

MAPEAMENTO DE TECNOLOGIAS SOBRE GENES ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE

TECHNOLOGY MAPPING ON GENES RELETED TO EARLY-ONSET ALZHEIMER'S DISEASE

Cleiton Barroso Bittencourt 1
Betânia de Pinho Veras Pereira 2
Giuliano da Paz Oliveira 3
Luciana Rocha Faustino 4

Resumo: A Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP) representa cerca de 5% dos casos da Doença de Alzheimer. O aparecimento dessa patologia tem grande influência genética e o presente estudo analisou o avanço dos depósitos de patentes referentes aos genes da proteína precursora amiloide (APP) e das presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2, respectivamente) relacionados à DAIP. Os Estados Unidos são os principais depositários, especialmente para o gene APP. Os depósitos de patentes sobre os genes tiveram maior produção no início dos anos 2000 e se concentraram nas alterações genéticas e engenharia genética do DNA ou RNA. Em adição, apesar do crescimento no número de casos de DAIP, foi observado que o Brasil não aparece como um país que realiza grande investimento na área de produção tecnológica relacionada à DAIP.

Palavras-chave: Alzheimer. DAIP. Mutação. Mapeamento.

Abstract: Early-onset Alzheimer's Disease (early-onset AD) represents about 5% of Alzheimer's Disease cases. The onset of this pathology has great genetic influence and the present study analyzed the progress of patent deposits related to the amyloid precursor protein (APP) and presenilin 1 and 2 (PSEN1 and PSEN2, respectively) genes related to early-onset AD. The United States is the main depositary country, especially for the APP gene. The patent deposits on these genes had greater production in the early 2000s and had focused on genetic alterations and genetic engineering of DNA or RNA. Techniques on both genes had higher production in the early 2000s. In addition, despite the increase in the number of cases of early-onset AD, it was observed that Brazil does not appear as a country that makes a large investment in the area of technological production related to early-onset AD.

Keywords: Alzheimer. Early-onset AD. Mutation. Mapping.

Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI),
Doutorando em Biotecnologia Vegetal pela Universidade Federal de Lavras
(UFLA). Lattes: <https://orcid.org/0000-0002-0185-322X>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0185-322X>. E-mail: cleiton_court@hotmail.com 1

Mestra em Biotecnologia pela Universidade Federal do Piauí
(UFPI), Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8195176768891556>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-8092>. E-mail: betaniaveras@hotmail.com 2

Doutor em Neurociências pela Escola Paulista de Medicina (EPM/
Unifesp), Professor da Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPPar).
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7621595352918661>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3141-0032>. E-mail: giulianopoliveira@gmail.com 3

Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Estadual do
Ceará (UECE), Professora Adjunto de Genética Molecular, Genética Médica,
Embriologia e Histofisiologia Reprodutiva da Universidade Federal do Delta do
Parnaíba (UFDPPar). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5540956377872796>. ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-9452-9014>. E-mail: lrf Faustino@gmail.com 4

Introdução

As doenças neurodegenerativas são definidas como condições hereditárias e esporádicas caracterizadas por perda progressiva de células neurais, que ocasionam uma disfunção do sistema nervoso (BROWN; LOCKWOOD; SONAWANE, 2005; MASSANO et al., 2016). Dentre essas doenças, a Doença de Alzheimer (DA) é considerada a forma mais comum de demência, atuando de forma progressiva e irreversível, bem como é destacada como a doença neurodegenerativa que mais acomete os idosos (BEKRIS et al., 2010); sendo a quarta causa de óbitos de pessoas entre 75 e 80 anos, precedida somente por, infarto, derrame e câncer (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUD, 2009).

Essa doença possui uma etiologia complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (BATEMAN et al., 2012). Seus mecanismos fisiopatológicos envolvem a hiperfosforilação da proteína tau, aumento da produção e agregação da proteína β -amiloide e formação e acúmulo de placas senis, cujo efeito final culmina em morte das células nervosas e declínio das funções cognitivas (HARDY; SELKOE, 2002).

De modo geral, a DA é caracterizada por um progressivo comprometimento cognitivo, comportamental e funcional na idade adulta, mais comumente após os 65 anos de idade (REITZ et al., 2014). Logo, com o avanço da doença, o indivíduo perde gradativamente a capacidade de gerenciamento das atividades da vida diária, tais como: trabalho, estudo, lazer, vida social e, em estágios mais avançados, a capacidade de cuidar de questões básicas, como higiene pessoal e alimentação (OMAR et al., 2017).

Em 2010, o número de casos de pessoas com DA nos Estados Unidos foi de 4,7 milhões, com estimativa de que a incidência de casos triplicaria nos próximos 40 anos, atingindo 13,8 milhões de pessoas em 2050 (HEBERT et al., 2013). No Brasil, 100 mil novos casos surgem a cada ano e a DA, que atualmente atinge cerca de 1,2 milhão da população, terá o dobro de casos até 2030, segundo estimativa da Associação Brasileira de Alzheimer (SILVA et al., 2018).

