

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV): UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

MOLECULAR DIAGNOSTIC OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV): AN PROSPECT TECHNOLOGY

Rayanne Oliveira de Sá¹; Ieda Maria Leão Coelho de Sá²; Antonio Luiz Gomes Júnior³

¹CentroUniversitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí-UNINOVAFAPI - Teresina/PI- Brasil

oliveira_rayanne@hotmail.com

²CentroUniversitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí-UNINOVAFAPI - Teresina/PI – Brasil

iedamaria99@hotmail.com

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil

gomesjunioral@gmail.com

Resumo

O Papiloma Vírus Humano são pequenos vírus de DNA que possuem elevada associação com o câncer do colo uterino que é a segunda causa de câncer em mulheres no mundo, sendo a responsável por 15% de todas as neoplasias invasoras diagnosticadas em mulheres. Sendo assim, nosso trabalho objetivou realizar uma prospecção tecnológica sobre o diagnóstico molecular do Papiloma Vírus Humano, mapeando as patentes nacionais e internacionais sobre esse tema. Para tanto foi realizada uma prospecção tecnológica utilizando metodologia sistemática em busca de patentes a fim de evidenciar os trabalhos que foram realizados a cerca do vírus e seu diagnóstico molecular nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Organização Mundial de Propriedade Intelectual, Banco Europeu de Patentes e no Banco Americano de Marcas e Patentes. Após a pesquisa foram constatadas apenas 15 patentes nos bancos de dados pesquisados, sendo 0 no INPI, 6 na EPO, 8 na WIPO e 1 na USPTO, onde algumas foram depositadas em mais de um banco dados e após retirada das duplicadas, foi constatado total de 9 patentes distintas, classificadas de acordo com a Classificação Internacional de Patentes em C12Q1/68, C12Q1/70, C07K14/00, G01N15/14. Das 9, 4 foram depositadas no ano de 2003 e as demais nos anos de 2008, 2009, 2010, 2011 e 2012 e apenas os Estados Unidos, Holanda e Canadá apresentaram depósitos de patentes. Contudo, foi observado que ainda existe um pequeno número de patentes, sendo necessário um interesse maior no desenvolvimento de pesquisas sobre o diagnóstico molecular do Papiloma Vírus Humano.

Palavras-chave: papiloma vírus humano, patente, câncer do colo do útero.

Abstract

The Human Papilloma Virus are small DNA viruses that have high association with cervical cancer is the second leading cause of cancer in women worldwide, being responsible for 15% of all invasive cancers diagnosed in women. Thus, our study aimed to perform a technological foresight on the molecular diagnosis of the Human Papilloma Virus, mapping national and international patents on this topic. For a technological forecasting both was conducted using systematic methodology in search of patents in order to highlight the work that has been carried out about the virus and its molecular diagnosis in the databases of the National Institute of Industrial Property, the World Intellectual Property Organization, European Bank Patent and Bank of America Patent and Trademark Office. After the search were found just 15 patents in the databases searched, 0 being the INPI, 6 in the EPO, 8 in WIPO and 1 in the USPTO, where some have been filed in more than one database and after removal of the duplicate, it was found full 9 different patents, classified according to the International Patent Classification in C12Q1 / 68, C12Q1 / 70, C07K14 / 00 G01N15 / 14. Of 9, 4 were laid in 2003 and the other in 2008, 2009, 2010, 2011 and 2012 and only the United States, the Netherlands and Canada have submitted patent applications. However, it was observed that there is still a small number of patents, requiring a greater interest in the development of research on the molecular diagnosis of the Human Papilloma Virus.

Key-words: human papilloma virus, patent, cervical cancer.

1. Introdução

O Papiloma Vírus Humano (HPV) consiste em um conjunto de pequenos vírus de DNA que possuem elevada associação com o câncer do colo uterino que é a segunda causa de câncer em mulheres no mundo, sendo a responsável por 15% de todas as neoplasias invasoras diagnosticadas em mulheres (BUFFON; CIVA; MATOS, 2006). Estima-se que no Brasil cerca de 15.590 novos casos de câncer do colo uterino ocorreram até 2014 com uma taxa de mortalidade estimada em 5.160 mortes (Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2014a).

