



ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE PIERICIDINA

Clarisse Rodrigues Andrade¹; Maria Alcione Coelho Rodrigues²; Maria Brasil de Lourdes Silva³; Carlos Alberto Machado da Rocha⁴

¹Mestranda em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação - PROFNIT. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
cla2s@hotmail.com

²Mestranda em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação - PROFNIT. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
alcionerodrigues@museu-goeldi.br

³Mestranda em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação - PROFNIT. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
mbrasil1960@gmail.com

⁴Professor do Mestrado em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação - PROFNIT. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará – IFPA – Belém/PA – Brasil
carlos.rocha@ifpa.edu.br

Resumo

A presente prospecção tem como foco a atividade biológica da substância piericidina, com ênfase no seu uso farmacológico. Na prospecção científica foi utilizada a base de artigos científicos PubMed, enquanto na busca de informação tecnológica foram utilizadas três bases de dados de patentes: Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, no Brasil; European Patent Office – EPO; Orbit Intelligence. Nas pesquisas foram utilizadas as palavras-chave em português “Piericidina” e inglês “Piericidin” no título. Analisando os resultados encontrados, verificou-se várias aplicações da substância, com destaque para aplicações farmacológicas. Observou-se a importância da Piericidina em atividade anticâncer, antibiótico, no tratamento de doenças do sistema respiratório e como inseticida, dentre outras, razão pela qual os estudos com a referida substância devem ser ampliados e aprofundados para alcançar o maior benefício para a saúde humana.

Palavras-chave: piericidina; fármacos; prospecção tecnológica.

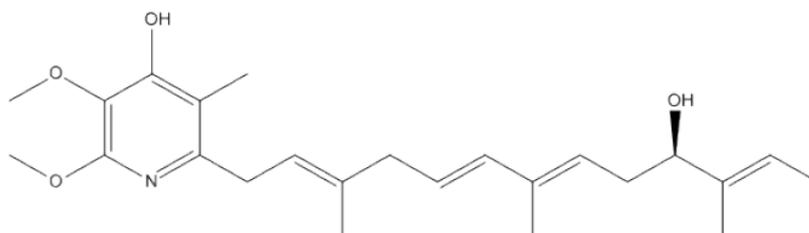
1 Introdução

A prospecção tecnológica usa diferentes atividades e/ou métodos de captação, tratamento e análise de informações para subsidiar os processos de tomada de decisão. Em muitos casos, o termo prospecção é usado em referência a estudos de prospecção de patentes, porém, em geral, é um termo mais amplo, envolvendo várias fontes de informações e não apenas patentes (ANTUNES et al., 2018). A realização de prospecção a partir de artigos científicos permite verificar o atual estado da arte nas áreas de conhecimento, é indicada para elaboração de projetos científicos e até mesmo como complemento à prospecção tecnológica (PEREIRA et al., 2013).

Desde tempos imemoriais, o homem vem utilizando produtos naturais para variados fins, como o alívio, a cura e a prevenção de doenças. A história é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa (VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). São numerosos os compostos naturais que foram identificados a partir do conhecimento etnofarmacológico de algumas plantas e animais, sendo muitas vezes a fitoterapia e a zooterapia os pontos de partida para a pesquisa atual (ROCHA, 2013). Por conta da grande importância das plantas, microrganismos e alguns animais para a medicina, a química e a medicina passaram a ter uma estreita relação, favorecendo um rápido desenvolvimento de seus campos específicos. Desta forma, muitos produtos naturais bioativos foram identificados e introduzidos na terapêutica, permanecendo até hoje como medicamentos (VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

