinei personalizate, prin care sunt prescrise medicamente diferite (bazate pe profilurile lor individuale genetice) la pacienți diferiți, și care să aibă efecte adverse reduse [8].

În cererile în care o asociere între un marker genetic și un răspuns particular la un tratament al unei boli cu un anumit medicament a fost identificat, *revendicările* se referă adesea la metoda de diagnostic (invenție principală) și la a doua utilizare medicală a respectivului medicament pentru un grup de pacienți definit de markerul genetic.



- Markerii pot fi alele /genotipuri ale unui SNP (single nucleotide polymorphism), profil de expresie genică sau modele de metilare [7].

Din practica de examinare OEB identificăm trei tipuri de revendicări:

Tip 1. Revendicare fără o etapă de diagnostic

Exemplu: *compus X pentru utilizare într-o metodă de tratament a bolii Y, caracterizat prin aceea că pacientul are alela A și genotipul AA.*

Tip 2. Revendicare fără o etapă activă de diagnosticare

Exemplu: *compus X pentru utilizare într-o metodă de tratament a bolii Y, în care pacientul tratat are alela A/genotip AA, caracterizat prin aceea că pacientul a fost selectat pentru a avea alela A/genotip AA.*

Tip 3. Revendicare cu o etapă de diagnosticare

Exemplu: *compus X pentru utilizare într-o metodă de tratament a bolii Y, în care pacientul tratat are alela A/genotip AA, caracterizată prin aceea că metoda cuprinde etapa de diagnosticare pentru a determina dacă pacientul are sau nu are alela A/genotip AA.*

Invențiile din domeniul farmacogeneticii diferă de invențiile de diagnostic normale prin aceea că istoria pacientului trebuie să fie înregistrată, și că timpul între prelevarea probelor și evaluarea răspunsului/efectelor secundare este adesea substanțial.

Exemple de formulări de revendicări

Compus X pentru utilizare în tratamentul bolii Y, la un pacient tratat ce are genotipul Z, și metoda de tratament cuprinde etapa de determinare dacă pacientul are sau nu genotipul Z.

Compus X pentru utilizare în tratamentul bolii Y, la un pacient care este selectat pentru a fi receptiv la compusul X prin metoda revendicată (care definește genotiparea și genotipul receptiv).

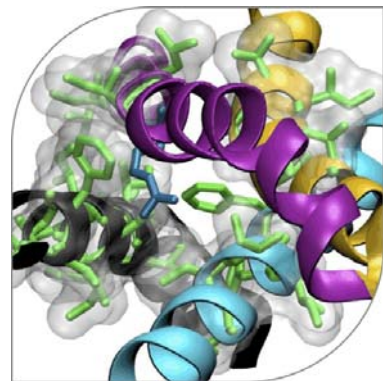
Compus X pentru utilizare în tratamentul bolii Y, la un pacient cu genotip Z, în care genotipul Z este determinat prin metoda revendicată (care definește genotipului).

Compus X pentru utilizare în tratamentul bolii Y, cu efect farmacologic la un pacient ce are genotip Z, în care genotipul Z este determinat prin metoda revendicată (care definește genotiparea).

Compus X pentru utilizare în tratamentul bolii Y, la un pacient ce are genotipul Z, și doza compusului X este o doză mică atunci când genotipul este Z1, și este o doză mare atunci când genotipul este Z2.

4. In silico High-throughput (HTP) și Invențiile în legătură cu calculatorul

Inevitabila expirare a brevetelor acordate pentru medicamente, consolidarea industriei și schimbarea modelelor de afaceri care vizează boli speciale, cum ar fi cancerul, diabetul, boala Alzheimer și obezitatea, au pus industria farmaceutică sub o presiune intensă, pentru a găsi soluții de a genera medicamente cu o mai bună productivitate, diversitate și eficientizare a costurilor. Astfel, o atenție deosebită a fost acordată optimizării metodelor de *in silico* de screening high-throughput pentru generarea principalilor compuși farmaceutici [9].



Se pot identifica numeroase cereri de brevet de invenție care se referă la metodele de screening *in silico*. Prin aceste metode *in silico* pot fi identificați noi compuși farmaceutici de interes. În ce privește practica OEB de analiză a cererilor de brevet, de remarcat este faptul că: *În conformitate cu art. 83 și 84, din CBE [2], pot fi revendicați compuși farmaceutici noi, cu condiția ca procedeul de sinteză al acestora să poată fi demonstrat, dar să se și demonstreze funcționalitatea acestora prin teste in vitro.*

Metodele *in silico* utilizează un software pentru punerea în aplicare a tehnicilor de modelare moleculară. Astfel, art. 52, alin. (2) și (3), din CBE (excluderi de la brevetare), precum și jurisprudența referitoare la “invențiile în legătură cu calculatorul” sunt relevante pentru brevetarea acestor metode [2].