A infecção por HPV na região genital é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) de maior frequência, estima-se que cerca de um milhão de pessoas sejam infectadas pelo HPV mundialmente e que cerca de 3 a 5% dos ativos sexualmente no Brasil apresentam a doença de forma induzida (QUEIROZ; PESSOA; SOUSA, 2005). No entanto, a forma de transmissão não se dá exclusivamente por meio sexual podendo ocorrer também através de contato com fômites e por via parenteral (ASSUNÇÃO; CORREIA, 2014)

Existem identificados mais de 100 tipos de HPV antigenicamente semelhantes, entre esses 40 tipos acometem a área anogenital, dos quais, 18 são oncogênicos. São eles os do tipo 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68 e 82 (ROSA et al., 2009). Os 16 e 18 são os mais frequentes, sendo o HPV 16 presente em 50% de todos os casos e o HPV 18 presente em cerca de 13,7% dos casos (AIDÉ et al., 2009). Entre os vírus classificados como não oncogênicos encontra-se, mais frequentemente, os do tipo 6 e 11 que são os principais tipos envolvidos na maioria dos condilomas e verrugas do trato genital (QUEIROZ; CANO; ZAIA, 2007).

O diagnóstico das lesões causadas pelo HPV é realizado através de métodos morfológicos que vão desde o exame clínico, citologia oncótica, colposcopia e histopatologia ou biópsia. Já os métodos de biologia molecular são usados na identificação do material genético viral, são elas hibridizações moleculares de ácidos nucleicos, tipo *Southern Blot*, captura híbrida, hibridização *in situ* e reação em cadeia de polimerase (PCR) (RAMA et al., 2006)

O principal método de rastreio é a citologia oncótica ou teste de Papanicolau que é tido como técnica de triagem que identifica células malignizadas ou em processo de malignização (PRIMO et al., 2006). No entanto, são comprovados os índices de sensibilidade do teste de Papanicolau nos valores entre 50 a 60%, que são considerados valores fora do ideal para que o teste seja usado de forma única e comprobatória no diagnóstico do HPV. Os testes específicos e confirmatórios para o vírus trata-se de técnicas de biologia molecular que consiste na identificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) dos vírus (TÚLIO et al., 2007).

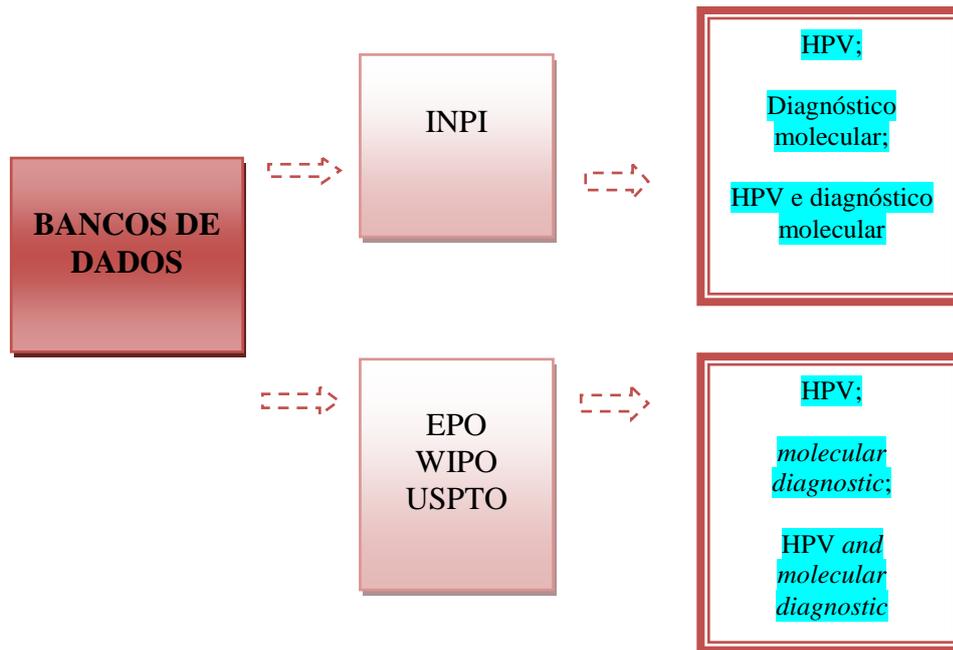
Estudos de prospecção tecnológica visam mapear o desenvolvimento futuro e delinear e testar possíveis visões e desejáveis a fim de nortear a tomadas de decisões que possam contribuir, da forma mais positiva possível, na construção do futuro. Esse tipo de estudo pode demonstrar uma atitude pré-ativa, uma vez que a busca de informações futuras ou em andamentos se caracteriza como uma forma de preparação para tais mudanças (MAYERHOFF, 2008).

Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica sobre o diagnóstico molecular do HPV mapeando as patentes sobre esse tema nas bases de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO), Banco Europeu de Patente (EPO) e no Banco Americano de Marcas e Patentes (USPTO).

2. Metodologia

Trata-se de uma prospecção tecnológica realizada utilizando metodologia sistemática em busca de patentes a fim de evidenciar os trabalhos que foram realizados a cerca do HPV e seu diagnóstico molecular. Para isso foi utilizado as palavras chaves: HPV e diagnóstico molecular ou *molecular diagnostic*, bem como a associação dos termos: HPV e diagnóstico molecular ou HPV and *molecular diagnostic*. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO), Banco Europeu de Patentes (EPO) e no Banco Americano de Marcas e Patentes (USPTO) (**Figura 1**).

Figura 1: Metodologia utilizada para pesquisa de patentes



Fonte: Autoria própria (2014).

A coleta de dados foi realizada no período de Setembro de 2014 à Outubro de 2014. Os termos na língua portuguesa foram utilizados para pesquisa junto ao INPI e os termos na língua inglesa foram utilizados para pesquisa nos bancos de dados internacionais. O termo HPV foi utilizado sem nenhuma alteração tanto na base de dado nacional quanto nas internacionais.

Junto aos *sites* de cada respectivo banco de dados foi realizada uma pesquisa da quantidade de patentes relacionadas com o tema através de pesquisa por descritores. A escolha das patentes se deu por meio dos termos encontrados no título e através dos resumos das patentes. De início foi quantificada as patentes presentes nos bancos de dados que tratam a cerca do HPV e das que tratam de diagnóstico molecular em geral. Logo após foram quantificadas as patentes que tratam somente sobre diagnóstico molecular do HPV através de associação dos termos.

Na associação dos dois termos, além de quantidade de patentes foram pesquisados também os títulos de cada patente, seus inventores, ano de depósito, país de depósito, classificação internacional de patente (CIP) e seus resumos. Após coleta dos resultados, foi observado que havia patentes depositadas em mais de um banco de dados, sendo assim foi feita a retirada das duplicatas, sendo levado em consideração a patente na qual foi feito o pedido de depósito primeiro. Os dados obtidos pela associação dos termos foram utilizados para confecção das tabelas e gráficos através do programa Excel Office.

3. Resultados e discussão

Uma vez que uma prospecção tecnológica trata-se de um meio de mapear o desenvolvimento no âmbito científico e tecnológico futuros e assim influenciar em vários setores da sociedade, a associação entre a prospecção científica e tecnológica torna-se fundamental a fim de promover a relação entre esses setores e fundamentar e nortear as escolhas que possam a vir a contribuir de forma positiva futuramente (MAYERHOFF, 2008).

Levando em conta essas informações, na pesquisa de patentes realizada nos bancos de dados foram obtidos como resultados para o termo HPV, 61 pedidos de patentes no INPI, 2.569 no EPO, 2213 no WIPO e 314 no USPTO. Para o termo diagnóstico molecular ou *molecular diagnostic* foram encontrados dois pedidos de patentes junto ao INPI, 221 no EPO, 306 no WIPO e 26 no USPTO.

Já na associação dos termos HPV e diagnóstico molecular ou *HPV and molecular diagnostic* não foi encontrado nenhum resultado junto ao INPI, no entanto foram encontrados seis pedidos de patentes no EPO, oito no WIPO e um no USPTO (**Tabela 1**).

Tabela 1: Total de pedidos de depósitos de patente no INPI, EPO, WIPO e USPTO.