As piericidinas são moléculas produzidas por actinometos (actinobactérias) e constituem uma família de produtos naturais semelhantes à coenzima Q, também conhecida como ubiquinona, uma molécula fortemente envolvida no transporte de elétrons em procariontes e eucariontes (LÜMMEN, 1998). Actinobacteria é um filo de bactérias gram-positivas, predominantemente dos gêneros *Pseudonocardia* e *Streptomyces*. A piericidina A é uma substância química com elevada potência biológica e grande aplicação na indústria farmacêutica. Em relação à sua atividade biológica, inicialmente, a piericidina A foi designada como um potente inseticida, e isolada de *Streptomyces mobaraensis* (YOSHIDA; SHIRAIISHI; TAKAHASHI, 1977; FLORÊNCIO, 2017). Muitos estudos já mostraram o isolamento de diversos tipos de piericidinas, produzidas por outras espécies de *Streptomyces* e sugerem que o mecanismo de ação da piericidina A1, relacionado com a interferência no transporte de elétrons na membrana interna da mitocôndria, deve-se à sua semelhança estrutural com a coenzima Q (YOSHIDA; SHIRAIISHI; TAKAHASHI, 1977; ZHOU; FENICAL, 2016). A Figura 1 mostra a fórmula química da piericidina A $C_{25}H_{37}NO_4$ na sua estrutura molecular:

Figura 1 – Fórmula estrutural da Piericidina A.



Fonte: Yoshida, Shiraishi e Takahashi (1977)

Apesar de a piericidina A ter sido caracterizada ainda na década de 1960, sua potência contra células cancerígenas de origem epitelial foi percebida somente depois de algumas análises. Em trabalho recente, Sahn (2014) demonstrou elevada atividade antiproliferativa em linhagens tumorais de câncer de ovário (OVCAR-8), câncer de cólon (HCT-116) e câncer de próstata metastático (PC-3/M), reduzindo a respiração celular, mesmo em concentrações muito baixas, o que pode torná-la um forte aliado de outras substâncias já usadas no combate ao câncer, uma vez que deixaria as células mais suscetíveis ao tratamento. Algumas piericidinas também revelam interessante efeito antibiótico (CONTI; GUIMARÃES; PUPO, 2012), pela inibição de oxidoredutases NADH-ubiquinona bacterianas.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica da atividade biológica já descrita para as piericidinas, com ênfase na aplicação farmacológica.

