

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE FUNGOS ENDÓFITOS E APLICAÇÕES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Brisa Gonçalves¹, Eduardo Bastos², Samira Hanna³

*^{1,2,3}Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, BA, Brasil.

Rec.: 09/11/2016 Ac.: 11/01/2017

RESUMO

Os fungos endofíticos são microrganismos produtores de metabólitos secundários com vasta aplicação biotecnológica. Esses compostos bioativos apresentam atividades farmacológicas importantes, como antitumorais, antioxidantes, hormonais e ainda atuam contra diversos tipos de patógenos. O presente artigo tem como objetivo a prospecção de patentes relacionadas aos fungos endofíticos aplicados na Indústria farmacêutica. O delineamento experimental foi realizado pelo escopo estratégico por palavras-chave através da pesquisa avançada nas bases de dados EPO, WIPO e INPI. Foram selecionadas as palavras-chave “*Endophytic fungi*” and *A61* para o estudo de interesse. A pesquisa resultou em 36 patentes registradas em diferentes países, ano de registro, instituição e os códigos de Classificação Internacional de Patentes, até o presente momento. Nesta perspectiva, foi possível verificar a China como maior depositante, e apesar dos fungos endofíticos serem pouco estudados no mundo, apresentam potencial revolucionário no estudo de novas drogas e aplicações cosméticas.

Palavras-chave: Fungos endofíticos. Compostos ativos. Patentes.

TECHNOLOGICAL PROSPECTION OF ENDOPHYTIC FUNGI AND APPLICATIONS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

ABSTRACT

The endophytic fungi are producing microorganisms of secondary metabolites with wide biotechnological application. These bioactive compounds have valuable pharmacological activities such as antitumor, antioxidant, hormonal and still act against different types of pathogens. This article aims to prospecting patents related to endophytic fungi applied in the pharmaceutical industry. The experiment was conducted by the strategic scope by keywords through advanced research in EPO, WIPO and INPI data bases. The word keys were selected "*Endophytic fungi*" and *A61* for the study of interest. The search resulted in 36 patents in different countries, year of registration, institution and International Patent Code, until now. In this perspective, we found China as the largest depositor and despite the endophytic fungi are little studied in the world, have revolutionary potential in the study of new drugs and cosmetic applications.

Keywords: Endophytic fungi. Active compounds. Patents.

Área Tecnológica: Prospecção de Patentes. Biotecnologia.

Autor para correspondência: brisa.rosatti@gmail.com

INTRODUÇÃO

Um grupo de microrganismos que tem se destacado nas últimas décadas pela produção de metabólitos bioativos são os endófitos, especialmente, os fungos que representam uma importante fonte genética para a biotecnologia (PAMPHILE *et al.*, 2014).

Os fungos endofíticos colonizam o interior das plantas sem causar-lhes danos, sendo encontrados em órgãos e tecidos vegetais como folhas e ramos (PEIXOTO *et al.*, 2002). Alguns endófitos produzem substâncias químicas caracterizadas originalmente da planta hospedeira, e essa habilidade pode reduzir a coleta de plantas raras, de crescimento reduzido e ameaçadas de extinção, preservando-se assim, a biodiversidade (GONÇALVES *et al.*, 2013).

Os metabólitos secundários produzidos pelos fungos endófitos vêm despertando interesse da comunidade científica, devido às suas aplicações biotecnológicas em diversas indústrias incluindo a farmacêutica (STROBEL e DAISY, 2003). Além disso, os fungos endofíticos apresentam uma grande diversidade de adaptações microbianas (YU *et al.*, 2010), tornando-os ótimas fontes de estudo e de investigação de novas drogas para usos médicos e industriais (MAPPERSON *et al.*, 2014).

O desenvolvimento de resistência por bactérias e fungos patogênicos às drogas comerciais é um problema relevante enfrentado pelos serviços de saúde (COSTELLOE *et al.*, 2010). Como resultado, uma intensa busca por drogas eficazes vem aumentando nos últimos anos, e isso é possível, principalmente, graças aos avanços tecnológicos e desenvolvimento de novos métodos de prospecção de compostos bioativos que conduzirão a novas drogas (LAM, 2007).

Os fungos endofíticos são frequentes fontes de produtos naturais e produzem várias classes de moléculas, tais como, ácidos fenólicos, benzopirranonas, flavonóides, quinonas, terpenóides, tetralonas e xantonas (PAMPHILE *et al.*, 2014), que têm atividades hormonais (DHANKHAR e YADAV, 2013), antibióticas (FORCINA *et al.*, 2015), antitumorais (WU *et al.*, 2015), antifúngicas (ZHANG *et al.*, 2013), antivirais (LI *et al.*, 2008), antiparasitárias (MORENO *et al.*, 2011), antioxidantes (ZHAO *et al.*, 2012), entre outras (JIA *et al.*, 2016). Estas atuam inibindo ou matando uma variedade de agentes causadores de doenças nocivas, que afetam humanos e animais (STROBEL e DAISY, 2003). Isso demonstra a importância do estudo desses microrganismos, a fim de buscar metabólitos capazes de combater infecções e controlar doenças, e que possam ser utilizados na indústria farmacêutica (SCHULZ *et al.*, 2002).