Palavras-chave	INPI	EPO	WIPO	USPTO
HPV	61	2.569	2213	314
Diagnóstico molecular ou <i>molecular diagnostic</i>	2	221	306	26
HPV e Diagnóstico molecular (<i>HPV and molecular diagnostic</i>)	0	6	8	1

Fonte: Autoria própria (2014).

Posteriormente, após uma análise das patentes, foi realizada uma exclusão das duplicatas, onde o número total das patentes encontradas após associação dos termos diminuiu para nove, uma vez que foi possível observar, que houve patentes que foram depositadas nos três bancos de dados, USPTO, no EPO e no WIPO, simultaneamente. Dentre eles, apenas um documento aparece nos três bancos de dados. Trata-se da patente desenvolvida nos Estados Unidos em 2003 que aborda a utilização do gene TSLC1 como marcador de progressão para câncer cervical invasivo e potencial metastático das lesões cervicais, e sendo classificada através da CIP em C12P 21/06, A61K 38/17, C12Q1/68 e C12Q1/70.

A classe A61K compreende patentes relacionadas com preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, a C12P patentes que envolvem processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição, composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica e a C12Q patentes que envolvem processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, micro-organismos, suas composições ou seus papéis de

teste, processos de preparação dessas composições, controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos (INPI, 2014b).

Além deste documento, mais quatro patentes também foram encontradas como pedidos de depósitos tanto no EPO quanto na WIPO (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Descrição do pedido de depósito de patente encontrada na USPTO, EPO e na WIPO com a associação dos termos *HPV and molecular diagnostic*.

Título	Banco de dados	Ano	Classificação internacional de Patentes (CIP)
<i>Methylation analysis on self-samples as triage tool for hpv-positive women</i>	EPO WIPO	2011 2012	C12Q1/68 C12Q 1/68
<i>Mal and cadm1 promoter methylation a molecular diagnostic marker for hpv-induced invasive cervical cancers and their high-grade precursor lesions</i>	EPO WIPO	2008 2009	C12Q1/68 C12Q 1/68
<i>PRDM14 and FAM19A4, Molecular diagnostic markers for hpv-induced invasive cancers and their high-grade precursor lesions</i>	EPO	2012	C12Q 1/68
<i>Method for automated screening of cervical/endocervical malignant and premalignant epithelial lesions using flow cytometry with hpv dna fluorescent in-situ hybridization (FISH) technology</i>	EPO WIPO	2003 2003	A61B 5/00 G01N15
<i>Novel approach to molecular diagnosis of human papillomavirus-related diseases</i>	EPO WIPO	2003 2004	C12Q1/68 C12Q 1/68
<i>Detection of hpv-induced invasive cancers and their precursor lesions with invasive potential</i>	EPO USPTO WIPO	2003 2003 2003	A61K38/17 C12P 21/06 C12Q 1/68
<i>Approach to molecular diagnosis of human papillomavirus-related diseases</i>	WIPO	2003	C07H 21/04
<i>Molecularly imprinted polymers for detecting HIV-1</i>	WIPO	2010	G01N 33/569
<i>MAL, a molecular diagnostic marker for HPV-induced invasive cancers and their high-grade precursor lesions</i>	WIPO	2009	C12Q 1/68

Fonte: Autoria própria (2014).