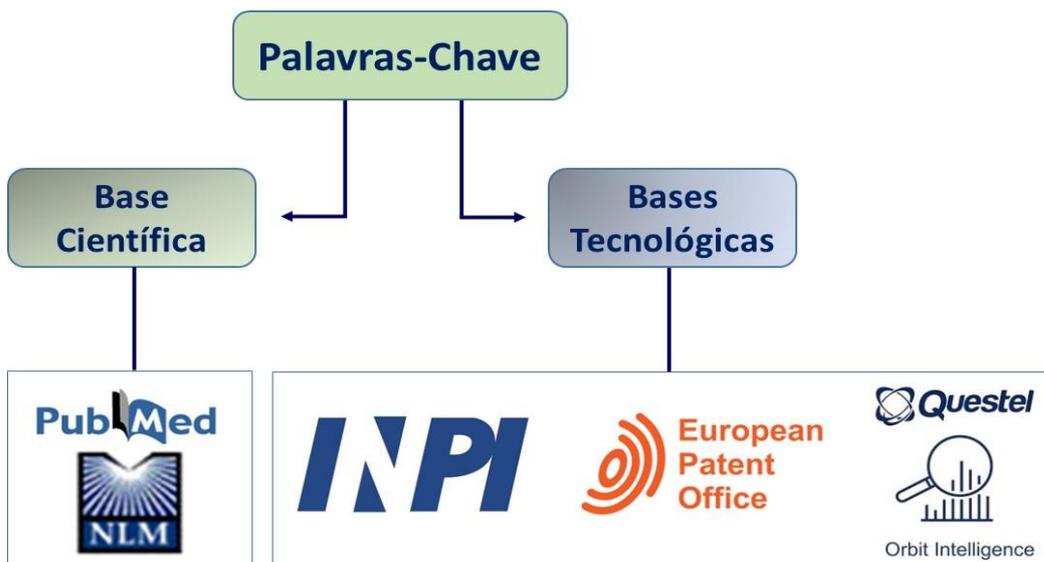
2 Metodologia

A busca de artigos científicos foi realizada no banco de dados PubMed, com a utilização de palavras-chave em português “Piericidina” e inglês “Piericidin”, no campo “título”, além do operador booleano OR. O PubMed pode ser considerado uma das fontes de informação em ciências da saúde mais eficientes da atualidade. Trata-se de um recurso gratuito desenvolvido e mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®) dos Estados Unidos, que oferece acesso aos recursos relacionados ao Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), uma base de dados online com acesso gratuito a referências e resumos de revistas científicas da área Biomédica. São indexados nesta base aproximadamente 5.400 periódicos dos Estados Unidos e de mais 80 países.

Para a realização da prospecção tecnológica sobre a piericidina não houve delimitação de período nas buscas. Foram efetuados levantamentos de pedidos de patentes em âmbito nacional e internacional. No Brasil foi utilizada a base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e no exterior as bases de patentes da European Patent Office (EPO) e do Orbit Intelligence. A prospecção foi realizada nos meses de maio a outubro de 2019, utilizando as mesmas palavras-chave, em conjunto com o termo operador booleano OR, no campo busca por título, buscando alcançar maior número de resultados.

O INPI é uma autarquia federal vinculada ao Ministério da Economia. Sua missão é estimular a inovação e a competitividade a serviço do desenvolvimento tecnológico e econômico do Brasil, por meio da proteção eficiente da propriedade industrial (INPI, 2019); O EPO disponibiliza dados bibliográficos desde de 1980 até a data atual, totalizando mais de 81 milhões de documentos de aproximadamente 100 jurisdições (UCHÔA; SANTOS; BALLIANO, 2019); Questel Intelligence é um sistema de busca e análise de informações contidas em patentes que provê acesso a informações de publicações de patentes em mais de 90 países, com recursos avançados de visualização, exportação e análises de grandes conjuntos de informações (AXONAL, 2013). A figura 2 abaixo representa o fluxograma de busca em base científica e bases tecnológicas.

Figura 2 – Fluxograma de busca de artigos e patentes.



Fonte: Elaborado pelos autores (2020)

3 Resultados e Discussão

Na busca de publicações utilizando “piericidina” OR “piericidin”, a base PubMed forneceu 152 resultados. A maior produção científica ocorreu na última década, com média anual de artigos igual a 5,4. O destaque ficou por conta do ano de 2016, durante o qual 12 artigos foram publicados.

Todos os artigos foram, então, organizados de acordo com os alvos estudados (Figura 3) e os resultados do levantamento demonstraram que a maioria das publicações (81; 53%) estava relacionada a estudos sobre respiração, em diferentes células humanas e de outros animais, e ainda de uma grande variedade de microrganismos. Além desses, destacam-se 26 (17%) artigos que se referem a estudos químicos e 24 (16%) ligados a atividades farmacológicas/terapêuticas (antibiótico, anticâncer e antiparasita).

Figura 3 – Distribuição dos artigos recuperados na prospecção científica para piericidina no banco de dados PubMed, de acordo com os alvos de estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores com dados do PubMed (2020)

Entre as publicações mais recentes sobre atividade anticâncer, merece destaque o trabalho de Zhou et al. (2019), em que 27 produtos naturais da classe das piericidinas, sendo 17 inéditos, foram obtidos a partir de uma cepa marinha de *Streptomyces*. Vários desses compostos mostram forte atividade inibitória contra a linhagem celular ACHN (câncer de células renais – CCR). Ao explorar o mecanismo de ação, os autores perceberam que algumas piericidinas fornecem um novo suporte para o desenvolvimento de potentes agentes anti-CCR, e o novo mecanismo de ação desses agentes pode melhorar as limitações dos medicamentos direcionados existentes para o tratamento do câncer renal.