Nesse panorama, a pesquisa científica ainda é incipiente quanto ao conhecimento sobre a diversidade de microrganismos endofíticos, seus compostos bioativos e, conseqüentemente, potenciais aplicações tecnológicas nos diversos ramos industriais. Assim, com o objetivo de direcionar a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias, os setores público e privado em diversos países têm aplicado métodos de prospecção tecnológica (MAYERHOFF, 2008). Uma ferramenta utilizada globalmente para prever e analisar tecnologias é a prospecção de patentes (AMPARO *et al.*, 2012).

O presente trabalho teve a finalidade de mapear as patentes, nas bases de patentes do *European Patent Office* (EPO), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) do Brasil e *World Intellectual Property Organization* (WIPO), a fim de verificar a frequência de depósitos e as perspectivas sobre o uso de fungos endofíticos e suas aplicações na indústria farmacêutica.

METODOLOGIA

A análise prospectiva foi realizada com base nos depósitos de patentes de 2000 a 2015, em diferentes bases de dados: *European Patent Office* (EPO), Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) do Brasil e *World Intellectual Property Organization* (WIPO). É importante destacar que os dados de 2015 são parciais devido ao período de análise das patentes.

Para o levantamento de documentos de patentes relacionados à aplicação de fungos endofíticos na indústria farmacêutica utilizou-se os campos de pesquisa “título” e “resumo”, as palavras-chave abaixo, em conjunto com símbolos de truncatura como asterisco e aspas e os operadores booleanos como *and*, para ajudar a encontrar o maior número possível de documentos: “*fungo endofítico*”, “*endophytic fungi*” *and medicine**, “*endophytic fungi*” *and antioxidant**, “*endophytic fungi*” *and cosmetic** e “*endophytic fungi*” associado ao código de Classificação Internacional de Patentes (CIP) A61 referente à ciência médica ou veterinária e higiene, e foram analisadas todas as classes e subclasses relacionadas às aplicações de fungos endofíticos na indústria farmacêutica.

A análise dos dados considerou os seguintes indicadores: países depositantes, ano de depósito, tipo de instituição e relação com países depositantes, e o código de Classificação Internacional de Patentes. A pesquisa foi realizada nos meses de julho e agosto de 2016 e foram analisados todos os pedidos de patentes existentes até o presente momento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Prospecção tecnológica foi utilizada como ferramenta, no intuito de mapear sistematicamente o desenvolvimento científico e tecnológico, os quais são capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo (SERAFINI *et al.*, 2012).

A palavra-chave “*endophytic fungi*” gerou 350 registros de patentes, destacando-se a base de dados do *European Patent Office* (EPO) com 185 patentes, e em sequência, a *World Intellectual Property Organization* (WIPO) com 165 registros de patentes, conforme Tabela 1.

É cabível mencionar, que o Brasil, apesar de possuir uma das maiores biodiversidades do mundo (GANEN, 2010), nos resultados apresentados, foram identificadas apenas cinco (05) patentes depositadas no INPI.

Tabela 1 - Busca por patentes depositadas nas bases de dados EPO, WIPO e INPI por palavras-chave.

Palavras-Chave	EPO	WIPO	INPI	TOTAL
“ <i>Fungo endofítico</i> ”	0	3	5	8
“ <i>Endophytic fungi</i> ”	185	165	0	350
“ <i>Endophytic fungi</i> ” <i>and medicine*</i>	13	14	0	27
“ <i>Endophytic fungi</i> ” <i>and antioxidant*</i>	3	3	0	6
“ <i>Endophytic fungi</i> ” <i>and cosmetic*</i>	1	1	0	2
“ <i>Endophytic fungi</i> ” <i>and A61</i>	36	27	0	63

Fonte: Bases de dados do *European Patent Office* (EPO), Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO), 2016.

Assim, a análise prosseguiu por documentos de patentes relacionados às palavras ou códigos até que com a combinação das palavras “*endophytic fungi*” and *A61* na base de dados do *European Patent Office* (EPO) foram encontrados 36 registros de depósitos, e esse resultado foi escolhido para o estudo, uma vez que foi a amostra com maior registro de patentes relacionadas ao Código de Classificação Internacional.

