



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - BACHARELADO

JOÃO GABRIEL DE OLIVEIRA NOBRE

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E LEVANTAMENTO MUNDIAL DE
PATENTES RELACIONADAS A CROMOMICINAS NO TRATAMENTO DO
CÂNCER**

FORTALEZA

2019

JOÃO GABRIEL DE OLIVEIRA NOBRE

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E LEVANTAMENTO MUNDIAL DE
PATENTES RELACIONADAS A CROMOMICINAS NO TRATAMENTO DO
CÂNCER**

Monografia apresentada a Coordenação do Curso de Ciências Biológicas em da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Diego Veras Wilke.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

N672p Nobre, João Gabriel de Oliveira.
Prospecção tecnológica e levantamento mundial de patentes relacionadas a cromomicinas no tratamento do câncer / João Gabriel de Oliveira Nobre. – 2019.
70 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Diego Veras Wilke.

1. Cromomicinas. 2. Tratamento ao Câncer. 3. Levantamento de Patentes. 4. Prospecção Tecnológica. I. Título.

CDD 570

JOÃO GABRIEL DE OLIVEIRA NOBRE

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E LEVANTAMENTO MUNDIAL DE
PATENTES RELACIONADAS A CROMOMICINAS NO TRATAMENTO DO
CÂNCER**

Monografia apresentada a Coordenação do Curso de Ciências Biológicas em da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Diego Veras Wilke.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Diego Veras Wilke (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Hermógenes David de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

MSc. Katharine Gurgel Dias Florêncio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

*Aos meus pais, Yêda e Paulo.
Aos meus irmãos, Débora e Paulo Jr.
E a todos os meus amigos que torceram
e acreditaram em mim.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais, **Yêda e Paulo**, por toda a ajuda que me deram ao longo da graduação. Obrigado por sempre me apoiarem, por estarem ao meu lado, por sempre terem cultivado um ambiente harmonioso e saudável para mim dentro de casa. Obrigado por nunca terem me deixado faltar nada. Obrigado por terem batalhado tão duro para que eu entrasse numa universidade pública e tivesse um ensino de qualidade. Não poderia começar esses agradecimentos sem citar vocês, as pessoas as quais sou mais grato por essa conquista. Amo vocês, infinitamente.

Em segundo lugar, queria também agradecer aos meus irmãos e melhores amigos, **Dé e Paulo Jr.**, por serem tão inspiradores e amigos. Obrigado pelas risadas, momentos e apoio. Obrigado por também me ensinarem desde pequeno muito sobre aceitação e amor próprio. Vocês dois, de formas diferentes, são pessoas batalhadoras, talentosas, inspiradoras e esforçadas e devo muito ao que sou hoje na inspiração que tenho em vocês. Espero que possamos conquistar muitas coisas ainda nessa vida, por que sei que merecemos. Amo vocês.

Agradeço também ao meu namorado e grande amor, **Lucas Honor**. Obrigado por todo o carinho, paciência, amizade e companheirismo. Obrigado por ter sempre respeitado minha liberdade, minha essência e por me ensinar tanta coisa e também se permitir aprender comigo. Você fez parte da minha graduação, e parte dessa vitória eu também dedico a você. Eu espero poder compartilhar muito dessa vida, no doce, no azedo, no apimentado e no amargo ao teu lado. Eu amo tu.

Agradeço a Universidade Federal do Ceará e ao curso de Ciências Biológicas por resignificarem a minha vida e ao mesmo tempo darem um rumo para ela. Estar no curso de Biologia e em uma universidade pública me deu a oportunidade de, não só ter experiências maravilhosas que me agregaram e que vão me tornar um ser humano melhor, mas que também me capacitam como profissional. Também agradeço por todas as oportunidades dadas e, principalmente, por todas as pessoas incríveis que me trouxe.

Agradeço também a banca examinadora deste trabalho: Prof. **Diego Wilke**, pela orientação fantástica e muito presente. **Katharine Gurgel**, pela amizade, por ser uma pessoa tão doce, verdadeira e competente, sempre me ensinando bastante. Prof. **Hermógenes Oliveira**, pelo seu trabalho excelente que foi base e grande inspiração para a minha monografia. Agradeço por todos os comentários e considerações feitas por vocês.

Agradeço ao Laboratório de Biotecnologia e Bioprospecção Marinha (LaBBMar), pelo ano incrível de conhecimentos e formação que adquiri estando no laboratório. Um agradecimento especial para cada um de vocês que compõem o laboratório: **Evelline Araújo, Katharine Gurgel, Felipe Barros, Alexia Assef, Keilla Santana, Laura Cardoso, Erlânia Alves, Rhaynan Andrade, Giovanna Rielo, Clara Nogueira, Elthon Ferreira, Maísa Holanda, Thaís Brito, Sabrina Siqueira e Professor Diego Wilke**. Obrigado por serem tão amigáveis, divertidos e receptivos. Eu me senti em casa desde o primeiro momento que me somei ao LaBBMar e grande parte disso foi pela recepção maravilhosa de vocês. Vocês são pessoas e cientistas incríveis e admiro profundamente o trabalho de cada um de vocês. Um agradecimento especial ao meu orientador, Diego Veras Wilke, pela oportunidade de ingressar no laboratório e por ser um profissional tão inspirador para mim. Obrigado pela orientação, por nossas conversas e por toda a paciência e compreensão que você teve comigo.

Agradeço aos meus amigos que formaram comigo a Gestão Aimirim do Diretório Acadêmico Prof. Valdinar Custódio do Curso de Ciências Biológicas no ano de 2018: **Hipólito Denizard, Beatriz Carneiro, Felipe Amaral, Bruna Gomes, Elivânia Gomes, Letícia Falcão, Victoria Maria, Victoria Alves, Vitoria Lima, Beatriz Carneiro, Feynman Dias, Davi Silva, Pedro Vitor, Maria Vitória e Gabriele Félix**. Foi um ano de muito trabalho e aprendizados o qual senti muito prazer de compartilhar junto com vocês. Obrigado por cada reunião, por cada festa, por cada momento em que estivemos juntos e atuamos juntos em prol de um curso melhor. Eu sempre vou guardar a Gestão Aimirim com muito carinho em minha memória, assim como cada um que fez parte dela comigo. Amo vocês.

Agradeço a Mata Branca Jr. – Soluções Ambientais, empresa júnior do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Ceará, por ter me agregado tanto nesses dois anos os quais fiz parte da empresa. Um agradecimento especial a todos que já fizeram parte da história empresa e para aqueles que continuam fazendo parte dessa história junto comigo: **Prof. Rafael Carvalho, Gabriela Valentim, Paulo Ricardo, Ana Karolina, Jennifer Bruna, Bruno Guillon, Brenda Sombra, Thiago Guerra, Kamila Medeiros, Hipólito Denizard, Elivânia Gomes, Lucas Cabral, Renata Carvalho, Vanessa Alves, Carolyn Soares, João Paulo, Victoria Maria, Feynman Dias, Bianca Vasconcelos, Isabelle Peixe, Pedro Vitor, Letícia Ferreira, Felipe Amaral, Arthur Victor, Ariane Cardoso, Daniel Vieira, Daniel Maciel, Karine Férrer, Thaís Vasconcelos, João**

Victor, Amably Renata, Kaio César, Maria Beatriz, Rebeka Sampaio, Otávio Cruz, Larissa Amaral, Gabriele Félix, Alice Andrade, Victoria Mariana, Rogério Carvalho, Ítalo Habermann, Igor Jesus, João Gabriel Leal, Laura Cardoso e Alanna Facundo. Cada um de vocês é uma peça essencial para a empresa continuar semeando a missão dela linda para a nossa formação profissional, e espero que todos vocês façam esse trabalho voluntário e enriquecedor com muito amor e motivação. Dediquem-se para deixarem um legado para a empresa e para as futuras gerações que irão compor ela. E que atinjamos todos os nossos objetivos, batamos nossas metas e não paremos de crescer. A Mata Branca Jr. só cresceu graças ao esforço de cada um de nós, e não poderia estar mais orgulhoso de como ela está hoje. Obrigado por cada reunião, cada grito de “MATA BRANCA!”, cada imersão, por cada evento, por cada serviço que ofertamos e executamos, pelos momentos de descontração e também pelas nossas vitórias. Sempre vou ter um amor muito grande por essa e um carinho especial por quem se dedica a construir e ajudar ela a crescer. A vontade do sertão vive em mim e levarei para todo o resto da minha vida como biólogo. Avante, Mata Branca!

Agradeço ao PET Biologia UFC por quase 2 anos de experiência atuando em ensino, pesquisa e extensão. O PET foi uma das melhores partes da minha graduação e, com certeza, uma das mais enriquecedoras. Agradeço a todas as oportunidades de atividades, eventos e experiências que o PET me proporcionou. E agradeço, principalmente, a cada um dos petianos que estiveram comigo ao longo dessa estadia: **Prof. Erika Mota, Elivânia Gomes, Letícia Ferreira, Joel Vidal, Arthur Victor, Felipe Amaral, Vitória Lima, Eduardo Melo, Ester Freitas, Amably Renata, João Victor, Vanessa Alves, Vanessa Ariane, Bianca Araújo, Alfredo Elrich, Catherine Padro, Arthur José, Talita, e também aos petianos egressos: Thiago Guerra, Bianca Vasconcelos, Jennifer Bruna, Renata Carvalho e Cláudio Júnior.** Cada um de vocês, individualmente, me ensinou muita coisa e trabalhar com vocês ao longo desses quase 2 anos foi um prazer imenso. Obrigado por cada atividade em escola as quais participamos, cada feira das profissões, cada evento que fomos juntos, cada reunião e cada momento dentro da nossa sala. O PET se tornou um lar para mim dentro da graduação, não só pelo ambiente, mas também pelas pessoas que estão nele e sempre vou guardar com muito carinho tudo que vivi nele. O PET me ensinou muito sobre responsabilidade, compromisso, empatia, amizade, disciplina, características essas que pretendo levar para

o resto da minha vida e que com certeza me capacitaram como um profissional melhor. Obrigado por tudo.

Agradeço também aos meus professores referência dentro da graduação: **Prof. Erika e Prof. Diego**. Obrigado por me ensinarem tanto e sempre terem acreditado em mim. Vocês são profissionais incríveis. Boa parte da minha formação hoje eu devo aos ensinamentos que ganhei de vocês. Por fim, um agradecimento especial aos meus amigos da graduação que, felizmente, não foram poucos, e sempre foram grandes fontes de admiração e carinho da minha parte: **Elivânia Gomes**, minha parceira das horas boas e ruins, companheira de saídas e de consolos e a pessoa que mais trilhou caminhos juntos comigo nessa graduação. Tenho muito orgulho de ti, da mulher incrível que tu és e espero que continuemos caminhando juntos por muito mais tempo. **Carolina Alves**, minha amiga mais prestativa, empática, formatadora oficial de trabalhos e confidente. É um prazer te ter ao meu lado e ter a liberdade de conversar contigo sobre qualquer coisa. Tu és uma amiga incrível e uma pessoa que tenho um carinho enorme, além de muita admiração pela tua inteligência. **Hipólito Denizard**, que também trilhou muitos caminhos em comum comigo ao longo dessa jornada, tomou a frente da empresa comigo esse ano e sempre se fez um amigo presente e inspirador. Tenho um orgulho e prazer imenso de ser teu amigo. **Susy Saraiva**, que por um semestre não esteve comigo na UFC, mas que nunca perdeu essa essência maravilhosa e o vínculo de amizade que criamos juntos. Você sempre vai ter minha admiração pela pessoa forte e ao mesmo tempo doce que você é. **Letícia Ferreira**, o amor da minha vida, minha melhor companhia para comentar sobre os “boys” dessa vida e também um ótimo ombro amigo, sempre dando os conselhos mais práticos para essa vida. Tenho uma profunda admiração pela mulher linda e empoderada que tu és. **Joel Vidal**, uma das pessoas com o coração mais puro e verdadeiro que eu tive o prazer de ter ao meu lado na graduação. Você é um amigo maravilhoso e sempre vou estar aqui para te defender quando o mundo for injusto contigo, por que sei que você faria o mesmo por mim. **Daniel Vieira**, meu amigo doce, gentil, companheiro e divertido que parece estar sempre correndo contra o tempo. Admiro muito como tu nunca se esquece das tuas raízes, mesmo quando está sobrecarregado com o mundo que “abraça com as pernas”. **Andreza Oliveira**, minha “mozão”. Teu coração grande e tua espontaneidade são as coisas mais lindas de se ver e de ter por perto. Obrigado por cada abraço e por cada conversa, que sempre vou guardar com muito carinho. **Lara Rodrigues**, que passou um ano longe de mim, mas que voltou e eu percebi que nada havia

mudado. A dona da risada mais linda e genuína essa UFC. Admiro muito a quão honesta, genuína e verdadeira você é. Você é uma mulher linda que admiro muito. **Arthur Victor**, um exemplo de empatia e de carinho para mim. Tu é um ser humano lindo e incrível, e uns dos meus ‘‘xodós’’ na graduação. É muito bom trabalhar contigo e te ter por perto. **Feynman Dias**, que demorou um semestre para decorar meu nome, mas que cultivou um laço de amizade muito sólido e verdadeiro comigo depois que lembrou do meu nome. Você é um amigo fantástico, e uma das pessoas mais gentis e verdadeiras que conheço. **Victoria Maria**, uma pessoa incrível, compromissada, responsável e ao mesmo tempo doce e amiga. Sempre foi um prazer trabalhar contigo, bebê. **Felipe Amaral**, dono das melhores piadas (rs), obrigado por melhorar meu humor só com essa essência de luz que você tem. Você é fantástico e um amigo incrível. Obrigado pela companhia no ENAPET. **Letícia Falcão**, tão doce quanto os dindins maravilhosos que vende, e sempre mangando da minha cara (no bom sentido, pois sei que você me quer bem). Obrigado por melhorar meus dias com a leveza que só você tem. **Renan Benevides**, meu amigo lindo, de voz baixa e de coração grande. Tenho um carinho enorme por você e pelo sentimento genuíno de amizade que cultivamos. **Ester Freitas**, a alegria das festas, uma companhia maravilhosa e uma pessoa que ‘‘Esterioriza’’ amor por onde passa. Te quero bem demais. **Eduardo Melo**, obrigado pela companhia no ENAPET e por sempre ser tão carinhoso e amigo. Só Darwin sabe o quanto me preocupei contigo quando ficou hospitalizado, mas fico feliz em te ver bem agora (e que continue assim). **Larissa Amaral**, obrigado por ser uma pessoa incrível de se trabalhar, uma amiga carinhosa e verdadeira. Tenho muita admiração grande por ti, e foi um prazer trabalhar com você na qualidade esse ano. **Cleantony Frota e Beatriz Carneiro**, obrigado por terem sido ótimas companhias de bar e de ‘‘lolzinho’’ nas nossas noites. Vocês são amigos incríveis. **Davi Silva**, o discípulo piadista que superou o mestre (Felipe) rs. Você é uma pessoa incrível de se trabalhar, e tenho muita admiração pelo teu compromisso e dedicação naquilo que você se envolve. **Ariane Cardoso**, a pessoa mais forte e guerreira que eu já tive o prazer de conhecer. Obrigado por me ensinar tanta coisa incrível só você sendo você. **Alice Andrade**, você é uma mulher incrível. Eu admiro muita coisa em ti, mas principalmente a quão verdadeira você é. **Otávio Cruz**, sempre tão gentil, amigo e competente. Trabalhar contigo e te ter por perto é um prazer enorme. **Gabriele Félix**, uma líder incrível, uma pessoa com uma energia maravilhosa, além de ser uma amiga incrível. É sempre muito bom te ter por perto. **João Gabriel Leal**, meu ‘‘chará’’, você é uma pessoa que eu nutro um carinho muito grande e que gosto muito de ter por perto. **João Victor Andrade**, dono do melhor

abraço, obrigado por ser sempre tão gentil e doce comigo ao longo desses anos. **Rebeka Sampaio**, a pessoa que para mim é o “arco-íris” em forma de gente, é um prazer enorme te ter por perto e te ver radiando. **Amably Renata**, sua energia é tão doce e verdadeira, e é uma das coisas que acho mais lindo em ti. Tenho um carinho muito grande por você. **Thiago Guerra**, apesar de parecer um “diabo” comigo, eu sei que no fundo você gosta de mim (e é recíproco!). **Bruna Gomes**, dona dos melhores resumos que me salvaram nesse semestre, obrigado por sempre ser uma amiga tão prestativa e tão doce. **Ramon Santos**, que apesar do nosso afastamento ao longo da graduação, nunca deixei de nutrir o sentimento de carinho e de querer bem que tenho por ti. **Paulyana Moura**, obrigado pelas nossas conversas, pela sua energia maravilhosa e por ser tão incrível. Você é uma pessoa que admiro muito pela força dos teus sentimentos. **Álfe Bruno**, que também se ausentou por um ano, meu muito obrigado também, você é um grande amigo o qual nutro muito carinho. Amo muito vocês!

Aos petianos **Vanessa Alves, Vanessa Ariane, Alfredo Ehrich, Bianca Araújo, Arthur José, Vitória Lima, Catherine Padro e Talita Barbosa** e membros da Mata Branca Jr. **Alanna Facundo, Rogério Carvalho, Maria Beatriz, Victoria Mariana, Igor Jesus, Ítalo Habermann, Laura Cardoso e Kaio César** os quais, infelizmente, não tive a oportunidade de construir vínculos de amizade mais profundos, mas que ainda assim considero amigos pelo nosso trabalho em conjunto, meu muito obrigado. Vocês são pessoas incríveis e aprendi um pouco com cada um de vocês. E aos demais, que aqui não foram citados, mas que mantenho meu sentimento de carinho, meu muito obrigado também!

Agradeço também aos meus amigos que não estiveram comigo na vida acadêmica, mas que nunca deixaram de estar comigo na vida: **Paula Caroline, Mirelly Oliveira, Durval Kataoka, Beatriz Vieira, Victoria Marinho, Isabelle Nascimento, Gabriel Holanda, Rebecca Oliveira, Davi Reis, Ingrid Sales, Jamile Alves, Juliana Alves, Annelise Dourado e Emanuelle Uchôa**. Amo muito cada um de vocês!

E a todos que contribuíram nesse trabalho, seja na execução, seja na motivação, meu muito obrigado!

Laugh hard. Run fast. Be kind! (Doctor Who, 2017).