No que se refere à prospecção tecnológica, o Quadro 1 resume os quantitativos de ocorrência por base pesquisada e suas principais aplicações. Os resultados referem-se a pedidos de patentes deferidos, indeferidos ou arquivados e em andamento. As patentes referenciadas às piericidinas atingem a marca de 160 pedidos de depósitos em nível mundial, destacando-se nas atividades farmacológicas/terapêuticas (antibiótico, anticâncer) e na criação de novos inseticidas, ou ainda no uso como herbicidas para o controle de ervas daninhas. Nota-se que o banco de dados que apresentou maior número de resultados relacionados ao tema foi a Orbit Intelligence, com 139 patentes. Por outro lado, a busca realizada na base tecnológica nacional, INPI, não recuperou qualquer documento de pedido de patente incluindo a piericidina, constatando-se inexistência de solicitações de pedidos de patentes no Brasil, ainda que haja comprovação da potencialidade farmacológica da substância, razão pela

qual existe a necessidade de investimento nessa área para que o país acompanhe a tendência científica mundial e tenha possibilidade de competir em inovações com a piericidina e outros compostos bioativos.

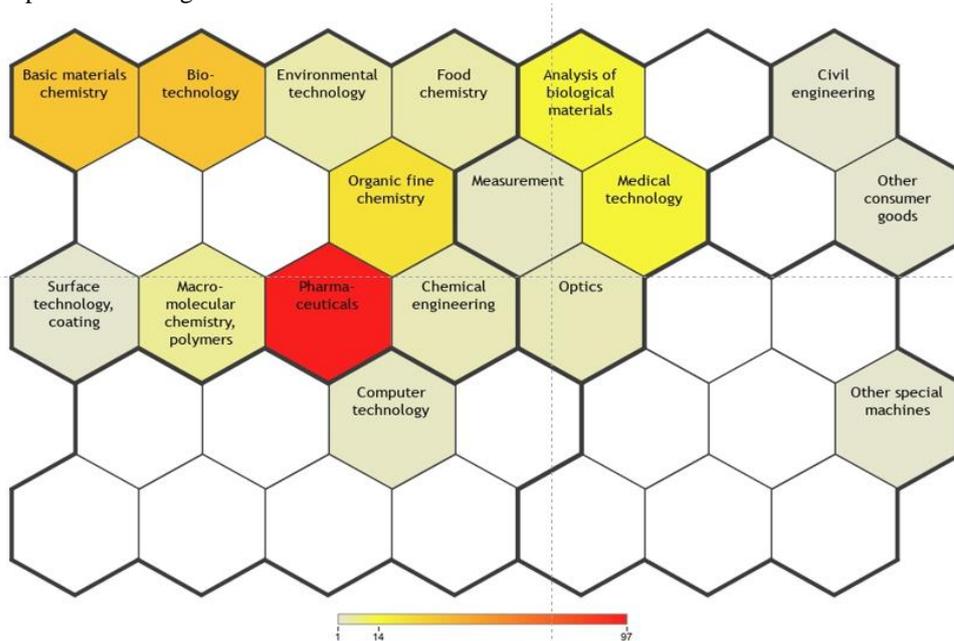
Quadro 1 – Resultados encontrados nas bases de patentes INPI, EPO e Questel Intelligence para o termo “Piericidina OR Piericidin”.

Bases de Dados	INPI	Espacenet (EPO)	Orbit Intelligence
N. de Patentes	0	21	139
Aplicações	-	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiótico • Anticancerígeno • Inseticida/pesticida • Sistema circulatório • Novos compostos • Outros 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticancerígeno • Inseticida/herbicida/pesticida • Antibiótico • Novos fármacos naturais • Compostos relacionados à respiração • Compostos relacionados à circulação • Diagnóstico • Biotecnologia/Melhoramento de plantas • Outros

Fonte: Elaborado pelos autores com dados obtidos das bases INPI, Espacenet e Orbit Intelligence (2020).

Na base de dados Espacenet, a aplicação tecnológica da piericidina com maior destaque foi como anticancerígeno, com 29% dos resultados, seguida pela aplicação como inseticida//herbicida/pesticida (19%) e antibiotico (14%). No Orbit Intelligence essas três aplicações também se destacaram (anticancerígeno 13%, antibiotico 9% e inseticida/herbicida/pesticida 7%), porém o maior número de documentos recuperados relaciona-se às propostas de novos fármacos naturais (24%). Interessante ressaltar que no Orbit Intelligence também foram encontrados pedidos de patentes envolvendo a piericidina com biotecnologia e métodos de diagnóstico na área médica (Figura 4).