Até o momento não existe cura para a DA e os medicamentos disponíveis, embora reduzam a velocidade de progressão da doença, ainda não são capazes de evitar o seu avanço e o consequente comprometimento progressivo das funções neurocognitivas (CRUZ; CAVALHEIRO, 2008; CARVALHO MAGALHÃES; PEDROSO, 2012). Até o momento, existem alguns fármacos que são utilizados no tratamento da sintomatologia da DA como os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas de receptores de *N*-metil-d-aspartato (NMDA) (FALCO et al., 2016). Entretanto, eles possuem um efeito limitado, apenas aliviando os sintomas clínicos e retardando o declínio cognitivo por um curto período, que varia de 6 a 12 meses (BUSCHERT et al., 2010).

De acordo com os critérios genéticos, a DA é classificada em Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP) ou em Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT), ambas apresentando alta complexidade genética. A primeira acomete uma menor parte dos casos de DA e, geralmente, resulta de herança autossômica dominante que tem início em pessoas com idade inferior aos 65 anos; enquanto a segunda não apresenta predomínio de agregação familiar e é considerada como a maior causa de demência em idosos (ALAGIAKRISHNAN; GILL; FAGARASANU, 2012; BIHAQI, 2012).

A forma DAIP está relacionada principalmente a mutações nos genes da proteína precursora amiloide (APP) e das presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2, respectivamente). Enquanto a DAIT está ligada a polimorfismos no gene apolipoproteína E (APOE) (MILITÃO; BARROS, 2017). Aproximadamente 30 mutações estão relacionadas ao gene APP e a DAIP, mas o risco de desenvolvimento patológico está presente em apenas 25 destas (CRUCHAGA et al., 2012). Acredita-se que os estágios iniciais que marcam o aparecimento da DA estão associados à formação de formas diméricas e oligoméricas da proteína β -amiloide (A β), formadas a partir da clivagem proteolítica da APP, que se acumulam no cérebro (WALSH; SELKOE, 2007; GUERREIRO et al., 2016).

As proteínas transmembranares PSEN1 e PSEN2, por sua vez, participam do complexo γ -secretase e do processo de clivagem da APP. O gene *PSEN1* está localizado no cromossomo 14, na região 14q24, enquanto, o gene *PSEN2* encontra-se no cromossomo 1 (1q31-q42) (FRIDMAN et al., 2004; LUCATELLI et al., 2009). Com homologia entre eles de aproximadamente 80%, estudos mostraram que mutações no *PSEN1* promovem redução na produção de APP,

em contraposição ao *PSEN2*, que quando sofre mutação, provoca o aumento da sua produção (BEKRIS et al., 2010).

Diante do envolvimento genético da DAIP, o presente estudo teve como objetivo realizar um mapeamento exploratório de tecnologias em bancos de patentes nacionais e internacionais sobre os genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* relacionados a DAIP, a fim de se obter um panorama da produção tecnológica do estudo genético da DAIP com os respectivos genes.

Metodologia

Este trabalho é uma pesquisa documental exploratória de abordagem quantitativa. O mapeamento da informação tecnológica foi realizada com base nas patentes depositadas no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil (<http://www.inpi.gov.br/>), do Banco de Patentes Latinoamericanas (LATIPAT) (<https://lp.espacenet.com/>), do Banco Europeu de Patentes (EPO) (<https://www.epo.org/searching-for-patents.html>), do Banco Americano de Marcas e Patentes (USPTO) (<https://www.uspto.gov/patents-application-process/search-patents>) e do Banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO) (<https://www.wipo.int/patentscope/en/>).

A pesquisa foi realizada em dezembro de 2019 e incluiu documentos publicados nas bases de patentes de 1993 a dezembro de 2019. As palavras-chave utilizadas foram: Alzheimer e gene *APP* (*Alzheimer and APP gene*), Alzheimer e gene presenilina 1 (*Alzheimer and presenilin 1 gene*) e Alzheimer e gene presenilina 2 (*Alzheimer and presenilin 2 gene*). Os termos em português foram utilizados para a busca de documentos em base nacional, enquanto os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo. Os dados coletados foram organizados em tabelas e gráficos, utilizando o programa Microsoft Excel 2016.

Resultados e Discussão

No presente estudo, foram avaliados os números patentes depositadas por base de dados de acordo com os termos utilizados (Tabela 1). Os resultados demonstraram que as bases EPO e WIPO apresentaram o maior número de patentes depositadas ($n=13.746$ e $n=13.636$, respectivamente) envolvendo o termo Alzheimer. Para os termos Alzheimer and APP gene, o número de patentes foi de 30 documentos na EPO e 44 na WIPO, enquanto que os genes *PSEN1* (EPO=4 e WIPO=9) e *PSEN2* (EPO=4 e WIPO=5) tiveram um menor número de documentos registrados nas mesmas bases. Os bancos de dados do INPI e LATIPAT, por sua vez, somente apresentaram documentos para o termo Alzheimer (INPI=1.036 e LATIPAT=5.457).