RESUMO

Câncer é o nome genérico que contempla várias neoplasias caracterizadas pelo crescimento desenfreado celular e formação de microambiente tumoral. Sendo o câncer um problema de saúde mundial ainda no ano de 2019, institutos de pesquisas desenvolvem estudos com substâncias provenientes de diversas fontes, visando alternativas novas de tratamentos a neoplasias. Dentre estas fontes, se destaca o ambiente marinho, que desde a década de 50 vem se mostrando uma fonte rica de substâncias com propriedade antitumoral. Um dos compostos obtidos através do tratamento de substâncias obtidas do ambiente marinho e que possuem bons resultados no tratamento de neoplasias são cromomicinas, pertencentes ao grupo dos ácidos aureólicos. O levantamento online de patentes que enfoquem no uso desses compostos para tratamentos do câncer nas plataformas Espacenet, Google Patents e na plataforma nacional INPI constitui a estratégia base para a realização de uma prospecção tecnológica, que visa avaliar os números relacionados ao número de produções patenteadas, nacionalmente e internacionalmente, e assim, inferir se o cenário é promissor ou não para novas produções e patentes relativos a esses compostos. Além disso, o trabalho também visou analisar o panorama internacional de trabalhos relativos a cromomicinas, relacionando com as realidades de cada país, e fazendo análises de algumas das patentes levantadas. A metodologia consistiu no uso de palavras-chave estratégicas que direcionassem a pesquisa não só para os compostos de enfoque do trabalho, mas também para tratamentos anticâncer de forma geral. As palavras-chave foram analisadas individualmente, e em seguida a análise foi feita com combinações entre estas com as substâncias de enfoque do vigente trabalho. O maior número de resultados obtidos na pesquisa de patentes para os compostos em foco e demais tratamentos anticâncer foram encontrados na plataforma Google Patents. Os depositantes, em sua maioria, eram empresas privadas do ramo farmacêutico. O principal país depositante de patentes nos levantamentos realizados foi Estados Unidos. De forma geral, devido ao número baixo de resultados obtidos de patentes relativas a esse grupo em específico nas três plataformas, a prospecção tecnológica conclui que cromomicinas se qualificam como um grupo muito promissor a ser estudado e explorado, tendo em vista que trabalhos previamente realizados mostraram resultados promissores do grupo no tratamento de neoplasias.

Palavras-Chave: 1. Cromomicinas; 2. Tratamento ao Câncer; 3. Levantamento de Patentes; 4. Prospecção Tecnológica.

ABSTRACT

Cancer is the generic name that contemplates several neoplasms characterized by unbridled cell growth and formation of tumor microenvironment. Since cancer is a global health problem still in the year 2019, research institutes develop studies with substances from various sources, aiming at new alternatives of treatments to neoplasms. Among these sources, the marine environment stands out, which since the 1950s has proven to be a rich source of substances with antitumor property. One of the compounds obtained through the treatment of substances obtained from the marine environment and that have good results in the treatment of neoplasms are chromomycins, belonging to the group of aureolic acids. The online survey of patents that focus on the use of these compounds for cancer treatment in the Espacenet and Google Patents platforms and in the national INPI platform is the basic strategy for conducting a technological prospection, which aims to evaluate the numbers related to the number of patented productions, nationally and internationally, and thus infer whether the scenario is promising or not for new productions and patents on these compounds. In addition, the work also aimed to analyze the international panorama of works related to chromomycins, relating to the realities of each country, and making analyses of some of the patents raised. The methodology consisted in the use of strategic keywords that would direct the research not only to the compounds that focus the work, but also to anti-cancer treatments in general. The key words were analyzed individually, and then the analysis was done with combinations of these with the focus substances of the current work. The largest number of results obtained in the patent search for the focus compounds and other anticancer treatments were found on the Google Patents platform. Most of the applicants were private pharmaceutical companies. The main applicant country for patents in the surveys was the United States. In general, due to the low number of results obtained from patents related to this specific group in the three platforms, the technological prospecting concludes that chromomycins qualify as a very promising group to be studied and explored, taking into account that previous studies showed promising results for the group in the treatment of neoplasms.

Keywords: 1. Chromomycins; 2. Cancer treatment; Patent filing; 3. Technological 4. Prospecting.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração dos seis marcadores câncer, propostos inicialmente por Hanahan Weinberg	22
Figura 2 - Novos marcos do desenvolvimento cancerígeno e características possibilitantes definidas por Hanahan & Weinberg, 2011	25
Figura 3 - Visão geral de um microambiente tumoral e suas variedades celulares	27
Figura 4 - Registro de tomografia da região lombar de uma múmia do egito antigo, data de 2150 a.C, onde é evidenciado o caso mais antigo de tumor metastático na região da próstata	28
Figura 5 - Estimativas de novos casos de câncer para o ano de 2018 por gênero	30
Figura 6 - Produtividade de metabólitos bioativos por actinomicetos e bactérias do gênero <i>Streptomyces</i> em comparação com outros grupos de bactérias.	34
Figura 7 - Estrutura molecular da Cromomicina A3	35
Figura 8 - Membros do grupo dos ácidos aureólicos, dentre eles cromomicina A3 e Mitramicina, com suas estruturas destacadas. Nota-se a presença de três anéis aromáticos em sequência em todos eles, exceto nas cromociclomicinas	36

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Número de patentes relativas ao tratamento do câncer na plataforma de dados INPI, com base no levantamento feito com as palavras-chave destacadas no gráfico, realizado no período de 11 a 18 de outubro de 201942
- Gráfico 2** - Principais jurisdições mundiais de proteção de patentes depositantes na plataforma do INPI, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: cromomicina*, mitramicina*, ácido aureólico*, anticâncer*, antineoplasi*, neoplasi*, antiproliferativ*, antitumor* e citotoxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas43
- Gráfico 3** - Principais depositantes de patentes relativas a tratamentos ao câncer no levantamento de patentes realizado no INPI obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: cromomicina*, mitramicina*, ácido aureólico*, anticâncer*, antineoplasi*, neoplasi*, antiproliferativ*, antitumor* e citotoxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas 45
- Gráfico 4** - Principais perfis de depositantes de patentes na plataforma do INPI, obtidos através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: cromomicina*, mitramicina*, ácido aureólico*, anticâncer*, antineoplasi*, neoplasi*, antiproliferativ*, antitumor* e citotoxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados das pesquisas47
- Gráfico 5** - Número de patentes relativas ao tratamento do câncer na plataforma de dados Espacenet, com base no levantamento feito com as palavras-chave destacadas no gráfico, realizado no período de 11 a 18 de outubro de 201948
- Gráfico 6** - Principais jurisdições mundiais de proteção de patentes depositantes na plataforma do Espacenet, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*,

anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*.
 Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas49

Gráfico 7 - Principais depositantes de patentes relativas a tratamentos ao câncer no levantamento de patentes realizado no Espacenet, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com pesquisas relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*. Foram considerados apenas os resultados que figuraram mais de uma vez para o gráfico. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas.....50

Gráfico 8 - Principais perfis de depositantes de patentes na plataforma do Espacenet, obtidos através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas51

Gráfico 9 - Número de patentes relativas ao tratamento do câncer na plataforma de dados *Google patents*, com base no levantamento feito com as palavras-chave destacadas no gráfico, realizado no período de 11 a 18 de outubro de 2019 52

Gráfico 10 - Principais jurisdições mundiais de proteção de patentes depositantes na plataforma do *Google patents*, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de 250 resultados obtidos das pesquisas54

Gráfico 11 - Principais depositantes de patentes relativas a tratamentos ao câncer no levantamento de patentes realizado no *Google patents*, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com pesquisas relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*,

mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e. cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de 250 resultados obtidos das pesquisas..... 55

Gráfico 12 – Principais perfis de depositantes de patentes na plataforma do *Google patents*, obtidos através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: : chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e. cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de 250 resultados obtidos das pesquisas56

Gráfico 13 - Principais grupos de cromomicinas resgatados dos cem primeiros resultados da pesquisa de combinação das palavras-chave anticancer* e chromomycin*, no período entre 11 e 18 de outubro, na plataforma *Google Patents*59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados das buscas específicas baseadas no enfoque do trabalho por meio da combinação de palavras-chave	57
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido Desoxirribonucléico, do inglês <i>Deoxyribonucleic acid</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic acid</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
NHI	<i>National Health Institute</i>
HPV	<i>Human Papilome Virus</i>
MMP	<i>Mitochondrial Membrane Permeabilization</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
ICD	<i>Immunogenic Cell Death</i>
DAMP	<i>Damage Associated Molecular Pattern</i>
OEP	Organização Europeia de Patentes
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i>
EPC	<i>European Patent Convention</i>
EPO	<i>European Patent Office</i>
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFC	Universidade Federal do Ceará
LaBBMar	Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia Marinha

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1. 1. Biologia do câncer e mecanismos associados	23
1. 2. Câncer – breve histórico	27
1. 3. Biologia do câncer e mecanismos associados	29
1. 4. Tratamento do câncer - progressos	30
1. 5. Cromomicinas e produtos naturais marinhos	32
1. 6. Prospecção tecnológica e levantamento de patentes	36
2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	38
3. OBJETIVOS	38
3.1. Objetivo Geral	38
3.2. Objetivos Específicos	38
3. METODOLOGIA	39
4.1. Avaliação do cenário nacional – INPI	40
4.2. Avaliação do cenário internacional – Espacenet e <i>Google Patents</i>	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1. Busca geral de patentes relativas ao tratamento do câncer	42
5.1.1. INPI	42
5.1.2 Espacenet	47
5.1.3. <i>Google patents</i>	52
5.2. Buscas específicas de Ácidos Aureólicos, Cromomicinas e Mitramicinas no tratamento do câncer	56
6. CONCLUSÃO	60
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

1.1. Biologia do câncer e mecanismos associados

Câncer é uma doença multifatorial, na qual fatores do ambiente onde o indivíduo está inserido e genéticos são importantes na determinação de suas causas (BOCCHETTA, 2004; HUSSAIN, 1998). Parte dos fatores ambientais são determinados como fatores como o local onde o indivíduo vive, seus hábitos ou local de trabalho onde eventualmente o mesmo se sujeite a exposição a carcinógenos. Existem quatro grupos principais de agentes carcinogênicos: físicos, químicos, biológicos e dieta (WILD, 2003; FRANCO et al., 1997).

Dentre os fatores genéticos, se destaca o histórico familiar de ocorrências de cânceres. Dentre esses fatores, o principal responsável pela suscetibilidade ao câncer ocorre por mutações genéticas em genes regulatórios chave, além de que muitos tipos de câncer ocorrem por defeitos em genes que são herdados. Esses genes afetados são aqueles responsáveis pelo transporte, absorção, ativação metabólica e desintoxicação de microambientes tumorais (BOFFETTA, 2004; CARBONE et al., 2004).

Uma característica única do câncer é a proliferação celular exarcebada, controlada por mecanismos regulatórios diferentes daqueles que existem nas células normais (células não cancerosas), constituindo muitas vezes tumores, que constituem neoplasias.

Porém, a definição de tumores vai além de serem conjuntos de células proliferativas. Uma definição mais ampla os define como tecidos complexos, compostos por múltiplos tipos celulares, que interagem de forma diferente uns com os outros. Nesse processo de interação, ocorre o recrutamento de células normais, que formam um estroma associado a tumores, tornando-as importantes no processo de formação de um tumor. As células que compõem o estroma contribuem para o desenvolvimento e a expressão de capacidades “marcadores do câncer” (HANAHAN & WEINBERG, 2011). Seis marcadores foram propostos por Hanahan e Weinberg (2000), que constituem uma sequência lógica de eventos que contemplam e caracterizam a variedade de cânceres existentes e já estudados mundialmente. Essas características são distintas uma das outras e se completam, permitindo o crescimento do tumor e a sua disseminação metastática. Os marcadores estão expressos na figura 3 e são: sustentação da sinalização proliferativa (cor verde), evasão de supressores de crescimento (cor marrom), ativação de invasão e

metástase (cor preta), replicação ilimitada de células (cor azul), indução de angiogênese (cor vermelha) e resistência a morte celular (cor cinza).

Figura 1. Ilustração dos seis marcadores câncer, propostos inicialmente por Hanahan e Weinberg.



(Fonte: Hanahan & Weinberg, 2000)

O primeiro marcador é a sustentação da sinalização proliferativa. Esta marca consiste em uma das propriedades mais fundamentais do câncer, que é a de sustentar a proliferação de células na fase crônica. Tecidos normais controlam a produção e liberação de fatores de promoção de crescimento, constituindo sinais que coordenam cada uma das fases do ciclo de crescimento e divisão celular, mantendo normal a arquitetura tecidual e suas funcionalidades. As células cancerosas, por sua vez, possuem a capacidade de desregular esses sinais. Essa desregulação se dá por meio da produção de fatores de crescimento pelas próprias células cancerosas (LEMMON AND SCHLESSINGER, 2010; WITSCH et al., 2010; HYNES AND MACDONALD, 2009; PERONA, 2006; CHENG et al., 2008; BHOWMICK et al., 2004). A desregulação do ciclo celular é o evento mais comum em patologias relacionadas com crescimento celular desordenado, como é o caso do câncer (MAIRA et al., 2011).

Em adição a capacidade de sustentar a sinalização proliferativa por meio de fatores de crescimento, células cancerosas também devem ser capazes de contornarem a ação de

inibidores de crescimento, sendo esse o segundo marcador. Os principais supressores são as proteínas RB (*retinoblastoma-associated*) e TP53. Enquanto a proteína RB conduz para a célula sinais inibitórios de diversas fontes, intra ou extracelulares ((BURKHART AND SAGE, 2008; DESHPANDE et al., 2005; SHERR AND MCCORMICK, 2002), TP53 recebe sinalizações de sensores de estresse celular que fazem parte dos mecanismos intracelulares da célula. Os mecanismos envolvidos nessa evasão de inibidores de crescimento são associados ao gene NF2, que orquestra inibição de contato pela acoplação de células de adesão na superfície celular, e a proteína epitelial LKB1, que atua mantendo a estrutura e integridade tecidual (PARTANEN et al., 2009; HEZEL AND BARDEESY, 2008), e cuja a perda está associada ao desenvolvimento de tumores malignos (SHAW, 2009). É importante também frisar que em tumores cancerosos, o checkpoint G1 do ciclo celular é deficiente, devido a desregulação ou ausência do gene RB. As causas dessa desregulação são explicadas por duas principais razões: a primeira, o sequestro das proteínas do gene por oncoproteínas, como o antígeno SV40 T ou a proteína papiloma E7 (SCHEFFNER, 1991). A segunda, é a perda de função da proteína RB pela hiperfosforilação permanente, levando ao acúmulo de fatores E2F ativos (SHERR, 1996).

O conceito de que a morte programada de células por apoptose serve como uma barreira natural para o desenvolvimento de um câncer é bem estabelecido e fortalecido por estudos realizados nas últimas duas décadas (ADAMS AND CORY, 2007; LOWE et al., 2004; EVAN AND LITTLEWOOD, 1998). Dentro desse contexto, a capacidade de um câncer resistir a morte celular por apoptose é uma característica importante para a sua proliferação e constitui o terceiro marcador. Os mecanismos utilizados pelas células cancerosas para a realização de tal feito consistem na perda da função da proteína TP53 de supressão tumoral ou pelo aumento da expressão reguladores antiapoptóticos (HANAHAN & WEINBERG, 2011).

O quarto marcador é definida como a replicação ilimitada de células. Células normais do corpo, ao longo do seu ciclo de vida, passam por um número limitado de fases de crescimento e de replicação. Células cancerosas, para poderem constituírem tumores, necessitam de um potencial replicativo ilimitado. Muitas linhagens celulares comprovam que essa replicação ilimitada é controlada pela ação de telômeros das extremidades cromossômicas (BLASCO, 2005; SHAY AND WRIGHT, 2000). No caso, os telômeros são perdidos em linhagens celulares cancerosas, e nesse processo, é perdida a proteção

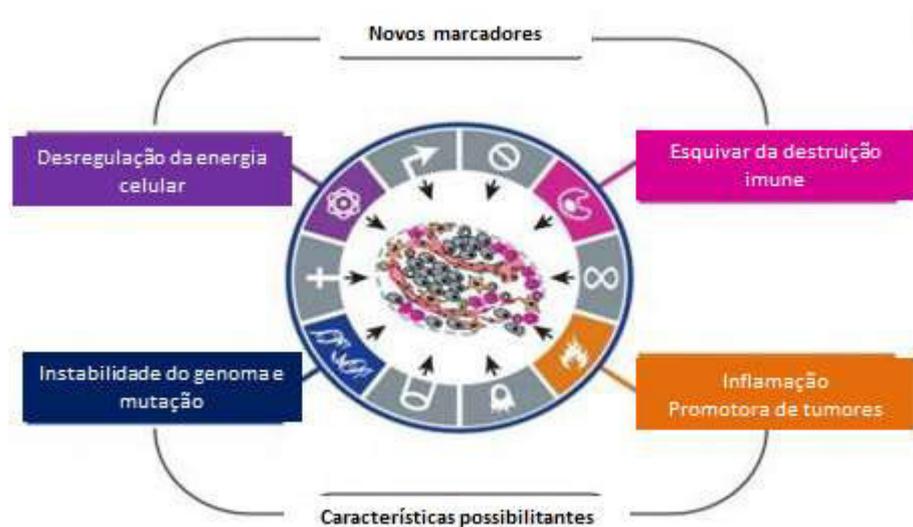
no fim da estrutura cromossomal de fusões entre suas extremidades, o que corrobora com a replicação ilimitada. Além disso, trabalhos posteriores relataram a ausência funcional de telomerase (uma DNA polimerase responsável por adicionar telômeros nas extremidades dos cromossomos) em grupos de camundongos com atividade tumoral elevada (ARTANDI AND DEPINHO, 2010, 2000). A ausência de telômeros constitui o que é definido como aberração cromossomal. Defeitos no reparo de quebras na dupla-fita podem levar a instabilidade cromossômica, um fenômeno ligado intrinsecamente a ocorrência de cânceres (NOWELL, 1994), de forma que todos os tumores malignos demonstraram conter aberrações cromossomais (HEIM et al., 1988).

A indução de angiogênese constitui a quinta característica marcante de doenças neoplásicas. Tumores, assim como tecidos normais, possuem necessidade de nutrientes e oxigênio, assim como também tem a necessidade de expelir resíduos metabólicos e dióxido de carbono. A neovasculatura de um tumor, gerada pelo processo de angiogênese, supre essa necessidade. A angiogênese é regulada por uma série de fatores angiogênicos, que podem ser indutores ou inibidores (BAERISWYL AND CHRISTOFORI, 2009; BERG-ERS AND BENJAMIN, 2003).

A invasão de células tumorais primárias em outros tecidos do corpo, que constitui a formação de metástases, é responsável pela maioria das mortes pelo câncer, e constitui a sexta característica marcante dos cânceres. O desenvolvimento de metástases é dependente da invasão da membrana basal do tumor primário por células cancerosas, permitindo entrada destas na circulação sanguínea ou linfática. As mudanças fundamentais que ocorrem na metástase e na invasão ocorrem na maneira em que as células respondem ao ambiente onde o tumor está inserido. O crescimento invasivo é caracterizado por desregulada remodelação tecidual, onde tecido normal é substituído pelo tumoral. As ações de células malignas e as células vizinhas, em resposta a fatores solúveis liberados pelo tumor, resultam em mudanças características no estroma ao redor. Essa alteração no estroma circundante leva a formação do microambiente tumoral, rico em células endoteliais, células musculares lisas e mielofibroblastos (MICKE et al., 2004).

Posteriormente, ainda no trabalho de Hanahan & Weinberg (2011), foram definidas duas novas características possibilitantes do câncer e dois novos marcadores do desenvolvimento cancerígeno (Figura 4). As características possibilitantes são definidas como condições que permitem o desenvolvimento dos marcos do desenvolvimento cancerígeno.

Figura 2. Novos marcos do desenvolvimento cancerígeno e características possibilitantes definidas por Hanahan & Weinberg, 2011.



(Fonte: Hanahan & Weinberg, 2011)

A primeira característica possibilitante a ser citada é a instabilidade genômica e mutações ocasionadas. Devido a necessidade de se obter genes mutantes necessários para a estruturação da tumorigênese, células cancerosas aumentam as taxas de mutação nas regiões do corpo as quais afetam (NEGRINI et al., 2010; SALK et al., 2010). O acúmulo de mutações no corpo humano pode ser acelerado ao comprometer a sobrevivência dos sistemas que monitoram a integridade gênica e forçam células danificadas para senescência ou apoptose, levando ao quadro de instabilidade genômica (JACKSON AND BARTEK, 2009; KASTAN, 2008; SIGAL AND ROTTER, 2000).