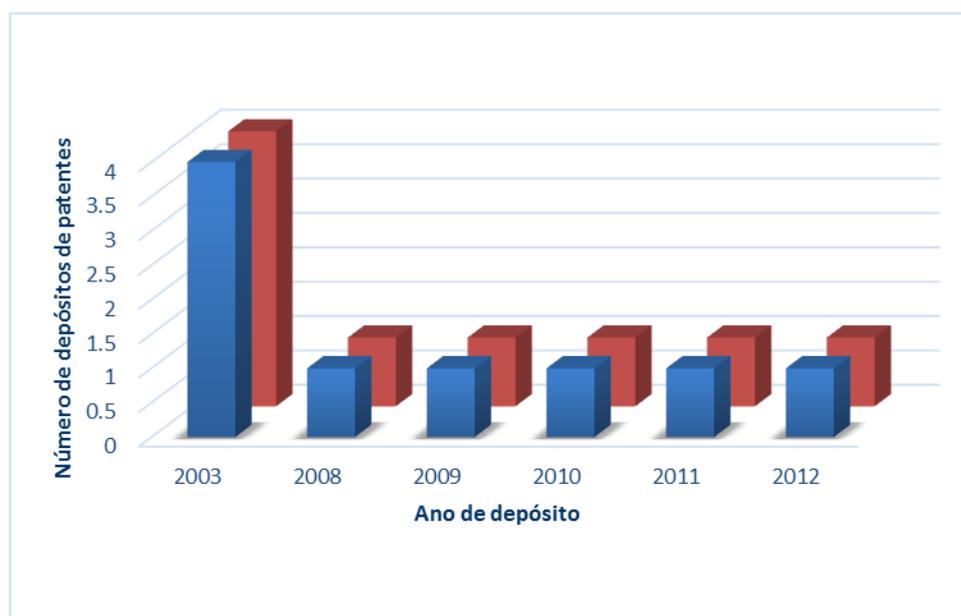
3.1 Evolução anual de depósitos de patentes dos bancos de dados

De acordo com a pesquisa de depósitos de patentes através da associação dos termos no banco de dados da EPO foi constatado que o primeiro depósito de patente foi realizado no ano de 2003 e o último no ano de 2012, até a data da pesquisa, sendo observados também depósitos nos anos de 2008 e 2011. Na WIPO o primeiro depósito de patente acerca do tema é datado no ano de

2003 e o último no ano 2012, sendo observado também depósito de patentes nos anos de 2004, 2009 e 2010, sendo que destes, o ano de 2003 foi o ano onde consta o maior número de patentes depositadas a cerca do tema, com três pedidos dos oito encontrados na pesquisa. E junto à USPTO a única patente encontrada na pesquisa é datada do ano de 2003.

Após exclusão das patentes que se encontravam repetidas no diferentes bancos de dados, observou-se que de um total de 9 patentes, 4 foram depositadas no ano de 2003 e as demais nos anos de 2008, 2009, 2010, 2011 e 2012 sendo encontrado 1 patente depositada em cada ano (**Figura 2**).

Figura 2 - Evolução anual dos depósitos de patentes nos bancos de dados.



Fonte : Autoria própria (2014)

A partir desses dados da evolução anual das patentes é possível observar que as pesquisas a cerca do tema diagnóstico molecular do HPV são recentes, uma vez que foram realizados nos últimos 11 anos. No entanto, houve um decréscimo na quantidade dessas pesquisas nos últimos anos, uma vez que o ápice dos depósitos de patentes ocorreu nos anos de 2003, ano com a maior quantidade de depósito de patentes e nos anos seguintes houve significativo decréscimo, mantendo-se a mesma quantidade até atualmente.

3.2 Análise da Classificação Internacional de Patente (CIP)

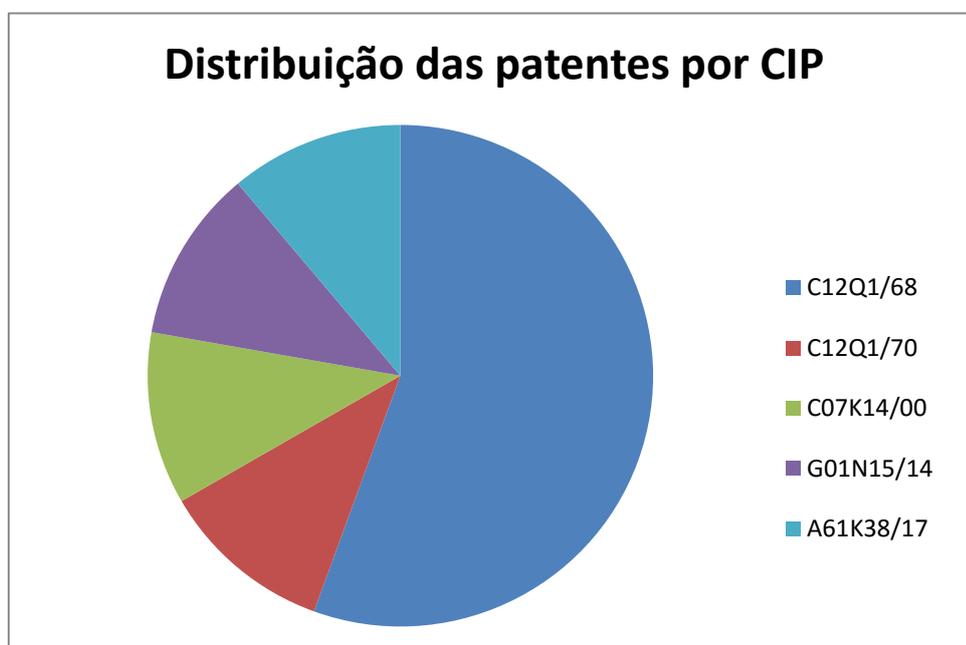
A classificação internacional de patentes consiste em um sistema hierárquico de símbolos que classifica as patentes de invenções e de modelo de utilidade de acordo com as distintas áreas de