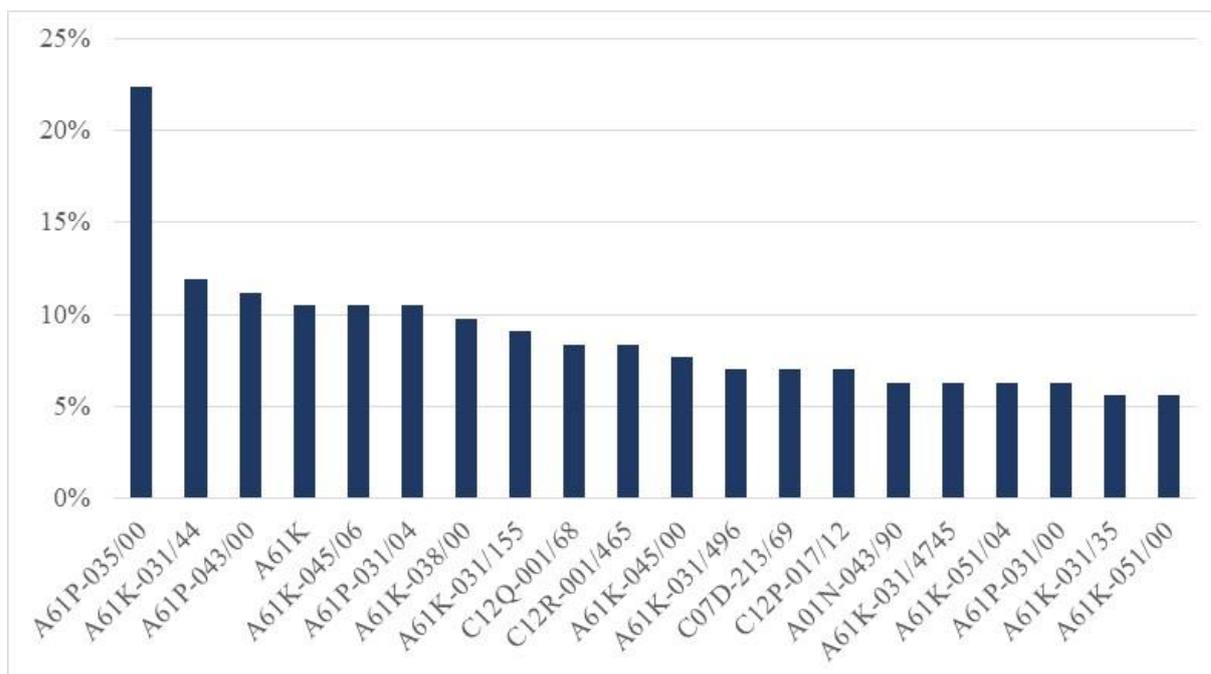
Figura 4 – Portfólio de Patentes por códigos da Classificação Internacional de Patentes (CIP) agrupados em 35 campos de tecnologia.



Fonte: Dados da base Orbit Intelligence (2019).

O Orbit Intelligence também foi utilizado para obtenção dos 50 principais códigos CIP (Top 50 IPC, em inglês), sendo possível observar que a maior proporção de pedidos de depósito de patentes recuperados foi das classes A61 e C12. Segundo o INPI (2019), o código A61 trata de “Ciência Médica ou Veterinária; Higiene”, enquanto a classe C12 envolve “Bioquímica; Cerveja; Álcool; Vinho; Vinagre; Microbiologia; Enzimologia; Engenharia Genética ou de Mutação”. A Figura 5 apresenta parte desse resultado (os 20 primeiros).

Figura 5 – Top 20 dos resultados retornados para a busca na base de patentes Orbit Intelligence, quanto à Classificação Internacional de Patentes (CIP)



Fonte: Elaborado pelos autores com dados do Orbit Intelligence (2020).