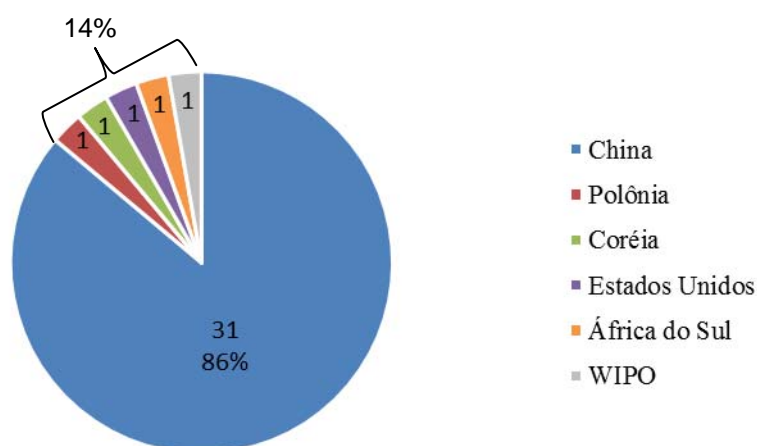
De acordo com a Figura 1, a China é a maior detentora de patentes envolvendo fungos endofíticos aplicados na área farmacêutica e cosmética, possuindo 31 patentes depositadas. Polônia, Coréia, África do Sul, Estados Unidos e na WIPO (depósito da China) aparecem com uma (01) patente cada. A partir desses resultados é possível afirmar que 86% dos documentos encontrados pertencem a China e que os 14% restantes representam a Polônia, Coréia, estados Unidos, África do Sul e WIPO.

A China é uma das nações mais ricas em recursos biológicos do mundo, em torno de 31 mil espécies de plantas são nativas do país, o que representa aproximadamente um oitavo do total mundial, incluindo centenas de espécies exclusivas. Adicionalmente, 200 mil espécies de animais conhecidas e 30 mil espécies de microrganismos são encontradas no território chinês. Estes recursos geram um grande potencial natural para o desenvolvimento das ciências da vida e das biotecnologias (ZUCOLOTO, 2013).

Segundo Chen *et al.* (2007), atualmente, a China pode produzir oito em cada dez produtos biomédicos campeões de vendas mundiais. Sua capacidade produtiva e tecnológica inclui produtos inovadores de fato, como a vacina terapêutica para hepatite B, pela qual o país obteve patente doméstica e internacional. Este exemplo mostra que, em biomedicina, o país caminha da imitação para a inovação.

Além disso, O governo chinês considera as indústrias farmacêuticas e de biotecnologias como setores estratégicos. Além de impostos preferenciais e outras políticas de favorecimento, o governo possui metas claras para essas indústrias, como o desenvolvimento e a comercialização de vacinas e medicamentos inovadores, envolvendo o patenteamento para o tratamento de doenças crônicas severas ou infecções agudas (LI, 2010).

Figura 1 - Distribuição de patentes depositadas por país.

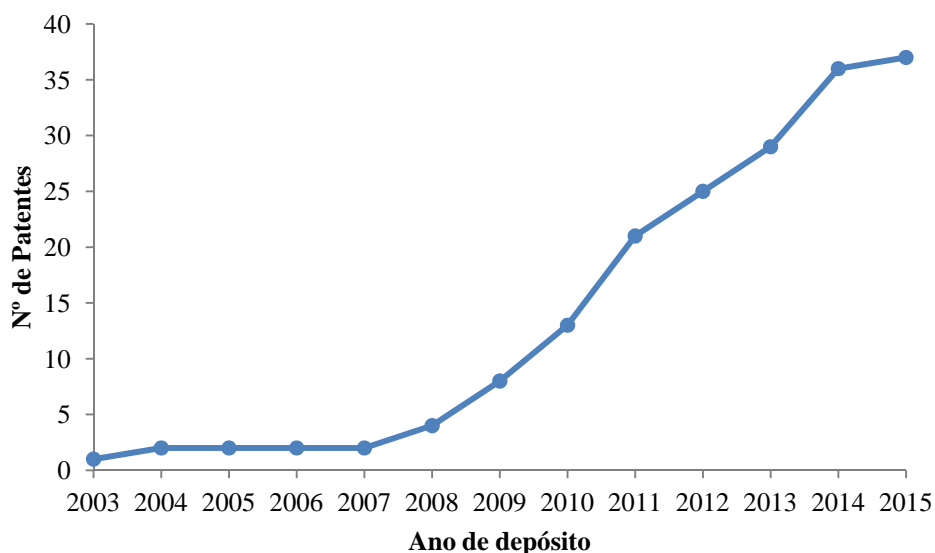


Fonte: Autoria própria, 2016.

Em relação ao período de depósitos, foi verificado registro de patentes a partir de 2003. Nos anos entre 2003 e 2007 houve apenas dois (02) depósitos de patentes (Figura 2). No primeiro ano, um (01) registro da China depositado pela *University Tianjin Polytechnic* com título, “*Composition having cytotoxic activity manufacturing method and application thereof*”. Nesse ano, a Administração Federal de Drogas e Alimentos (SFDA, da sigla em inglês) da China, foi formalmente estabelecida, em consonância com a agência norte-americana possibilitando a coordenação de novas drogas e produtos alimentícios (ZUCOLOTO, 2013), e em 2004 a África do Sul foi a única depositante com uma (01) patente.