A inflamação promotora de tumor é a segunda característica possibilitante do câncer. Estudos realizados nos anos 2000 mostraram que a resposta inflamatória associada a tumores possuíam o efeito paradoxo de ajudarem neoplasias a obterem capacidades marco para seu desenvolvimento. Isso ocorre devido ao fato da resposta inflamatória fornecer ao microambiente tumoral moléculas bioativas importantes para sua manutenção, como fatores de crescimento que mantenham a sinalização proliferativa, fatores de sobrevivência que limitem a morte celular, fatores proangiogênicos, dentre outros marcos de desenvolvimento do câncer (DENARDO et al., 2010; GRIVENNIKOV

et al., 2010; QIAN AND POLLARD, 2010; KARNOUB AND WEINBERG, 2006–2007).

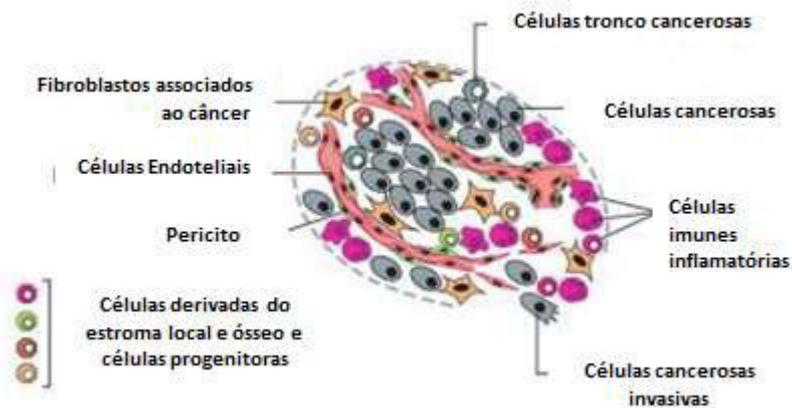
Já tratando dos marcos do desenvolvimento cancerígeno, o primeiro deles é a reprogramação da energia metabólica. A proliferação crônica e ilimitada celular exige uma alteração metabólica para permitir o fornecimento de energia para que sejam realizados o crescimento e a divisão celulares. Células normais, em condições aeróbicas, processam a glucose em piruvato via glicólise e depois em dióxido de carbono na mitocôndria. Em condições anaeróbicas, a glicólise é priorizada, e pouco piruvato é transportado para a mitocôndria. Células cancerosas podem reprogramar seu mecanismo de glucose, mesmo na presença de oxigênio, e permitir sua produção de energia, ao limitar seu metabolismo energético apenas para glicólise, levando ao estado conhecido como “glicólise aeróbica” (WARBURG, 1930, 1956a, 1956b).

O segundo marcador relativo ao desenvolvimento de um tumor diz respeito à propriedade deste em evitar a destruição realizada pelo sistema imune, proposta pelo papel do sistema de defesa do corpo em resistir ou erradicar neoplasias do corpo humano, tumores em estágio avançado e micrometástases. Estudos em camundongos indicam que tanto a defesa inata como a defesa adaptativa do corpo humano contribuem significativamente na sobrevivência do indivíduo e na erradicação tumoral (TENG et al., 2008; KIM et al., 2007). As células tumorais contornam a destruição imune ao desabilitar componentes do sistema imune que foram despachados para, posteriormente, eliminá-los.

Todos os marcadores e características previamente citados permeiam a criação do microambiente tumoral (figura 5), que é um conceito fundamental para o entendimento da biologia do câncer. O microambiente tumoral é caracterizado, principalmente por uma variedade de células que desempenham funções diferentes na manutenção e proliferação de uma neoplasia. O espalhamento de tumores primários para outras regiões do corpo, que constitui a formação de metástases, é responsável pela maioria das mortes pelo câncer. O desenvolvimento de metástases é dependente da invasão da membrana basal do tumor primário por células cancerosas, permitindo entrada destas na circulação sanguínea ou linfática. As mudanças fundamentais que ocorrem na metástase e na invasão ocorrem na maneira em que as células respondem ao ambiente onde o tumor está inserido. O crescimento invasivo é caracterizado por desregulada remodelação tecidual, onde tecido normal é substituído pelo tumoral. As ações de células malignas e as células vizinhas, em resposta a fatores solúveis liberados pelo tumor, resultam em mudanças características no

estroma ao redor. Essa alteração no estroma circundante leva a formação do microambiente tumoral, rico em células endoteliais, células musculares lisas e mielofibroblastos (MICKE et al., 2004).

Figura 3. Visão geral de um microambiente tumoral e suas variedades celulares



(Fonte: Hanahan & Weinberg, 2011)

1. 2. Câncer – breve histórico

Um dos casos cientificamente comprovados, que constituem um dos primeiros registros de um caso de câncer, data do Egito antigo, que detém o caso mais antigo de câncer de próstata, que pode ser relatado em uma múmia. No caso, o registro consiste em um tumor que pode ser observado na Figura 1 a seguir (GRØNNING, 2015).

Figura 4. Registro de tomografia da região lombar de uma múmia do egito antigo, data de 2150 a.C, onde é evidenciado o caso mais antigo de tumor metastático na região da próstata.



(Fonte: Sciencemag.org, 2011)

As primeiras definições de câncer surgiram na escola de Hipócrates na Grécia, que primeiramente definiu a doença como um tumor duro que, muitas vezes, reaparecia depois de extirpado. Além disso, também classificou cânceres como aqueles em estágio inicial e outros como “ocultos” (GRØNNING, 2015). Desta época até o século XVI, os conhecimentos gerais de medicina consideravam que a doença era um desequilíbrio dos fluídos corpóreos e/ou um desequilíbrio do sistema linfático.

Somente no século XVIII, com os estudos do anatomista italiano Giovanni Battista Morgagni somado ao médico francês Marie François Xavier Bichat (1771-1802), que o câncer passou a ser entendido de forma diferente. O patologista italiano foi responsável por caracterizar o câncer como uma unidade específica localizada em uma parte do corpo, enquanto Marie Bichat colaborou para a compreensão que os órgãos tinham em diferentes tecidos que, por sua vez, eram afetados por diferentes tipos de câncer (GRØNNING, 2015). Ainda neste mesmo período, o médico Joseph Claude Anthelme Recamier (1774-1852) foi o primeiro a identificar um caso de metástase causada pela corrente sanguínea ou linfática (TEIXEIRA, 2007).

Esse breve histórico constata que o câncer, ao longo da história, teve suas definições renovadas. A doença hoje em dia se consolidou como um grave problema de saúde, tanto no cenário nacional, como internacional.

1. 3. Câncer - panoramas nacional e mundial

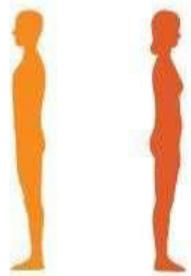
Dados de 2018 indicam que o câncer é a segunda maior causa de morte globalmente, com um número estimado de 9,6 milhões de mortes nesse ano. Aproximadamente 70% das mortes ocasionadas pelo câncer ocorrem em países subdesenvolvidos e emergentes (WHO, do inglês World Health Organization, 2018), e esses dados refletem o cenário de falta de investimento no sistema de saúde e na pesquisa científica também no setor de saúde, realidade comumente observada na maioria dos países desse grupo.

É estimado que o biênio de 2018-2019 totalizará 600.000 novos casos de câncer no Brasil. Geograficamente, é observado que 70% dos casos de câncer no país ocorrem nas regiões sul e sudeste, sendo que os tipos de câncer predominantes nessas regiões seguem a tendência mundial de predominância de cânceres de próstata, mama, pulmão e colorretal. A região norte, em contraste, é a região com menor incidência de cânceres (INCA, 2017). As estimativas para o ano de 2018 podem ser observadas na imagem abaixo. A estimativa apresentada se assemelha a estimativa obtida em anos anteriores, como ano de 2016, onde os números chegaram a 596.000 novos casos de câncer.

O crescimento nos casos de câncer a nível mundial é uma tendência que vem sendo observada ao longo dos anos. Esse crescimento é influenciado por diversos fatores, incluindo crescimento populacional, o envelhecimento da populacional mundial e a prevalência de certas causas de câncer associadas ao desenvolvimento social e econômico. Esse cenário pode ser observado em economias de rápido crescimento, onde é observada uma inversão nos números de cânceres associados a pobreza e infecções em comparação com cânceres associados a estilos de vida não saudáveis observados em países tipicamente industrializados (WHO, 2018).

Figura 5. Estimativas de novos casos de câncer para o ano de 2018 por gênero.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%		Homens	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

(Fonte: INCA, 2017).

É constatado que, ao longo dos anos, a incidência de casos de câncer no Brasil aumentou, o qualificando como problema de saúde pública e conseqüentemente, aumentando os gastos com o mesmo. Em 1999, o Ministério da Saúde investiu R\$ 470 milhões para o tratamento de 156 mil pacientes portadores de câncer. Nove anos após, em 2008, houve um crescimento de 176,4% desses custos, ultrapassando R\$ 1,7 bilhões, apesar de um aumento proporcionalmente menor (60,9%) no número de pacientes tratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (MAGALHÃES et al., 2018).

Tendo em vista todo o cenário mundial de problemática do câncer, os tratamentos a essa doença são de extrema importância para toda a população.

1. 4. Tratamento do Câncer - Progressos

Em 1860, o câncer ganhou um novo patamar graças aos progressos realizados nos procedimentos cirúrgicos, possibilitados tanto pelo início da utilização de anestésicos quanto pelas técnicas de assepsia e anti-sepsia criadas pelo cirurgião Joseph Lister (1827-1972). No final do século XIX, com o aumento dos conhecimentos de técnicas cirúrgicas e o crescente interesse dos médicos pela oncologia, começaram a surgir os primeiros casos de sucesso em procedimentos cirúrgicos como a remoção de um tumor no estômago (1881) e a mastectomia (1890) (TEIXEIRA, 2007). Além disso, o procedimento cirúrgico também se tornou um método de diagnóstico do câncer, por meio de biópsias.

Em 1891, foram realizados os primeiros estudos com imunoterapia. Após observar a regressão de tumores em pacientes que desenvolveram erisipela, William B. Coley (1862-1931) desenvolveu testes onde foram injetadas misturas de linhagens vivas e inativadas de *Streptococcus pyogenes* e *Serratia marcescens* em tumores cancerígenos. Os resultados obtidos por Coley foram positivos para a regressão dos tumores, mas devido à falta de conhecimento na época sob os mecanismos que levaram a regressão e a potencial infecção de pacientes com linhagens patogênicas de bactérias levou oncologistas a adotarem os procedimentos cirúrgicos e a radioterapia como mecanismos de tratamento (TARGETED ONCOLOGY, 2014).

No século XX, com o advento do raio X em 1895 pelo físico alemão Wilhelm Konrad Roentgen (1845-1923), o diagnóstico de tumores cancerígenos nas primeiras décadas do século foi favorecido. Ao longo do tempo, pesquisas de aprimoramento foram realizadas sob o raio X, na qual foi constatado que a exposição à radiação dos raios causava a destruição de tecidos e lesões cancerígenas. Paralelamente, o isolamento da radiação do elemento rádio pela cientista polonesa Marie Sklodowska Curie (1867-1934) deu abertura para futuras descobertas relacionadas ao uso da atuação do elemento para destruir tumores malignos (TEIXEIRA, 2007).

Entre o fim da Primeira Guerra Mundial (1918) e o início da Segunda Guerra Mundial (1939) foi marcado pela criação da quimioterapia. Além disso, os investimentos científicos em tratamentos ao câncer favoreceram a criação de centros especializados no tratamento da doença, como German Central Committee for Cancer Research na Alemanha (1900), American Association for Cancer (1907) e o Instituto Radium de Paris (1919) - fundado pelo governo francês em associação com Marie Curie. Além disso, no cenário nacional, o ano de 1948 foi marcado pela criação do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (TEIXEIRA, 2007).

Ainda nesse período, foram realizados os primeiros experimentos com usagem de produtos químicos no tratamento do câncer com gás nitrogênio mostarda, baseadas em observações no período da guerra de efeitos potenciais de gás. Em 15 de março de 1949, o gás mostarda foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como a primeira droga quimioterápica, pois foi constatado que ela eliminava células cancerosas (GRØNNING, 2015).

Posteriormente, a imunoterapia voltou a ser pauta em 1957, com a teoria de imunovigilância do câncer, que sugeria que linfócitos atuavam como sentinelas que identificavam e eliminavam células somáticas que foram transformadas por mutações espontâneas. As estratégias de tratamento com imunoterapia retomaram em 1976, com a produção da vacina para tuberculose Bacilo Calmette-Guérin (BCG), que é utilizada até os dias de hoje (TARGETED ONCOLOGY, 2014).

O progresso nos estudos relacionados ao câncer no final do século 20 levaram a novas informações acerca de substâncias e hábitos potencialmente carcinogênicos. Em 1987, o benzeno, um componente presente em loções pós-barba foi classificado com carcinogênico. Além disso, estudos desenvolvidos entre os anos 70 e 90 constataram que longos períodos de exposição ao sol eram propícios ao desenvolvimento de melanomas. Em 1998, o National Health Institute (NHI) propôs uma relação entre casos de obesidade com incidência de câncer. No ano 2000, foi comprovado através de estudo que o gás radão, presente no solo e em construções graníticas, era um potencial catalisador de câncer de pulmão (GRØNNING, 2015).

Quanto as quimioterapias, progressivamente elas passaram por aprimoramentos que visavam torná-la menos nociva aos pacientes. Além disso, dentro dos quimioterápicos, a partir dos anos 50, iniciou-se a exploração dos produtos naturais marinhos. Dentre os produtos naturais marinhos, estão o grupo dos ácidos aureólicos, grupo no qual as cromomicinas fazem parte.

1. 5. Cromomicinas e produtos naturais marinhos

Produtos naturais marinhos deslancharam tardiamente na indústria farmacêutica quando comparados, por exemplo, a produtos extraídos de plantas medicinais. Somente a partir da década de 50, os estudos no ambiente marinho foram aprofundados, e conseqüentemente ele se tornou reconhecido como fonte de produtos naturais com potencial terapêutico. A exploração do ambiente marinho se deu, especialmente, com auxílio de avanços científicos (GERWICK & MOORE, 2012).

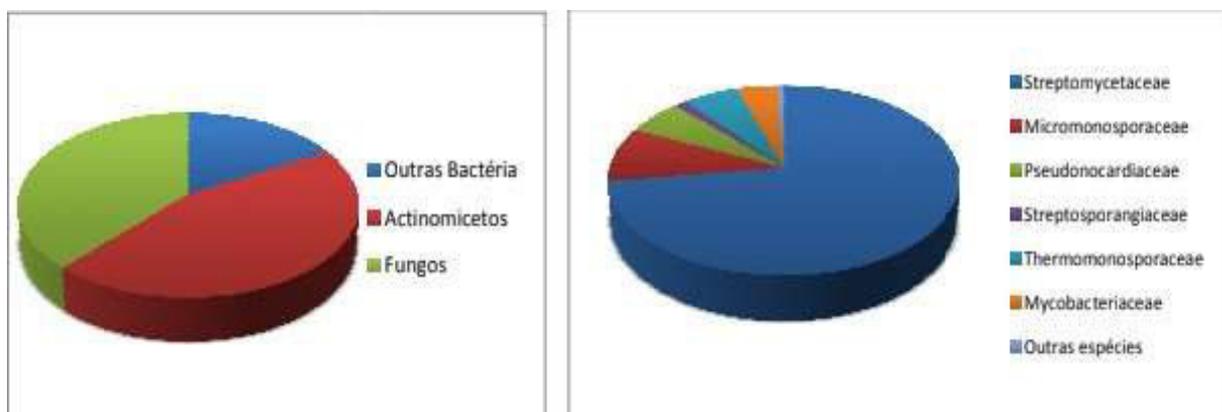
Dentro do ambiente marinho, substâncias com propriedades antitumorais são especialmente abundantes, podendo ser extraídos especialmente de animais sésseis, cuja produção de metabólitos secundários é importante para comunicação e defesa química no

oceano (RADJASA et al., 2011). No caso de ascídias, dentre os metabólitos secundários produzidos por estas estão peptídeos (LEE et al., 1997), citocinas (RAFTOS AND NAIR, 2004), lectinas (GREEN et al., 2006) e compostos antileucêmicos (TAKEARA et al., 2008).

A microbiota associada a esses animais também é portadora de grande importância medicinal. Dentre essa microbiota, se destacam representantes actinomicetos do gênero *Streptomyces*, sendo este responsável por aproximadamente 75% dos produtos naturais provenientes de actinomicetos reportados na literatura.

Os gráficos da figura abaixo, adaptados de Bérdy (2005), mostram que a produtividade de compostos bioativos por actinomicetos contempla aproximadamente 50% da produção quando comparada com a produção de fungos e dos demais grupos de bactérias, enquanto o gênero *Streptomyces*, quando comparados com outras espécies e gêneros de bactérias, contempla aproximadamente 75% de toda a produção.

Figura 6. Produtividade de metabólitos bioativos por actinomicetos e bactérias do gênero *Streptomyces* em comparação com outros grupos de bactérias.



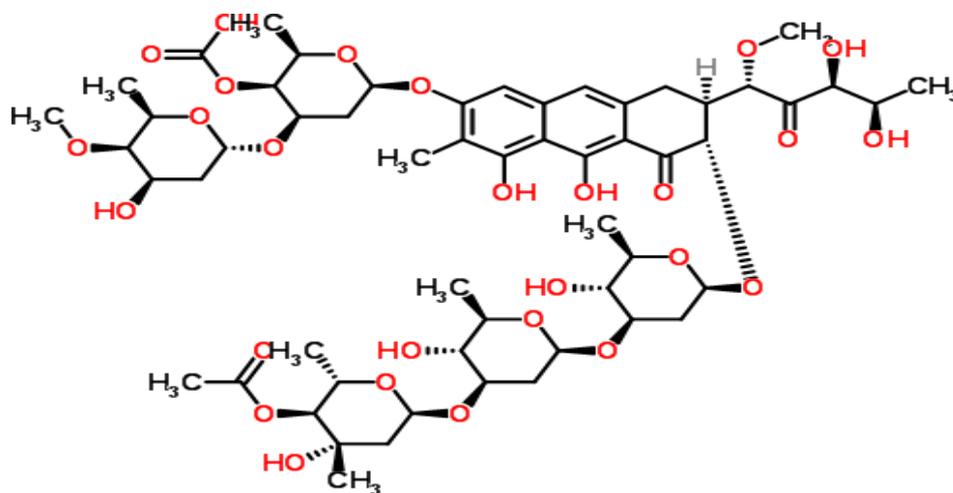
(Fonte: Bérdy, 2005).

Cromomicinas são policetídeos, com estrutura tricíclica e glicosilados produzidos por bactérias do gênero *Streptomyces*, pertencentes ao filo Actinobacteria. Devido a sua alta produtividade de metabólitos (antibióticos, vitaminas e enzimas), os *Streptomyces* e outros actinomicetos são responsáveis por cerca de três quartos de todos os produtos conhecidos (VIJAYAKUMAR et al., 2011; GAMA et al., 2012; PACHECO DA ROSA et al., 2013). Cromomicinas pertencem ao grupo dos ácidos aureólicos, que também

possui como representantes as mitramicinas, que possui entre seus representantes de destaque a Mitramicina A, que já possui atividade antitumoral significativa contra cânceres de testículo (DeVITA, 2005).