Tabela 1. Número de patentes depositadas por base de dados envolvendo os termos utilizados (*APP* - proteína precursora amiloide).

Palavra-chave	INPI	LATIPAT	EPO	USPTO	WIPO
<i>Alzheimer</i>	1.036	5.457	13.746	4.844	13.636
<i>Alzheimer and APP gene</i>	0	0	30	13	44
<i>Alzheimer and presenilin 1 gene</i>	0	0	4	1	9
<i>Alzheimer and presenilin 2 gene</i>	0	0	4	1	5

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo.

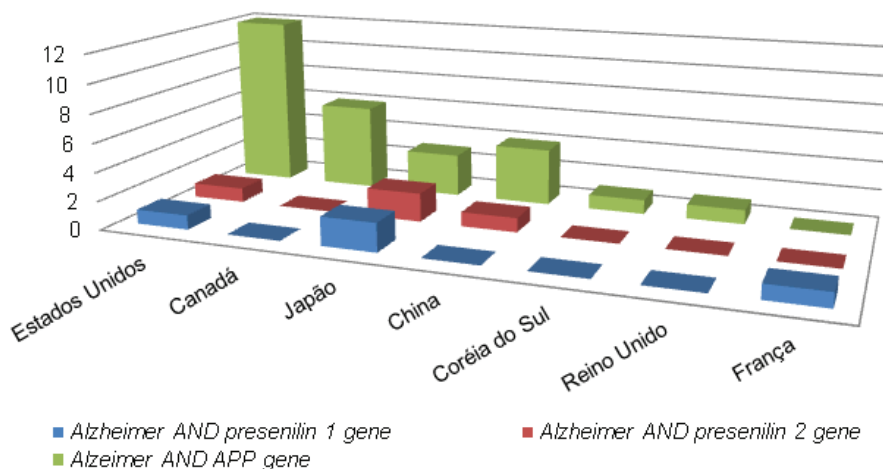
Considerando que as bases EPO e WIPO apresentaram o maior número de patentes depositadas envolvendo os termos pesquisados, as análises posteriores foram norteadas no sentido de explorar melhor as informações fornecidas por essas bases em relação à distribuição de patentes por país, ano de depósito e por Classificação Internacional de Patente (CIP).

Patentes depositadas na EPO

De acordo com a Figura 1, os Estados Unidos são os maiores detentores de patentes depositadas associadas ao desenvolvimento de pesquisas relacionadas ao gene *APP* (n=12). O Canadá também apresentou um número expressivo de patentes registradas (n=6) para o mesmo gene, seguido da China (n=4). Para os genes *PSEN1* e *PSEN2*, em comparação com as pesquisas realizadas com gene *APP*, os estudos apresentam-se pouco expressivos nos países com a maior produção de tecnologias sobre a doença, tendo destaque para o Japão (n=4), Estados Unidos (n=2) e Canadá (n=2).

Em países desenvolvidos, a prevalência da DAIP é de, aproximadamente, 1,5% por volta dos 65 anos de idade (OMS, 2017). Especificamente nos Estados Unidos essa incidência é um pouco maior, variando de 3% a 11% das pessoas com 65 anos ou mais (OMS, 2017). Com isso, a preocupação com a busca da cura para DAIP é grande visto que o número de mortes pela DA aumentou cerca de 55% em 15 anos nos EUA (CDV, 2017). Além disso, no contexto de produção tecnológica, os Estados Unidos são referência mundial no depósito de patentes em diversas áreas. Impulsionado por projetos governamentais e parcerias entre universidade e empresas privadas, o país é destaque na proteção intelectual e na inovação (SCHOLZE; CHAMAS, 2009). A China, o Canadá e o Japão também apresentaram resultados consideráveis, o que evidencia seus fortes investimentos em pesquisas tecnológicas no contexto dos estudos genéticos sobre o Alzheimer.

Figura 1. Distribuição de patentes depositadas no Banco Europeu de Patentes (EPO) por país.