Nos anos de 2005 a 2007 não foi observado registro de patentes. Nos últimos oito anos, entre 2008 e 2015 foram encontrados um total de 34 patentes, o que corresponde a um aumento de 94% em relação ao período anterior, de acordo com a Figura 2 abaixo:

Figura 2 - Evolução acumulativa dos depósitos de patentes relacionada à aplicação de fungos endófitos na indústria farmacêutica.



Fonte: Autoria própria, 2016.

É importante destacar a China como maior detentora das patentes nessa prospecção, assim o aumento verificado no número de registros de patentes pode ser justificado conforme os fatos posteriormente discutidos.

Em meados da década de 1990 emendas foram feitas às leis patentárias da China, além do ingresso na Organização Mundial do Comércio em 2001, acarretando importantes mudanças nos investimentos em pesquisas e direitos de propriedade intelectual, e o país empenhou-se em se adequar à estrutura normativa internacional sobre propriedade intelectual. Além disso, o *State Intellectual Property Office* (SIPO), o INPI Chinês foi criado para realizar o exame e a manutenção de pedidos de patentes, marcas, direitos autorais, entre outros. Desde então, esses pedidos têm aumentado exponencialmente (ANJOS, 2014). Esses esforços de adequação e de adaptação foram ampliados quando o país pleiteou, nos anos 2000, a condição de membro da Organização Mundial do Comércio (OMC), o que pressupunha a adoção do acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS, da sigla em inglês) (WTO, 2016).

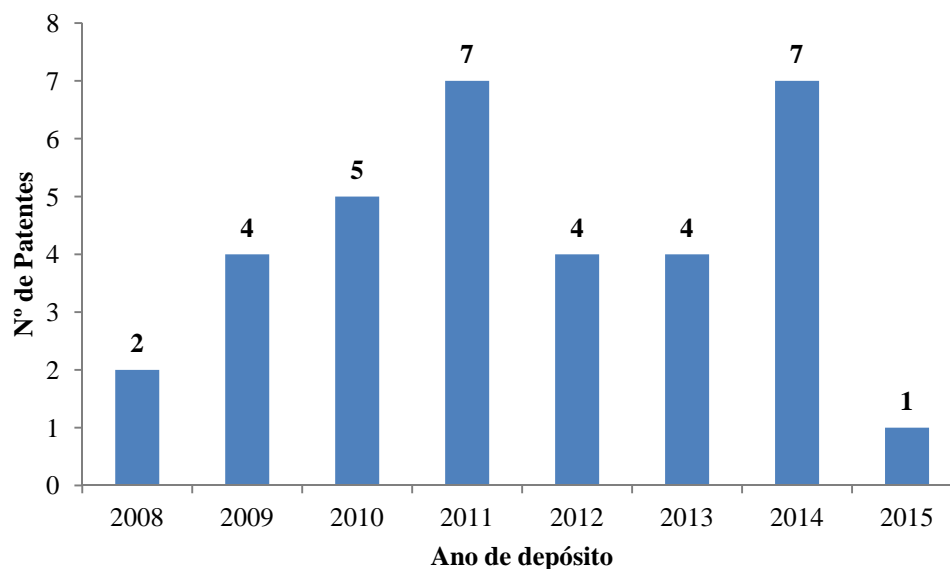
GONÇALVES, B.; BASTOS, E.; HANNA, S.. Prospecção tecnológica de fungos endófitos e aplicações na indústria farmacêutica.

No ano de 2002, foi iniciado um treinamento intensivo de cientistas e tecnologistas para a Indústria de ciências da vida. Esse programa foi iniciado na década de 1980, conhecido como *The National High Technology Research and Development Program of China*, e tinha como meta promover o desenvolvimento de seis áreas prioritárias incluindo biotecnologia da saúde. Esses programas combinavam áreas como ensino, pesquisa e industrialização (LI *et al.*, 2004).

Além disso, esse aumento no número de patentes (Figura 3) pode ser justificado pelo fato da China ter passado por duas reformas na Lei de Patentes (LP), nos anos de 2000 e 2008, essa última foi mais profunda e teve objetivo de incentivar a inovação sequencial e a indústria local (PARANAGUÁ *et al.*, 2013), que permitiu o patenteamento de produtos farmacêuticos (LI, 2010).

Nos anos de 2012 e 2013 foi observado um pequeno decréscimo, e no ano de 2015 apenas uma (01) patente foi depositada, possivelmente resultado do período de aprovação e publicação das mesmas na base de dados do EPO, conforme Figura 3.

Figura 3 - Evolução anual de depósitos de patentes relacionada a aplicação de fungos endófitos na indústria farmacêutica.



Fonte: Autoria própria, 2016.

A busca por depositantes de patentes na base de dados do EPO resultou em três classificações tais como: Empresa, Academia e Pessoa física. A academia foi a maior depositante de patentes com 86% dos documentos (31 patentes), seguido pelas Empresas com 8% (03 patentes) e por último, Pessoa física com 6% dos documentos depositados (02 patentes), conforme demonstrado na Figura 4.