Apreende-se do gráfico que a classe mais frequente foi A61 e que, nesta, se destacam as subclasses A61K e A61P. De acordo com o INPI (2019), A61K refere-se a “Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas” e a subclasse A61P trata de “Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais”. Portanto, constata-se que, dentro das subdivisões que compõem a classificação do código CIP, o grupo mais incidente é o da preparação medicinal, demonstrando que este é o principal uso da ptericidina.

Entre os documentos de patentes mais recentes, encontra-se o “Uses Of Bcl-2 Antagonists For Treating Cancer And Diagnostics Related Thereto (Usos de Antagonistas Bcl-2 no Tratamento do Câncer e Diagnósticos Relacionados a Eles), depositado em 26 de abril de 2018 e concedido em 31 de outubro de 2019, com o número US 2019/0328729 A1. O produto tem como inventoras Malathy Shanmugam e Richa Bajpai, da Emory University, de Atlanta (EUA) e se enquadra nas seguintes classificações CIP: A61K-031/496; A61K-031/381; A61K-045/06; A61P-035/02; A61K-031/44. Refere-se a um método de tratamento e diagnóstico de câncer através da administração de um inibidor de Bcl-2, opcionalmente em combinação com um inibidor do complexo mitocondrial II. Lembremos que Sahm (2014) já havia demonstrado a ação de ptericidinas junto às mitocôndrias, inibindo a respiração de células cancerosas em cultura.

A data de prioridade mais antiga do primeiro documento de patente incluindo a ptericidina é 21 de abril de 1980 e teve como requerente a Ajinomoto Co., Inc., uma empresa

japonesa com atuação em alimentos, óleos de cozinha e medicamentos. Nos primeiros 25 anos, o número de documentos variou de um a cinco por ano. Posteriormente, na segunda metade do levantamento, a média aumentou e ainda foram observados dois picos, nos anos de 2013 e 2018, respectivamente com 10 e 11 patentes.

Por outro lado, apenas quatro países são responsáveis por quase 70% dos documentos recuperados. Em primeiro lugar, EUA responde por 30% dos pedidos de patentes. Em um segundo nível, aparecem Japão, Austrália e China, que juntos perfazem 36,7%. Por sua vez, a WO (*World Intellectual Property Organization*), que não é um país, mas uma entidade internacional, com sede na Suíça, contando mais de 100 Estados-membros, responde por 21,5% dos documentos.

Analisando os maiores depositantes de patentes a nível mundial, destacam-se duas grandes empresas. A primeira é Lantheus Medical Imaging (11 depósitos) dos Estados Unidos, relacionada a diagnósticos médicos por imagens. A piericidina é uma das substâncias que participam de métodos para sintetizar agentes de contraste e precursores dos mesmos. A segunda é a inglesa Helperby Therapeutics (10 depósitos), que desenvolve antibióticos. Essa empresa foi criada em St. George's, Universidade de Londres, Inglaterra, em 2002. Atualmente, também está presente na Irlanda e EUA.

4 Considerações Finais

Este estudo de prospecção indicou um aumento no interesse científico e tecnológico pelas piericidinas na última década, destacando o seu potencial em preparações medicinais, com possibilidade de contribuir inclusive no tratamento de cânceres. Tal interesse, em nível mundial, decorre da necessidade de novas descobertas ligadas a medicamentos, em uma sociedade cada vez mais preocupada com saúde e desenvolvimento humano.

Por outro lado, embora alcançando um total de 152 artigos e 160 pedidos de depósitos de patentes em todo o mundo, o levantamento também mostrou que no Brasil há raras publicações científicas sobre o tema e nenhum pedido de registro de patente. Seria interessante seguir os exemplos de EUA, Japão, Austrália e China, os maiores destaques na inovação tecnológica envolvendo compostos bioativos, como as piericidinas.

Finalmente, há de registrar-se aqui o agradecimento à Questel Co. pelo acesso ao programa ORBIT® disponibilizado aos alunos do PROFNIT.