Inicialmente, o interesse nas cromomicinas era principalmente em suas propriedades antimicrobianas (LOMBÓ, 2006), mas, nos dias de hoje, o principal foco dos estudos com cromomicinas é relacionado à sua atividade anticâncer e propriedades antiproliferativas (PINTO et al., 2019; GUIMARÃES et al., 2014; HU et al., 2011; PETTIT et al., 2015; SUN et al., 2018). Essas moléculas se ligam a banda menor da molécula de DNA, causando danos ao DNA de células tratadas, estimulando a expressão de genes relacionados a apoptose (BOER et al., 2009; ZIHLIF et al., 2010). Muitos dos conhecimentos relativos a cromomicinas e suas propriedades previamente citados são relacionados aos efeitos da cromomicina A3 (Figura 7), mas assume-se que os outros membros desse grupo de substâncias podem compartilhar propriedades relevantes no tratamento do câncer, tendo em vista que trabalhos anteriores relataram indução de autofagia em células de melanoma pela cromomicina A2 (GUIMARÃES et al., 2014).

Figura 7. Estrutura molecular da Cromomicina A3

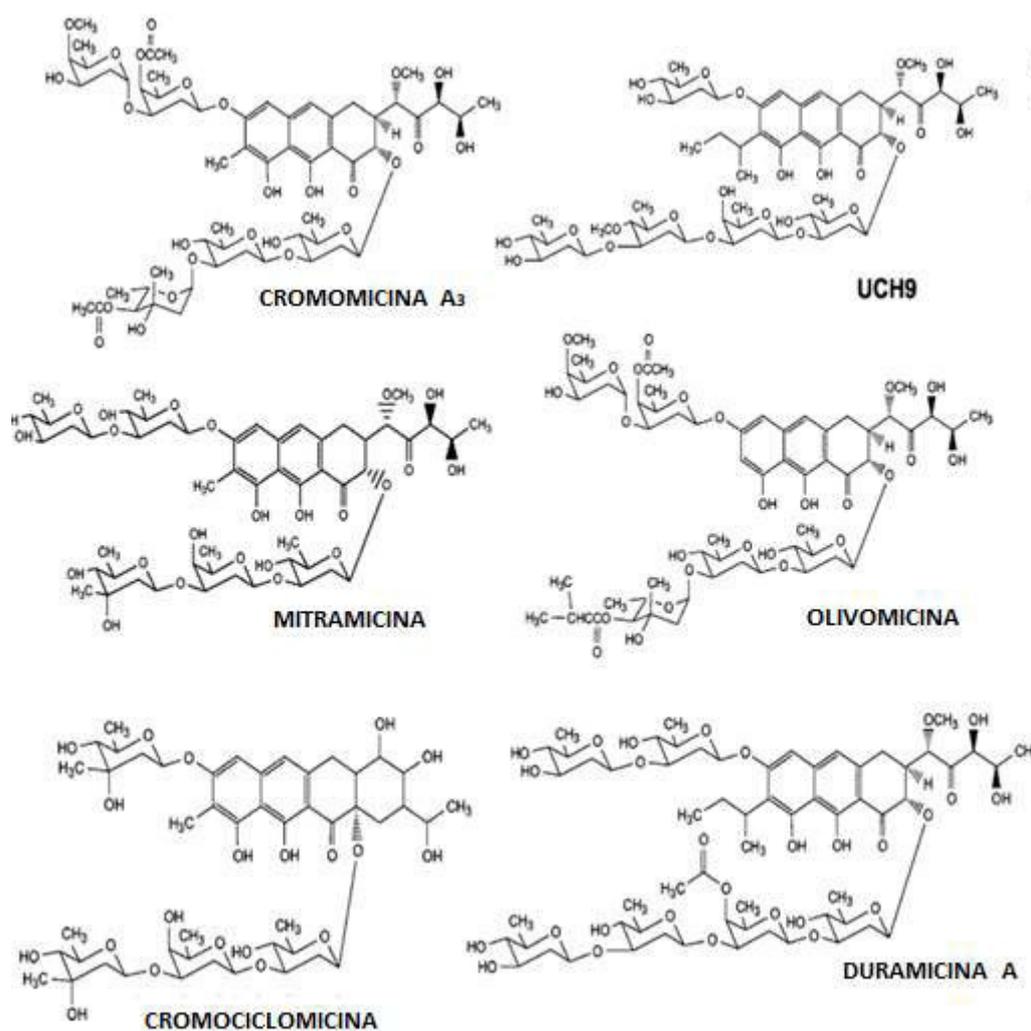


(Fonte: Fermentek, 2017)

Membros da família dos ácidos aureólicos possuem duas cadeias de oligossacarídeos, com o comprimento dos açúcares sendo variado. De forma geral, a interação deles com os sulcos menores das moléculas de DNA ocorre de forma não

intercalada, mais especificamente em regiões com alta presença de ligações guanina-citosina, fazendo o uso de íons de magnésio no processo de interação (LOMBÓ et al., 2006).

Figura 8. Membros do grupo dos ácidos aureólicos, dentre eles cromomicina A3 e Mitramicina, com suas estruturas destacadas. Nota-se a presença de três anéis aromáticos em sequência em todos eles, exceto nas cromociclomicinas



(Fonte: Rodriguez, 2004)

Trabalhos recentes, como os realizados por GUIMARÃES et al., que mostrava o efeito da cromomicina A2 em induzir autofagia em células de melanoma e PINTO et al.,

que destacavam os efeitos antiproliferativos em células cancerosas de quatro diferentes tipos de cromomicina (A5, A6, A7 e A8) mostram o potencial antitumoral das cromomicinas, destacando a relevância de ser feito um levantamento de trabalhos realizados com o grupo. Devido também ao potencial do grupo como um possível fármaco no mercado farmacêutico, é válida a realização de uma prospecção tecnológica embasada por um levantamento de patentes.

1. 6. Prospecção tecnológica e levantamento de patentes

Prospecção tecnológica consiste na ferramenta básica para tomadas de decisões e delimitação de estratégias nos meios mais diversos, fornecendo uma delimitação e um teste de visões desejáveis para que sejam feitas escolhas que contribuirão de forma mais positiva para o futuro. Mais especificamente, a prospecção tecnológica é um meio sistemático para mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos capazes de impactar significativamente, de forma positiva ou negativa, a indústria, a economia e a sociedade como um todo (MAYERHOFF, 2008).

Frente às mudanças e o constante processo de produção de novas tecnologias na ciência e no mercado, Godet (1993) afirma que instituições de grande e pequeno porte podem se portar de forma ativa, passiva, pré-ativa e pró-ativa. Na postura pré-ativa, existe uma preparação de uma organização para as mudanças, o que classifica a prospecção tecnológica como um método característico dessa postura, já que a busca por informações que caracteriza esse mecanismo constitui uma forma de preparo.

Bahruth et al. (2006 APUD MAYERHOFF, 2008) mencionam que os estudos de prospecção tecnológica constituem quatro fases distintas: 1) fase preparatória para definição de objetivos, escopo, abordagem e a metodologia utilizada durante a prospecção; 2) fase pré-prospectiva, na qual é realizado o detalhamento da metodologia, bem como o levantamento da fonte de dados; 3) fase prospectiva, que se refere à coleta, ao tratamento e à análise dos dados, obtidos durante a fase pré-prospectiva; e 4) fase pós-prospectiva, que é a etapa final do processo e inclui a comunicação dos resultados, bem como a implementação das ações e o monitoramento.

As informações obtidas para métodos de prospecção devem prover de séries contínuas e confiáveis. No sistema de Propriedade Intelectual, mais especificamente no

sistema de Patentes, é fornecida a confiabilidade para a realização de uma prospecção, devido a organização dos bancos de dados que asseguram diversas patentes mundiais.

A patente constitui um direito temporário de exclusividade na exploração de uma nova tecnologia, sendo este concedido pelo Estado. Esta concessão exige, como contrapartida do titular interessado em patentear, a disponibilização da informação necessária para a obtenção da tecnologia objeto da proteção. O patenteamento surgiu como uma necessidade para evitar que novas invenções fossem mantidas em segredo ao garantir o direito da propriedade intelectual para estas (MAYERHOFF, 2008).

A prospecção tecnológica, utilizando informações oriundas dos documentos de patentes, tem-se mostrado uma potente ferramenta e um instrumento bastante eficaz no apoio à tomada de decisão, tendo em vista o estado da arte disponível no seu conteúdo, que permite identificar tecnologias relevantes, parceiros, concorrentes no mercado, rotas tecnológicas, inovações, investimentos, processos, produtos, PD&I, fusões e aquisições, dentre outras. Um fator importante e que mostra a importância do uso das patentes, como fonte de informação tecnológica para a geração de mapas de conhecimento, reside no fato de que as bases de dados são padronizadas e com qualidade da informação, o que permite tratar estatisticamente volumes de dados (AMPARO et al., 2012).

É importante salientar que o Brasil foi um dos 13 países a assinar a Convenção de Paris, em 1983, buscando sua inserção nos padrões internacionais de proteção aos direitos da propriedade intelectual. Mas apenas em 1996, a nova lei 9.279 de patentes (BRASIL, 1996) permitiu o patenteamento em áreas tecnológicas, como no caso de fármacos, produtos químicos, alimentos, dentre outras.

Dentro de todo o contexto abordado, a prospecção tecnológica atrelada ao levantamento de patentes se torna uma base consistente para a produção de novos fármacos que visem o tratamento dos mais diversos tipos de câncer. Dentro do contexto atual de pesquisas e dos bons resultados obtidos com cromomicinas, o levantamento de patentes desse grupo é de caráter promissor e de interesse de institutos de pesquisa, afim de validar e garantir a propriedade intelectual para instituições que obtenham resultados positivos com testes desse composto.

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

- O vigente trabalho contempla aspectos sociais e econômicos do cenário patentário de drogas anticâncer, com enfoque em cromomicinas
- O recorte patentário feito pelo levantamento de patentes embasa uma prospecção tecnológica que visa avaliar se o cenário patentário internacional é favorável ou não para novas invenções com cromomicinas
- Laboratórios e instituições que exerçam pesquisas com cromomicinas e almejam o patenteamento destas encontram o embasamento para a tomada de decisão neste trabalho.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar a prospecção tecnológica de ácidos aureólicos, com enfoque em cromomicinas, por meio de um levantamento de patentes, realizado a nível nacional e internacional, visando analisar as tendências do mercado quanto a investimentos nesse grupo de substâncias.

3.2. Objetivos Específicos

- Fornecer o embasamento sobre o cenário de trabalhos relativos a cromomicinas a nível mundial para o Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia Marinha (LaBBMar), da Universidade Federal do Ceará
- Avaliar os trabalhos realizados com cromomicinas em institutos de pesquisas mundialmente, por meio de método comparativo, avaliando quais grupos de cromomicinas mais frequentemente são abordados em pesquisas nas patentes.
- Realizar o recorte comparativo da quantidade de produções de patentes feitas pelos países mundialmente, afim de comparar com a realidade econômica de cada um destes e com as quantidades de investimentos realizadas por estes no setor de pesquisa relativo aos tratamentos do câncer.

4. METODOLOGIA

As buscas por patentes foram conduzidas no período de 11 a 18 de outubro de 2019. Para a avaliação do cenário global, a pesquisa de patentes foi conduzida na base de dados da plataforma Google Patents e também do banco de dados da plataforma Espacenet. O panorama nacional foi avaliado com buscas na plataforma online do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Para cada uma das plataformas foram estabelecidos dois padrões de buscas, um de aspecto geral e o segundo específico. No aspecto geral, o foco das pesquisas foi estabelecido em cromomicinas ou representantes do grupo dos ácidos aureólicos, enquanto no específico o direcionamento se deu para a aplicação de cromomicinas e representantes dos ácidos aureólicos na produção de fármacos aplicáveis no tratamento do câncer.

Para auxílio no levantamento de patentes, foram adotados mecanismos que visaram otimizar as pesquisas. O primeiro deles foi a adoção da estratégia de truncagem de caracteres, com a utilização de “*” no final das palavras-chave utilizadas, com o objetivo de abranger variações de termos semelhantes aos estabelecidos como palavras-chave; o segundo mecanismo foi a adoção de operadores booleanos na pesquisa, com o uso de duas ou mais palavras-chave, com os objetivos de ampliar ou restringir a obtenção de resultados. O operador booleano utilizado foi “AND (e)” e o filtro de pesquisa direcionado a data de publicação das patentes, em um intervalo de 20 anos, compreendendo o período de 1º de janeiro de 1999 até 11 de outubro de 2019. As palavras-chave foram escolhidas com base em termos que remetiam diretamente a propriedades de cromomicinas, mitramicinas e ácidos aureólicos no tratamento do câncer.

Os resultados obtidos a partir das pesquisas do levantamento de patentes foram registrados pelo autor do trabalho em planilhas do programa Microsoft® Office Excel 2016, separados pelas palavras-chave pesquisadas nas plataformas e com os resultados expressos numericamente. Os gráficos obtidos no trabalho foram produzidos também a partir do programa Microsoft Excel 2016. A análise específica das patentes pesquisadas foi realizada com os cem primeiros resultados obtidos em cada pesquisa, onde foram registrados a jurisdição depositante da patente, a instuição depositante e o tipo de cromomicina que foi patenteada. Para a plataforma *Google patentes*, o número de resultados analisados foi duzentos e cinquenta. Resultados repetidos foram desconsiderados para a análise. Levantamentos nulos de patentes foram incluídos na montagem dos gráficos.

4.1. Avaliação do cenário nacional - INPI

Para o levantamento de patentes na base de dados do INPI, foi selecionada a opção de busca avançada e inserido o filtro para data de publicação previamente descrito. Nos campos “título” e “resumo”, foram escritas as palavras-chave nos seguintes formatos apresentados abaixo para a busca geral, com enfoque em patentes relativas a tratamentos do câncer e compostos com atividades antitumoral, antineoplásica e citotóxica, juntos ao caractere de truncagem “*” para ampliar os resultados obtidos. Devido as patentes estarem depositadas majoritariamente na língua portuguesa, as pesquisas foram conduzidas com as palavras-chave escritas em português:

- a) ANTICANCER*
- b) ANTIPROLIFERATIV*
- c) ANTINEOPLASI*
- d) NEOPLASI*
- e) CITOTOXIC*
- f) ANTITUMOR*

Para a filtragem geral de patentes relacionadas a pesquisa e trabalhos de tratamentos contra o câncer com a atuação de cromomicinas e demais membros do grupo dos ácidos aureólicos no tratamento ao câncer, foram realizadas pesquisas adicionais de patentes constituídas pela combinação de cada um dos termos expressos abaixo, o operador booleano “AND” somado a cada uma das palavras-chave previamente descritas acima:

- a) CROMOMICINA*
- b) MITRAMICINA*
- c) ÁCIDO AUREÓLICO*

As buscas foram realizadas separadamente no início, de forma de obter resultados gerais e em seguida com combinação de termos, para obter resultados específicos. Os gráficos exibidos na sessão de resultados foram obtidos através de levantamento realizado com cada uma das palavras-chave individualmente, e, no final, com as combinações destas com o termo “cromomicina”, expresso em tabela.

4.2. Avaliação do cenário internacional – Espacenet e *Google Patents*

Para o levantamento de patentes na plataforma *Google Patents*, foi selecionada a opção *Google patentes advanced* e inserido o filtro para data de publicação na aba *Date* previamente descrito. Na aba *Search terms*, foram escritas as palavras-chave nos seguintes formatos para as buscas diretamente relacionadas a tratamentos do câncer e compostos com atividades antitumoral, antineoplásica e citotóxica, juntos ao caractere de truncagem ‘*’ para ampliar os resultados obtidos. As palavras-chave foram escritas na língua inglesa, devido ao fato de que as patentes registradas nessa plataforma são escritas nessa língua.

- a) ANTICANCER*
- b) ANTIPROLIFERATIVE*
- c) ANTINEOPLASTIC*
- d) NEOPLASTIC*
- e) CYTOTOXIC*
- f) ANTITUMORAL*

Para a filtragem geral de patentes relacionadas a pesquisa e trabalhos de tratamentos contra o câncer com a atuação de cromomicinas e demais membros do grupo dos ácidos aureólicos no tratamento ao câncer, foram realizadas pesquisas adicionais de patentes constituídas pela combinação de cada um dos termos expressos abaixo em conjunto com cada um dos termos previamente descritos acima. Na plataforma *Google patents* não se faz necessário o uso de operadores booleanos, pois ao fundir palavras-chave em uma aba única em *search terms*, a pesquisa é conduzida com base no caractere de truncagem ‘AND’, enquanto alocando dois termos em duas abas diferentes a pesquisa é conduzida com o caractere ‘OR’.

- a) CHROMOMYCIN*
- b) MITHRAMYCIN*
- c) AUREOLIC ACID*

As buscas foram realizadas separadamente no início, e em seguida com combinação de termos, para obter resultados específicos, expressos em tabela.

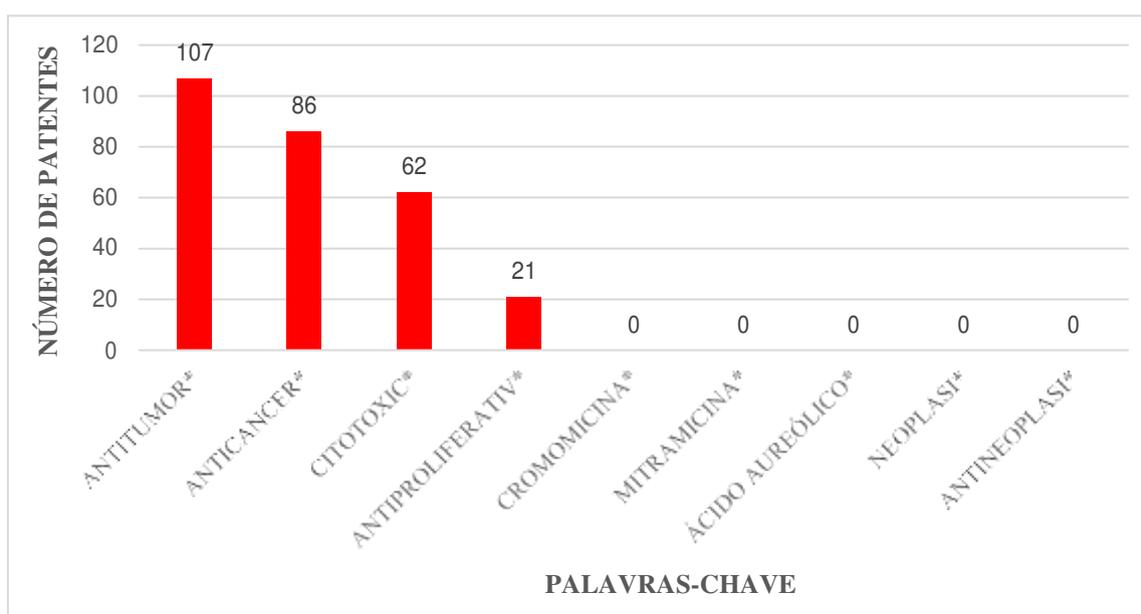
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Busca geral de patentes relativas ao tratamento do câncer

5.1.1. INPI

Ao todo, foram encontradas 276 patentes relativas ao tratamento de câncer na base de dados do INPI. Nenhum dos resultados encontrados contemplou trabalhos com cromomicinas, mitramicinas ou ácidos aureólicos em geral ao ser conduzido o levantamento específico de patentes, devido aos resultados nulos (zero patentes) das pesquisas com essas palavras-chave. O gráfico 1, demonstra a distribuição de patentes obtidas no levantamento a partir de cada palavra-chave. Os maiores resultados foram encontrados para as palavras-chave ‘‘Antitumor*’’, ‘‘Anticancer*’’, ‘‘Citotoxic*’’ e ‘‘Antiproliferativ*’’, com 107, 86, 62 e 21 patentes, respectivamente. Os resultados obtidos no levantamento geral mostram que a atividade antitumoral é uma linha de pesquisa frequente dentro das patentes depositadas no país, assim como propriedades anticâncer e citotoxicidade, sendo esta última uma propriedade importante a se ter em fármacos e substâncias desenvolvidos para o tratamento do câncer.

