

CORRELAÇÃO ENTRE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS E PATENTES COM CÉLULAS-TRONCO PLURIPOTENTE INDUZIDAS (iPS): BASES PARA UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

CORRELATION BETWEEN SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PATENTS WITH INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (iPS): BASIS FOR A TECHNOLOGICAL FORECASTING

Cristiano Jackson da C. Coelho¹; Yulla Klinger P. de Carvalho²; Marcello de A. Silva³; Lana Grasiela A. Marques⁴; Maria Rita de M. C. Santos⁵; Maria Acelina M. de Carvalho⁶

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
crisjcc@ifma.edu.br

²Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
yulla18@hotmail.com

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
ft.alencar@hotmail.com

⁴Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza/CE – Brasil
lgrasiela@hotmail.com

⁵Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
mrita@ufpi.edu.br

⁶Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
mcelina@ufpi.edu.br

Resumo

A reprogramação de células somáticas para uma célula pluripotente indiferenciada, com características de uma célula-tronco embrionária (CTE), é um dos avanços promissores no campo da biologia celular na última década. O objetivo desse trabalho foi reunir informações como base de uma prospecção tecnológica prévia sobre o tema células-tronco pluripotente induzidas (iPS) e verificar se existe correlação entre o número de publicações científicas e número de patentes na referida área. Foram pesquisadas patentes depositadas no EPO, USPTO e INPI e publicações científicas na base de dados Web of Science com a finalidade de realizar a correlação entre a quantidade de publicações científicas e o número de patentes depositados por ano e por países. A Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WO) seguida dos Estados Unidos e China detém os maiores números de patentes depositadas envolvendo iPS. Os EUA lidera o número de publicações científicas sobre iPS com 1.679 publicações na base de dados Web of Science, e a China aparece como terceiro colocado com um número 477 artigos publicados. Este resultado mostra uma forte correlação no sentido de que, tanto os EUA como a China além de apresentarem uma forte preocupação com o sigilo de suas pesquisas, preocupam-se também com a divulgação das mesmas para a comunidade científica.

Palavras-chave: células-tronco; células-tronco pluripotente induzidas; prospecção tecnológica.

Abstract

Reprogramming of somatic cells into a pluripotent cell undifferentiated features an embryonic stem cell (ESC), is one of the promising breakthroughs in the field of cell biology in the last decade. The aim of this study was to gather information as a basis for technology foresight on the subject prior induced pluripotent stem cells (iPS) and see if there is a correlation between the number of scientific publications and the number of patents in that area. We researched patents filed in the databases EPO, USPTO and INPI the scientific publications was investigated in database Web of Science in order to carry out the correlation between the amount of scientific publications and the number of patent applications filed by year and countries. The World Property Organization intellectual (WO) followed by the United States and China have the largest numbers of patents involving iPS. The US leads the number of scientific publications on iPS with 1,679 publications in the Web of Science database, and China appears as third place with a number 477 published articles. This result shows a strong correlation in the sense that both the US and China in addition to having a strong concern about the confidentiality of their research also worry about posting them to the scientific community.

Key-words: *stem cells; induced pluripotent stem cells; technology foresight.*

1. Introdução

A célula-tronco, o foco do estudo de várias pesquisas recentes, é tratada por vários pesquisadores como importante arma para intervenção em diversas doenças, principalmente aquelas tidas como incuráveis até o presente momento (KOLYA, CASTANHO, 2007). Estas células são indiferenciadas e caracterizadas pela capacidade de auto renovação, diferenciação em diversos tipos celulares e reconstituição funcional de determinados tecidos. Didaticamente, são classificadas como células-tronco embrionárias e células-tronco adultas (SOUZA et al., 2010).

Células-tronco embrionárias (CTE), derivadas da massa celular interna do blastocisto, possuem a capacidade de auto renovação conservando sua característica de pluripotência, ou seja, a capacidade de originar todos os tecidos do corpo de um indivíduo adulto, por período indeterminado (ZAGO, COVAS, 2006; ROBINTON, DALEY, 2012). No entanto, existem dificuldades éticas relacionadas com a utilização de embriões humanos para a obtenção destas células, bem como o problema da rejeição de tecidos pós-transplante em pacientes. As restrições impostas em vários países ao redor do mundo para pesquisas com CTE, estimulou a busca de novas alternativas para obtenção das mesmas (CHAPARRO, BELTRÁN, 2009).