În ceea ce privește revendicarea de metodă *in silico*, se observă că aceasta este definită prin trăsături tehnice și non-tehnice. Obiectul revendicat trebuie considerat ca un “tot”, pentru a identifica dacă există un efect tehnic.

Dar ce considerăm a fi tehnic în cazul metodelor *in silico*?

- Un program de modelare pe computer (software), dacă este adaptat pentru a efectua metoda de screening (a se consulta Decizia Camerei de Apel a OEB: T1173/97) [10];
- un computer încărcat cu programul X;
- un suport de date, cu un program înregistrat (a se consulta Decizia Camerei de Apel a OEB: T1173/97)[10];
- un suport de date "cognitive", de exemplu, ADN cu secvența X;
- structura 3D obținută prin modelarea prin tehnici de calculator.

Referitor la structura 3D, un exemplu de revendicare ar fi: *Un model 3D de legare a receptorului X, având structura prezentată în figura 3. O astfel de revendicare nu poate fi acceptată deoarece este lipsită de claritate.*

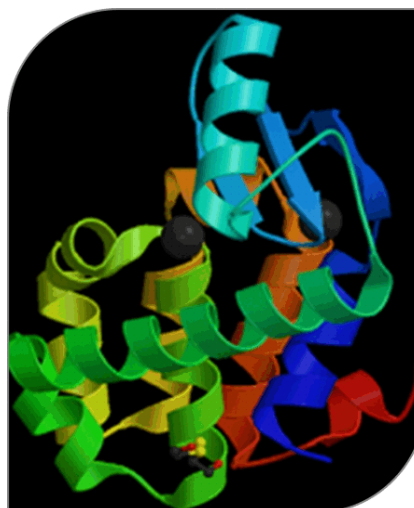


Figura 3. Structura 3D a unei proteine

Structura unei astfel de proteine nu este brevetabilă pentru că astfel de structuri sunt doar reprezentări ale coordonatelor atomice ale unei peptide în spațiu, deci nu este indicat niciun caracter tehnic, prin urmare, nu se rezolvă nicio problemă tehnică.

În concluzie, modelele computerizate ale structurii 3D a unei proteine reprezintă mai degrabă o descoperire, și, ca atare, sunt excluse de la brevetabilitate.

5. Celulele stem embrionare de origine umană, la granița brevetabilității

Cadrul legislativ și bioetica brevetării celulelor stem embrionare de origine umană reprezintă un subiect controversat, care stă la baza multor dezbateri pe plan internațional. La art. 6 (2), din Directivă, se precizează că: "procedeele de clonare a ființei umane, procedeele de modificare genetică a identității liniei germinale a ființei umane, utilizarea embrionilor umani în scop comercial, procedeele de modificare genetică a identității animalelor, de natură să le provoace suferințe fără niciun beneficiu medical substanțial pentru om sau animal, precum și animalele rezultate din astfel de procedee" nu pot constitui invenții brevetabile [2, 11].

Celulele stem embrionare sunt celulele care se găsesc în fazele timpurii ale dezvoltării oului fertilizat, embrionul, ele având un mare potențial de a se transforma în toate tipurile de celule ale corpului uman. Într-un embrion în vârstă de peste 6 zile celulele pot să se transforme în toate tipurile de celule în timpul dezvoltării fătului, incluzând membranele fetale, placenta etc., și sunt cunoscute sub numele de **celule totipotente**.

Celulele provenite de la nivelul discului embrionar al fătului, adică în vârstă de până la 6 zile, pot să dea naștere la toate tipurile de celule din făt, dar nu și la celulele din jurul acestuia, cum ar fi membrana fetală, iar aceste celule sunt cunoscute sub numele de **celule pluripotente**. Aceste celule se pot cultiva pe medii adecvate, și se pot utiliza în tratamentul unor boli ca Parkinson și Alzheimer. Astfel, putem aprecia că aceste celule pot să se dezvolte în afara corpului uman, și nu vor deveni un făt dacă nu se vor insera într-un corp uman maternal. O altă utilizare a celulelor stem constă în repararea anumitor țesuturi, dar și utilizarea acestora în terapie.

Cercetările ce includ celulele stem embrionare au crescut vertiginos în ultimii ani, și foarte multe laboratoare și-au focalizat activitatea în înțelegerea sau capacitatea de a controla procesele care determină celulele să se specializeze într-un anumit țesut. În anul 1998, s-au prelevat din oul fertilizat și s-au menținut în cultură celule stem embrionare umane, în vederea utilizării lor în procesele de fertilizare *in vitro*, dar și în obținerea de embrioni de origine animală, utilizând tehnicile de clonare cunoscute sub numele de “tehnici de transfer nuclear”. Cele mai multe studii se referă la utilizarea celulelor stem în tratamentul unor boli, pe de o parte, și pe de altă parte, se încearcă identificarea genelor, a căilor de semnalizare, cât și factorii care stau la baza dezvoltării celulelor, cunoștințele despre acestea fiind destul de minimale [11].