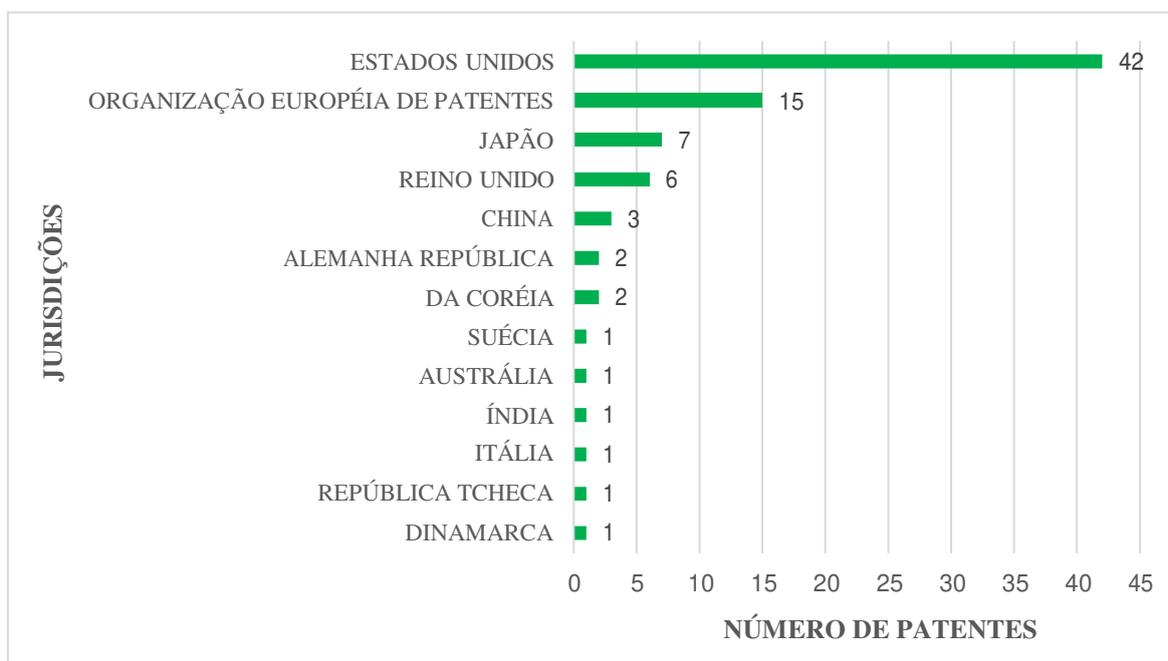
Gráfico 1. Número de patentes relativas ao tratamento do câncer na plataforma de dados INPI, com base no levantamento feito com as palavras-chave destacadas no gráfico, realizado no período de 11 a 18 de outubro de 2019.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

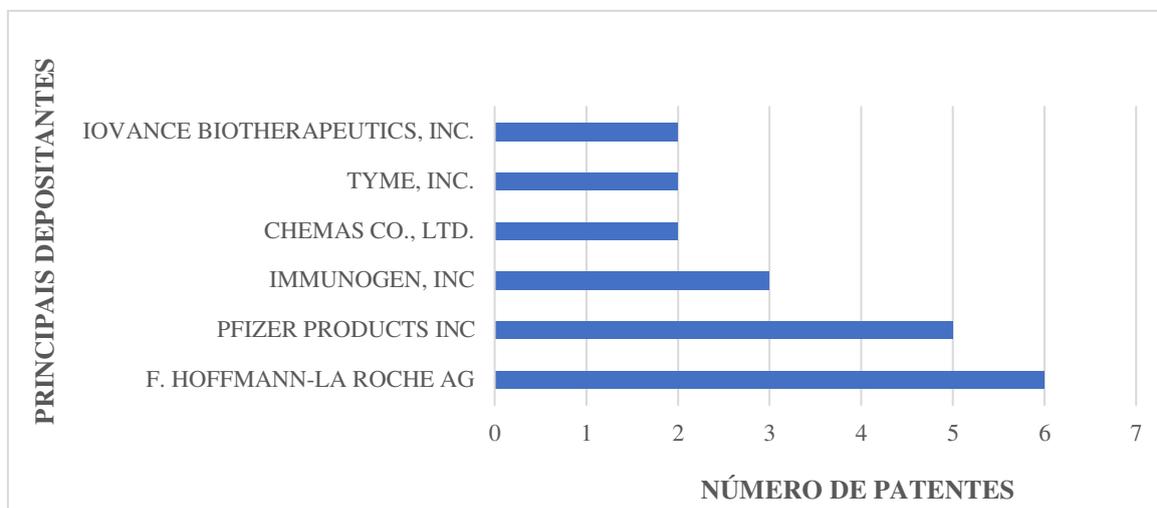
O gráfico 2 mostra a distribuição de jurisdições depositantes de patentes dentro da plataforma do INPI. Os resultados mostram que mais da metade das patentes encontradas dentro do levantamento realizado estão sobre jurisdição estadunidense, seguida pela Organização Europeia de Patentes, Japão e Reino Unido. O gráfico 3, localizado na página 44, mostra quais os principais depositantes dentro do levantamento realizado na plataforma do INPI.

Gráfico 2. Principais jurisdições mundiais de proteção de patentes depositantes na plataforma do INPI, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: cromomicina*, mitramicina*, ácido aureólico*, anticâncer*, antineoplasi*, neoplasi*, antiproliferativ*, antitumor* e citotóxico*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

Gráfico 3. Principais depositantes de patentes relativas a tratamentos ao câncer no levantamento de patentes realizado no INPI obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: cromomicina*, mitramicina*, ácido aureólico*, anticâncer*, antineoplasi*, neoplasi*, antiproliferativ*, antitumor* e citotóxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

De acordo com os resultados exibidos no gráfico 2, mais da metade das patentes depositadas no Brasil sobre tratamentos ao câncer são originadas sob a jurisdição dos Estados Unidos. Os demais depositantes expressivos são a Organização Europeia de Patentes (OEP) e o Japão. Apesar da dominância expressiva dos Estados Unidos nos registros de patenteamento, representados principalmente pela Pfizer Products INC., a empresa com maior registro de patentes no Brasil é a F. Hoffman-La Roche AG., empresa suíça e maior depositante sob jurisdição da OEP, resultados esses observados no Gráfico 3. Mesmo as pesquisas sendo conduzidas em uma plataforma nacional de patentes, não foram encontradas patentes de origem brasileira na pesquisa realizada no enfoque do trabalho. Resultados semelhantes foram observados em levantamentos de patentes anteriores ao vigente trabalho, como nos levantamentos realizados pela Federação das Indústrias do Estado do Ceará, no tema de biotecnologia, e por LIMA e colaboradores, com enfoque em proteases, que também relataram a predominância de depositantes internacionais de patentes no Brasil, tendo os Estados Unidos como principal depositante (FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO CEARÁ, 2016; LIMA et al., 2018).

As razões da dominância estadunidense tanto no setor farmacêutico como na deposição de patentes no cenário nacional devem-se, principalmente, devido a sólida

infraestrutura do setor desenvolvimentista do país e por possuir equipamentos favoráveis para o desenvolvimento e testes de novas drogas para a indústria farmacêutica (HU et al., 2013). Porém, devido a constantes cortes no setor de Recursos e Desenvolvimento que ocorreram do país (HATHER, 2010), o esperado é que os anos seguintes fossem marcados pela ascensão de novos mercados na dominância de patentes no Brasil.

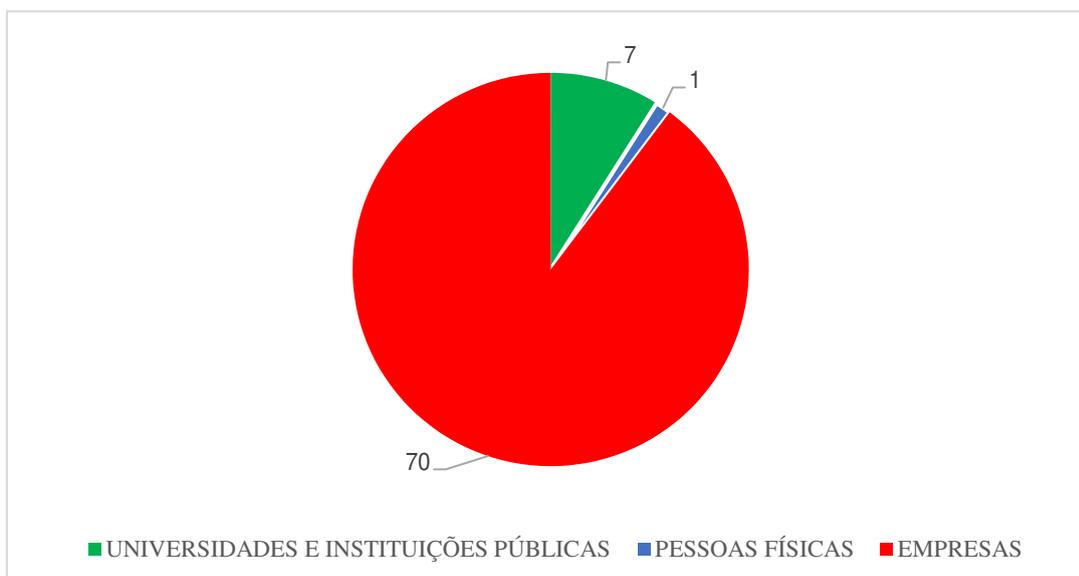
A ausência de depósitos brasileiros relativos a patentes de tratamento ao câncer pode ser atribuída ao fato da inventividade dos depositantes ser registrada majoritariamente pela publicação de artigos científicos. Essa afirmação pode ser comprovada através de dados do Senado Federal que demonstram que o Brasil atua com 2,4% da produção científica mundial, mas, em contrapartida, suas solicitações de patenteamento contemplam apenas 0,2% da produção tecnológica mundial (TEIXEIRA et al., 2012). Esse cenário vai de encontro com um progressivo e possível cenário de evolução da produção científica brasileira internacionalmente, que evoluiu de 0,44% em 1981 para 1,4% em 2001 e que continua a crescer, favorecida também pelo incremento do número de doutores e mestres formados no país, número que triplicou (COURA, 2003).

Porém, a tendência de progressão do desenvolvimento científico brasileiro apontada previamente enfrentou uma dura barreira no ano de 2014. Desde 2014, o Brasil vem passando por uma grave crise política e econômica que acarretou em cortes expressivos no orçamento disponível para ciência, tecnologia e inovação. No final de março de 2017, o orçamento de custeio e investimento do Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicação (MCTIC) foi limitado a R\$ 3,2 bilhões neste ano, 44% menor do que o que havia sido estabelecido na lei orçamentária - sendo equivalente a menos da metade do orçamento empenhado de 2014, que foi de R\$ 7,3 bilhões (OLIVEIRA, 2017). Dentro desse cenário, a produção de novos fármacos e inovações no setor farmacêutico de tratamento do câncer encara um desestímulo, devido a consequente falta de investimentos no setor.

A distribuição dos depositantes com base no seu perfil foi a seguinte: 70 consistiam em empresas, representando 86,20% do total, 7 universidades e instituições de pesquisa, representando 10,36% do total e apenas uma pessoa física, representando 3,44% do total, como pode ser constatado no gráfico 4, localizado na página 46. Nota-se uma discrepância significativa entre a presença de empresas entre os depositantes comparada com os demais grupos. Um dos principais fatores que colabora com essa

diferença significativa é que muitas das empresas possuem filiais multinacionais no território brasileiro. Esse fato pode ser comprovado pela empresa F. Hoffman-La Roche, mais conhecida pelo seu acrônimo Roche, que possui matriz brasileira na cidade de São Paulo, parque industrial no Rio de Janeiro e centro de distribuição em Anápolis, Goiás.

Gráfico 4. Principais perfis de depositantes de patentes na plataforma do INPI, obtidos através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: cromomicina*, mitramicina*, ácido aureólico*, anticâncer*, antineoplasi*, neoplasi*, antiproliferativ*, antitumor* e citotóxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

A dominância do cenário patentário por empresas privadas não ocorre apenas no enfoque de tratamentos ao câncer, como em outros setores de patentes, como pode ser constatado no trabalho de LIMA (2018), com enfoque em proteases. Apesar de a distribuição de depositantes com predominância de empresas privadas ir de encontro com o que é comumente observado no cenário internacional, ela vai na oposta direção do que é observado no cenário nacional. Em 2015, no ranking de aplicantes de patentes no Brasil, as universidades públicas foram o destaque de depositantes na jurisdição brasileira, ocupando 20 colocações no ranking disponibilizado pelo INPI (MARQUES, 2016). De acordo com Carlos Henrique de Brito Cruz, diretor científico da FAPESP, os constrates nos números de patenteamentos observados entre o Brasil, que figura, em média, com entre 50 e 60 novos patenteamentos por ano, com os Estados Unidos, que possuem 14.200 aplicações de patentes anualmente e a Alemanha com 5.500 ocorrem devido a tendência

de o patenteamento brasileiro ser destinado apenas para o mercado local, com pouca projeção internacional.

O patenteamento de medicamentos já foi alvo de problemáticas dentro do Sistema de Saúde (SUS) no Brasil. A problemática diz respeito aos altos preços de medicamentos importados através de empresas internacionais que estabelecem um monopólio de venda de medicamentos para o SUS. Devido ao alto preço dos medicamentos, a obtenção destes por parte de pacientes necessitados se torna prejudicada. Apesar da tática de monopólios ser observada por outras indústrias além da farmacêutica, nesta ela se revela ainda mais expressiva, devido ao fato dos direitos de patenteamento ocuparem um papel de manutenção da concentração de riqueza em detrimento da concorrência, por um lado, e atuando como instrumento jurídico de manutenção do subdesenvolvimento, por outro (PRONER, 2012).

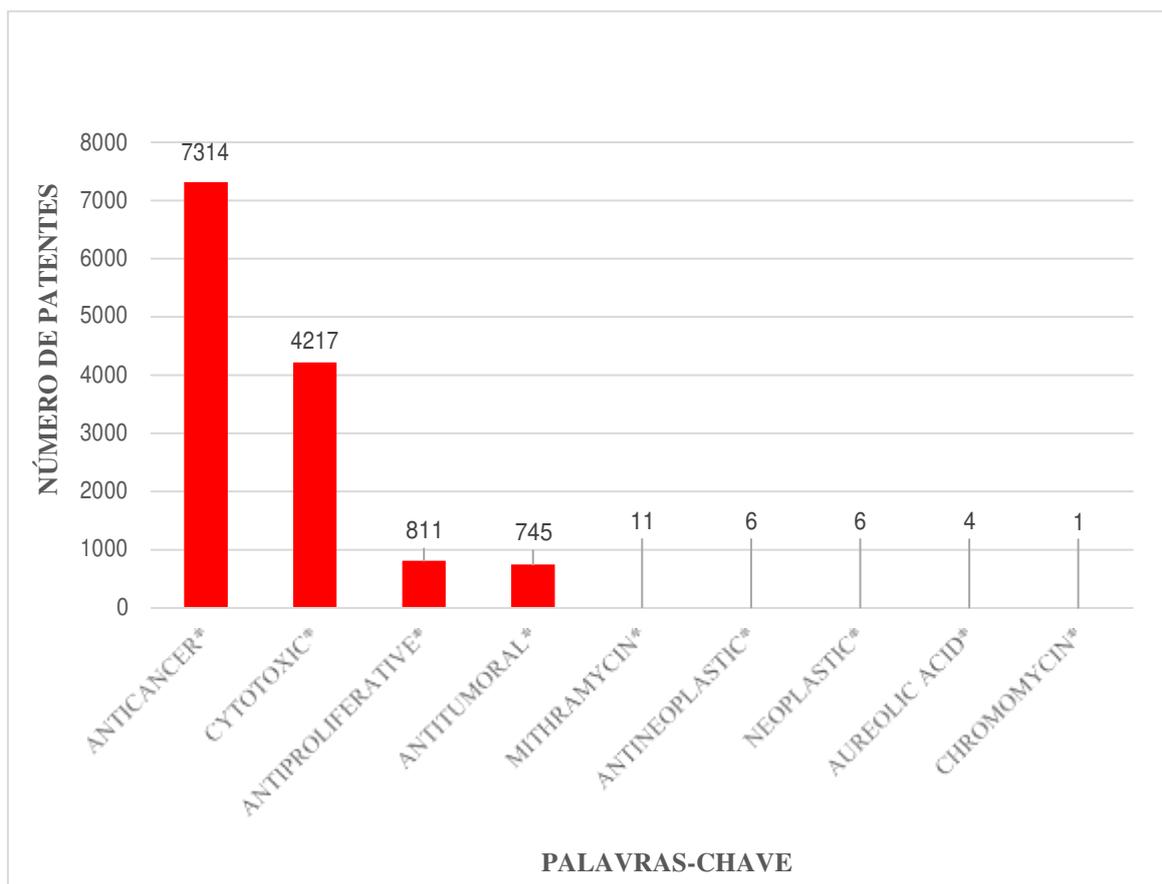
A ausência de resultados de patentes relacionadas a cromomicinas, mitramicinas e ácidos aureólicos nos resultados obtidos no levantamento nacional de patentes na plataforma INPI expressa que investimentos de estudos nos membros desse grupo com finalidade de patenteamento são de notável interesse para o cenário científico nacional, tendo em vista que até mesmo estudos recentes demonstraram que quatro cromomicinas diferentes (A5, A6, A7 e A8) isoladas de um extrato citotóxico obtido por bactérias do gênero *Streptomyces* mostraram forte atividade citotóxica, exibindo resultados positivos para a utilização desses compostos em aplicação antitumoral (PINTO et al., 2019; GUIMARÃES et al., 2014).

5.1.2 Espacenet

No total de resultados obtidos no levantamento de patentes realizado com cada uma das palavras-chave definidas na metodologia e ressaltadas no gráfico 5, localizado na página 48, foram obtidos 13.115 resultados das pesquisas relativas ao levantamento de patentes na plataforma Espacenet. Desse total, 7.314 foram contemplados com pesquisas gerais relativas ao termo “Anticancer*”, enquanto o termo “Cytotoxic*” figurou com 4.217 resultados. Quanto ao enfoque do trabalho, foram encontradas quinze patentes relativas à aplicação de mitramicinas e ácidos aureólicos no tratamento ao câncer, mas não foram encontradas patentes relativas a aplicação de cromomicinas. A única patente encontrada com a pesquisa relativa a “Chromomycin*” é depositada sob jurisdição

chinesa e por intermédio de pesquisadores, com o enfoque dos seus trabalhos em métodos de purificação de cromomicinas, mas sem aplicabilidade direta no tratamento ao câncer.