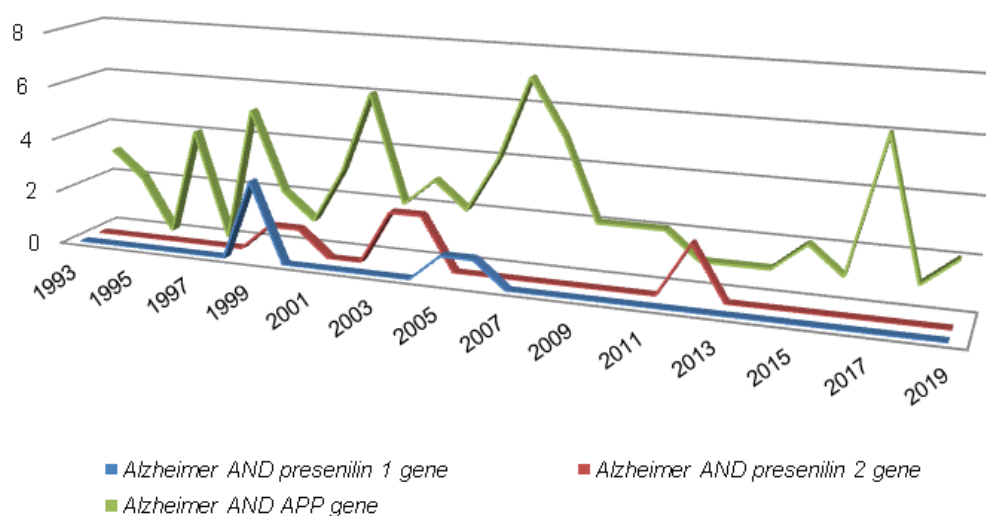


Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo.

Os países em desenvolvimento também sofrem com o aumento do número de casos de DA, pois os cuidados com portadores de demência geram um custo muito alto para o sistema de saúde, com estudos apontando para um aumento de quase 50% dos números de mortes por conta da DA até 2030 (WIMO; WINBLAD; JÖNSSON, 2010; BRUN, 2018). Embora as pesquisas nesta área tenham se intensificado, ainda existe uma falta de incentivo à proteção e à produção de tecnologias sobre o Alzheimer nesses países. Particularmente, o Brasil não contribuiu com tecnologias advindas de estudos genéticos da DAIP.

Analisando-se os depósitos encontrados na base europeia com a palavra-chave *Alzheimer* relacionado aos genes *APP*, *PSEN1* ou *PSEN2*, verificamos que os depósitos para o gene *APP* se iniciam em 1993 com o maior número de documentos sendo registrado para o ano de 2007 (n=7). Enquanto para os genes *PSEN1* e *PSEN2* as patentes foram depositadas somente a partir de 1999 (Figura 2).

Figura 2. Evolução anual de depósitos de patente no Banco Europeu de Patentes (EPO).



Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo.

O conhecimento sobre mutações ligadas a DAIP iniciou-se a partir da segunda metade da década de 1980 quando cientistas tentavam compreender e identificar genes com segregação mendeliana e que afetavam membros de grandes famílias em diferentes gerações (FRIDMAN, 2008). Conforme observado na Figura 2, o início dos pedidos de depósitos de patentes sobre a DAIP envolvendo os genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* ocorreu a partir da década de 1990, sendo voltada, principalmente, para o gene *APP*, evidenciando uma grande preocupação da influência genética ligada ao surgimento da DAIP. Logo, o entendimento da relação de mutações em genes específicos mostrou-se um passo importante para o tratamento de doenças neurodegenerativas, visto que, os genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* representam entre 30% e 50% dos casos de DAIP (LUCATELLI, 2008).

Em se tratando de uma prospecção tecnológica, um formato importante para acelerar buscas nas bases patentárias é a Classificação Internacional de Patentes (CIP), na qual as patentes são classificadas de acordo com a aplicação, que pode ser mais de uma, sendo estas divididas em oito seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI et al., 2012).

Dentre os depósitos de patentes encontrados para a combinação "Alzheimer and APP", 25 estão alocados na subclasse C12N15, a qual trata de mutação ou engenharia genética do DNA ou RNA. Além disso, um número expressivo de patentes está inserido na subclasse G01N33 (n=20), relacionada a investigação ou análise de materiais por métodos específicos, e C12Q1 (n=18), que envolve processo de medição ou ensaio envolvendo enzimas, ácidos nucleicos ou micro-organismos. Outras patentes, em menor número, estão alocadas nas subclasses C07K14, A01K67, C12N5, A61K31, A61K48, A61P25 e A61K45. No rastreamento da produção de tecnologias que envolvessem os genes *PSEN1* e *PSEN2*, as áreas prioritárias foram as subclasses C12N15, G01N33, C12Q1 e C07K14.

