

**PLATAFORMA DE MICROARRANJO DE DNA:  
PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E DEMANDA CIENTÍFICA**

**DNA MICROARRAY PLATAFORM:  
PROSPECTION TECHNOLOGICAL AND SCIENTIFIC DEMAND**

Aurelio Candido Silva-Junior<sup>1</sup>; Luis Carlos Belarmino<sup>2</sup>; Ana Maria Benko-Iseppon<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO & Universidade Federal de Pernambuco – UFPE– Recife/PE – Brasil

[aureliocandidojr@gmail.com](mailto:aureliocandidojr@gmail.com)

<sup>2</sup> Laboratório de Genética e Biotecnologia Vegetal – LGBV, do Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE– Recife/PE – Brasil

[lucabellarmino@gmail.com](mailto:lucabellarmino@gmail.com)

Laboratório de Genética e Biotecnologia Vegetal – LGBV, do Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE– Recife/PE – Brasil

[ana.benko.iseppon@pq.cnpq.br](mailto:ana.benko.iseppon@pq.cnpq.br)

**Resumo:**

*Microarranjo (microarray) consiste em um conjunto de técnicas para experimentos em Biologia Molecular que tem como finalidade analisar polimorfismos e níveis de expressão de transcritos que são utilizados para a análise da expressão gênica em larga-escala com aplicações nas áreas de agronomia, saúde humana, farmacologia, forense e veterinária, entre outras. O problema deste conjunto de técnicas é que as mesmas são executadas de forma experimental e isoladas uma das outras, não existindo um fluxo contínuo dentro de uma única tecnologia alocada em uma mesma plataforma. O principal objetivo da pesquisa é realizar uma prospecção tecnológica para verificação de anterioridade e uma verificação básica de demanda científica para realizar uma projeção de demanda a nível Brasil até o ano de 2020 a fim de verificar a viabilidade de obtenção de patente bem como a futura capacidade de comercialização.*

**Palavras-chave:** prospecção tecnológica, demanda científica, ácidos nucleicos.

**Abstract:**

*Microarray is a set of techniques for experiments in Molecular Biology that aims to analyze polymorphism and expression level of transcripts used for the analysis of gene expression in a wide scale with applications in the areas of agronomy, human health, pharmacology, forensic and veterinary, among others. The problem with this set of techniques is that they are executed experimentally and isolated from one another, there being no continuous flow within a single technology allocated in a single platform. The main objective of the research is to carry out a prospecting technology for verification of priority and verification of scientific and projection of*

*demand in Brazil until the year 2020 in order to verify the feasibility of obtaining a patent as well as the future capacity of commercialization.*

**Key-words:** prospection technological, scientific demand, nucleic acids.

## 1. Introdução

Microarranjo (em inglês *microarray*) consiste em um conjunto de técnicas para experimentos em biologia molecular que tem como principal finalidade analisar os níveis de expressão de transcritos (BOZINOV; RAHNENFUHRER, 2002) ou ainda polimorfismos em nível genômico (GRESHAM, 2011). Um DNA-chip, consiste do arranjo de moléculas de DNA, com a densidade de até 50.000 pontos por centímetro quadrado, que são impressos em uma lâmina de microscópio, sendo utilizados na visualização da quantidade de ácidos nucleicos em amostras biológicas. A visualização é possível através análise microscópica, com a aquisição da imagem para o ambiente computacional e sua análise por algoritmos de computação gráfica (DRAGHICI, 2003).

Cada ponto possui múltiplas cópias de um DNA de fita simples (ssDNA, do inglês *single strand DNA*) específico, denominado de sonda, usado para testar a presença de DNAs específicos em uma amostra. Nessa técnica, uma solução de ssDNAs marcados com um corante fluorescente era usada em um experimento de hibridização com moléculas fixadas na lâmina, nos pontos onde há sequências complementares. Em seguida, o microarranjo é digitalizado para se determinar os pontos hibridizados. Cada ponto onde a sonda se associou ao alvo emitirá um sinal fluorescente, conforme o número de moléculas de ssDNA hibridizadas (SCHENA et al., 1995; JALURIA et al., 2007).