Gráfico 5. Número de patentes relativas ao tratamento do câncer na plataforma de dados Espacenet, com base no levantamento feito com as palavras-chave destacadas no gráfico, realizado no período de 11 a 18 de outubro de 2019.



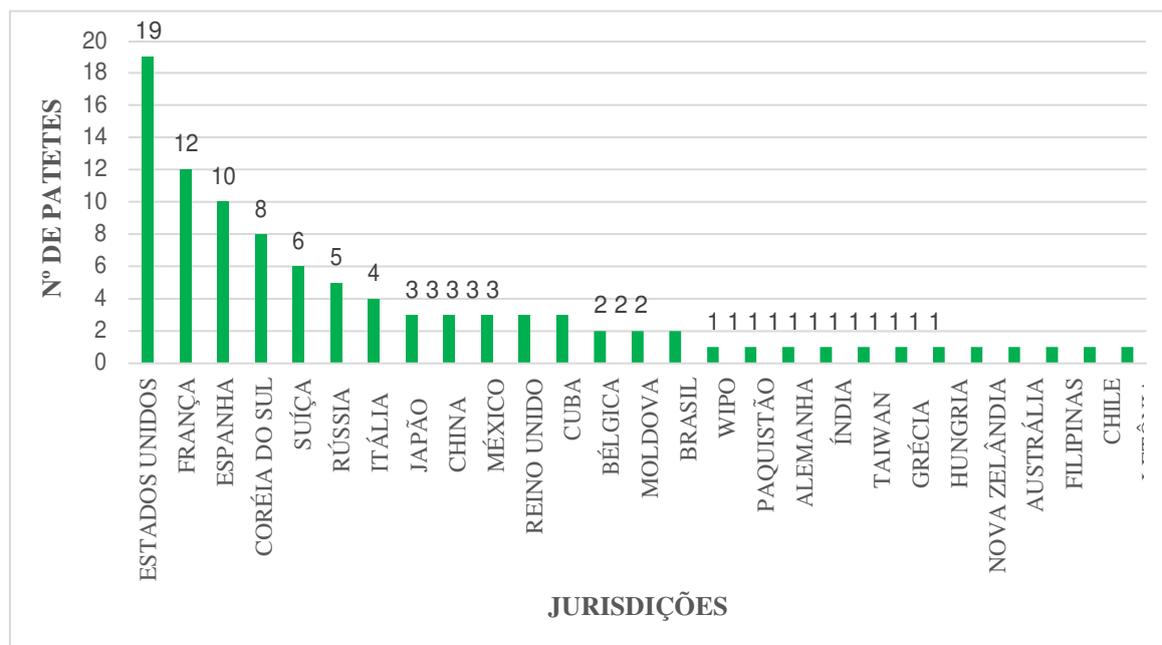
(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

Quanto a jurisdição predominante no levantamento, mais uma vez é observada a dominância estadunidense no cenário de deposição de patentes, como pode ser observado no gráfico apresentando a seguir no gráfico 6, localizado na página 49. Porém, essa prevalência norte-americana dentro do cenário europeu é reduzida quando comparada com a observada no levantamento realizado pela plataforma do INPI, principalmente devido à perda de força das influências de multinacionais no mercado europeu quando comparado com o mercado brasileiro. É importante também frisar a presença de patentes com jurisdição brasileira no levantamento realizado. Trabalhos anteriores de levantamento de patentes relativas a câncer de mama mostravam que não havia presença

de patentes brasileiras nos levantamentos realizados (VAZ, 2017), enquanto hoje se observa a presença de patentes brasileiras no banco de dados da plataforma. É válido ressaltar também que a China, uma grande concorrente dos Estados Unidos no âmbito patentário, não figurou como destaque em nenhum dos levantamentos previamente realizados, mesmo com o já relatado progresso no mercado de patentes e investimentos realizados feitos pelo país nos últimos 20 anos.

É importante frisar que uma das patentes brasileiras encontradas no levantamento foram encontradas no levantamento de patentes realizado com a palavra-chave Antiproliferative*, sendo uma patente depositada pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e que diz respeito ao uso de compostos epoxidados com uso antiproliferativo. A segunda patente brasileira encontrada, também da UNICAMP, remete a um composto fitoterapêutico derivado do extrato da planta *Bidens alba* com atividade antineoplásica, sendo a patente uma descrição do processo para obtenção do fitoterápico e para a produção do composto derivado do extrato.

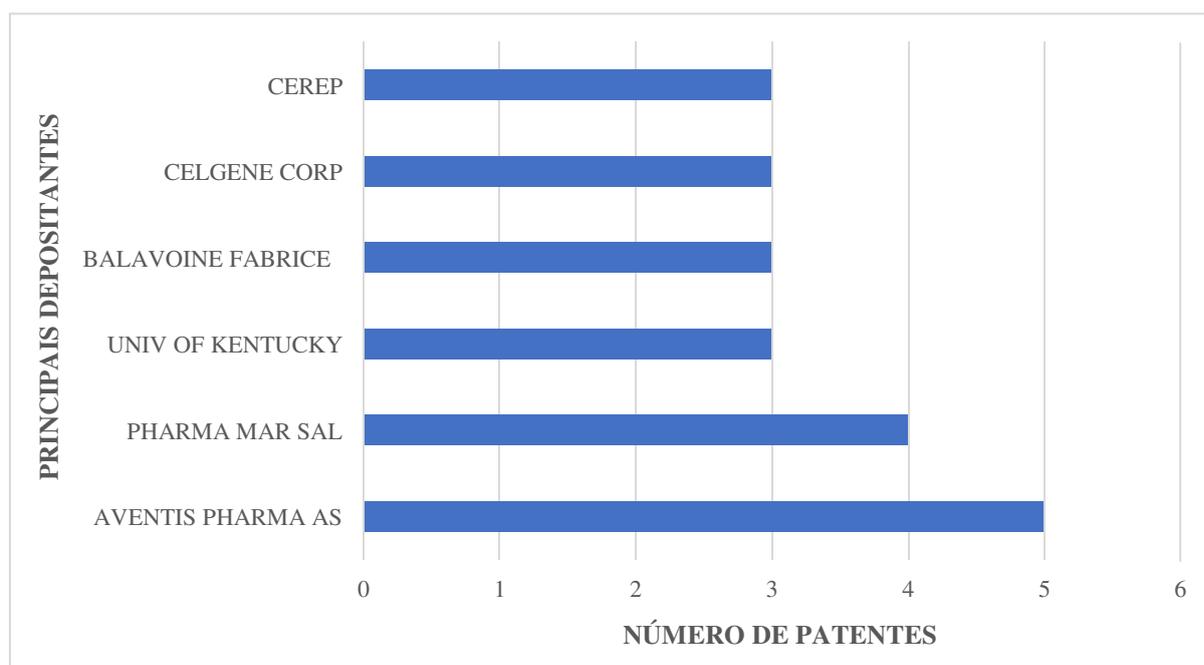
Gráfico 6. Principais jurisdições mundiais de proteção de patentes depositantes na plataforma do Espacenet, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

A principal instituição depositante de patentes no levantamento realizado foi a empresa francesa Aventis Pharmaceuticals, que foi extinta em 2004 ao se fundir com a empresa Sanofi, também francesa, que não figurou entre as principais depositantes de patentes no levantamento. Comparado com o levantamento previamente realizado no INPI, nota-se a presença da Universidade de Kentucky, dos Estados Unidos e a do pesquisador francês Balavoine Fabrice entre os principais depositantes. Esse fenômeno é reforçado pelo menor monopólio de multinacionais no mercado europeu que permite uma maior participação de outras instituições no mercado de patenteamento. O gráfico 7 a seguir expõe esses resultados.

Gráfico 7. Principais depositantes de patentes relativas a tratamentos ao câncer no levantamento de patentes realizado no Espacenet, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com pesquisas relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e. cytotoxic*. Foram considerados apenas os resultados que figuraram mais de uma vez para o gráfico. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas.



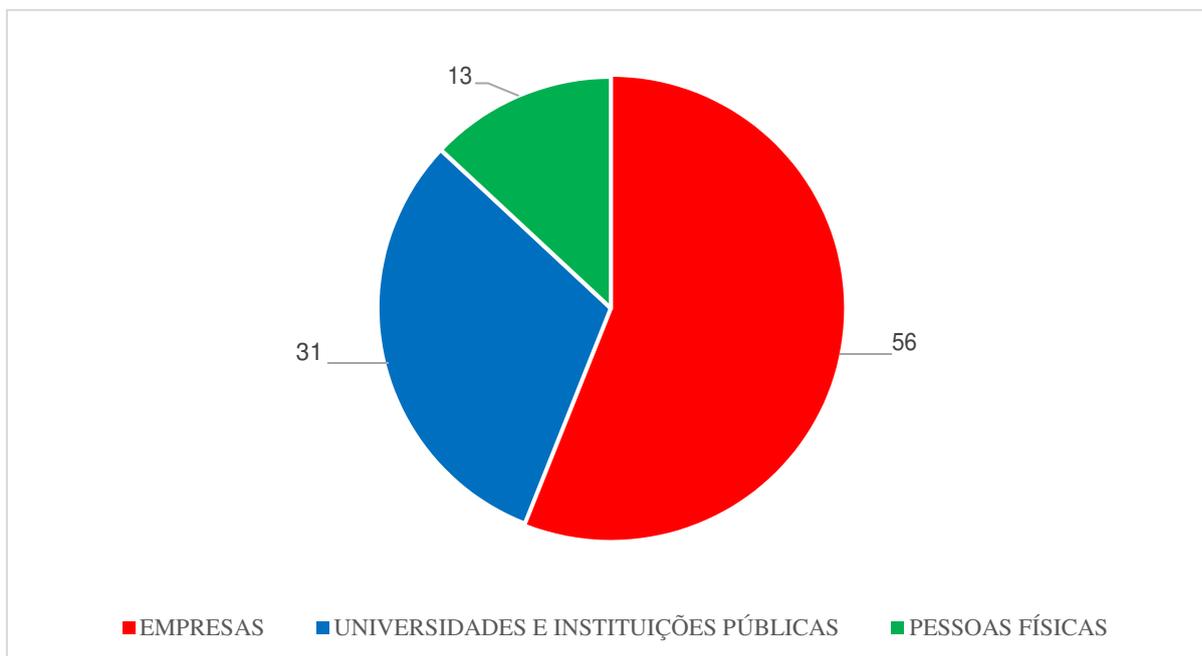
(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

Como já apresentado anteriormente, os depositantes de patentes podem ser empresas públicas ou privadas, governos, universidades, instituições de pesquisas e pessoas físicas (HONG, 2004). O gráfico 8, na página 51, reflete o cenário de maior atuação de universidades, instituições de pesquisa e pesquisadores individuais (apresentados como ‘‘pessoas físicas’’ no gráfico) no mercado de patenteamento europeu

no setor farmacêutico de tratamento do câncer. A problemática previamente abordada de a produção científica brasileira ser, em partes, limitada a aplicação na produção de artigos, é contraposta pela realidade europeia, onde existe uma maior atuação direta de universidades dentro do mercado de patentes europeu. Universidades possuem um papel importante para a sociedade, não só na formação de novos profissionais, como também na aplicação de sua produção científica para a sociedade, especialmente no setor de farmacologia e na produção de medicamentos (SHARMA, 2015).

Como observado no levantamento de patentes realizado no INPI, a ausência de patentes relativas à aplicação de cromomicinas no tratamento ao câncer no Espacenet reflete que o cenário mundial de investimento em cromomicinas, mitramicinas e ácidos aureólicos ainda está em progresso, ressaltando a importância de universidade investirem em estudos relativos a esse grupo de substâncias.

Gráfico 8. Principais perfis de depositantes de patentes na plataforma do Espacenet, obtidos através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e. cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de cem resultados obtidos das pesquisas.



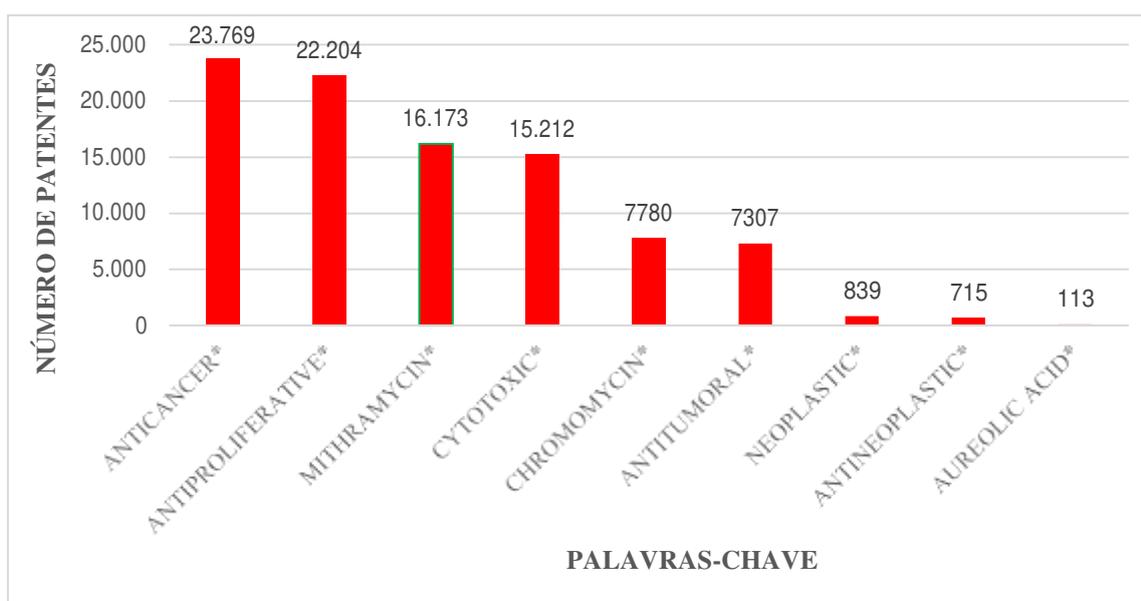
(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

5.1.3. Google patents

Devido a amplitude do seu espectro de procura de depositantes de patentes, englobando 177 destes mundialmente, a plataforma *Google patents* abrangeu 86.578 resultados em todo o escopo da pesquisa. As palavras-chave “Anticancer*”, “Antiproliferative*” e “Cytotoxic*” continuaram entre as mais expressivas na quantidade de resultados, ocupando o primeiro, segundo e quarto lugar na quantidade de número de patentes relativas a essas palavras-chave, respectivamente. Mas a palavra-chave “Mithramycin*” figurou pela primeira vez entre os maiores números de resultados, ocupando a terceira colocação. Os resultados do levantamento são observados no gráfico 9.

O grande número de resultados relativos a mitramicinas podem ser associados a estudos prévios com esse grupo datados de mais de cinquenta anos atrás, onde associaram a administração de 350 µg/kg (0.35 mg/kg) em ratos, de forma intravenosa, onde foi observada a regressão de tumores nesses animais. Esses estudos se qualificam como os mais antigos os quais se tem registro de trabalhos com mitramicinas (ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY, 1958). Nas pesquisas relativas as cromomicinas um grande número de resultados também foi encontrado, com 7.780 resultados.

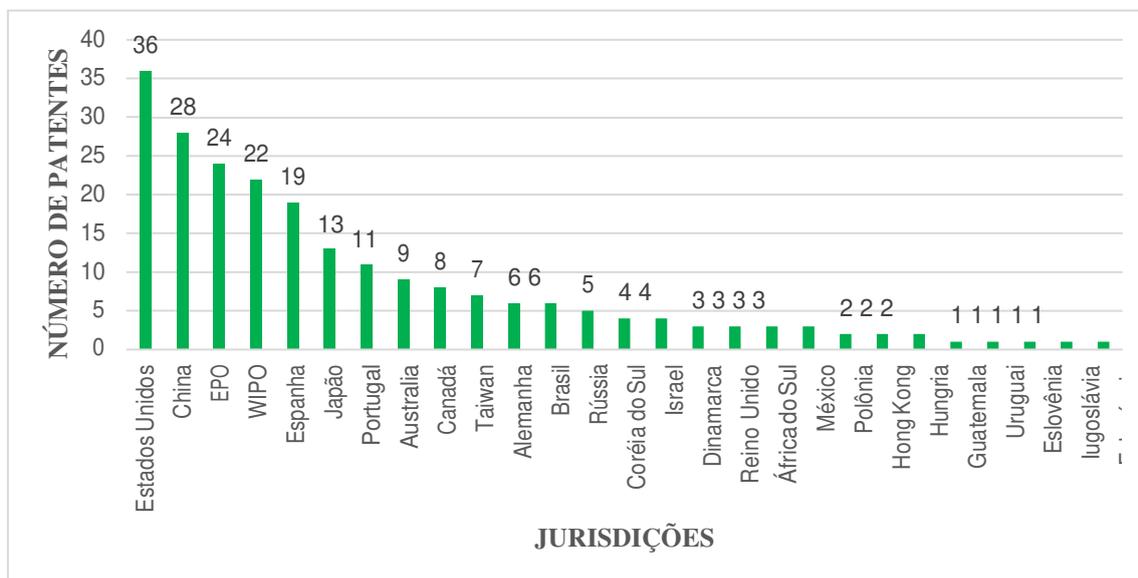
Gráfico 9. Número de patentes relativas ao tratamento do câncer na plataforma de dados *Google patents*, com base no levantamento feito com as palavras-chave destacadas no gráfico, realizado no período de 11 a 18 de outubro de 2019.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

Quanto as principais jurisdições, os Estados Unidos, como nos levantamentos anteriores, foi a de maior número de patentes, como observado no gráfico 10, localizado na página 54. Esse fato é reforçado por trabalhos recentes que confirmam a dominância norte-americana no mercado de inovações patentárias no setor de inovação farmacêutico (FRIEDMAN, 2010). Porém, nota-se que a China também teve um grande destaque no levantamento realizado. O mercado chinês tem sofrido uma grande expansão nos seus depósitos de patentes, tanto os chineses como os estrangeiros, desde que elaborou sua primeira legislação patentária em 1986. Desde então, sua lei de patentes passou por emendas e a taxa de crescimento anual de depósitos atingiu o número de 23% (HU; JEFFERSON, 2009; LI, 2012). Foi previsto em 2015 que a China seria o segundo maior mercado farmacêutico globalmente depois dos Estados Unidos (HUGHES, 2010), devido ao projeto de inovação farmacológica estabelecido pelo governo chinês em 2007. Este programa reforçou os investimentos no setor desenvolvimentista do país no período entre os anos de 2011-2015 com \$1 bilhão de dólares, que possivelmente serão incrementados para um valor em torno de \$4,3 bilhões de dólares até 2020 (LIANG et al., 2011; DING et al., 2011). Vinte e dois processos, identificados por World Intellectual Property Organization (WIPO), estão protegidos internacionalmente pelo Patent Corporation Treaty (PCT), que conta com a participação de 152 nações (WIPO, 2017). Outros catorze processos, denominados por European Patent Office (EPO), estão protegidos pela convenção regional European Patent Convention (EPC), a qual conta com 39 estados europeus (MEMBER et al., 2018).

