

UTILIZAÇÃO DE KITS COMO MARCADORES ONCOLÓGICOS PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

FOR USE AS ONCOMARKERS KITS FOR BREAST CANCER: AN EXPLORATION TECHNOLOGY

Antonio Luiz Gomes Júnior¹; Keylla da Conceição Machado²; Kátia da Conceição Machado³; Rivelilson Mendes de Freitas⁴; Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante⁴.

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
gomesjunioral@gmail.com

²Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
keyllamachado06@hotmail.com

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
katiamachado05@hotmail.com

⁴Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
rivelilson@pq.cnpq.br

⁴Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
ana_ameliameo@ibest.com.br

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres e sua taxa de mortalidade ainda é alta. É essencial desenvolver ferramentas de diagnóstico mais sensíveis, que não só complementem a mamografia, mas também permitam a detecção e diagnóstico precoce do câncer de mama, permitindo uma terapia menos invasiva, levando a uma menor morbidade nessas pacientes, ao passo que se torna mais eficaz. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica dos kits de identificação de marcados oncológicos para o câncer de mama, por meio da verificação de pedidos de patentes 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). Após a pesquisa foi constatado que apenas 34 patentes foram encontradas nos bancos de dados analisados, classificandos em classes diferentes, com maior prevalência para a C12Q. Contudo, em relação a aplicabilidade clínica do uso dos marcadores oncológicos no câncer de mama, ainda são necessários consideráveis investimentos para a obtenção de dados provenientes de novos estudos, visto que o câncer é um problema em ascensão.

Palavras-chave: câncer de mama, marcadores oncológicos, prospecção tecnológica.

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy among women and their mortality rate is still high. It is essential to develop more sensitive diagnostic tools that not only complement mammography, but also allow the detection and early diagnosis of breast cancer earlier than is currently possible, enabling a less invasive, leading to less morbidity in these patients, while it becomes more effective. This study aimed to perform a technological prospecting kits identification marked oncology for breast cancer, by verifying the patent databases of the National Institute of Industrial Property (INPI), World Intellectual Property Organization (WIPO), European Bank Patent Office (EPO) and Bank of America Patent and Trademark Office (USPTO). After research it was found that only 34 patents were found in the databases analyzed, classifying it into different classes, whichever C12Q. However, for the clinical use of cancer markers in breast cancer, considerable investments are still needed to obtain data from new studies, since cancer is a problem on the rise.

Key-words: breast cancer, cancer markers, technological forecasting.

1. Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres e sua taxa de mortalidade ainda é alta. Aproximadamente um décimo de todos os casos de câncer de mama é caracterizado por uma história familiar, e entre estas mutações hereditárias pode ser encontrada uma susceptibilidade dos genes BRCA1 e BRCA2 em mais da metade dos casos (BLASIAK et al., 2004; AGNOLETTO et al., 2007).

A capacidade de metástase é uma característica fundamental dos tumores malignos, o qual é utilizado para diferenciar os estágios iniciais e avançados do câncer. No entanto, os fatores envolvidos na progressão da doença são mal compreendidos (PANIS et al, 2013).

Caso haja metástase para órgãos distantes como o pulmão, medula óssea ou para o fígado a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 25%. Por isso, é essencial desenvolver ferramentas de diagnóstico mais sensíveis, que não só complementem a mamografia, mas também permitam a detecção e diagnóstico precoce do câncer, permitindo uma terapia menos invasiva, levando a uma menor morbidade nessas pacientes, ao passo que se torna mais eficaz (GROMOV et al., 2010). Vários estudos vêm utilizando a proteômica com o objetivo de descobrir marcadores para o câncer de mama, no entanto alguns deles não são úteis para detecção precoce do câncer de mama (YOM et al., 2009; DEDE et al., 2010; PANIS et al, 2013).

No entanto, a sensibilidade e especificidade de detecção de marcadores tumorais tradicionais, como antígeno carcinoembriônico (CEA) e de antígenos de hidratos de carbono 15.3 e 27.29 (CA15.3 e CA27.29, respectivamente) são baixos e devem ser usados juntamente com exame físico e exames de diagnóstico por imagem. Além disso, os marcadores tumorais são heterogêneos no câncer de mama e a detecção de um único marcador pode levar a um resultado insatisfatório (YANG et al., 2013).

A utilização de painéis de RNAm tem sido sugerida como uma forma de melhorar potencialmente a precisão e a confiança da detecção desse câncer (HUNG et al., 2012). Por isso vários estudos vem utilizando essa técnica com o objetivo de desenvolver *microarrays* de RNAm e proteínas para detecção dessa neoplasia (EDÉN et al., 2004; CARLSSON et al., 2008; VAN DER VEGT et al., 2009). Uma vez que essa combinação desses marcadores tumorais demonstram ser uma melhor opção do que qualquer marcador único no diagnóstico e monitoramento do câncer de mama. A sensibilidade desse método pode contribuir em 90% dos casos quando os dois marcadores (CEA e CA15-3) são associados. Assim, a tecnologia de *microarrays* dessas proteínas começou a desempenhar um papel significativo na detecção e quantificação de proteínas em amostras biológicas complexas (YANG et al., 2013).

Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica dos kits para identificação de marcados oncológicos para o câncer de mama, por meio da verificação de patentes 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

A prospecção foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO), no *European Patent Office* (EPO) e na *World Intellectual Property Organization* (WIPO).

A pesquisa foi realizada em julho de 2013 e foram utilizadas como palavras-chave os termos: *identification kits* ou kits de identificação, *cancer markers* ou marcadores oncológicos, *breast cancer* ou câncer de mama e *identification kits markers cancer and breast cancer* ou kits de identificação de marcadores oncológicos e câncer de mama. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto que os termos em português foram utilizados para a busca na base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentaram esses termos no título e/ou resumo.

Foram analisados todos os pedidos de patente existentes até o presente momento considerando a Classificação Internacional de Patentes (CIP), quanto a classe, o ano e país de depósito.

3. Resultados e Discussão

Estudos de Prospecção constituem a ferramenta básica para a fundamentação nos processos de tomada de decisão em diversos níveis na sociedade moderna. O propósito dos estudos de prospecção não é desvendar o futuro, mas contribuir para o delineamento e para testar visões possíveis e desejáveis para que sejam feitas escolhas que podem contribuir para a construção do futuro. Essas visões podem ajudar a gerar políticas de longo termo, estratégias e planos que dispõem circunstâncias futuras prováveis e desejadas em um estreito alinhamento (MAYERHOFF, 2008).

A princípio, o número de pedidos de patentes depositadas foi avaliado por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1). Vários pedidos de patentes foram encontrados envolvendo os termos kits de identificação ou *identification kits*, nas bases INPI (39), EPO (1.824), USPTO (55) e WIPO (1.792). Para os termos marcadores oncológicos ou *cancer markers*, o número de depósitos de patente foram de 31 no INPI, 2.918 no EPO, 58 no USPTO e 2.582 no WIPO. Ao pesquisar o número de depósitos de patentes com a palavra-chaves câncer de mama ou *breast cancer*, foi verificado que na EPO existe a maior quantidade de depósitos vinculados a esse tema que é de 12.029, seguido da WIPO com 8.864, USPTO com 1.334 e 272 no INPI. No entanto, quando confrontado os termos kits de identificação de marcadores oncológicos e câncer de mama ou *identification kits markers cancer and breast cancer* foi observado uma quantidade reduzida de depósitos de patentes, na qual a EPO possui 13 pedidos e a WIPO possui 21 pedidos. Não sendo encontrado nenhum pedido de depósito de patente no INPI e no USPTO.

Tabela 1: Total de depósitos de patentes pesquisadas nas bases da INPI, EPO, USPTO e WIPO.

Palavras-chave	INPI	EPO	USPTO	WIPO
Kits de identificação ou <i>Identification Kits</i>	39	1.824	55	1.792
Marcadores oncológicos ou <i>Cancer markers</i>	31	2.918	58	2.582
Câncer de mama ou <i>Breast cancer</i>	272	12.029	1.334	8.864
Kits de identificação de marcadores oncológicos e câncer de mama ou <i>Identification kits markers cancer and breast cancer</i>	0	13	0	21

3.1 Patentes relacionando *Identification kits markers cancer and breast cancer* no EPO e WIPO

De acordo com a análise dos resultados da Tabela 1 foram encontradas 13 patentes quando associado os dois termos: kits de identificação de marcadores oncológicos e câncer de mama ou

identification kits markers cancer and breast cancer, depositadas no banco de patentes europeu (EPO). Foi analisada a evolução anual de depósito dessas patentes (Gráfico 1), no qual foi observado que o primeiro pedido foi realizado em 2001 e o último em 2010, sendo que os anos de 2007 e 2008 foram os que apresentaram maiores pedidos de depósito, com 3 patentes em cada. Esses resultados demonstram que os estudos com kits de identificação para câncer de mama são recentes, remetendo aos últimos 12 anos, e que há um aumento nos estudos e nos investimentos em pesquisa nessa área.