5 Referências

ANTUNES, A. M. S.; PARREIRAS, V. M. A.; QUINTELA, C. M.; RIBEIRO, N. M. Métodos de Prospecção Tecnológica, Inteligência Competitiva e Foresight: principais conceitos e técnicas. **In:** RIBEIRO, N. M. **Prospecção Tecnológica**. vol. 1. Salvador: IFBA/FORTEC, 2018. (Coleção PROFNIT). Disponível em: <<http://www.profnit.org.br/wp-content/uploads/2018/08/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-1-1.pdf>>. Acesso em: 13 out. 2019.

AXONAL. **Treinamento Questel Orbit UNICAMP**, 2013. Disponível em: <https://axonal.com.br/capacitacao_info.php?id=114>. Acesso em: 13 jul. 2020.

CONTI, R.; GUIMARAES, D. O.; PUPO, M. T. Aprendendo com as interações da natureza: microrganismos simbioses como fontes de produtos naturais bioativos. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 43-47, 2012.

FLORÊNCIO, K. G. D. **Piericidina A1 de Streptomyces sp. recuperada e sedimento do Arquipélago de Fernando de Noronha altera fenótipo de células tumorais**. 2017. 57 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

INPI. Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Ponte IPC – Classificação Internacional de Patentes, 2019. Disponível em: <http://ipc.inpi.gov.br/ipcpub?notion=scheme&version=20190101&symbol=none&menulang=pt&lang=pt&viewmode=f&fipcpc=no&showdeleted=yes&indexes=no&headings=yes¬e_s=yes&direction=o2n&initial=A&cwid=none&tree=no&searchmode=smart>. Acesso em 20 jan. 2020.

LÜMMEN, P. Complex I inhibitors as insecticides and acaricides. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics**, v. 1364, n. 2, p. 287-296, 1998.

PEREIRA, S. A.; MARQUES, A. A.; BARBALHO, C. R. S.; MENDONÇA, M. S. **Prospecção científica e tecnológica do gênero *Jatropha* (Euphorbiaceae) com foco em biotecnologia**. XIV Encontro Nacional de Pesquisa em Ciência da Informação. (ENANCIB), 2013.

ROCHA, C. A. M. **As pernas do caranguejo: *cancer crura***. Belém: [editor autor], 2013.

SAHM, B. B. **Prospecção de substâncias com potencial anticâncer em microrganismos associados ao zoantídeo *Protopalythoa variabilis* (Cnidaria, Anthozoa)**. 2014. 104 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

UCHÔA, S. B. B.; SANTOS, J. P. L.; BALLIANO, T. L. Ferramentas para Análise e Tratamento dos Dados de Prospecção Tecnológica em Documentos de Patente. **In: RIBEIRO, N. M. Prospecção Tecnológica**. vol. 2. Salvador: IFBA/ FORTEC, 2019. (Coleção PROFNIT). Disponível em: <<http://www.profnit.org.br/wp-content/uploads/2019/02/PROFNIT-Serie-Prospeccao-Tecnologica-Volume-2.pdf>>. Acesso em: 13 jul. 2020.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J.. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

YOSHIDA, S.; SHIRAIISHI, S.; TAKAHASHI, N. The structural revision of piericidin A by combination of CMR spectroscopic and biosynthetic studies. **Agricultural and Biological Chemistry**, Tokyo, v. 41, p. 855–862, 1977.

ZHOU, X.; FENICAL, W. The unique chemistry and biology of the piericidins. **The Journal of Antibiotics**, v. 69, p. 582-593, 2016.

ZHOU, X.; LIANG, Z.; LI, K.; FANG, W.; TIAN, Y.; LUO, X.; CHEN, Y.; ZHAN, Z.; ZHANG, T.; LIAO, S.; LIU, S.; LIU, Y.; FENICAL, W.; TANG, L. Exploring the Natural Piericidins as Anti-Renal Cell Carcinoma Agents Targeting Peroxiredoxin 1. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 15, p. 7058-7069, 2019.