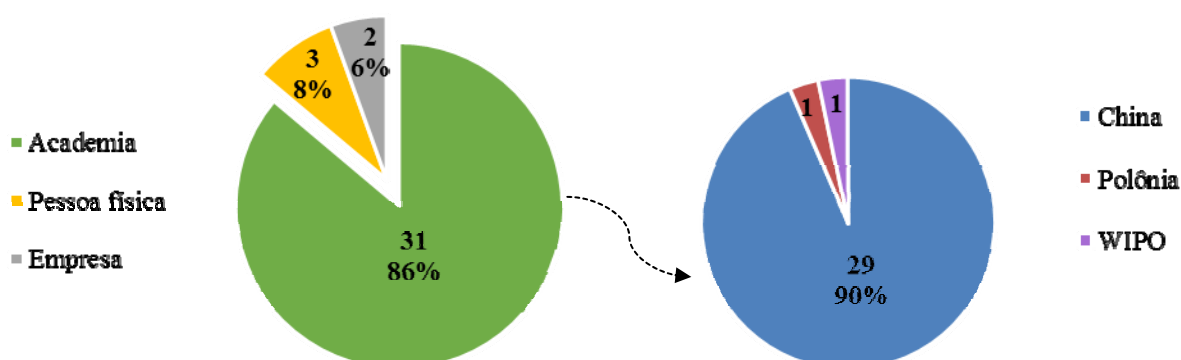
A partir desses resultados, foi relacionado a instituição com mais depósitos (Academia) com os países depositantes. As instituições públicas Chinesas aparecem com 29 patentes representando 94% dos depósitos, a Polônia (3%) e na WIPO - depósito da China - (3%) com uma (01) patente cada, com 10% do total (Figura 4).

As instituições públicas de pesquisa da China desempenharam um papel central na inovação. Existe uma estrutura complexa onde cada instituto desempenha um papel relativamente definido. Algumas

das Instituições de pesquisa ficam sob o controle de unidades governamentais do Estado, como Ministério da Educação e o da Saúde. Assim, com financiamento do governo muitas dessas instituições tiveram envolvimento substancial em pesquisa básica e aplicada, principalmente, no setor de biotecnologia (LI *et al.*, 2004).

Segundo Wang (2002), as estatísticas de patentes revelam que institutos de pesquisa públicos e Universidades são detentores de 80% de todas as patentes de biotecnologia. Apenas 6% de novas terapias biotecnológicas e vacinas na China é resultado do desenvolvimento conjunto entre universidade e empresas.

Figura 4 – Distribuição de patentes por instituição e relação a da Academia com os países depositantes.



Fonte: Autoria própria, 2016.

As universidades Chinesas, *Sun Yat-sen University*, *Ocean University of China* e *Second Military Medical University*, foram as maiores depositantes de patentes na área farmacêutica, com três (03) patentes por Universidade.

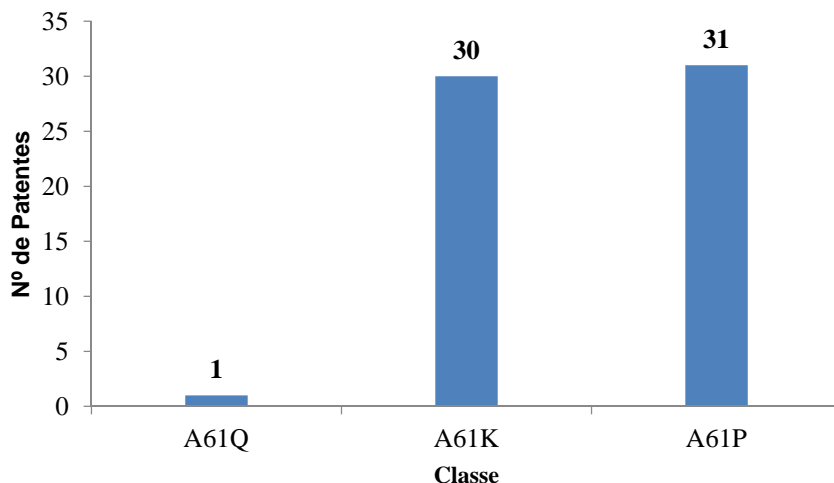
As Empresas encontradas foram todas Chinesas e tiveram um (01) depósito cada: *Microscreen Biotechnology Shanghai Co Ltd*, com patente relacionada a compostos químicos ou preparações medicinais contendo agentes anti-infecciosos/antineoplásicos e preparações medicinais contendo compostos ativos orgânicos; *Yunnan Jecui Biotechnology Co Ltd* e a *Shanghai Shunxin Biotechnology Co Ltd*, ambas com patentes relacionadas a fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo e do sistema urinário.

Os inventores independentes encontrados nessa prospecção foram: Liu Shidong da China com uma (01) patente; e, Ren Yuhao, David B. Teplow e Gary A. Strobel, todos dos Estados Unidos, com uma (01) patente cada.

Tratando-se de uma prospecção tecnológica, um formato importante para agilizar buscas nas bases patentárias é a Classificação Internacional de Patentes (CIP), na qual as patentes são classificadas de acordo com a aplicação. São divididas em 08 seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI *et al.*, 2012).