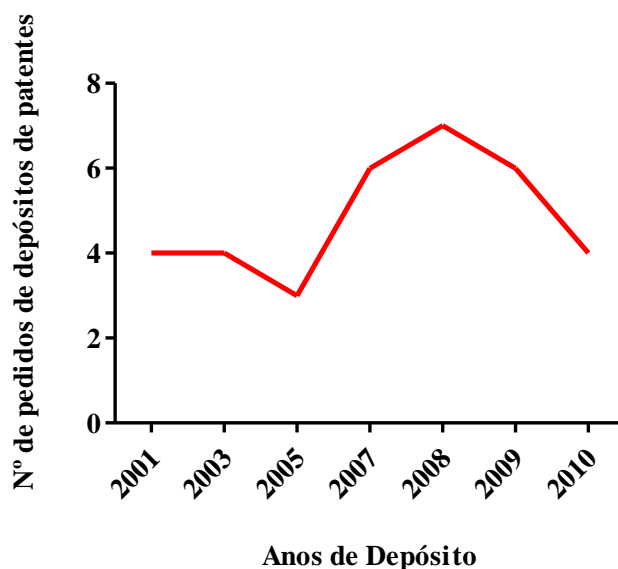


Gráfico 1: Evolução anual de depósitos de patentes nos bancos de dados.

De acordo com o Gráfico 2, foi observado que somente os Estados Unidos e o Japão apresentaram pedidos de depósitos de patentes, sendo que os Estados Unidos lideram, com 32 das patentes encontradas, correspondendo a 94,1%. Esses dados sugerem que os Estados Unidos, investem em pesquisas e que existe um grande interesse com a proteção de pesquisas por esse país, uma vez que este vem se destacando em relação aos demais países

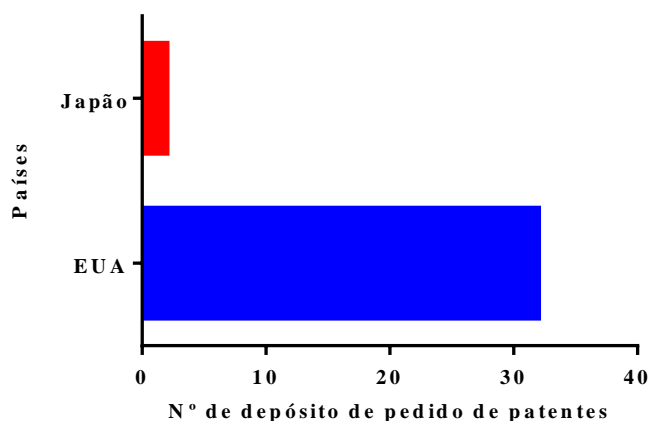


Gráfico 2: Distribuição de patentes depositadas nos bancos de dados EPO e WIPO por país.

Analisando a Classificação Internacional de Patentes, foi observado que os pedidos analisados compreendem as seções A, C e G. Sendo que a seção C (Química e Metalurgia) foi a que possuiu maior quantidade de depósitos com 54,60%, seguida pela seção G (física) com 33,30% e pela seção A (necessidades humanas) que apresentou 12,10% das patentes encontradas.

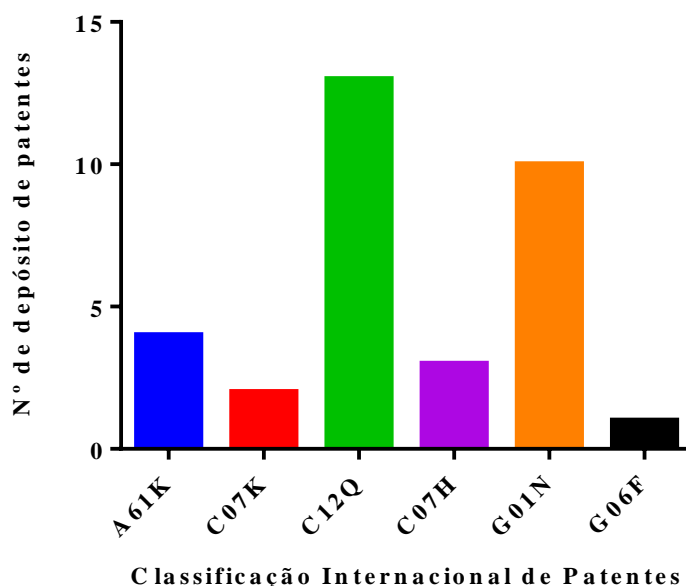


Gráfico 3: Distribuição por CIP dos pedidos de patentes.

A subseção C12Q corresponde a processos de medição ou ensaio que envolvem enzimas ou microrganismos ou composições para esse fim e processos de preparação dessas composições. Demonstrando que as pesquisas buscam um processo para detecção de enzimas específicas para o câncer de mama. A subseção G01N que trata da investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas processos de medição ou teste, outros que não ensaios imunológicos, envolvendo enzimas ou microrganismos.