As sondas consistem de pequenas sequências quimicamente sintetizadas, denominadas de oligonucleotídeos, com tamanho que varia de 25 a 80 pares de bases e imobilizadas na superfície da lâmina (DNA-chip) com o auxílio de tecnologia robótica (CHEUNG; et al, 1999; MILLER; TANG, 2009).

O microarranjo de DNA constitui uma das principais técnicas utilizadas para a análise da expressão gênica em larga-escala, sendo bastante difundida devido à necessidade de se monitorar uma grande quantidade de informação gênica gerada pelo sequenciamento de genomas e transcriptomas, com aplicações em diversas áreas de interface com a biologia, como medicina, agropecuária, farmacologia e ciências forenses, entre outras (CHEUNG; et al, 1999; HELLER, 2002; KNAPEN; et al, 2009; MILLER; TANG, 2009).

Recentemente as técnicas de microarranjo ganharam um novo impulso pela sua capacidade de detectar diversas mutações no genoma de um ou vários indivíduos (inclusive em estudos populacionais), avaliando simultaneamente várias alterações de sitio único (SNPs, *Single Nucleotide Polymorphisms*) ou variações no número de cópias de alguns genes (CNVs, *Copy*

*Number Variation*), tratando-se de um teste rápido para avaliar risco a certas doenças hereditárias ou adquiridas (PINTO et al., 2011) como, por exemplo, propensão a derrames cerebrais (COLAIANNI et al., 2016).

As desvantagens mais significativas dos microarranjos incluem o alto custo de um único experimento, a necessidade de um grande número sondas de DNA por vezes com especificidade limitada (devido ao tamanho em geral curto), bem como a falta de controle sobre o conjunto de transcrições analisadas, já que a maioria dos métodos comumente usados em plataformas de microarranjos utiliza sondas projetadas pelo fabricante/fornecedor. O uso preferencial de sondas curtas (embora em grande número) diminui a precisão e a especificidade relativa das análises de expressão diferencial usando microarranjos, demandando uma validação dos resultados de expressão com outras técnicas moleculares ou a realização de múltiplas réplicas experimentais e/ou biológicas (DRAGHICI et al. 2006; JAKSIK et al., 2016).

Outra limitação deste conjunto de técnicas envolve a execução de procedimentos experimentais isolados, não existindo um fluxo contínuo dentro de uma única tecnologia alocada em uma mesma plataforma (YANG; SPEED, 2002; ROGOJINA, 2003; SMYTH, 2003). Além disso, as plataformas de digitalização atuais priorizam a construção de microarranjos de alta densidade, entretanto, as análises de poucos genes, de fragmentos maiores ou de sequências customizadas – necessárias, por exemplo, em alguns testes diagnósticos – demandam a utilização de microarranjos de baixa à média densidade.

De um modo geral, as pesquisas no Brasil encontram várias barreiras técnicas e financeiras, principalmente na aquisição e operação de equipamentos laboratoriais. A falta de um equipamento produzido no Brasil ou na América Latina força os laboratórios sediados nestas regiões a importar os equipamentos, elevando o custo da pesquisa, pois um único equipamento (como, por exemplo, a impressora de microarranjo) é atualmente comercializado por um preço médio de 250 mil dólares, havendo ainda taxas de importação incidentes sobre o equipamento. As taxas citadas elevam em até 100% o valor original do mercado de origem, inviabilizando a sua aquisição pela maioria dos laboratórios brasileiros e latino-americanos que dispõem de recursos financeiros limitados. Além disso, as plataformas atuais priorizam a construção de microarranjos de alta densidade, inviabilizando análises direcionadas a poucos genes, mais requisitadas por pequenos laboratórios, incluindo clínicas e hospitais.

O desenvolvimento de uma plataforma de microarranjos com tecnologia nacional beneficiaria estudos e diagnósticos em pequenos laboratórios, clínicas e hospitais, levando à redução dos gastos públicos com saúde e medicamentos, devido à correta adoção do tratamento e medicação adequados em decorrência da aplicação de testes rápidos e eficazes baseados em microarranjos.