Assim, foram analisados os documentos de patentes conforme a CIP, e foi obtido resultado de 31 patentes para a classe A61P, 30 para a classe A61K e uma (01) patente para A61Q, conforme a Figura 5.

Figura 5 - Códigos Internacional de Patentes relativos à Ciência médica ou veterinária; higiene.



Fonte: Autoria própria, 2016.

A61Q: uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal;

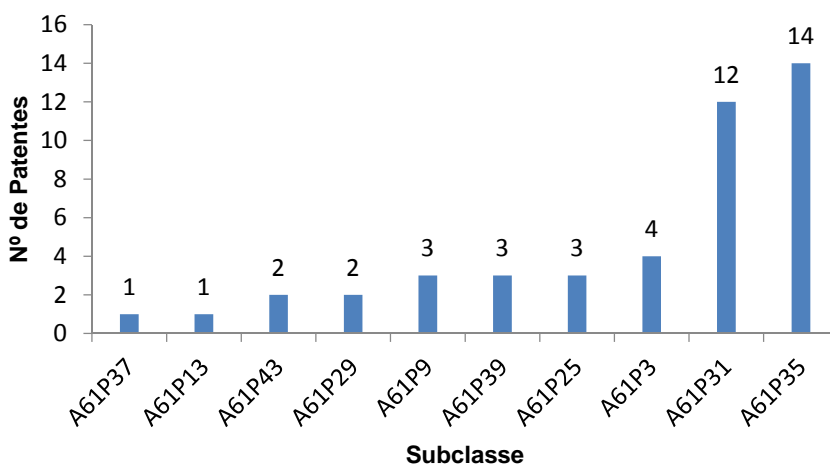
A61K: preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas;

A61P: atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais.

Verificou-se que o maior número de patentes corresponde às classes A61P e A61K. Para maior detalhamento da prospecção foi necessário a busca das subdivisões de patentes, com intuito de avaliar as aplicações e melhor direcionar futuros estudos.

Primeiramente, foram encontradas 10 subclasses para a classe A61P. É possível afirmar que o maior número de patentes se refere à subclasse A61P35, relacionada aos agentes antineoplásicos, com 14 patentes, e em segundo e terceiro lugar as subclasses A61P31 e A61P3 com 12 e quatro (04) registros, respectivamente, conforme Figura 6.

Figura 6 - Código Internacional de Patentes relativos a atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais.



Fonte: Autorial Própria, 2016.

A61P37: Fármacos para o tratamento de distúrbios imunológicos ou alérgicos;

A61P13: Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema urinário;

A61P43: Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos;

A61P29: Agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, p. ex. agentes antirreumáticos; Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs);

A61P9: Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular;

A61P39: Agentes de proteção geral ou antitóxicos;

A61P25: Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso;

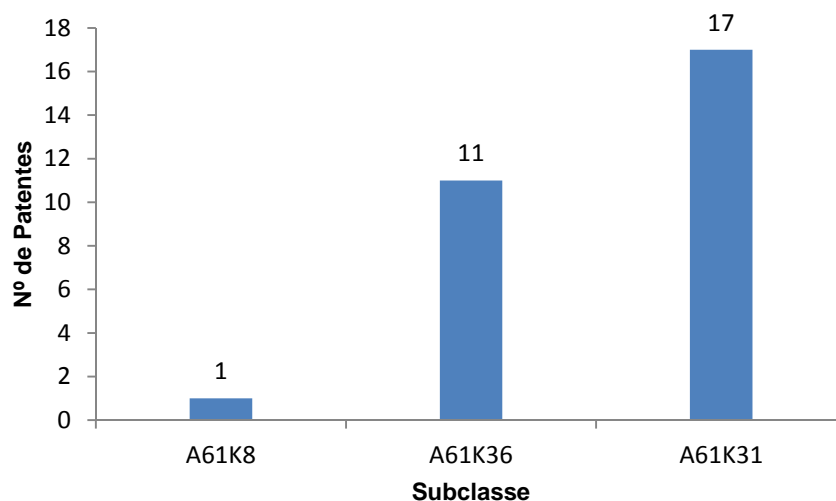
A61P3: Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo;

A61P31: Anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos;

A61P35: Agentes antineoplásicos.

Para a subclasse A61K, segunda classe com maior número de patentes, foram encontradas cinco (05) subclasses. Destas, foram selecionadas três (03) subclasses referente a área de interesse, conforme a Figura 7. A subclasse A61K31 teve 17 registros de patentes, a subclasse A61K36 com 11 patentes e A61K8 com apenas uma (01) patente.

Figura 7 - Códigos Internacional de Patentes relativos às preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.



Fonte: Autorial própria, 2016.

A61K8: Cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal;

A61K36: Preparações medicinais contendo materiais de constituição indeterminadas, derivadas de algas, líquens, fungos ou plantas, ou derivados dos mesmos;

A61K31: Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos.