A secção A61K relata sobre as preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, onde apresenta cerca de 30,7% patentes encontradas sobre o tema proposto, entretanto a secção C07 está relacionada sobre a química orgânica, em sua minoria encontra as patentes relacionadas a secção G06F esta classe refere-se a simuladores os quais demonstram aos métodos de computar condições existentes ou previstas em um sistema ou dispositivo real.

4. Conclusão

De acordo com os dados observados foi possível determinar que existe um número escasso de depósitos de patentes relacionadas sobre kits de identificação de marcadores oncológicos e câncer de mama nos 4 bancos de dados consultados. Entretanto, quando esses termos estão distintos há um número expressivo de patentes registradas.

Contudo, em relação a aplicabilidade clínica do uso dos marcadores oncológicos no câncer de mama, ainda são necessários consideráveis investimentos para a obtenção de dados provenientes de novos estudos, visto que o câncer é um problema em ascensão.

Referências

AGNOLETTO, M.H.; GUECHEVA, T.N.; DONDÉ, F.; OLIVEIRA, A.F.; FRANKE, F.; CASSINI, C.; SALVADOR, M.; HENRIQUES, J.A.P.; SAFFI, J. Association of low repair efficiency with high hormone receptors expression and SOD activity in breast cancer patients. **Clinical Biochemistry**, v. 40, n. 16, p. 1252-1258, 2007.

BLASIAK, J.; ARABSKI, M.; KRUPA, R.; WOZNIAK, K.; RYKALA, J.; KOLACINSKA, A.; MORAWIEC, Z.; DRZEWOSKI, J.; ZADROZNY, M.; Basal, oxidative and alkylative DNA damage, DNA repair efficacy and mutagen sensitivity in breast cancer. **Mutation Research**, v. 554, n. 1, p. 139–148, 2004.

CARLSSON, A.; WINGREN, C.; INGVARSSON, J.; ELLMARK, P.; BALDERTORP, B.; FERNO, M.; OLSSON, H.; BORREBAECK, C.A.K. Serum proteome profiling of metastatic breast cancer using recombinant antibody microarrays. **European Journal of Cancer**, v. 44, p. 472–480, 2008.

DEDE, D.S.; ARSLAN, C.; ALTUNDAG, K. Serum levels of CEA and CA 15-3 in triple-negative breast cancer at the time of diagnosis. **Medical Oncology**, v. 27, n. 4, p.1429, 2010

EDÉN, P.; RITZ, C.; ROSE, C.; FERNO, M.; PETERSON, C. ‘Good Old’ clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. **European Journal of Cancer**, n. 40, p. 1837–1841, 2004.

GROMOV, P.; GROMOVA, I.; BUNKENBORG, J.; CABEZON, T.; MOREIRA, J.M.; TIMMERMANS-WIELENGA, V.; ROEPSTORFF, P.; RANK, F.; CELIS, J.E. Up-regulated Proteins in the Fluid Bathing the Tumour Cell Microenvironment as Potential Serological Markers for Early Detection of Cancer of the Breast. **Molecular Oncology**, n. 4 p. 65–89, 2010.

HUNG, H-C.; YEN, L-C.; LINA, S-R.; WANG, J-Y. Multiple mRNA markers for the detection of circulating tumor cells in breast cancer patients. **Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences**, n. 4, p. 34-37, 2012.

MAYERHOFF, Z.D.V.L. Uma Análise Sobre os Estudos de Prospecção Tecnológica. **Cadernos de prospecção**, v.1, n.1, p. 7-9, 2008.

PANIS, C.; PIZZATTI, L.; HERRERA, A.C.; CECCHINI, R.; ABDELHAYA, E. Putative circulating markers of the early and advanced stages of breast cancer identified by high-resolution label-free proteomics. **Cancer Letters**, n. 330, p. 57–66, 2013.

VAN DER VEGT, B.; DE BOCK, G.H.; HOLLEMA, H.; WESSELING, J. Microarray methods to identify factors determining breast cancer progression: potentials, limitations, and challenges. **Critical Reviews Oncology Hematology**. v. 70, n. 1, p. 1-11, 2009.

YANG, Z.; CHEVOLOT, Y.; GÉHIN, T.; SOLASSOL, J.; MANGE, A.; SOUTEYRAND, E.; LAURENCEAU, E. Improvement of protein immobilization for the elaboration of tumor-associated antigen microarrays: Application to the sensitive and specific detection of tumor markers from breast cancer sera. **Biosensors and Bioelectronics**, n. 40, p. 385–392, 2013.

YOM, C.K.; WOO, H.Y.; MIN, S.Y.; KANG, S.Y.; KIM, H.S. Clusterin overexpression and relapse-free survival in breast cancer. **Anticancer Research**, v. 29, n. 10, p. 3909-12, 2009.

Recebido: 04/09/2013

Aprovado: 12/12/2013