O principal objetivo do presente trabalho foi realizar uma prospecção tecnológica para verificação de anterioridade e uma verificação básica de demanda científica para realizar uma projeção de demanda em nível nacional no Brasil até o ano de 2020.

## 2. Método

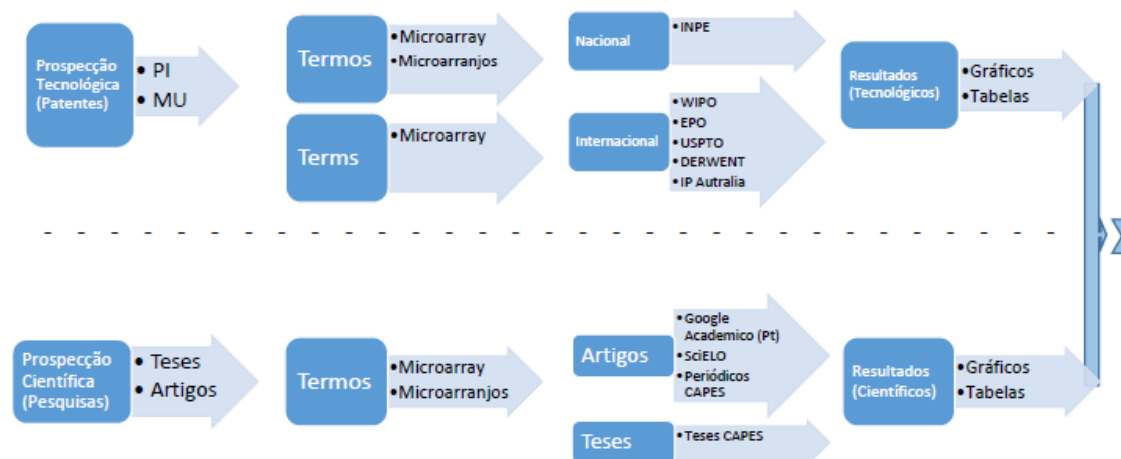
A prospecção tecnológica foi focada na busca de patentes (PI: Patente de invenção e MU: Modelo de Utilidade) e a demanda científica foi norteadada pela pesquisa de trabalhos científicos como artigos e teses, tendo o seu momento de execução no mês de maio de 2017.

Para a busca de patentes primeiramente foram consultadas duas bases de dados: nacional (Brasil) e internacional, sendo selecionados os termos “microarranjo ou microarray” no caso da base nacional (Brasil) e “microarray <AND> system <IN> title”; “microarray <AND> platform <IN> title” para a plataforma internacional. Para a pesquisa na base nacional (Brasil) foi utilizado o site do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) <<http://www.inpi.gov.br/>>, enquanto para a busca em nível internacional foi acessada a plataforma Lens.org (Lens) <<https://www.lens.org>> que realiza buscas em conjunto nas bases: *World Intellectual Property Organization (WIPO)*, *European Patent Office (EPO)*, *United States Patent and Trademark Office (USPTO)*, *Derwent Innovations Index (Derwent)* e *Australian Intellectual Property (IP Austrália)*. Por fim foram selecionadas patentes de invenção e de modelo de utilidade referentes a plataformas de microarranjos de DNA que ainda estão protegidas abrangendo o período de 1996 até 2017 (Figura 1).

Para a pesquisa de trabalhos científicos primeiramente foram selecionados os termos “microarranjo ou microarray”; logo após foram utilizadas as seguintes bases de dados, para artigos científicos as bases: Google Acadêmico (Google Acadêmico) <<https://scholar.google.com.br/>>, Scientific Electronic Library Online (SciELO) <<https://www.scielo.org>> e de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Periódicos CAPES) <<http://www.periodicos.capes.gov.br/>> e para teses: o banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Teses CAPES) <<http://bancodeteses.capes.gov.br/>>; por fim foram selecionadas pesquisas que utilizaram técnicas de microarranjo de DNA (Figura 1).

Os resultados obtidos foram categorizados em gráficos e tabelas, produzidos com o auxílio do Microsoft Office Excel 2013.