În țările europene există diferențe în ceea ce privește cercetarea ce implică utilizarea celulelor stem embrionare. Astfel, în Danemarca, Belgia, Finlanda, Grecia, Olanda, Suedia și Anglia, cercetarea este permisă, pe când în țări ca Franța, Spania, Austria există restricții în acest sens prin legislații proprii, iar în țări ca Luxemburg sau Portugalia nu există nicio regulă specifică. În Italia, prin legislația națională, a fost interzisă până acum cercetarea ce implică celulele stem, dar a fost recent adoptată o lege care să permită reproducerea asistată.

Totodată, celulele stem au devenit obiect al brevetării, astfel că unele oficii din Europa și, în special, din Statele Unite au început să acorde brevet pentru celule stem.

Brevetarea celulelor stem pune probleme bioetice deoarece dacă facem o analogie cu secvențele de gene umane, care se pot sintetiza biochimic în laborator, nu același lucru se poate spune despre celulele stem, care nu pot fi obținute sintetic, și reprezintă un material “viu”, adică provin dintr-un organism uman. Deci există o conexiune directă cu persoana de la care celulele stem sunt prelevate. În acest context putem spune că celulele stem sunt “uman specifice” mai mult decât genele umane. Practic, celulele stem sunt privite ca țesuturi umane care nu ar trebui comercializate, ele conțin genomul în totalitate al unui individ unic, și pot avea un potențial terapeutic ridicat.

În ghidul oferit de Grupul European de Bioetică se precizează faptul că tehnologiile care implică utilizarea celulelor stem embrionare timpurii (în vârstă de până la 3 sau 4 zile) nu pot constitui invenții brevetabile, în timp ce tehnologiile care utilizează celulele embrionare mature pot fi protejate prin brevet. De asemenea, Oficiul European de Brevete nu recunoaște protecția prin brevet a invențiilor care implică celule stem embrionare, dar permite protecția celulelor stem adulte.

Mesajul general este că “lucrul cu celule stem embrionare și, implicit, protecția prin brevet a acestora reprezintă o problemă morală”. Ironia provine din faptul că cercetarea ce implică celulele stem nu va înceta în Europa atât timp cât se vor obține rezultate favorabile pentru sănătatea umană, chiar dacă brevetarea noilor tehnologii ce implică celulele stem nu este permisă. Probabil, rezultatele acestor cercetări “se vor muta” în afara Europei, în țări ca US sau altele, în care legislația este mult mai flexibilă.

Concluzii. Articolul a încercat să ofere o privire de ansamblu privind complexitatea brevetabilității în domeniul biotehnologiei în general, dar și rigurozitatea impusă de practica de examinare a OEB în particular, practică ce trebuie armonizată cu dinamica biotehnologiei care se află într-un progres continuu.

Bibliografie selectivă

1. Țenea GN (2007), *Biotehnologia modernă la granița dintre etică și sănătatea umană*. Publicată în *Dileme morale și autonomie în contextul democratizării și al integrării europene*; editori Copoeru I și Szabo N., ISBN: 978-973-133-048-8. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 148-156.
2. *Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6th July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions.*
3. Stachowiak O (2013), *Patentability: Exceptions and exclusions in the field of biotechnology, Patentability in the field of Biotechnology -OS17-2013*, Note de curs, 5-7 noiembrie 2013, Berna.
4. Stachowiak O (2013), *Novelty and inventive step in the field of biotechnology, Patentability in the field of Biotechnology - OS17-2013*, Note de curs, 5-7 noiembrie 2013, Berna.
5. Renggli-Zulliger N (2013), *Patentability of antibodies and structural obviousness, Patentability in the field of Biotechnology -OS17-2013*, Note de curs, 5-7 noiembrie 2013, Berna.
6. Tulpan D (2010), *Recent Patents and Challenges on DNA Microarray Probe Design Technologies, Recent Patents on DNA & Gene Sequences, 4.*
7. Renggli-Zulliger N (2013), *Diagnostics, including microarrays, companion diagnostics and pharmacogenomics, Patentability in the field of Biotechnology -OS17-2013*, Note de curs, 5-7 noiembrie 2013, Berna.
8. Huang W și Fernandez D (2006), *Patentability of Pharmacogenomics Invention in Europe*, APBN vol 10. Nr. 18, 1018-1022.
9. Renggli-Zulliger N (2013), *In silico High-throughput (HTP) & Computer related inventions, Patentability in the field of Biotechnology - OS17-2013*, Note de curs, 5-7 noiembrie 2013, Berna.
10. T 1173/97: *Computer program product/ IBM*, of 1.7.1998.
11. *Patenting human genes and stem cells (2004) A report of Danish Council of Ethics.*