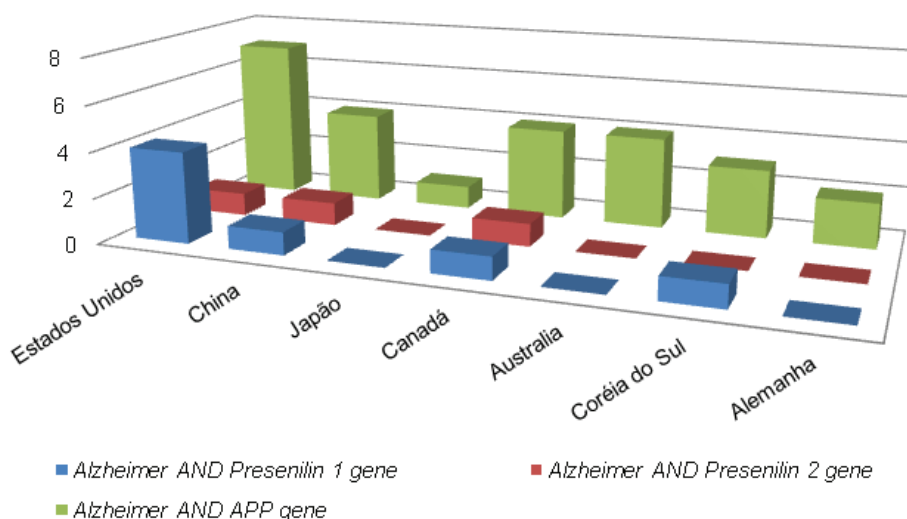
De todos os pacientes diagnosticados com DA, cerca de 10% manifestam seus primeiros sintomas entre 30 e 65 anos e são incluídos no grupo DAIP, com características que incluem o fenótipo de comprometimento da memória, comum na DA, como também sintomas corticais focais, como disfunção visual, apraxia, discalculia, afasia fluente e não fluente, sendo todos relacionados mais frequentemente a DAIP (CACACE; SLEEGERS; BROECKHOVEN; 2016). A etiologia da DAIP é determinada geneticamente, com herdabilidade que varia entre 92% e 100%, e as análises genéticas evidenciam a forte influência de mutações nos três: *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* (CRUCHAGA et al., 2012; WINGO et al., 2012). De acordo com a distribuição da CIP das patentes, os estudos na promoção de tecnologias no estudo da DAIP têm sido direcionados, em

grande parte, a fatores genéticos ligados a mutação dos genes destacados.

Patentes depositadas na WIPO

Analisando a Figura 3, é possível observar que os Estados Unidos são os maiores detentores de patentes envolvendo o desenvolvimento de pesquisas sobre Alzheimer e o gene *APP* (n=7) e *PSEN1* (n=4). Os Estados Unidos, China e Canadá possuem um documento depositado cada sobre o gene *PSEN2*. Embora muitos países direcionem seus esforços para o entendimento da DA e outras doenças neurodegenerativas, ainda não há cura ou tratamento farmacológico vigoroso para esta patologia (BRADLEY, 2004). Estima-se que a DA afete 65,7 milhões de pessoas em 2030 e que este número vai duplicar em 2050, com 115,4 milhões de casos (BURLÁ et al., 2013). Um fraco reconhecimento, um diagnóstico errado e o estigma, provocam problemas significativos junto das pessoas com demência e suas famílias, em países de todas as dimensões e em comunidades com todos os níveis de rendimento (BURLÁ et al., 2013; SANTANA et al., 2015).

Figura 3. Distribuição de patentes depositadas no Banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO) por país.

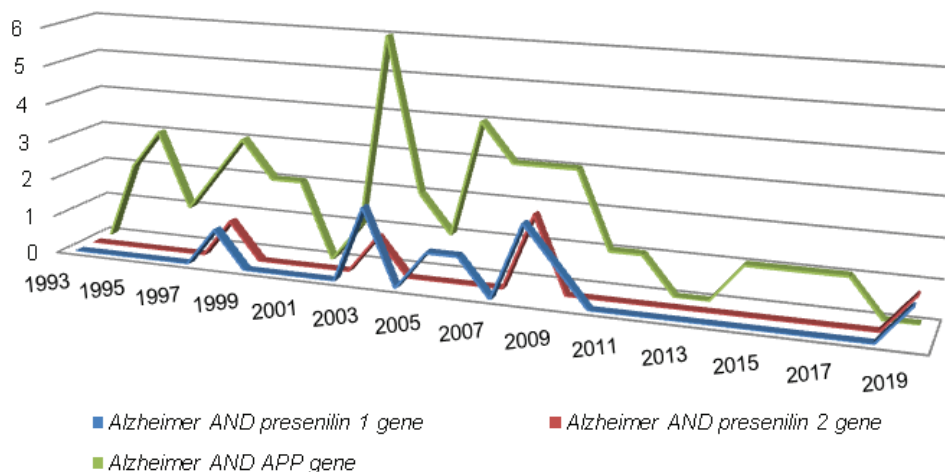


Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo.

A demência, de maneira geral, é uma síndrome adquirida com declínio de memória que vem acompanhado com outros déficits, incluindo domínio cognitivo como linguagem, visuoespacial ou executivo, suficiente para interferir socialmente na vida do indivíduo (CARREIRA; RODRIGUES; VERGUEIRO, 2019). Diversas condições podem causar demência e, dentre elas, a DA destaca-se por ter grande prevalência na população idosa (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005). Os resultados apresentados na Figura 4 mostram a grande preocupação dos países desenvolvidos na busca pela cura da DA, haja visto que mesmo com o diagnóstico e o tratamento disponíveis, não mais de 1,5% dos casos leves e moderados podem ser revertidos (APRAHAMIAN et al., 2008). Curiosamente, apesar do Brasil não se apresentar como depositante de patentes sobre DAIP, o número de casos de demência no Brasil, majoritariamente representados pela DA, é semelhante ao de países em desenvolvimento (KINTSCHEV et al., 2019).