tecnologia que pertencem (INPI, 2014b). As CIP são divididas em 8 seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (MACHADO et al., 2014).

De acordo com a análise das CIPs foi observado que na EPO, as patentes encontradas são pertencentes às classes A, C e G, já no WIPO as patentes encontradas pertencem às classes A e C. E no USPTO a patente encontrada pertence à classe C. As patentes da seção A são as relacionadas com as necessidades humanas, as do grupo C relaciona-se com química e metalurgia e da seção G relaciona-se com física.

Do total de nove patentes, cinco pertencem à subseção C12Q1/68 compreendendo a grande maioria. As demais pertencem à subseção C12Q1/70, C07K14/00, G01N15/14 e A61K38/17 (**Figura 3**). Na subseção C12 as informações são relacionadas com bioquímica; cerveja; álcool; vinho; vinagre; microbiologia; enzimologia; engenharia genética ou de mutação, uma vez que a patente pertencente à subseção C12Q estão todas diretamente relacionadas com engenharia genética. As pertencentes a subseção G01N encontram-se as que tratam de investigação ou análise dos materiais por meio da determinação de suas propriedades químicas ou físicas. A subseção A61K compreende as patentes relacionadas com preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas e na subseção C07K encontram-se as patentes relacionadas com química orgânica (INPI, 2014b)

Figura 3: Distribuição por CIP dos pedidos de patentes



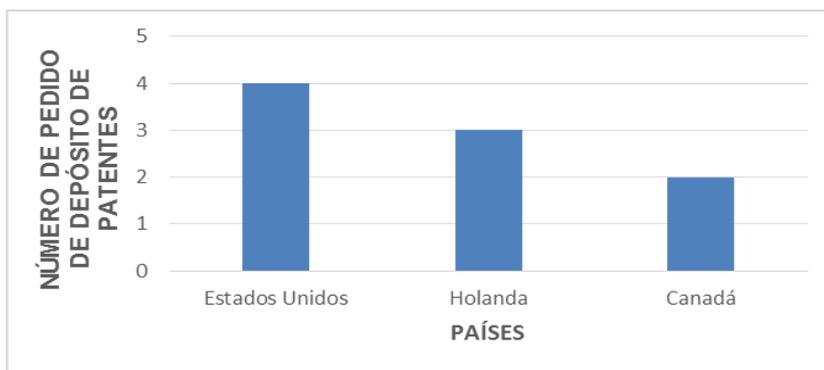
Fonte: Autoria própria (2014)

3.3 Análise dos depósitos de patentes por País

Analisando os depósitos de patentes por país foi possível observar que apenas Estados Unidos, Holanda e Canadá apresentaram depósito de patente sobre o tema onde os Estados Unidos, em termos numéricos, lideram com quatro depósitos de patentes das nove encontradas, seguida por Holanda com três depósitos de patentes e por último Canadá com dois depósitos (**Figura 4**). Esses dados sugerem que o Estados Unidos é o que mais investem em pesquisas e também o que mais demonstra interesse na proteção das mesmas. Em prospecção realizada por Gomes-Júnior et al (2014) sobre kits como marcadores oncológicos para o câncer de mama, os Estados Unidos também lideram quanto ao número de depósitos de patentes, estando em consonância com os resultados sobre o diagnóstico molecular do HPV.