Uma forma de contornar os impecílios que atrasam e impedem o uso das células-tronco embrionárias humanas, é a geração de células pluripotentes, a partir de células adultas do mesmo indivíduo (TAKAHASHI, YAMANAKA, 2006), ou seja, a reprogramação de células somáticas diferenciadas com o intuito de restaurar a pluripotência típica das células-tronco embrionárias. Por exemplo, pode-se usar a célula da pele de um indivíduo adulto e transformá-la numa célula não especializada, indiferenciada e com a capacidade de se dividir prolongadamente. Essa célula

indiferenciada teria o potencial de se especializar novamente na mesma célula da pele ou em outro tipo celular qualquer, como um neurônio. Sendo assim, consegue-se obter CTE usando o mesmo material genético do paciente e conseqüentemente evitando uma eventual rejeição em caso de transplante (MUOTRI, 2010). Esse novo tipo de célula-tronco pluripotente, gerada a partir de células somáticas humanas, recebe o nome de células-tronco pluripotentes induzidas (iPS).

Este princípio funcional foi demonstrado pela primeira vez em 2006, onde um grupo de pesquisadores, utilizando fibroblastos de ratos, evidenciou que a indução da expressão de um conjunto de genes com característica de pluripotência (Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4), através da transdução retroviral, provocava a reprogramação da célula em contexto, levando à expressão de um fenótipo semelhante às de células-tronco embrionárias. Esse estudo mostrou que estas células possuíam semelhanças com as células-tronco embrionárias na morfologia, proliferação, na expressão de determinados marcadores genéticos e na formação de teratomas. No entanto, esta primeira linhagem de células iPSs apresentaram um padrão de expressão genética global diferente das células-tronco embrionárias e não conseguiram produzir quimeras adultas (TAKAHASHI, YAMANAKA, 2006). Pouco tempo depois, essa transmissão por linha germinativa foi realizada através de células iPSs de ratos (WERNING et al., 2007).

O efeito terapêutico das células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) foi elucidado em estudo realizado em 2007, onde, pesquisadores induziram anemia falciforme em modelo murino, e realizaram transplante com progenitores hematopoiéticos obtidos *in vitro* a partir de células iPS geradas a partir da pele do próprio animal (HANNA et al., 2007). Mais recentemente, estudos realizados mostram metodologia semelhante para produção de células-tronco pluripotente induzidas (iPS) humanas (PARK et al., 2008; SUN et al., 2009; NOGGLE et al., 2011).

A reprogramação de células somáticas diferenciadas para uma célula pluripotente indiferenciada, com características de uma célula-tronco embrionária, é um dos avanços promissores no campo da biologia celular na última década, e representa uma abordagem promissora para a terapia celular e medicina regenerativa (CHAPARRO, BELTRÁN, 2009). Portanto, o objetivo deste trabalho foi reunir informações sobre a evolução e o andamento nas pesquisas com iPS, realizando para isso, uma prospecção tecnológica correlacionando o número de publicações científicas e o número de patentes depositadas sobre o referido tema.

2. Metodologia

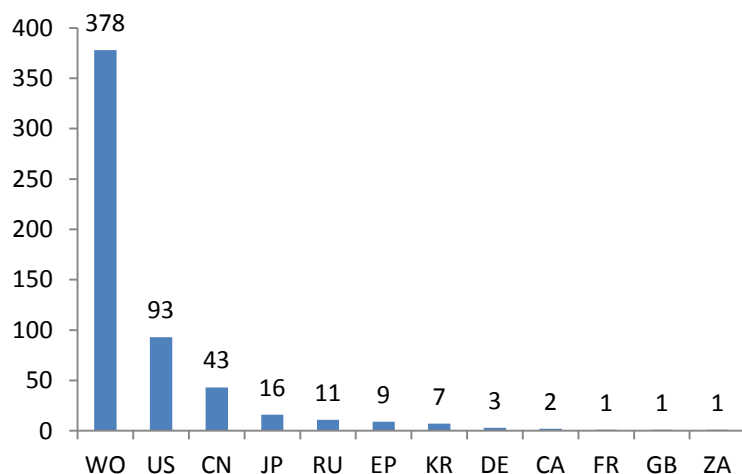
Para a realização dessa prospecção foram investigadas patentes depositadas no *European Patent Office* (EPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), utilizando a palavra-chave "Induced Pluripotent Stem Cell" contidas no Título e/ou Resumo e "Células-tronco