Figura 1 – Fluxograma das etapas metodológicas para busca de patentes.



Fonte: Autoria própria (2017).

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Prospecção tecnológica

O principal intuito da busca de anterioridade foi analisar as patentes relacionadas à plataforma ou sistema de microarranjo de DNA com a resolução de baixa a média densidade, focando naquelas relacionadas à produção industrial de equipamentos que possam trabalhar em conjunto. Neste sentido, o termo: “microarranjo ou microarray (no título ou no resumo)” em nível nacional (Brasil) apresentou como resultado 24 patentes (INPE, 2017). Já em nível internacional na base Lens (2017) o termo: “microarray <AND> platform <IN> title” resgatou 20 patentes, enquanto o termo: “microarray <AND> system <IN> title” resgatou 415 patentes (Tabela 1).

Tabela 1 - Número de patentes encontradas após aplicação da metodologia descrita na Figura 1.

Patentes: Termos x Bases															
Termos	BR	AU	CA	CN	EP	GB	HK	IL	JP	KR	SG	TW	US	WO	Soma
"microarray ou microarray"	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24
"microarray <AND> system <IN> title"	-	28	19	37	45	3	2	1	9	22	1	3	174	71	415
"microarray <AND> platform <IN> title"	-	2	0	3	2	0	0	0	0	0	0	2	8	3	20

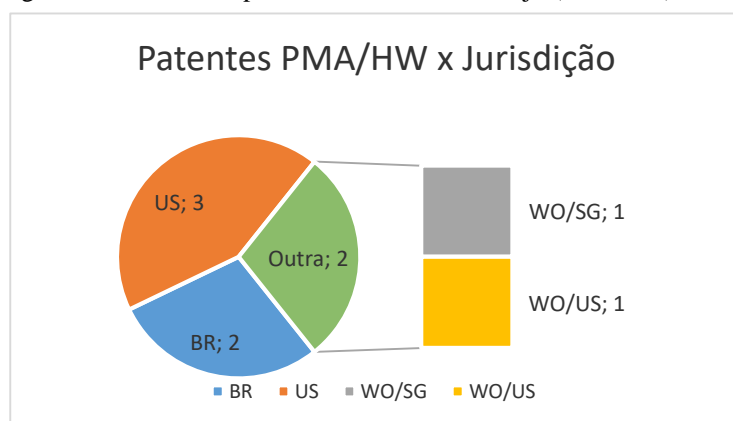
**Legenda das abreviações:** AU = Austrália; BR = Brasil; CA = Canadá; CN=China; EP= Organização Europeia de Patentes; GB=Reino Unido; HK = Hong Kong; IL = Israel; JP = Japão; KR= Coréia (do Sul); SG = Cingapura; TW=Taiwan; US= Estados Unidos; WO = Mundial.

Fonte: Autoria própria (2017).

Foi observado que durante o processo de refinamento dos dados a maioria dos requisitantes realizou o pedido de patente de forma regional e, apenas após um período de maturidade, houve o depósito das patentes na jurisdição internacional. Tal fato também se justifica devido à tramitação das jurisdições no mesmo processo da jurisdição internacional, o que foi evidenciado pela mesma data de depósito. Outro fato que ocorre é que, mesmo tendo a patente internacional, alguns inventores realizaram o pedido de patente em jurisdições nacionais.

Após a seleção de patentes pertinentes, foi realizada uma eliminação de redundâncias oriundas de replicações quanto à jurisdição – tendo em vista que muitas patentes que se referiam ao mesmo item foram registradas de forma concomitante tanto na jurisdição internacional como em jurisdições nacionais diversas. Desta forma, para facilitar a análise, as patentes foram agrupadas por jurisdição, onde foram priorizadas as patentes com jurisdição internacional, incluindo versões atualizadas de uma mesma patente, sendo neste caso mantida apenas a versão mais recente. Outra situação observada envolveu pedidos de patentes depositadas e de patentes concedidas, que também se repetiam, sendo neste caso foram mantidas apenas as patentes concedidas. Após estes refinamentos restaram sete patentes. As duas patentes concedidas no Brasil se referem ao DNA-Chip (*slide*) e ao Leitor de DNA-Chip (*scanner*) as quais (em complemento às patentes sob jurisdição internacional) foram agrupadas em um segundo nível na jurisdição do país de origem, para melhor análise (Figura 2).