No entanto, ainda é possível observar que apesar do Estados Unidos se sobressair no que diz respeito a quantidade de depósito de patentes, a diferença entre a quantidade de pesquisas realizadas pelos outros países não é tão distante, o que mostra que o interesse e investimento em pesquisas por parte da na Holanda e Canadá também existem.

Figura 4: Distribuição dos pedidos de patentes por País



Fonte: Autoria própria (2014)

4 Conclusão

De acordo com os dados observados foi possível determinar que o número de patentes sobre o diagnóstico molecular do HPV ainda é escasso, nos quatro bancos de dados pesquisados. No entanto, os termos pesquisados separadamente apresentam números significativos a cerca do tema. Diante disso, conclui-se que é importante investir em pesquisas sobre o diagnóstico molecular do HPV, que são importantes métodos confirmatórios da presença do vírus, podendo ainda determinar seu grau de malignidade, o que leva a prevenção e consequente diminuição do número de casos de câncer do colo de útero, uma vez que o HPV é o principal fator no desenvolvimento de lesões malignas e precursoras do câncer cervical uterino. Além disso, é necessário também incentivar pesquisadores a obter a proteção dos resultados de suas pesquisas através de patentes, uma vez que isso promoveria um aumento do crescimento econômico científico e tecnológico de um país.

Referências

AIDÉ S; ALMEIDA G; VAL I; VESPA N. J; CAMPANER A. B. Neoplasia Intra-epitelial Cervical. **Jornal brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v. 21, n. 4, p. 166-170, 2009.

ASSUNÇÃO J. G. F., CORREIA A. K. A. Análise comparativa das técnicas de biologia molecular para genotipagem do papiloma vírus humano – HPV. **Revista Científica da Escola da Saúde**, v. 3, n. 2, 2014.

BUFFON A; CIVA M; MATOS V. F. Avaliação de Lesões Intra-Epiteliais Escamosas e Microbiologia em exames citológicos realizados em um Laboratório de Porto Alegre, RS. **Revista Brasileira de análises clínicas**, v. 38, n. 2, p. 83-85, 2006.

GOMES JÚNIOR A. L.; MACHADO K. C.; MACHADO K. C.; FREITAS R. M.; CAVALCANTE A. A. C. M. Utilização de kits como marcadores oncológicos para o câncer de mama: Uma Prospecção Tecnológica. **Revista GEINTEC**. v. 4, n.2, p.823-830. 2014.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer do colo de útero [online]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio.> Acessado em 29 de Maio de 2014a.

Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Classificação- Patentes. Disponível em http://www.inpi.gov.br/portal/artigo/classificacao_patentes. Acessado em 10 de Novembro de 2014b.

MACHADO K. C.; MACHADO K. C.; ARARUNA-JÚNIOR A. A.; FREITAS R. M. Uso de marcadores moleculares na depressão: prospecção tecnológica. **Revista GEINTEC**. v. 4, n.3. p. 1008- 1016. 2014

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

PRIMO W. Q. S. P., PRIMO G. R. P., CUNHA F. M. P., GARRAFA V. Estudo bioético da informação do diagnóstico do HPV em uma amostra de mulheres no Distrito Federal. **Revista Bioética**, v. 12, n. 2, p 33-51, 2006.

QUEIROZ, A. M. A; CANO M. A. T; ZAIA. J. E. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG. **Caderno de saúde pública**, v. 39, n. 2, p. 151-157, 2007.

QUEIROZ D. T.; PESSOA S. M. F.; SOUSA R. A. Infecção pelo Papiloma vírus humano (HPV): Incertezas e desafios. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 18, n.2, p. 190-6. 2005.

RAMA C. H., MARTINS C. B. R., DERCHAIN S. F. M., OLIVEIRA E. Z., ALDRIGHI J. M., NETO C. M. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do Papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Revista Associada Médica Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 43-7, 2006.

ROSA M. I; MEDEIROS L. R; ROSA D. D; BOZZETI M. C; SILVA F. R; SILVA B. R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Caderno de saúde pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.

TULIO S., PEREIRA L. A., NEVES F. B., PINTO A. P. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Revista de Patologia Médica Laboratorial**, v. 43, n. 1, p. 31-35, 2007.

Recebido: 23/07/2014

Aprovado: 18/01/2016