pluripotentes induzidas” para a busca no *Instituto Nacional de Propriedade Intelectual* (INPI). Foram pesquisadas publicações científicas nas bases de dados *Web of Science* utilizando-se as mesmas palavras-chave com a finalidade de realizar a correlação entre a quantidade de publicações científicas e o número de patentes depositados por ano e países. A pesquisa bibliográfica foi realizada em Junho e Julho de 2014.

3.Resultados e Discussão

Na Figura 1 estão identificados os países com pedido de depósito de patentes relacionadas às iPS. A Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WO) seguida dos Estados Unidos e China detém os maiores números de patentes depositadas envolvendo iPS. O Brasil não possui patentes depositadas com células-tronco pluripotentes induzidas (iPS). É comum entre alguns pesquisadores buscarem alternativas para maior proteção de suas pesquisas, realizando pedido de depósito de patente em escritórios de propriedade intelectual que possuam maior abrangência. No entanto, com base na ausência de patentes depositadas de pesquisadores brasileiros referente a iPS, esta parece não configurar a realidade, visto que o número de publicações científicas nesta área também apresenta-se baixo quando relacionado à outros países que apresentam publicações científicas e pedido de depósito de patente em números proporcionais.

Figura 1. Países que depositaram patentes com iPS.

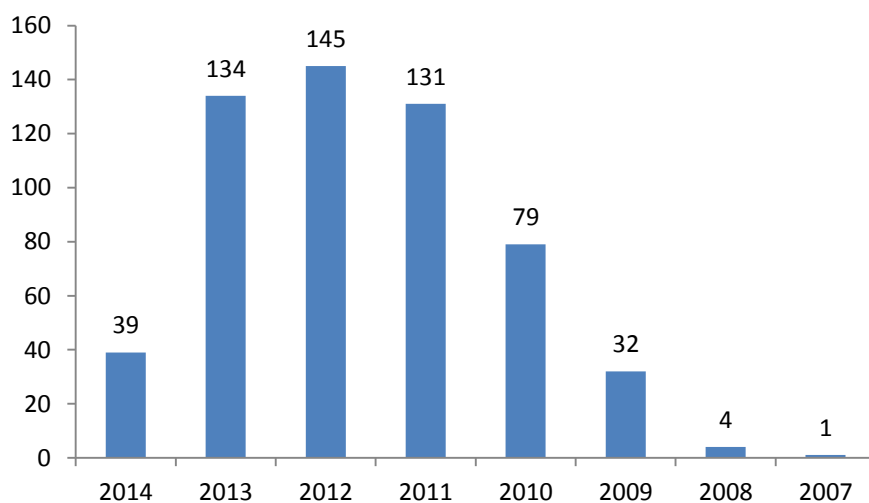


Legenda: WO: Organização Mundial de Propriedade Intelectual; US: Estados Unidos; CN: China; JP: Japão; RU: Rússia; EP: Escritório Europeu de Patentes; KR: Coreia; DE: Alemanha; CA: Canadá; FR: França.

Fonte: Autoria própria (2014)

As patentes envolvendo iPS foram identificadas a partir do ano de 2007 (Figura 2). Este resultado se deve ao fato da descoberta deste tipo celular ter sido realizada pelo grupo de pesquisadores do japoneses Yamanaka e Takahashi no ano de 2006. Nota-se que a partir do ano de 2009 houve um crescimento no número de depósitos apresentando o seu ápice no ano de 2012. Esse aumento pode ter sido impulsionado pelo desenvolvimento de novas tecnologias e qualificação de recursos humanos. Na mesma figura é observado um decréscimo no número de depósitos, este fato pode ser relacionado à data de corte da coleta de dados retratar apenas o primeiro semestre de 2014.