Figura 2 – Patentes de plataformas de microarranjo (*hardware*).



**Legenda das abreviações:** PMA= Plataforma de Microarranjo; HW=Hardware; BR=Brasil; US=Estados Unidos da América, SG = Cingapura; WO = Mundial.

Fonte: Autoria própria (2017)

Ficou evidenciado que apesar de existirem no Brasil duas patentes referentes a equipamentos complementares à plataforma, não existem nesta jurisdição patentes referentes a um modelo de equipamento com plataforma de microarranjo integrada, havendo somente duas patentes na jurisdição internacional, pertinentes à plataforma integrada de microarranjo em conjunto com outras três patentes emitidas na jurisdição dos Estados Unidos da América.

### 3.2 Demanda científica

O intuito principal da análise de demanda científica envolveu a busca de artigos e dissertações/teses a fim de coletar dados das pesquisas científicas que estão relacionadas aos microarranjos de DNA/RNA, principalmente as que utilizaram o mesmo para a realização das pesquisas, ou seja, as pesquisas que aplicaram técnicas de microarranjos de DNA, de modo a inferir um prognóstico focado apenas em pesquisas nacionais (Brasil) que serão defendidas na forma de teses ou dissertações.

Neste sentido o termo: “microarranjo ou microarray (no título ou no resumo)” em artigos apresentou como resultado 277.811 artigos (CAPES-PERIODICOS, 2017; GOOGLE, 2017; SCIELO, 2014), já em teses de doutorado e dissertações de mestrado o resultado no banco de teses da CAPES (2017) foi de 814 trabalhos concluídos (Tabela 2).



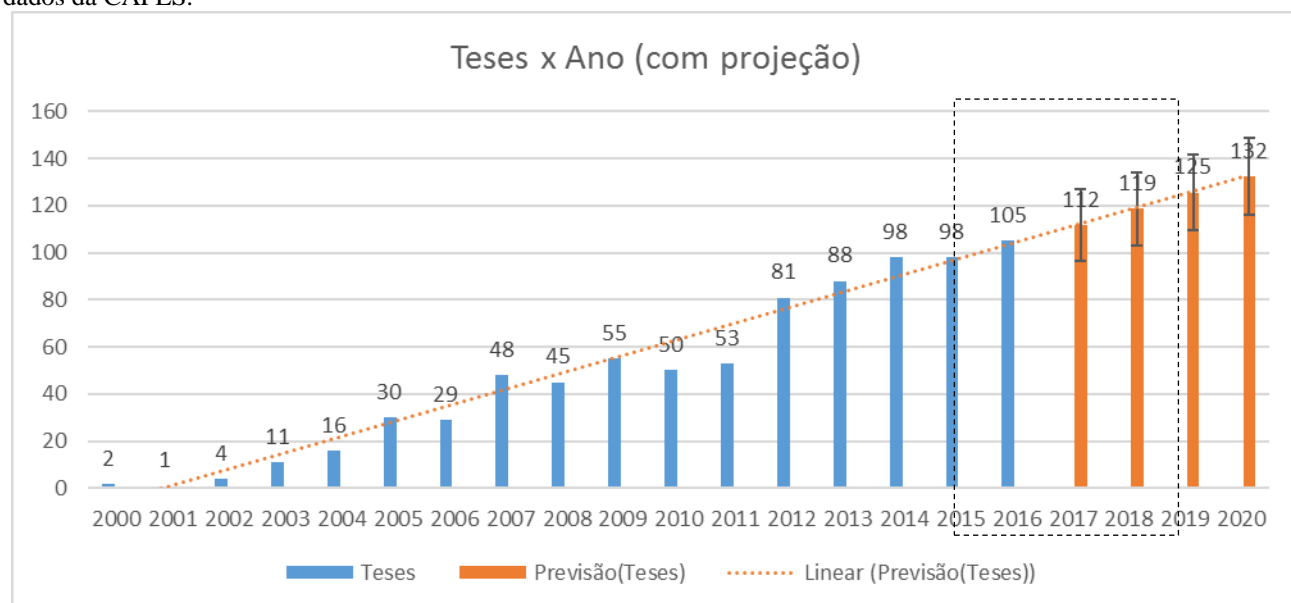
Tabela 2 - Número de pesquisas científicas encontradas considerando artigos e teses de doutorado e dissertações de mestrado, nas bases consultadas.