Para classe A61Q foi identificado o grupo A61Q19/08 referente a preparações para tratamento de pele, mais especificamente, com ação antienvelhecimento. Um estudo referente a essa área foi o de Tiwari e colaboradores (2014), que isolaram um fungo endofítico, *Fusarium oxysporum*, do rizoma de *Curcuma amada* (*Zingiberaceae*), um composto com capacidade antienvelhecimento *in vitro* mais eficiente comparado à molécula comercial similar.

Além disso, há muitos exemplos de aplicações significativas dos fungos endofíticos na indústria farmacêutica. Wu e colegas (2015) estudaram fungos endofíticos de *Morinda citrifolia* Linn. (*Noni*) e descobriram importante atividade citotóxica dos extratos orgânicos derivados da fermentação desses fungos. Os extratos foram testados contra os três cânceres que mais afligem humanos. Alguns desses extratos foram capazes de inibir o crescimento de linhagens de células de câncer de pulmão, próstata e mama.

CONCLUSÃO

A China foi verificada como maior depositante de patentes sobre fungos endofíticos aplicados à Indústria farmacêutica no período entre 2003 e 2015 na base de dados Europeia. A maioria das patentes foi depositada por Instituições públicas e de acordo com o Código Internacional de Patentes se referem, principalmente, a compostos químicos ou preparações medicinais com propriedades antineoplásicas e anti-infecciosas. Porém apenas um (01) registro em relação a cosméticos e artigos de higiene foi encontrado.

Devido a vários incentivos do governo chinês, à ciência e educação, a China se tornou uma das maiores potências em depósitos de patentes mundiais em biotecnologia. O salto nos depósitos surge principalmente a partir do ano 2008, consequência de um conjunto de acontecimentos políticos e econômicos levando a China ao terceiro lugar no *ranking* de patentes, atrás apenas dos Estados Unidos e Japão.

PERSPECTIVAS

Apesar de ter uma das maiores biodiversidades do planeta, o Brasil continua nos últimos lugares no ranking de países depositantes de patentes. Nesta prospecção, foram registradas apenas cinco (05) patentes na base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) para o Brasil, relacionadas aos fungos endofíticos e aplicações farmacêuticas. Desse modo, são necessários incentivos que visem o incremento na produção de novas tecnologias por meio de financiamentos em P&D em Universidades e parcerias com o setor privado na busca de excelência, especialmente, em biotecnologia.

Ademais, somente uma (01) patente relacionada a produtos cosméticos derivados de compostos de fungos endofíticos foi encontrada e isso ratifica o quão iniciante as pesquisas se encontram nessa área e mostra o grande potencial para futuras descobertas.

REFERÊNCIAS

AMPARO, K. K. S.; RIBEIRO, M. C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica, **Perspectivas em Ciência da Informação**, Brasil, v. 17, n. 4, p. 195-209, out./dez. 2012.

ANJOS, Lucas Costa dos. A organização mundial do comércio e a china: direito de propriedade e propriedade intelectual no país. **Revista de Direito Internacional**, v. 12, n. 2, p. 348-362, 2014.

GONÇALVES, B.; BASTOS, E.; HANNA, S.. Prospecção tecnológica de fungos endofitos e aplicações na indústria farmacêutica.

COSTELLOE, C.; METCALF, C.; LOVERING, A.; MANT, D.; HAY, A.D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340:c2096, 2010.

DHANKHAR, S.; YADAV, J. P. Investigations towards new antidiabetic drugs from fungal endophytes associated with *Salvadora oleoides* Decne. *Medicinal Chemistry*, v.9, n.4, p.624-32, 2013. Disponível em: <<http://www.bioteecnologia.com.br>>. Acesso em: 30 ago. 2016.

FORCINA, G. C.; CASTRO, A.; BOKESCH, H. R.; SPAKOWICZ, D. J.; LEGASPI, M. E.; KUCERA, K.; VILLOTA, S.; NARVÁEZ-TRUJILLO, A.; MCMAHON, J. B.; GUSTAFSON, K. R.; STROBEL, S. A. Stelligosphaerols A and B, Sesquiterpene–Polyol Conjugates from an Ecuadorian Fungal Endophyte. *Journal of Natural Products*, v.78, n.12, p.3005-3010, 2015.

GANEN, S. R (org.) **Conservação da biodiversidade: legislação e políticas públicas**. Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2010. 437 p. (Série memória e análise de leis; n. 2).

GONÇALVES, F. J. T., FREIRE, F. D. C. O., LIMA, J. S. Fungos endofíticos e seu potencial como produtores de compostos bioativos. *Essential*, v.15, n.1, p.71-92, 2013.

JIA, M.; CHEN, L.; XIN, H. L.; ZHENG, C. J.; RAHMAN, K.; HAN, T.; QIN, L. P. A Friendly Relationship between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A Systematic Review. *Frontiers in Microbiology*, v.7, p.906, 2016.

LAM, K. S. New aspects of natural products in drug discovery. *Trends in Microbiology*, v.15, n.6, p.279-89, 2007.