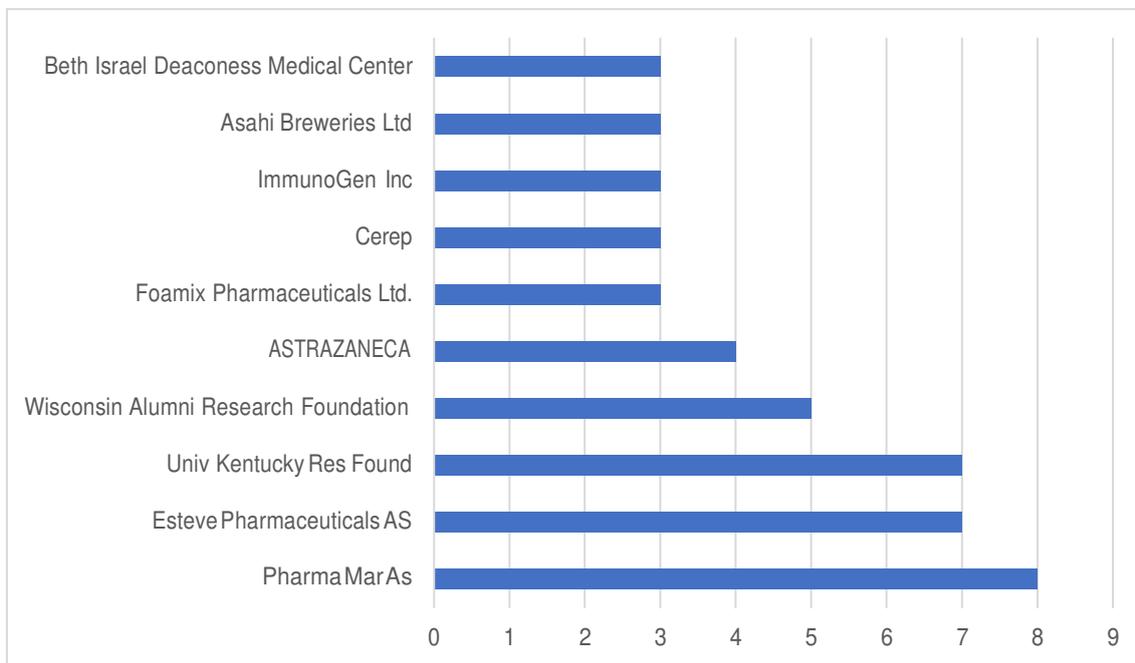
Gráfico 10. Principais jurisdições mundiais de proteção de patentes depositantes na plataforma do *Google patents*, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de 250 resultados obtidos das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

Sobre as principais instituições depositantes de patentes, a que figurou com o maior número foi a Pharma Mar S.A, sediada na Espanha, como pode ser observado no gráfico 11 da página 55. A Pharma Mar é uma companhia centrada em oncologia e comprometida na obtenção de compostos e produção de fármacos através de produtos naturais marinhos. A Esteve Pharmaceuticals S.A, também sediada na Espanha, é uma companhia sediada nos anos noventa e que atualmente conta com multinacionais, além de parcerias com os Estados Unidos e o Japão. Também figurando entre os principais depositantes, a Universidade de Kentucky, sediada nos Estados Unidos, é uma instituição de ensino pública fundada em 1865, que recebeu investimentos de \$831.8 milhões de dólares em 2007 e que em anos anteriores de \$538.4 milhões e \$195.1 milhões em 2005 e 1997, respectivamente (JESTER, 2007). Com base nesses dados, é possível ressaltar que investimentos por parte do governo são importantes para o bom funcionamento e também para melhoras na produção científica de uma universidade. Essa realidade entra em paralelo com o contingenciamento de verbas recorrente nas universidades públicas do Brasil, o que, em anos futuros, pode se refletir em uma produção científica brasileira mais escassa.

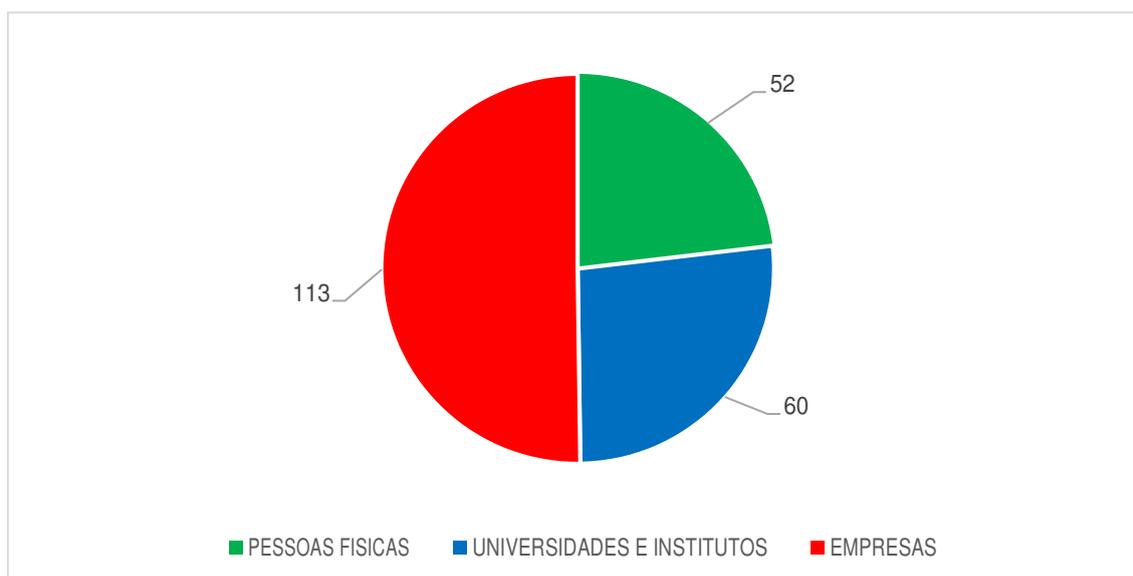
Gráfico 11. Principais depositantes de patentes relativas a tratamentos ao câncer no levantamento de patentes realizado no *Google patents*, obtidas através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com pesquisas relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e. cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de 250 resultados obtidos das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

Quanto aos perfis dos principais depositantes, comparando com os levantamentos anteriores realizados no vigente trabalho, nota-se uma menor predominância de empresas comparado a universidades, instituições públicas e pessoas físicas na deposição de patentes, como observado no gráfico 12, na página 56. Dentre as patentes nacionais encontradas através do levantamento, figuraram a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), com a patente de “Composição farmacêutica contendo eupomatenaédeo-5 extraído de *piper regnelli* e seu uso em composições medicamentosas destinadas para o tratamento de câncer”, a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) com um “Complexo plástico binuclear à base de platina com ação antitumoral” e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com “Composição Farmacêutica contendo derivado de dibenzoilmetano para prevenção e controle de melanoma”.

Gráfico 12. Principais perfis de depositantes de patentes na plataforma do *Google patents*, obtidos através do levantamento de patentes realizado no período entre 11 e 18 de outubro de 2019 com relativas a métodos de tratamentos do câncer. Palavras-chave utilizadas: : chromomycin*, mitramycin*, aureolic acid*, anticancer*, antineoplastic*, neoplastic*, antiproliferative*, antitumor* e cytotoxic*. Dados obtidos através da análise de 250 resultados obtidos das pesquisas.



(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

5.2. Buscas específicas de Ácidos Aureólicos, Cromomicinas e Mitramicinas no tratamento do Câncer

Esta etapa consistiu em buscas específicas relativas a patentes de cromomicinas, ácidos aureólicos e mitramicinas. Para tal, foram pesquisadas patentes relativas a essas substâncias somadas a cada um dos termos previamente apresentados na metodologia, de forma a filtrar os resultados obtidos e direcioná-los para o foco da pesquisa e do vigente trabalho. Os termos adicionais consistiam em propriedades dessas moléculas e palavras-chave que direcionassem a pesquisa para tratamentos do câncer. As pesquisas foram realizadas nas plataformas INPI, Espacenet e *Google Patents* (expressa pela sigla GP, na tabela) e os resultados podem ser observados a seguir, na página 57 (Tabela 1).

Depois da análise de títulos e resumos, foram consideradas somente as patentes pertencentes ao escopo da pesquisa e desconsiderados resultados repetidos. Tanto no banco de dados nacional como nos bancos de dados do Espacenet, não foram encontrados nenhum resultado de patentes relativas a cromomicinas. Já em relação a mitramicinas, não foram recuperadas nenhuma patente a nível nacional, mas na base de dados do Espacenet foram recuperadas três patentes. Com as pesquisas relativas a ácidos aureólicos, foram recuperadas duas patentes na plataforma do Espacenet e nenhuma no

INPI. A plataforma do *Google Patents*, como previamente apresentado, mostrou um grande número de resultados nos três focos da pesquisa de patentes.

Tabela 1. Resultados das buscas específicas baseadas no enfoque do trabalho por meio da combinação das palavras-chave. As combinações estão expressas na tabela e os resultados obtidos em cada plataforma expressos numericamente.

	Anticancer*	Antiproliferative*/ Antiproliferativ*	Antineoplastic*/ Antineoplasi*	Neoplastic*/ Neoplasi*	Antitumoral*/ Antitumor*	Cytotoxic*
Chromomycin*/ Cromomicina*	Espacenet: 0 GP: 6258 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 616 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 3 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 10 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 34 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 8 INPI: 0
Mithramycin*/ Mitramicina*	Espacenet: 3 GP: 7277 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 5556 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 2 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 6 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 125 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 17 INPI: 0
Aureolic Acid*/ Ácido Aureólico*	Espacenet: 1 GP: 44 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 17 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 0 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 0 INPI: 0	Espacenet: 1 GP: 1 INPI: 0	Espacenet: 0 GP: 0 INPI: 0

(Fonte: Elaborado pelo autor, 2019)

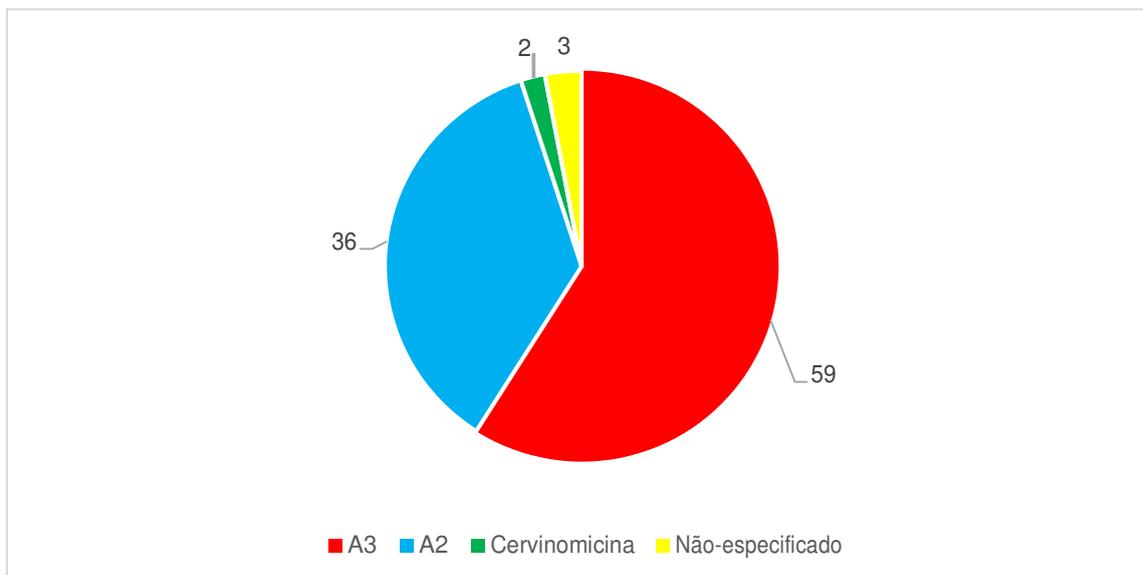
As três patentes resgatadas no Espacenet relativas a mitramicinas foram depositadas sob jurisdição dos Estados Unidos, tendo como depositante a Universidade de Kentucky (UK). Uma análise afirma que a predominância americana no mercado farmacêutico, deve-se, em boa parte, as relações estabelecidas entre essa nação e os demais países, tendo em vista que relações internacionais são um importante elemento no mercado global, especialmente no farmacêutico, devido à complexidade de se desenvolver novos fármacos, que por outro lado é diminuída pela mobilidade e acessibilidade (ZU et al., 2011). As patentes relativas a ácidos aureólicos, por sua vez, foram depositadas sob jurisdição russa.

Quanto a cromomicinas, com base no levantamento de patentes realizado no *Google Patents*, a análise dos títulos e resumos dos cem primeiros resultados mostra que a maioria das patentes encontradas com o tipo de cromomicina especificado em tratamentos do câncer foram relativas a cromomicina A₃, como demonstrado no gráfico 13 localizado na página 59. A cromomicina A₃ se liga aos pares de guanina-citosina de sulco menor de uma molécula de DNA, inibindo a síntese de RNA. Por essa propriedade, é utilizada como corante marcador fluorescente de cromossomos e também é qualificada como um antibiótico, também dotado de atividade antineoplásica (NCBI, 2019). Os testes e patenteamentos com esse grupo de cromomicinas iniciaram no ano de 1963, onde

efeitos agudos foram observados de sua administração via intraperitoneal em camundongos (JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1963).

Grande parte dos resultados encontrados no levantamento relativo a cromomicinas dizem respeito ao patenteamento de métodos para obtenção de fármacos com propriedades anticâncer através de cromomicinas. Uma das patentes levantadas, com o título “High Throughput Screening Method of Binding Inhibitor Between caspase3 and XIAP and Binding Inhibitor Screened Thereby” (número de patente US20090318376A1) trata do método de obtenção de uma cromomicina (cujo grupo não foi especificado) capaz de inibir a atividade de caspase 3 e XIAP, proteínas envolvidas no processo de apoptose, permitindo seu uso como agente terapêutico para casos de tumores e de leucemia. Trabalhos posteriores encontrados no levantamento, como o intitulado “An anti-cancer medicine composition with anti-neoplastic antibiotics” (CN100464783C) incluem o uso de cromomicinas A3 em uma composição de um fármaco com vários antibióticos dotados de propriedade antineoplásica. A descrição da patente afirma que a composição não só reduz a toxicidade sistêmica dos compostos individualmente no corpo humano, assim como permite uma maior concentração destes nas regiões do corpo afetadas pelo tumor. Uma patente da empresa privada Pharmacylics SSP, intitulada “TEC family kinase inhibitor adjuvant therapy” (AU2018233032A1) sob jurisdição australiana, trabalha com o uso de cromomicinas, também não especificadas, com efeito inibidor sobre quinases da família TEC, para uso em terapia anticâncer, produção de vacinas e tratamento de infecções patogênicas de forma geral.

Gráfico 13. Principais grupos de cromomicinas resgatados dos cem primeiros resultados da pesquisa de combinação das palavras-chave anticancer* e chromomycin*, no período entre 11 e 18 de outubro, na plataforma *Google Patents*.



(Fonte: elaborado pelo autor, 2019)

O cenário é promissor para os estudos com cromomicinas e sua aplicabilidade no tratamento do câncer. Trabalhos como o de PINTO et al., que comprovam o potencial antitumoral de cromomicinas A5, A6, A7 e A8 se mostram promissores não só no cenário nacional, como também no cenário internacional, tendo em vista que esse grupo de substâncias ainda é pouco explorado dentro do cenário do mercado farmacológico mundialmente. É de suma importância, por tanto, que seja garantida a propriedade intelectual de trabalhos relacionados a esse grupo de substâncias, sendo o processo de patenteamento uma solução para essa demanda. Trabalhos como o desenvolvido pelos laboratórios da Universidade Federal do Ceará coincide com o cenário de países emergentes ganhando espaço nos setores de tecnologia, ciência e inovação no setor farmacêutico, cenário esse reconhecido como reflexo de desenvolvimento econômico sustentável (HUGHES, 2010).

6. CONCLUSÃO

Concluído o levantamento de patentes, é demonstrado que existe um grande interesse do mercado farmacêutico a nível global em desenvolver novas tecnologias de tratamento ao câncer. Muitas substâncias, métodos e tratamentos são explorados, porém, dentro desse cenário, mitramicinas, ácidos aureólicos e em especial, as cromomicinas, ainda são um ramo pouco explorado por universidades, empresas e pesquisadores. Devido ao potencial já relatado dessas substâncias por estudos prévios que foram mostrados ao longo do vigente trabalho, é notável que essas substâncias, em especial as cromomicinas, possuem forte atividade antitumoral, e por tanto, são um grupo com grande potencial a ser explorado por meio de estudos. No cenário nacional, se mostra de extrema importância uma atuação mais forte da produção científica no patenteamento de novos fármacos no mercado de patentes nacional, tendo em vista as problemáticas enfrentadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pela própria produção científica brasileira, muitas vezes limitada a publicação de artigos científicos sem uma aplicabilidade e retorno dos mesmos para a sociedade. Por fim, se conclui que trabalhos realizados por laboratórios da Universidade Federal do Ceará (UFC), em especial pelo Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia Marinha são de extrema validade tanto no cenário nacional como internacional, tendo em vista a atuação do mesmo em estudos relacionados a cromomicinas e a pouca exploração destas a nível global. Tendo isso em vista, a prospecção tecnológica reforça a necessidade de patenteamento não só por esse laboratório, mas por quaisquer instituições, pesquisadores ou empresas que exerçam pesquisas nessa área e almejem aplicá-las no mercado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J.M., AND CORY, S. **The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy.** *Oncogene* 26, 1324–1337. 2007

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO). **ASCO Answers: Understanding Immunotherapy.** 2017. Disponível em: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_immunotherapy.pdf

AMPARO, K.K.S; RIBEIRO, M.C.O; GUARIEIRO, L.L.N. **Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica.** *Perspectivas em Ciência da Informação*, v.17, n.4, p.195-209, out./dez. 2012

ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPY, vol. 8, p. 241, 1958

ARTANDI, S.E., AND DEPINHO, R.A. **Mice without telomerase: what can they teach us about human cancer?** *Nat. Med.* 6, 852–855. 2000

BAERISWYL, V., AND CHRISTOFORI, G. **The angiogenic switch in carcinogenesis.** *Semin. Cancer Biol.* 19, 329–337. 2009

BÉRDY, J. **Bioactive Microbial Metabolites.** *The Journal of antibiotics.* 58. 1-26. 10.1038/ja.2005.1. 2005.

BERGERS, G., AND BENJAMIN, L.E. **Tumorigenesis and the angiogenic switch.** *Nat. Rev. Cancer* 3, 401–410. 2003

BHOWMICK, N.A., NEILSON, E.G., AND MOSES, H.L. **Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression.** *Nature* 432, 332–337. 2004.

BLASCO, M.A. **Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond.** *Nat. Rev. Genet.* 6, 611–622. 2005

BOCCHETTA, M.; CARBONE, M. **Oncogene.** Vol.23, p. 6484–6491. 2004

BOER, D. R.; Canals, A.; Coll, M.; *Dalton Trans.*, 399. 2009

BOFFETTA, P. **Oncogene.** Vol. 23, p. 6392–6403. 2004

BRASIL. **Presidência da República, Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Lei 9.279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União, 15 maio 1996.