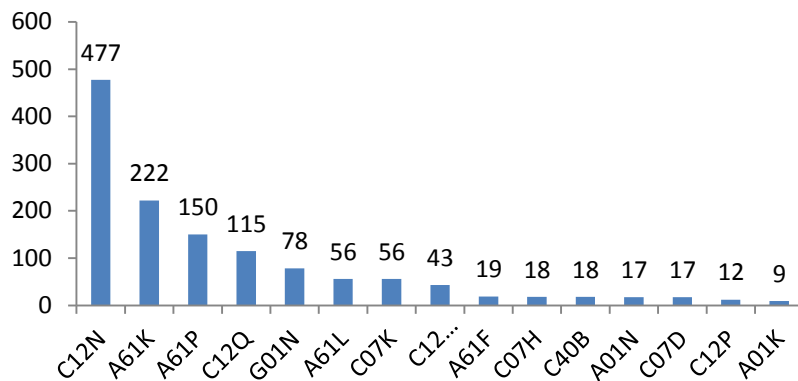
Figura 2. Número de patentes sobre iPS, a partir do primeiro depósito identificado.



Fonte: Autoria própria (2014)

O número de patentes e suas respectivas classificações estão dispostas na figura 3. É possível observar que as tecnologias patenteadas estão distribuídas na classificação internacional de patentes (CIP) nas seções A (necessidades humanas), C (Química, metalurgia), e G (Física). Foram encontradas 477 patentes na subclasse C12N, a qual representa aplicações das iPS na área de microorganismos ou enzimas, seguida da subclasse A61K a qual representa aplicações nas áreas médicas, odontológicas ou higiênicas, com 222 tecnologias patenteadas. A classificação A61P, relacionada à atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais, aparece em terceiro lugar com 150 pedido de depósito de patentes. Em quarto lugar, com 115 depósitos de patentes, a subclasse C12Q relaciona as tecnologias que abrangem medições e testes envolvendo enzimas e microorganismos.

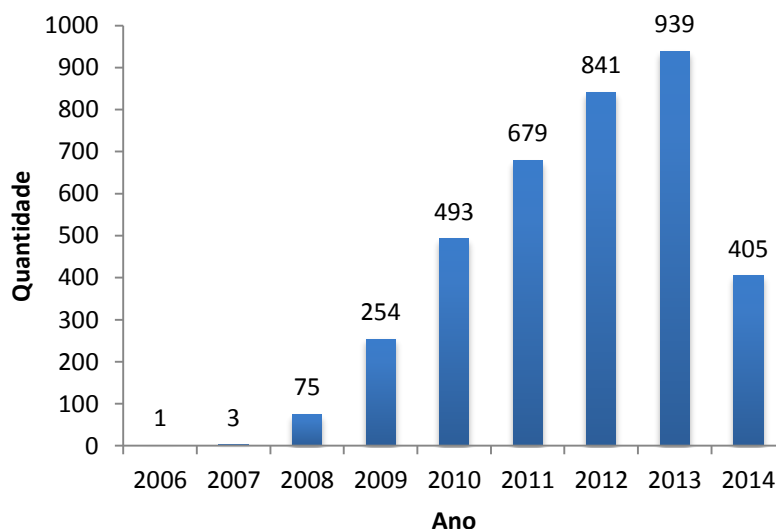
Figura 3. Distribuição por CIP (Classificação Internacional de Patentes) dos depósitos de patentes nas bases EPO, USPTO e INPI envolvendo iPS.



Fonte: Autoria própria (2014)

A base de dados Web of Science, hospeda além de informações sobre pedidos de depósito de patente, um número relevante de publicações científicas relacionadas à iPS (Figura 4). As publicações aparecem a partir de 2006, com o primeiro trabalho comprovando a atividade terapêutica *in vivo* destas células, e apresenta aumento considerável até o ano de 2013 com 939 publicações na área. No ano de 2014 nota-se uma queda no número de publicações em virtude deste levantamento ocorrer nos meses de junho e julho do ano corrente.