LI, E.; TIAN, R.; LIU, S.; CHEN, X.; GUO, L.; CHE, Y. Pestalothecins A-D, bioactive metabolites from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis theae*. *Journal of Natural Products*, v.71, p.664-8, 2008.

LI, Y. **Imitation to innovation in China: the role of patents in biotechnology and pharmaceutical industries**. US: Edward Elgar, 2010, 208 p. (New Horizons in Intellectual Property series).

LI, Z.; ZHANG, J.; WEN, K.; HALLA, T.; UYEN, Q.; PETER, A S.; ABDALLAH S. D. Health biotechnology in China-reawakening of a giant. *Nature Biotechnology*, v.22, p.13-18, 2004.

MAPPERSON, R. R.; KOTIW, M.; DAVIS, R. A.; DEARNALEY, J. D. W. The diversity and antimicrobial activity of *Preussia* sp. Endophytes isolated from Australian dry rainforests. *Current Microbiology*, v. 68, n.1, p. 30–37, 2014.

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

MORENO, E.; VARUGHESE, T.; SPADAFORA, C.; ARNOLD, A. E.; COLEY, P. D.; KURSAR, T. A.; GERWICK, W. H.; CUBILLA-RIOS, L. Chemical Constituents of the New Endophytic Fungus *Mycosphaerella* sp. nov. and Their Anti-Parasitic Activity. *Natural Product Communications*, v.6, n.6, p.835–840, 2011.

PAMPHILE, J. A.; SPECIAN, V.; ORLANDELLI, R. C.; FELBER, A. C.; AZEVEDO, J. L. Metabólitos Secundários de Interesse Farmacêutico Produzidos por Fungos Endofíticos. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 16, n. 4, p. 345-51, 2014.

GONÇALVES, B.; BASTOS, E.; HANNA, S.. Prospecção tecnológica de fungos endófitos e aplicações na indústria farmacêutica.

PARANAGUÁ, P. (Coord); CERQUEIRA, L.; ZUCOLOTO, G.; MELLO E SOUZA, André de. **A revisão da Lei de patentes: inovação em prol da competitividade nacional**. Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2013. 405 p. (Série Estudos Estratégicos. n.1).

PEIXOTO NETO P. A.; AZEVEDO, J. L.; ARAÚJO, W. L. Microrganismos endofíticos: Interação com as plantas e potencial biotecnológico. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*, v. 29, p.62-76, 2002.

SCHULZ, B.; BOYLE, C.; DRAEGER, S.; RÖMMERT, A. K.; KROHN, K. Endophyte fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites. *Mycological Research*, v. 106, n.9, p.996-1004,2002.

SERAFINI, M. R.; QUINTANS, J. S. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. R. V.; QUINTANS JUNIOR, L. J. Mapeamento de tecnologias patenteáveis com o uso da hecogenina. *Revista Geintec*, v.2, n.5, p.427-435, 2012.

STROBEL, G. A.; DAISY, B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 67, n.4, p.491-502, 2003.

TIWARI, S.; SINGH, S.; PANDEY, P.; SAIKIA, S. K.; NEGI, A. S.; GUPTA, S. K.; PANDEY, R.; BANERJEE, S. Isolation, structure determination, and antiaging effects of 2,3-pentanediol from endophytic fungus of *Curcuma amada* and docking studies. *Protoplasma*, v.251, n.5, p.1089–1098, 2014.

WANG, J.Z. The Research and Quality Control of Medical Bio-technology. *Science Press*, 2002.
WORLD TRADE ORGANIZATION. Trade related aspects of intellectual property rights, 1994. Disponível em: <http://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips_01_e.htm>. Acesso em: 20 ago. 2016.

WU Y.; GIRMA S.; DA SILVA VM.; PERRY B.; HU X.; TAN G.T. The Role of Endophytic Fungi in the Anticancer Activity of *Morinda citrifolia* Linn. (Noni) . *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v.2015, Article ID 393960, 8 pages, 2015.

YU, H.; ZHANG, L.; LI, L.; ZHENG, C.; GUO, L.; LI, W.; SUN, P.; QIN, L. Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes. *Microbiological Research*, v.165, n.6, p.437-49, 2010.

ZHANG, G.; ZHANG, Y.; QIN, J.; QU, X.; LIU, J.; LI, X.; PAN, H. Antifungal Metabolites Produced by *Chaetomium globosum*, an Endophytic Fungus Isolated from *Ginkgo biloba*. *Indian Journal of Microbiology*, v. 53, n.2, p. 175–180, 2013.

ZHAO, J.; FU, Y.; LUO, M.; ZU, Y.; WANG, W.; ZHAO, C.; GU, C. Endophytic fungi from pigeon pea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] produce antioxidant cajaninstilbene acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.60, n. 17, p.4314-9, 2012.

ZUCOLOTO, G. F. **Patenteamento em Biotecnologias: A Experiência Chinesa**. Ipea, 2013 (Texto para discussão, n. 1.841).