BURKHART, D.L., AND SAGE, J. **Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene.** *Nat. Rev. Cancer* 8, 671–682. 2008

CANALLI, W. M, SILVA, R. P.. **Uma breve história das patentes: analogias entre ciência/tecnologia e trabalho intelectual/trabalho operacional.** Disponível em Consulta em 17 maio 2016

CARBONE, M.; PASS, H. I. **Semin. Cancer Biol.** vol. 14, p. 399–405. 2004

CHENG, N., CHYTIL, A., SHYR, Y., JOLY, A., AND MOSES, H.L. **Transforming growth factor-beta signaling-deficient fibroblasts enhance hepatocyte growth factor signaling in mammary carcinoma cells to promote scattering and invasion.** *Mol. Cancer Res.* 6, 1521–1533. 2008

COURA, J, R; WILLCOX, L. C. **Impact factor, scientific production and quality of Brazilian medical journals.** *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro , v. 98, n. 3, p. 293-298, Apr. 2003 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762003000300001&lng=en&nrm=iso>. access on 11 Nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762003000300001>.

DEBATIN, K. M.; PONCET, D.; KROEMER, G. **Oncogene.** n. 21, p. 8786–8803. 2002

DESHPANDE, A., SICINSKI, P., AND HINDS, P.W. **Cyclins and cdks in development and cancer: a perspective.** *Oncogene* 24, 2909–2915. 2005

DENARDO, D.G., ANDREU, P., AND COUSSENS, L.M. **Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity.** *Cancer Metastasis Rev.* 29, 309–316. 2010

DeVITA, V. T. Jr.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer: Principles & Practice of Oncology.** 7th Ed., Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2005

DING J, XUE Y, LIANG H, SHAO R, CHEN Y. **From imitation to innovation: A study of China's drug R&D and relevant national policies.** J Technol Manag Innov 6: 1–13. 2011

EVAN, G., AND LITTLEWOOD, T. **A matter of life and cell death.** Science 281, 1317–1322. 1998

FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS DO ESTADO DO CEARÁ. Rotas estratégicas setoriais: Núcleo de economia e estratégia do sistema FIEC. 2016. Disponível em: <http://www1.sfiac.org.br/nucleodeeconomia/programas/92187/rotas-estrategicas-setoriais>. Acesso em: 6 de nov. 2019.

FRANCO, E. L. **Epidemiology in the Study of Cancer.** In *Encyclopedia of Cancer*; Academic press: New York. Vol. 1. p. 621-641. 1997.

FRIEDMAN, Y. **Location of pharmaceutical innovation: 2000–2009.** Nat Rev Drug Discov 9: 835–836. 2010.

GAMA, E.V.G.; GARRIDO, M.S. ; SILVA, F. et al. **Produção de biomassa de erva-cidreira [*Lippia alba* (Mill.) N.E.Br.] sob adubação com composto de capim elefante inoculado e sem inoculação de actinomicetos.** Rev. Bras. Pl. Med., v.14, p.163-168, 2012.

GERWICK, W. H., MOORE, B. S. **Lessons from the Past and Charting the Future of Marine Natural Products Drug Discovery and Chemical Biology.** Chemistry & Biology 19, January 27, 2012.

GREEN ET AL., P. GREEN, A. LUTY, S. NAIR, J. RADFORD, D. Raftos **A second form of collagenous lectin from the tunicate, *Styela plicata*** Comp. Biochem. Physiol. B, 144 (2006), pp. 343-350, 2006.

GRIVENNIKOV, S.I., GRETEN, F.R., AND KARIN, M. **Immunity, inflammation, and cancer.** Cell 140, 883–899. 2010

GODET, M. **Manual de prospectiva estratégica: da antecipação a acção.** Lisboa. Publicações Dom Quichote, 1993.

GONCALVES, A.; BORG, J.-P.; POUYSSEGUR, J. **Drug Disc. Today.** Vol. 1, p. 305–311. 2004

GRØNNING, TERJE. **History of Cancer**. 10.4135/9781483345758.n261. 2015.

GUIMARÃES, L. A.; Jimenez, P. C.; Sousa, T. S.; Freitas, H. P. S.; Rocha, D. D.; Wilke, D. V.; Martín, J.; Reyes, F.; Pessoa, O. D. L.; Costa-Lotufo, L. V.; **Mar. Drugs**, 12, 5839. 2014

HANAHAN, D., & WEINBERG, R. A. **Hallmarks of cancer: The next generation**. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>. 2011.

HEIM, S.; MANDAHL, N.; MITELMAN, F. **Cancer Res**. Vol. 48, p. 5911–5916. 1988

HEZEL, A.F., AND BARDEESY, N. **LKB1; linking cell structure and tumor suppression**. *Oncogene* 27, 6908–6919. 2008

HONG, S. **The magic of patent information**. World Intellectual Property Organization, [S.l.], 24 nov. 2004. Disponível em: http://www.wipo.int/sites/www/sme/en/documents/pdf/patent_information.pdf Acesso em: 08 nov. 2019.

HU, Y.; Espindola, A. P. D. M.; Stewart, N. A.; Wei, S.; Posner, B. A.; MacMillan, J. B.; **Bioorg. Med. Chem**. 19, 5183. 2011

HU, Y.; SCHERNGELL, T.; MAN, S. N.; WANG, Y.; **Is the United States Still dominant in the Global Pharmaceutical Innovation Network?** PLoS ONE 8(11): e77247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077247>. 2013.

HU, A.G.; JEFFERSON, G.H. **A great wall of patents: what is behind China's recent patent explosion?** *Journal of Development Economics*, [S.l.], v. 90, n. 1, p. 57-68, 2009.

HUGHES, B. **Evolving R&D for emerging markets**. *Nat Rev Drug Discov* 9: 417–420. 2010

HUSSAIN, S. P.; HARRIS, C. C. **Toxicol. Lett**. N. 102, p. 219–225. 1998

HYNES, N.E., AND MACDONALD, G. **ErbB receptors and signaling path-ways in cancer**. *Curr. Opin. Cell Biol*. 21, 177–184. 2009

INPI. Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior / Instituto Nacional de Propriedade Industrial. **Patentes: História e Futuro**. Brasil, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimate 2018: Cancer Incidence in Brazil**. 2018. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-review-estimate-2018-cancer-incidence-in-brazil.pdf

JACKSON, S.P., AND BARTEK, J. **The DNA-damage response in human biology and disease**. *Nature* 461, 1071–1078. 2009

KASTAN, M.B. **DNA damage responses: mechanisms and roles in human disease: 2007 G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture**. *Mol. Cancer Res.* 6, 517–524. 2008

KARNOUB, A.E., DASH, A.B., VO, A.P., SULLIVAN, A., BROOKS, M.W., BELL, G.W., RICHARDSON, A.L., POLYAK, K., TUBO, R., AND WEINBERG, R.A. **Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis**. *Nature* 449, 557–563. 2007

KIM, R., EMI, M., AND TANABE, K. **Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape**. *Immunology* 121, 1–14. 2007

KREK, W.; NIGG, E. A. **EMBO J.** vol. 10, p. 305–316. 1991

KRYSKO, D. V, GARG, A. D., KACZMAREK, A., KRYSKO, O., AGOSTINIS, P., & VANDENABEELE, P. (2012). **Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy**. *Nature Reviews Cancer*, 12(12), 860–875. <https://doi.org/10.1038/nrc3380>

KUPFER, D.; TIGRE, P. B. **Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica**. In: ORGANIZACION INTERNACIONAL DEL TRABAJO CINTERFOR. *Papeles de La Oficina Técnica*. Montevideo: OIT/CINTERFOR, 2004. n. 14.

HATHER G.J, HAYNES W., HIGDON R, KOLKER N, STEWART E. A. **The United States of America and scientific research**. *PLoS ONE* 5: 1–9. 2010.

JESTER, A. (April 27, 2007). **"UK reaches billion-dollar milestone in fundraising"**. *Lexington Herald-Leader*. Archived from [the original](#) on August 1, 2007. Retrieved May 2, 2007.

JOURNAL OF ANTIBIOTICS, Series A., 16(22), 1963.

LANDES, D. S. **Prometeu Desacorrentado: transformação tecnológica e desenvolvimento industrial na Europa ocidental, desde 1750 até a nossa época.** Tradução de Vera Ribeiro. Rio de Janeiro: Ed. Nova Fronteira, 1994.

LEE ET AL., I.H. LEE, Y. CHO, R.I. **Lehrer Styelins, broad-spectrum antimicrobial peptides from the solitary tunicate, Styela clava Comp.** Biochem. Physiol. B, 118 (1997), pp. 515-521, 1997.

LEMMON, M.A., AND SCHLESSINGER, J. **Cell signaling by receptor tyrosine kinases.** Cell 141, 1117–1134. 2010.

LI, X. **Behind the recent surge of Chinese patenting: an institutional view.** Research Policy, [S.l.], v. 41, n.1, p. 236-249. 2012.

LIANG H, DING J, XUE Y. **China's drug innovation and policy environment.** Drug Discov Today 16: 1–3. 2011.

LIMA, A.D.R.; FARIAS, V.A; OLIVEIRA, H.D. **Prospecção Tecnológica de Patentes Relativas a Proteases na Produção de Queijos.** Cadernos de Prospecção – Salvador, v. 11, n. 5 – Ed. Esp. VIII ProspeCT&I, p. 1726-1739. 2018.

LOMBÓ, F., MENÉNDEZ, N., SALAS, J.A. ET AL. **Appl Microbiol Biotechnol (2006) 73: 1.** <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0511-6>.

LOWE, S.W., CEPERO, E., AND EVAN, G. **Intrinsic tumour suppression.** Nature 432, 307–315. 2004

MALAVOTA, L. M. **Inovar, modernizar, civilizar: considerações sobre o sistema de patentes no Brasil (1809-1882).** 2011. Tese (doutorado em História) — Instituto de Ciências Humanas e Filosofia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 388f. 2011

MANSILLA, S., GARCIA-FERRER, I., MÉNDEZ, C., SALAS, J. A., & PORTUGAL, J. **Differential inhibition of restriction enzyme cleavage by chromophore-modified analogues of the antitumour antibiotics mithramycin and chromomycin reveals structure-activity relationships.** *Biochemical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.01.005>. 2010.

MARINHO, A. G. **A invenção como parte do processo de industrialização: patentes inglesas no Brasil** (1882-1910). 108 p. Monografia (Graduação em História) – Instituto de História, Universidade Federal Fluminense. 2016

MARQUES, J. **An Usual Patent Champion**. 2016. Revista Fapesp. Disponível: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/en/2017/05/16/an-unusual-patent-champion/>> Acesso em 07 nov. 2019

MAYERHOFF, Z. D. V. L. **Uma análise sobre os estudos de prospecção Tecnológica**. Cadernos de Prospecção, v. 1, n. 1, p. 7-9, 2008.

MEMBER states of the European Patent Organization, 2018. Disponível em: <https://www.epo.org/about-us/foundation/member-states.html>. Acesso em: 9 nov. 2019.

MICKE, P.; OSTMAN, A. **Lung Cancer**. n. 45 (Suppl. 2), p. S163–S175. 2004.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **What is Cancer?**. 2015. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

NATURE. **Immunogenic cell death in cancer and infectious disease**. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.107>

NEGRINI, S., GORGOLIS, V.G., AND HALAZONETIS, T.D. **Genomic instability—an evolving hallmark of cancer**. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 11, 220–228. 2010

NOWELL, P. C. **Science**. N. 4260, p. 23–28. 1994

OLIVEIRA, T. **As políticas científicas na era do conhecimento: uma análise de conjuntura sobre o ecossistema científico global**. Perspect. ciênc. inf. vol.24 no.1 Belo Horizonte Jan./Mar. 2019 Epub May 16, 2019.

PACHECO DA ROSA, J. ; KORENBLUM, E. *et al.* ***Streptomyces lunalinharesii* strain 235 shows the potential to inhibit bacteria involved in biocorrosion processes**. *BioMed Res. Internat.*, art. no. 309769, 10p., 2013.

PAHO. 2018. **Pan-American Health Organization**. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=393:cancer&Itemid=463>. Acesso em: 15 de junho de 2018

PARTANEN, J.I., NIEMINEN, A.I., AND KLEFSTROM, J. **3D view to tumor suppression: Lkb1, polarity and the arrest of oncogenic c-Myc**. *Cell Cycle* 8, 716–724. 2009

PETTIT, G. R.; Tan, R.; Pettit, R. K.; Doubek, D. L.; Chapuis, J.-C.; Weber, C. A.; RSC Adv., 5, 9116. 2015

PERONA, R. **Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors**. *Clin. Transl. Oncol.* 8, 77–82. 2006

PINTO, F., SILVEIRA, E., VASCONCELOS, A. C., FLORÊNCIO, K., OLIVEIRA, F., SAHM, B., ... PESSOA, O.. **Dextrorotatory Chromomycins from the Marine Streptomyces sp. Associated to Palythoa caribaeorum**. *Journal of the Brazilian Chemical Society*.. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190144>. 2019

POLAKIEWICZ, Bronislaw. **Patentes: presente e futuro da tecnologia química**. *Revista de Graduação da Engenharia Química, São Paulo*, n. 2, p. 45-52, 1998.

POON, I. K. H., LUCAS, C. D., ROSSI, A. G., AND RAVICHANDRAN, K. S. **Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential**. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 166–180. doi: 10.1038/nri3607, 2014.

PRONER, C. **Saúde pública e comércio internacional: a legalidade de quebra de patentes**. 2012. *Direitos fundamentais & democracia*. Disponível em: <http://revistaeletronicardfd.unibrasil.com.br/index.php/rdfd/article/view/183>. Acesso em: 07 nov. 2019

QIAN, B.Z., AND POLLARD, J.W. **Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis**. *Cell* 141, 39–51. 2010

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Database. **Chromomycin a3**, CID=656673, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chromomycin-a3> (accessed on Nov. 11, 2019)

RADJASA, O. K., VASKE, Y. V., NAVARRO, G., VERVOORT, H. C., TENNEY, K., LININGTON, R. G., CREWS, P. **Highlights of marine invertebrate-derived biosynthetic products: Their biomedical potential and possible production by microbial associants.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19 6658 – 6674, 2011.

RAFTOS AND NAIR, D. RAFTOS, S. Nair **Tunicate cytokine-like molecules and their involvement in host defense responses** *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, 34 (2004), pp. 165-182, 2004.

RIBEIRO, L. C. M. **Ofício criador: invento e patente de máquina de beneficiar café no Brasil (1870-1910).** 278 p. Dissertação (Mestrado em História) - Programa de Pós-Graduação em História Econômica, Universidade de São Paulo. 1995.

SALK, J.J., FOX, E.J., AND LOEB, L.A. **Mutational heterogeneity in human cancers: origin and consequences.** *Ann. Rev. Pathol.* 5, 51–75. 2010

SCIENCEMAG. **Mummy Has Oldest Case of Prostate Cancer in Ancient Egypt.** 2011. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2011/10/mummy-has-oldest-case-prostate-cancer-ancient-egypt>

SENATE OF VENICE. **The Venetian Patent Statute.** 1474. Disponível em: www.archiviodistatovenezia.it/divenire/imagefullscreen.htm?fs=1&imgIndex=1&dUa=22413&first=0&last=398

SHARMA, R. S. **"Role of Universities in Development of Civil Society and Social Transformation"**, Proceedings of International Academic Conferences 2604181, International Institute of Social and Economic Sciences. 2015

SHAY, J.W., AND WRIGHT, W.E. **Hayflick, his limit, and cellular ageing.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1, 72–76. 2000

SHAW, R.J. **Tumor suppression by LKB1: SIK-ness prevents metastasis.** *Sci. Signal.* 2, pe55. 2009

SHERR, C.J., AND MCCORMICK, F. **The RB and p53 pathways in cancer.** *Cancer Cell* 2, 103–112. 2002.

SIGAL, A., AND ROTTER, V. **Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome.** *Cancer Res.* 60, 6788–6793. 2000

SICHELMAN, T.; O'CONNOR, S. **Patents as Promoters of Competition: The Guild Origins of Patent Law in the Venetian Republic.** San Diego L. Rev. 1267. 2012

SUN, L.; Zeng, J.; Cui, P.; Wang, W.; Yu, D.; Zhan, J.; J. Biol. Eng. 12, DOI 10.1186/s13036-018-0103-x. 2018

TAKEARA ET AL., R. TAKEARA, P.C. JIMENEZ, D.V. WILKE, M.O. DE MORAES, C. PESSOA, N.P. LOPES, J.L. CALLEGARI LOPES, T.M.C. LOTUFO, L.V. COSTA-LOTUFO **Antileukemic effects of *Didemnum psammatoedes* (Tunicata: Ascidiacea) constituents** Comp. Biochem. Physiol. A, 151 (2008), pp. 363-369, 2008.

TARGETED ONCOLOGY. **A Brief History of Immunotherapy.** Publications. Special Reports. 2014. Disponível em: <https://www.targetedonc.com/publications/special-reports/2014/immunotherapy-issue3/A-Brief-History-of-Immunotherapy>

TEIXEIRA, J. et al. **Patentes, calcanhar de Aquiles.** Em Discussão: Os principais debates do Senado Federal, Brasília, DF, n. 12, p. 61. 2012.

TEIXEIRA, L. A. **De uma doença desconhecida a um problema de saúde pública: INCA e o controle de câncer no país.** p. 172 Rio de Janeiro. 2007. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_desconhecida_saude_publica.pdf

TENG, M.W.L., SWANN, J.B., KOEBEL, C.M., SCHREIBER, R.D., AND SMYTH, M.J. **Immune-mediated dormancy: an equilibrium with cancer.** J. Leukoc. Biol. 84, 988–993. 2008

VAZ, V.H.S.; ARAGÃO, A.M.A; BIANCHINI, I.M.E.; JÚNIOR, A.M.O.; RUSSO, S.L; PAIXÃO, A.E.A. **Prospecção tecnológica de patentes sobre câncer de mama nas bases da world intellectual property organization (wipo), espacenet e instituto nacional de propriedade industrial (inpi).** Aracaju/SE – 20 a 22/09. Vol. 8/n.1/ p.401-408. 2017

VIJAYAKUMAR, R.; PANNEERSELVAM, K.; MUTHUKUMAR, C. et al. **Optimization of Antimicrobial Production by a Marine Actinomycete *Streptomyces afghaniensis* VPTS3-1 Isolated from Palk Strait, East Coast of India.** Indian J. Microbiol., v.52, p.230-239, 2012.

WARBURG, O.H. (1930). **The Metabolism of Tumours: Investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem** (London, UK: Arnold Constable). 1930

WILD, C. P. **Hbk Exp. Pharmacol.** p. 156. 2003

WITSCH, E., SELA, M., AND YARDEN, Y. **Roles for growth factors in cancerprogression.** *Physiology* (Bethesda) 25, 85–101. 2010

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer Key Facts.** 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **PCT FAQs.** 2017. Disponível em: <http://www.wipo.int/pct/en/faqs.html>. Acesso em: 9 nov. 2019.

YATIM, N., JUSFORGUES-SAKLANI, H., OROZCO, S., SCHULZ, O., BARREIRA DA SILVA, R., REIS E SOUSA, C., ET AL. **RIPK1 and NF- κ B signaling in dying cells determines cross-priming of CD8&T cells.** *Science* 350, 328–334. doi: 10.1126/science.aad0395. 2015

ZU L, DONG B, ZHAO X, ZHANG J. **R&D Networks.** *Rev Int Econ* 19: 325–340. 2011