Pesquisas: Termos x Bases					
Tipo	Google Acadêmico (Pt)	SciELO	Periódicos CAPES	Teses CAPES	Soma
Artigos	1390	194	276.227	-	277.811
Teses	-	-	-	814	814
<b>Total</b>					<b>278.625</b>

Fonte: Autoria própria (2017).

Ficou evidenciado que existe no Brasil um bom volume de trabalhos científicos que utilizaram técnicas de microarranjo de DNA nos últimos 17 anos. Analisando-se a evolução temporal das pesquisas apresentadas em teses e dissertações, a mesma apresenta em seu total 814 pesquisas publicadas entre os anos de 2000 e 2016, o que permitiu a realização de uma projeção linear até 2020 (Figura 3).

Figura 3 – Evolução temporal da conclusão de teses de doutorado e dissertações de mestrado considerando a base de dados da CAPES.



Fonte: Autoria própria (2017).

Com base na projeção linear, para o período de 2017 a 2020 (Figura 3), podemos elaborar uma estratificação dos dados previstos utilizando-se o índice de confiança de 95% (Tabela 3).



Tabela 3 - Previsão linear de teses de doutorado e dissertações de mestrado considerando o gráfico da Figura 3

<b>Previsão: Teses x Anos</b>					
<b>Teses / Ano</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>Soma</b>
Previsão	112	119	125	132	488
Limite inferior	104	111	118	124	457
Limite Superior	119	126	133	141	520
Intervalo de confiança ( $\pm 5\%$ )	15	16	16	16	63

Fonte: Autoria própria (2017).

Observa-se que, foi possível com bases nos dados referentes as teses do período entre 2000 e 2016, projetar uma previsão linear para os trabalhos vindouros de 2017 à 2020, inferindo-se de forma otimista que, poderá haver 520 novas pesquisas (teses/dissertações), com a referida tecnologia. Em complemento, visualizando as teses/dissertações relacionadas com as grandes áreas de pesquisa, temos apenas 33 dos 814 trabalhos relacionados às áreas de ciências exatas e engenharia, que compreendem trabalhos acadêmicos relacionados ao melhoramento ou avaliação das técnicas de microarranjo (Tabela 3).

Tabela 3 - Teses e dissertações identificados na base de dados da CAPES, classificados por grande área de pesquisa.

<b>Teses por grandes áreas de pesquisa</b>	
<b>Grandes Áreas</b>	<b>Teses</b>
CIÊNCIAS DA SAÚDE	406
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS	267
CIÊNCIAS AGRÁRIAS	74
MULTIDISCIPLINAR	34
CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA	31
ENGENHARIAS	2
<b>Total</b>	<b>814</b>

Fonte: Autoria própria (2017).

Analisando-se as teses relacionadas com as grandes áreas de pesquisa podemos inferir que 781 pesquisas estão diretamente relacionadas à aplicação das técnicas de microarranjo em ciências biológicas e áreas relacionadas, ou seja, 96% das pesquisas.

De posse dos dados das teses ainda podemos, por inferência, projetar uma demanda pesquisas de aproximadamente 500 novas pesquisas utilizando as técnicas de microarranjo de DNA, ou seja, aplicarão a tecnologia, para o período de 2017 a 2020, o que corresponde a 96% das 520 pesquisas da projeção.