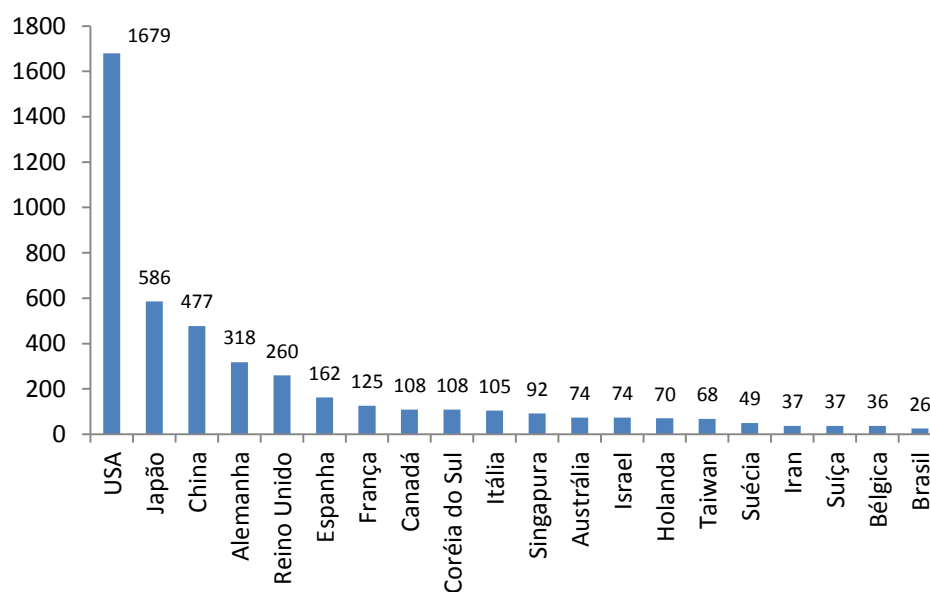
Figura 4. Evolução temporal das publicações científicas com iPS na base de dados Web of Science.



Fonte: Autoria própria (2014)

Os Estados Unidos lideram o número de publicações científicas sobre células-tronco pluripotentes induzidas (iPS) com 1679 publicações na base de dados Web of Science, como é possível observar na Figura 5. O Japão assume o segundo lugar com 586 publicações e a China em terceiro lugar com 477 seguida da Alemanha com 318 publicações. O Brasil ocupa a última posição no ranking de publicações das nações pesquisadas, com apenas 26 artigos científicos, mostrando-se atrasado nesta linha de pesquisa. Ao correlacionar estes resultados com os indicados na Figura 1, observa-se que os Estados Unidos e Japão apresentaram uma característica em comum, de promover maior divulgação através de suas publicações científicas do que na geração de patentes depositadas. A China destaca-se como um país que apresenta preocupação em proteger suas tecnologias desenvolvidas, visto que mesmo possuindo um número menor de publicações quando comparadas aos Estados Unidos e Japão, apresenta um número de patentes superior a do Japão.

Figura 5. Número de publicações científicas por país com iPS na *Web of Science*.



Fonte: Autoria própria (2014)

A área com maior destaque dentre as 09 (nove) grandes áreas do potencial de aplicação das iPS, é a Biologia celular com 1273 publicações científicas, como mostra a tabela 1. As áreas de Bioquímica/ Biologia Molecular e Biotecnologia/ Microbiologia Aplicada aparecem em segundo plano com 538 e 520 estudos aplicados, respectivamente. Neste contexto, a Biologia Reprodutiva mostra-se como a área menos utilizada para a aplicação das iPS em estudos científicos.

Tabela 1. As principais áreas que mais publicaram com o termo “Induced Pluripotent Stem Cells” na base de dados Web of Science.

Área de pesquisa	Nº de publicações
Biologia Celular	1273
Bioquímica e Biologia Molecular	538
Biotecnologia e Microbiologia Aplicada	520
Hematologia	447
Genética e Hereditariedade	317
Oncologia	231
Neurociências e Neurologia	207
Farmacologia	159
Biologia Reprodutiva	91

4. Conclusão

A prospecção realizada mostra que as pesquisas com células-tronco pluripotente induzidas são recentes, visto que a primeira patente foi depositada no ano de 2006 pela Universidade de Kioto no Japão. No entanto, observa-se que as pesquisas com este tipo celular tem sido crescente, sendo evidente a evolução no número de patentes relacionadas, com o maior número de depósitos no ano de 2012, assim como no ano de 2013 observou-se o maior número de publicações científicas.

No contexto atual, a ausência de depósitos de patentes brasileiras nesta área poderia ser relacionada ao fato da preferência de alguns pesquisadores em realizar este pedido de depósito de patente em bases de propriedade intelectual com maior abrangência, no entanto, observou-se também um baixo número de publicações científicas relacionadas ao tema, quando comparada com os EUA e outros países, mostrando a necessidade de mais estudos por parte dos pesquisadores brasileiros nesta área, ao passo que torna-se um campo promissor para pesquisa, desenvolvimento de novas tecnologias e consequente utilização na medicina regenerativa.