A evolução anual das patentes depositadas no WIPO é apresentada na Figura 4, na qual é possível verificar que os pedidos de patentes sobre o gene *APP* tiveram início no ano de 1994 com o maior número de documentos depositados no ano de 2006, enquanto sobre os genes *PSEN1* e *PSEN2* o início ocorreu em 1998 (Figura 4). Assim como observado nos dados obtidos na base EPO, as patentes se concentraram, de forma geral, nos 10 primeiros anos dos anos 2000 havendo uma queda no número nos últimos 10 anos.

Figura 4. Evolução anual de depósitos de patente no Banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO).



Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo.

Apesar do número crescente de casos de Alzheimer devido, principalmente, ao envelhecimento populacional mundial (SANTANA, 2015), essa diminuição da produção de tecnologias a partir da última década sobre DAIP está relacionada aos genes tradicionais (*APP*, *PSEN1* e *PSEN2*). Segundo Guerreiro e colaboradores (2017), muitos trabalhos da atualidade visam identificar novos genes que contribuem para o entendimento do surgimento e da prevalência da DA (GUERREIRO, 2018). Trabalhos apontam cada vez mais em direção a uma complexidade ainda maior da doença em relação aos fatores genéticos devido à influência de vários genes que, hoje, são alvos de diversas pesquisas (BATEMAN et al., 2012; MILITÃO; BARROS, 2017). No contexto das doenças neurodegenerativas, pesquisas apontam que mutações em genes ligados a formas atípicas de demências aumentam o risco de desenvolvimento da DAIP (DI NATALE et al., 2003; MILITÃO; BARROS, 2017). Dessa forma, a hipótese de uma doença poligênica torna fundamental a identificação desses genes.

A maioria das patentes com a combinação “Alzheimer and *APP*” está alocada, assim como observado para base EPO, na subclasse C12N15 (n=37). Em menor número, as patentes que envolvem o “Alzheimer and *PSEN1* ou *PSEN2*” no título e resumo foram alocadas nas subclasses C07K14 (7 e 4, respectivamente), que aborda sobre peptídeos tendo mais de 20 aminoácidos; Gastrinas; Somatoestatinas; Melanotropinas; Derivados dos mesmos. Outras subclasses representadas por tecnologias envolvendo os genes pesquisados refere-se a A01K67, A61K38 e G01N33.

A Tabela 2 apresenta os documentos de patentes depositadas na WIPO a partir da busca sobre o gene *APP* relacionado a DA incluídos na subclasse C12N15/12, a qual trata de estudos de genes que codificam proteínas animais (INPI, 2020). A primeira tecnologia depositada por Samuel et al. (1994), incluída na subclasse C12N15/12, refere-se a construção de animais modelos transgênicos para testar possíveis tratamentos na DA criando um ambiente semelhante as condições existentes da doenças com a expressão das três formas da *APP* com as mutações previstas do gene em questão. A segunda e a terceira patentes depositadas sobre o estudo do gene segue o mesmo conceito de criação de animais transgênicos com distúrbios no Sistema Nervoso Central, introduz ainda uma sequência para expressão da *APP* para estudo da sua participação no estabelecimento da DA e da compreensão do curso patológico da DA, quantidade de proteína produzida e marcadores de DA (KAREN; DAVID; SANGRAN, 1995; KATE et al., 1998). A quarta patente publicada refere-se a marcadores de diagnóstico específicos para detectar,

prevenir e tratar a DA e, especificamente, a invenção referece a localização de duas proteínas posicionadas dentro do local ocupado pelo gene APP humano ou regiões que influenciam sua expressão e que, desta forma, poderiam ser utilizadas como um possível marcador molecular (JOHANNA; RICK, 2000). Os outros depositos também abordam a utilização de animais modelo para o estudo da DA.

Tabela 2. Patentes incluídas na subclasse C12N15/12 sobre Alzheimer e o gene APP no banco da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO).

Depósito	Título	Ano	Aplicante	Inventor
WO2007063160	Animal modelo de doença de Alzheimer, método para obter o mesmo e uso afim	2007	Universidad Autónoma De Madrid	(Fernando et al., 2007)
CA2607852	Vetores de modelo de camundongo com Alzheimer transgênico e seus usos	2006	Memory Pharmaceuticals Corp	(Vivo et al., 2006)
EP0970203	Agentes para detecção pré-sintomática e direcionamento terapêutico da doença de Alzheimer em humanos	2000	Bergmann Johanna e Preddie Rick	(Johanna; Rick, 2000)
EP0833901	Método para identificar a terapêutica da doença de Alzheimer usando modelos animais transgênicos	1998	Athena Neurosciences Inc	(Kate et al., 1998)
CA2182311	Mamíferos transgênicos não humanos com doença neurológica progressiva	1995	-	(Karen; David; Sangran, 1995)
EP0620849	Modelos animais transgênicos para a doença de Alzheimer	1994	Elan Pharm Inc	(Samuel et al., 1994)

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo.