Vale ressaltar que a técnica de microarranjo da DNA tem sido utilizada em pesquisa acadêmica como ferramenta de validação de dados de transcriptoma via RNAseq gerados pelas plataformas de sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing*), as quais apresentam custos cada vez mais acessíveis (KOGENARU et al., 2012). Além dessa aplicação, a demanda por genotipagem para detecção de polimorfismos (especialmente SNPs e CNVs) tem crescido de forma regular (PINTO et al., 2011) especialmente associando tais polimorfismos para o diagnóstico ou predição de fatores de risco em humanos (COLAIANNI et al., 2016).

#### 4. Conclusões

Na tecnologia de microarranjos as atividades são realizadas de forma experimental e isoladas umas das outras, o que inviabiliza um fluxo contínuo que seja alocado em uma única plataforma. Além disso, as plataformas atuais priorizam a construção de microarranjos de alta densidade, entretanto, as análises de um número menor de genes, como, por exemplo, em testes diagnósticos, demandam a utilização de microarranjos de baixa até média densidade. Além disso, a única forma de acesso à tecnologia de microarranjos depende da importação de equipamentos onerosos que ainda recebem alta tributação no Brasil. Este cenário inviabiliza a realização destes estudos por laboratórios de médio e pequeno porte, incluindo hospitais e a maioria dos grupos de pesquisas sediados no Brasil e na América Latina.

A busca de anterioridade realizada por prospecção tecnológica mostra que em relação empresas detentoras de patentes de plataformas de microarranjo, com enfoque sistêmico, quatro estão alocadas nos Estados Unidos da América e produzem equipamentos em seu mercado interno, sendo que apenas uma delas (e mais outra sediada em Singapura) possuem patentes com jurisdição internacional. Considerando a jurisdição do Brasil, existirem duas empresas com patentes emitidas para a produção de DNA-Chip (*slide*) e Leitor de DNA-Chip (*scanner*), ou seja, equipamentos que trabalham de forma isolada e são complementares à plataforma de hibridização.

Apesar das dificuldades relatadas para a aquisição e uso dos equipamentos em questão, existe um bom volume de publicações acadêmicas que de alguma forma aplicou técnicas de microarranjo no seu esboço. Levando em conta a evolução temporal destas produções, podemos inferir que existe uma demanda crescente e linear com uma projeção de mais 520 novas pesquisas, referentes a microarranjo (somente analisando as defendidas na forma de dissertação ou tese) até o ano de 2020, das quais, 500 utilizarão diretamente a aplicação da tecnologia de microarranjo. Deve-se destacar que o uso da tecnologia em áreas como saúde humana, agropecuária, e veterinária, entre outras, aumentaria significativamente caso uma plataforma de baixo custo estivesse disponível no mercado.

Portando a produção industrial de um conjunto de equipamentos que possam trabalhar em conjunto com enfoque sistêmico das técnicas de microarranjo de DNA mostra-se viável de patente de invenção na Jurisdição Brasil e de patente de Modelo de Utilidade na Jurisdição Internacional e que pode ser amplamente comercializada no Brasil, pois existe uma demanda ampla e crescente.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem à equipe da Diretoria de Inovação e Empreendedorismo (DINE), subordinada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (Propesq) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) por apoio financeiro e valiosas sugestões.