Referências

CHAPARRO, O.; BELTRÁN, O. Reprogramación nuclear y células pluripotentes inducidas. **Revista Med**, n.2, v.17, p. 252-263, 2009.

EUROPEAN PATENT OFFICE. **Espacenet Patent Search**. Disponível em: <http://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?DB=EPODOC&submitted=false&locale=en_EP&AB=&ST=advanced&compact=false>. Acesso em: 26 abr. 2013.

HANNA, J.; WERNING, M.; MARKOULAKI, S.; SUN, C-W.; MEISSNER, A.; CASSADY, J.P.; BEARD, C.; BRAMBRINK, T.; WU, L-C.; TOWNES, T.M.; JAENISCH, R. Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. **Science**, v.318, n.5858, p. 1920-1923, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. **Base de Dados INPI**. Disponível em: <<http://formulario.inpi.gov.br/MarcaPatente/jsp/servimg/servimg.jsp?BasePesquisa=Patentes>>. Acesso em: 26 abr. 2013.

KOLYA, C. L.; CASTANHO, F. L. Células-tronco e a odontologia. **ConScientiae Saúde**, v. 6, n. 1, p. 165-171, 2007.

MUOTRI, A. R. Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas. **Estudos Avançados**, n.70, v.24, p.71-79, 2010.

NOGGLE, S.; FUNG, H. L.; GORE, A.; MARTINEZ, H.; SATRIANI, K. C.; PROSSER, R.; OUM, K.; PAULL, D.; DRUCKENMILLER, S.; FREEBY, M.; GREENBERG, E.; ZHANG, K.; GOLAND, R.; SAUER, M. V.; LEIBEL, R. L.; EGLI, D. Human oocytes reprogram somatic cells to a pluripotent state. **Nature**, v.478, p.70–75, 2011.

PARK, I. H.; ZHAO, R.; WEST, J. A.; YABUUCHI, A.; HUO, H.; INCE, T. A.; LEROU, P. H.; LENSCH, M. W.; DALEY, G. Q. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. **Nature**, v.451, p.141–146, 2008

ROBINTON, D. A.; DALEY, G. Q. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. **Nature**, v.481, p.295-305, 2012.

SCOPUS.**Document Search Data Base**. Disponível em: <<http://www.scopus.com/home.url>>. Acesso em: 26 abr. 2013.

SOUZA, F. C.; NAPOLI, P.; HAN, W. S.; LIMA, C. V.; CARVALHO, C. C. A. Células-Tronco Mesenquimais: Células Ideais Para Regeneração Cardíaca? **Rev Bras Cardiol Invasiva**, v.18, p. 344-53, 2010.

SUN, N.; PANETTAB, N. J.; GUPTAB, D. M.; WILSONA, K. D.; LEEA, A.; JIAA, F.; HUA, S.; CHERRY, A. M.; ROBBINS, R. C.; LONGAKER, M. T.; WUA, J. C. Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. **Proc. Natl Acad. Sci.**, n.37, v.106, p.15720–15725, 2009.

TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. **Cell**, v.126, p.663–676, 2006.

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE. **Patent Full-Text and Image Database**. Disponível em: <<http://patft.uspto.gov/netahtml/PTO/search-adv.htm>>. Acesso em: 26 abr. 2013.

WEB OF KNOWLEDGE. **Web of Science Search**. Disponível em: <http://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?highlighted_tab=WOS&product=WOS&last_prod=WOS&SID=4DLNIj9C44O55@HePhC&search_mode=GeneralSearch>. Acesso em: 26 abr. 2013.

WERNING, M.; MEISSNER, A.; FOREMAN, R.; BRAMBRINK, T.; KU, M.; HOCHEDLINGER, K.; BERNSTEIN, B.E.; JAENISCH, R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. **Nature**, v. 448, p. 318–324, 2007.

ZAGO, M.A.; COVAS, D.T. Células-tronco, a nova fronteira da medicina. São Paulo. Ed. Atheneu. 2006.

Recebido: 25/08/2014

Aprovado: 05/12/2014