As tecnologias produzidas incluídas na subclasse C12N15/12, abordadas anteriormente, promoveram avanços importantes no estudo da DA e, particularmente, da DAIP, pois os genes e as proteínas estudados, bem como as tecnologias geradas deram subsídios importantes para se compreender as bases moleculares no surgimento da doença. O aumento do número de patentes a partir dos anos 2000 sobre os genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* foi promovido pelos avanços produzidos na década de 1990 e que foram utilizados em estudos posteriores que buscaram não somente a busca pela cura da DAIP, como também uma forma de diagnóstico precoce que é primordial para reduzir a sobrecarga de cuidadores e pacientes (TRUZZI; LAKS, 2005). Vale destacar que a DAIP não tem cura e as hipóteses moleculares a respeito das características fisiopatológicas tem levado a diferentes abordagens terapêuticas. No entanto, o esforço de pesquisas, refletido no número de patentes de depositadas, envolvendo o mais diversos níveis de disciplinaridade tem permitido uma compreensão bem mais abrangente para a formulação de terapias eficazes (SERENIKI; VITAL, 2008; VALE et al., 2011).

Considerações Finais

Considerando-se os dados obtidos nas bases consultadas, os Estados Unidos lideram o ranking de patentes por países tanto nas bases EPO como WIPO, principalmente sobre o gene APP, seguido da China, Japão e Canadá. Mesmo com os avanços tecnológicos, a complexidade da DAIP é ainda um dos grandes desafios para se formular técnicas e produtos que objetivem a cura ou a prevenção do surgimento desta doença neurodegenerativa. Sendo assim, é de grande importância a busca de pesquisas-tecnologias que compreendam as características genéticas que promovem o surgimento da DAIP, bem como o estudo da associação de outros

genes que influenciam na complexidade desta doença. Os genes citados no estudo representam grande parte dos casos de DAIP e, embora esse tipo seja minoritário frente ao número de casos de Alzheimer, até o momento são poucos os marcadores conhecidos que apresentam associação consistente com o surgimento dessa disfunção. Frente a isto, os genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2* são grande fonte de estudos para entender o Alzheimer.

Referências

ABREU, Izabella Dutra de; FORLENZA, Orestes Vicente; BARROS, Hélio Lauar de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

ALAGIAKRISHNAN, Kannayiram; GILL, Sudeep S; FAGARASANU, Andrei. Genetics of epigenetics Alzheimer's disease. **Postgraduate Medical Journal**, v. 88, n. 1043, p. 522-529, 2012.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009.

BATEMAN, Randall J. et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 9, p. 795-804, 2012.

BEKRIS, Lynn M. et al. Genetics of Alzheimer disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 23, n. 4, p. 213-227, 2010.

BIHAQI, Syed W. et al. Do epigenetic pathways initiate late onset Alzheimer disease (LOAD): towards a new paradigm. **Current Alzheimer Research**, v. 9, n. 5, p. 574-578, 2012.

BROWN, Rebecca C; LOCKWOOD, Alan H; SONAWANE, Babasaheb R. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 9, p. 1250, 2005.

BUSCHERT, Verena; BOKDE, Arun LW; HAMPEL, Harald. Cognitive intervention in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, n. 9, p. 508, 2010.

BRADLEY, Walter George (Ed.). **Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management**. Taylor & Francis, 2004.

BRUN, Arne. Alzheimer's and other neurodegenerative cognitive disorders.: A strategy to find cause and cure. **Acta Scientiarum Lundensia**, v. 2018, n. 006, p. 1-11, 2018.

BURLÁ, Claudia et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013.

CACACE, Rita; SLEEGERS, Kristel; VAN BROECKHOVEN, Christine. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 6, p. 733-748, 2016.

CARVALHO, Paula Danielle Palheta; MAGALHÃES, Celina Maria Colino; PEDROSO, Janari da Silva. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

CARREIRA, José; RODRIGUES, Sandrina; VERGUEIRO, Emília. A look at the Alzheimer support center Viseu. **Millenium**, n. 03, p. 85-94, 2017.

CDC. **Data and Statistics of Alzheimer**. Disponível: https://www.cdc.gov/aging/ag_inginfo/alzheimers.htm. Acesso em: 02 de mar. 2020.

CRUCHAGA, Carlos et al. Rare variants in *APP*, *PSEN1* and *PSEN2* increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families. **PLoS one**, v. 7, n. 2, p. e31039, 2012.

CRUZ, Marília da Nova; CAVALHEIRO, H. A. O impacto da doença de Alzheimer no cuidador. **Psicologia em Estudo**, v. 13, n. 2, p. 223-9, 2008.