### **Referências**

- BOZINOV, D.; RAHNENFUHRER, **Unsupervised Technique for Robust Target Separation and Analysis of DNA Microarray Spots through Adaptive Pixel Clustering**. *Bioinformatics*, v. 18, n. 5, p. 747-756, 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/18/5/747/199854/Unsupervised-technique-for-robust-target>.
- CAPES-PERIODICOS [Base de dados – Internet]. Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; 2017. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acesso em 15 mai. 2017.
- CAPES-TESES [Base de dados – Internet]. Banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; 2017. Disponível em: <http://bancodeteses.capes.gov.br/>. Acesso em 15 mai. 2017.
- CHEUNG, V; et al. **Making and reading microarrays**. *Nature Genetics*, v. 21, n. 1 Suppl, p. 15–19, 1999. Disponível em: [http://www.nature.com/ng/journal/v21/n1s/full/ng0199supp\\_15.html](http://www.nature.com/ng/journal/v21/n1s/full/ng0199supp_15.html) .
- COLAIANNI, V.; MAZZEI, R.; CAVALLARO, S. **Copy number variations and stroke**. *Neurological Sciences* v. 37, p. 1895–1904, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-016-2658-y> .
- DRAGHICI, S. **Data Analysis Tools for DNA Microarrays**. *Scitech Book News*, v. 21, n. 3, 2003.
- DRAGHICI, S.; KHATRI, P.; EKLUND, A.C.; SZALLASI, Z. **Reliability and reproducibility issues in DNA microarray measurements**. *Trends in Genetics*, v. 22, n.2, 101–109, 2006. Disponível em: [http://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525\(05\)00359-8](http://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525(05)00359-8) .
- GOOGLE [Base de dados – Internet]. Google Acadêmico; 2017. Disponível em: <https://scholar.google.com.br/>. Acesso em 15 mai. 2017.
- GRESHAM, D. **DNA microarray-based mutation discovery and genotyping**. *Methods in Molecular Biology*, v. 772, p. 179-191, 2011. Disponível em: [https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-61779-228-1\\_10](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-61779-228-1_10) .

- HELLER, M. J. **DNA microarray technology: devices, systems, and applications**. Annual Review of Biomedical Engineering, v. 4, p. 129-153, 2002. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.bioeng.4.020702.153438> .
- INPE [Base de dados – Internet]. Instituto Nacional de Propriedade Industrial; 2017. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/> . Acesso em 15 mai. 2017.
- JAKSIK, R.; IWANASZKO, M.; RZESZOWSKA-WOLNY, J.; KIMMEL1, M. **Microarray experiments and factors which affect their reliability**. Biology Direct, v. 10, p.46, 2016. Disponível em: <https://biologydirect.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13062-015-0077-2> .
- JALURIA, P; et al. **Application of microarrays to identify and characterize genes involved in attachment dependence in HeLa cells**. Metabolic Engineering, v. 9 n.3, p. 241-251, 2007. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096717606001236> .
- KNAPEN, D; et al. **Best practices for hybridization design in two-colour microarray analysis**. Trends in Biotechnology, v. 27, n. 7, p. 406-414, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779909000900> .
- LENS [Base de dados – Internet]. Lens.org; 2017. Disponível em: <https://www.lens.org>. Acesso em 15 mai. 2017.
- MILLER, M. B.; TANG, Y. W. **Basic concepts of microarrays and potential applications in clinical microbiology**. Clinical Microbiology Reviews, v. 22, n. 4, p. 611-633, 2009. Disponível em: <http://cmr.asm.org/content/22/4/611.full> .
- PINTO D, DARVISHI K, SHI X et al. **Comprehensive assessment of array-based platforms and calling algorithms for detection of copy number variants**. Nature Biotechnology, v. 29, p. 512–520, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/nbt/journal/v29/n6/full/nbt.1852.html> .
- ROGOJINA, A.T.; et al. **Comparing the use of Affymetrix to spotted oligonucleotide microarrays using two retinal pigment epithelium cell lines**. Molecular Vision, v.9, p.482-496, 2003. Disponível em: <http://www.molvis.org/molvis/v9/a61/> .
- SCHENA, M.; SHALON, D.; DAVIS, R.W. et al. **Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray**. Science, v.270, n.5235, p.467-470, 1995. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/270/5235/467.long> .
- SCIELO [Base de dados – Internet]. Scientific Electronic Library Online; 2017. Disponível em: <https://www.scielo.org>. Acesso em 15 mai. 2017.
- SMYTH, G. K; et al. **Statistical issues in cDNA microarray data analysis**. Methods in Molecular Biology, v. 224, p. 111-136, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/protocol/10.1385%2F1-59259-364-X%3A111> .
- YANG, Y. H.; SPEED,T. **Design Issues for cDNA Microarray Experiments**. Nature Reviews Genetics, v. 3, n. 8, p. 579, 2002. Disponível em: <https://www.nature.com/nrg/journal/v3/n8/full/nrg863.html> .

Recebido: 19/06/2017

Aprovado: 07/05/2018