DI NATALE, Manuela di et al. Absence of association between Alzheimer disease and the regulatory region polymorphism of the *PS2* gene in an Italian population. **Neuroscience Letters**, v. 343, p. 210–212, 2003.

EPO. **European Patent Office**. Disponível em: <https://www.epo.org>. Acesso em: 02 de mar. 2020.

FALCO, Anna de et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

FERNANDO, Valdivieso Amate et al. **Alzheimer's disease animal model, method for obtaining same and uses thereof**. WO2007063160. Patente. 2007.

FRIDMAN, Cintia et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004.

GUERREIRO, Claudia. et al. Diminuição da expressão dos genes *APP* e *CP* em doentes de Alzheimer sugere alteração da exportação de ferro celular nesta demência. **Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge**, n. 12, 2016.

GUERREIRO, Rita. **Os genes, a investigação e a doença de Alzheimer**. Disponível: <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-307-os-genes-a-investigacao-e-a-doenca-de-alzheimer>. Acesso em: 02 de fevereiro de 2020.

HARDY, John; SELKOE, Dennis J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. **Science**, v. 297, n. 5580, p. 353-356, 2002.

HEBERT, Liesi E. et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. **Neurology**, v. 80, n.19, p. 1778-1783, 2013.

HSIAO, Karen; BORCHELT, David R; SISODIA, Sangram S. **Transgenic non-human mammals with progressive neurologic disease**. CA2182311. Patente. 1995.

INPI. **Classificação Internacional de Patentes**. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/classificacao-de-patentes>. Acesso em: 22 de abr. 2020.

JOHANNA, E Bergmann; RICK, Freddie. **Agents for pre-symptomatic detection and therapeutic targeting of Alzheimer's disease in humans**. EP0970203. Patente. 2000.

KATE, D Games. **Method for identifying alzheimer's disease therapeutics using transgenic animal models**. EP0833901. Patente. 1998.

KINTSCHEV, Marília Rocha et al. NÃO PODEMOS NOS ESQUECER DO ALZHEIMER. **Saúde & Conhecimento-Jornal de Medicina Univag**, v. 3, 2019.

LUCATELLI, Juliana Faggion et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. 1, p. 25-31, 2009.

MILITÃO, Andréia de Oliveira; BARROS, Angela Maria Sales. Doença de Alzheimer: genética e novos avanços. **Temas em Saúde**. v. 17, n. 1, p. 262 a 280, 2017.

MASSANO, João et al. Investigation of Genetic Etiology in Neurodegenerative Dementias: Recommendations from the Centro Hospitalar São João Neurogenetics Group. **Acta Medica Portuguesa**, v. 29, n. 10, p. 675-679, 2016.

Organização Mundial De Saúde (OMS). (2015). **Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde**. USA. Disponível em: www.who.int. Acesso em: 02 de mar. 2020.

OMAR, Syed H. et al. The protective role of plant biophenols in mechanisms of Alzheimer's disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 47, p. 1-20, 2017.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n. 4, p. 640-651, 2014.

SAMUEL, Wadsworth et al. **Transgenic animal models for alzheimer's disease**. EP0620849. Patente. 1994.

SANTANA, Isabel et al. The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 2, p. 182-188, 2015.

SERAFINI, Mairim Russo et al. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. **Revista Geintec**, v. 2, n. 5, p. 427-435, 2012.

SILVA, Iago RR et al. Utilização de redes convolucionais para classificação e diagnóstico da doença de alzheimer. **II Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica**, p. 73-76, 2018.

SCHOLZE, Simone; CHAMAS, Claudia. Instituições públicas de pesquisa e o setor empresarial: o papel da inovação e da propriedade intelectual. **Parcerias Estratégicas**, v. 5, n. 8, p. 85-92, 2009.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbatto Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 0-0, 2008.

TRUZZI, Annibal; LAKS, Jerson. Doença de Alzheimer esporádica de início precoce. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, n. 1, p. 43-46, 2005.

VALE, Francisco de Assis Carvalho do et al. Tratamento da doença de Alzheimer. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, p. 34-38, 2011.

VIVO, Michael De et al. **Transgenic Alzheimer's mouse model vectors and uses thereof**. CA2607852. Patente. 2006.

WALSH, Dominic M; SELKOE, Dennis J. A beta oligomer - a decade of discovery. **Journal of Neurochemistry**, v. 101, n. 5, p.1172-84, 2007.

WIMO, Anders; WINBLAD, Bengt; JÖNSSON, Linus. The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009. **Alzheimer's & Dementia**, v. 6, n. 2, p. 98-103, 2010.

WINGO, Thomas S. et al. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 1, p. 59-64, 2012.

WIPO. **World Intellectual Property Organization**. Disponível: <https://patentscope.wipo.int/search/pt/search.jsf>. Acesso em: 02 mar. 2020.

Recebido em 08 de maio de 2020

Aceito em 25 de junho de 2021