

UMA REVISÃO DE PATENTES SOBRE AS TOXINAS EMERGENTES ESTERI-GMATOCISTINA, BEAUVERICINA E ENIANTINAS (1981 – PRESENTE)

A REVIEW OF PATENTS ON THE EMERGING TOXINS STERIGMATOCYSTHIN, BEAUVERICIN, AND ENIANTHINES (1981 – PRESENT)

Luiz Jonatan Fernandes Ambrozio^{1*}, Leonardo Fonseca Maciel¹, Keli Jaqueline Staudt², Izabel Almeida Alves¹, João Victor Pereira Engelmann¹

¹Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

As micotoxinas emergentes são metabólitos secundários de fungos filamentosos pouco determinadas, não regulamentadas pela legislação vigente, mas que apresentam evidências de elevada incidência, como esterigmatocistina, beauvericina e eniantinas, podendo representar um risco à saúde. O presente estudo objetivou revisar patentes relacionadas às “micotoxinas emergentes”, visando a informação do estado da ciência, inovação e tecnologia e as tendências associadas a essas. A prospecção tecnológica foi realizada na base de dados Espacenet, através da busca das palavras-chave “enniatin”, “beauvericin”, “Sterigmatocystin” em títulos ou resumos em qualquer língua ou ano, sendo recuperadas 73 patentes das quais 48 foram selecionadas para leitura. Observou-se então que as patentes foram publicadas a partir de 1981, a maioria se referia majoritariamente a métodos de determinação, produção e purificação dessas micotoxinas, produção de praguicidas (com destaque para beauvericina) e aplicações terapêuticas usando essas ou derivados. Além disso, a China foi a maior depositante de patentes, destacando-se as empresas privadas e institutos de pesquisa.

Descritores: Micotoxinas; Praguicidas; Tecnologias.

ABSTRACT

Emerging mycotoxins are secondary metabolites of filamentous fungi that are poorly determined, not regulated by legislation, but that present evidence of high incidence, such as sterigmatocystin, beauvericin and enithines, which may represent a health risk. The present study aimed to review patents related to “emerging mycotoxins”, aiming at information on the state of science, innovation and technology and the trends associated with them. Technological prospecting was carried out in the



Espacenet database, through the search for the keywords “enniatin”, “beauvericin”, “Sterigmatocystin” in titles or abstracts in any language or year, 73 patents were retrieved, of which 48 were selected for reading. It was then observed that the patents were published from 1981 onwards, most referred mostly to methods of determination, production and purification of these mycotoxins, production of pesticides (especially beauvericin) and therapeutic applications using these or derivatives. In addition, China was the largest patent applicant, with private companies and research institutes standing out.

Descriptors: *Mycotoxins; Pesticides; Technologies.*

INTRODUÇÃO

As micotoxinas são metabólitos secundários de fungos filamentosos - dos quais se destacam os gêneros *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, sendo consideradas tóxicas para vertebrados superiores e animais, além de também apresentarem potencial fitotóxico e antimicrobiano^{1,2}. Tendo em vista que os fungos são capazes de se multiplicarem em variadas matrizes orgânicas, as micotoxinas são importantes contaminantes de alimentos e rações que ameaçam a segurança alimentar. Dentre elas estão as “micotoxinas emergentes”, que podem ocorrer frequentemente em elevadas concentrações em diversas matrizes alimentares³.

Apesar de não existir uma definição científica para o termo “micotoxinas emergentes”, esse é comumente empregado em trabalhos científicos, sendo um dos mais citados na literatura, datado de 2008, referindo-se a metabólitos secundários provenientes de algumas espécies do gênero *Fusarium*, como a beauvericina (BEA) e as eniانتinas (ENs)⁴.

Em 2013, o termo foi atribuído basicamente a micotoxinas pouco determinadas, não regulamentadas legislativamente, mas que apresentam evidências de elevada incidência^{1,5}. Ou seja, existem diversas toxinas fúngicas que podem ser caracterizadas como “emergentes”, por exemplo da esterigmatocistina (STE). Como há poucos dados acerca da toxicidade e ocorrência dessas micotoxinas, é difícil compreender se estas apresentam de fato riscos à saúde pública^{1,6}.

A Beauvericina (BEA) e as Eniانتinas (ENs) têm estruturas moleculares muito semelhantes: são hexadepsipeptídeos cíclicos que diferem apenas em alguns radicais alquílicos, de modo que apresentam a mesma capacidade ionofórica de facilitar o transporte de cátions mono e divalentes como K^+ e Ca^{2+} ^{3,4}. A BEA foi isolada pela primeira vez em 1969 a partir de uma cultura de *Beauverina bassiana* e as ENs foram descobertas a partir de culturas de *Fusarium oxysporum* (também produtores de BEA) em 1947, sendo mais comuns na natureza as ENs A, A1, B e B1^{3,4,7,8}.

A BEA inibe a enzima colesterol aciltransferase, induz apoptose celular e fragmentação de DNA e é tóxica para várias linhagens celulares humanas *in vitro*^{3,10-13}. As ENs também inibem a colesterol aciltransferase e interagem com outras proteínas como transportadores ABC multirresistentes, as quais expõem drogas e toxinas para fora das células^{10,14}. Apesar disso,

essas toxinas não apresentam toxicidade para roedores e aves, apesar de se acumular em tecidos adiposos, elas não oferecem riscos agudos à saúde humana para os níveis detectados, de acordo com a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA)^{3,15}.

A STE é precursora da Alfatoxina B1 (Afb1), possuem estruturas similares. Foi isolada pela primeira vez em 1954, a partir de uma cultura de *Aspergillus versicolor*, sendo comumente produzida por *A. flavus*, *A. versicolor*, *A. parasiticus* e *A. nidulans*, mas de ocorrência aparentemente escassa em alimentos^{3, 16}. Seu efeito tóxico é mediado por sua estrutura em anel de furofurano, que forma adutos de DNA após ativação metabólica a um epóxido, sendo classificada como possível carcinogênica para humanos (grupo 2B) pela IARC (da *International Agency For Research On Cancer*)^{17, 18}. Alguns estudos demonstraram que a STE induz tumores em diferentes animais (ratos, macacos e peixes) por distintas vias de exposição e diversos sintomas clínicos agudos como diarreias sanguinolentas e morte em bovinos^{15,16, 19}.

Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma descrição narrativa de patentes relacionadas às “micotoxinas emergentes”, visando a informação do estado da ciência, inovação e tecnologia e as tendências associadas a estas.

METODOLOGIA

A revisão narrativa foi realizada através da busca das palavras-chave “enniatin”, “beauvericin”, “Sterigmatocystin” em title or abstract na base de dados do European Patent Office (EPO), Espacenet, que reúne documentos de mais de 100 países. O mesmo critério foi empregado para realização de uma revisão narrativa de artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (do Ministério da Saúde), Periódico CAPES e Scholar Google em julho de 2022. Além dos termos descritos acima, buscou-se também a palavra-chave “emerging mycotoxins”. Foram recuperadas 73 patentes das quais excluíram-se 3 duplicatas ($n=73-3=70$). Após leitura dos títulos e resumos, mais 22 documentos foram removidos por não focarem em “enniatin”, “beauvericin e “Sterigmatocystin” ($n=70-22=48$). Dessa forma, após análise, 48 patentes foram selecionadas para leitura completa.

Classificaram-se as patentes por país e ano de depósito, principais aplicações e aplicantes e pelo *International Patent Classification* (IPC).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

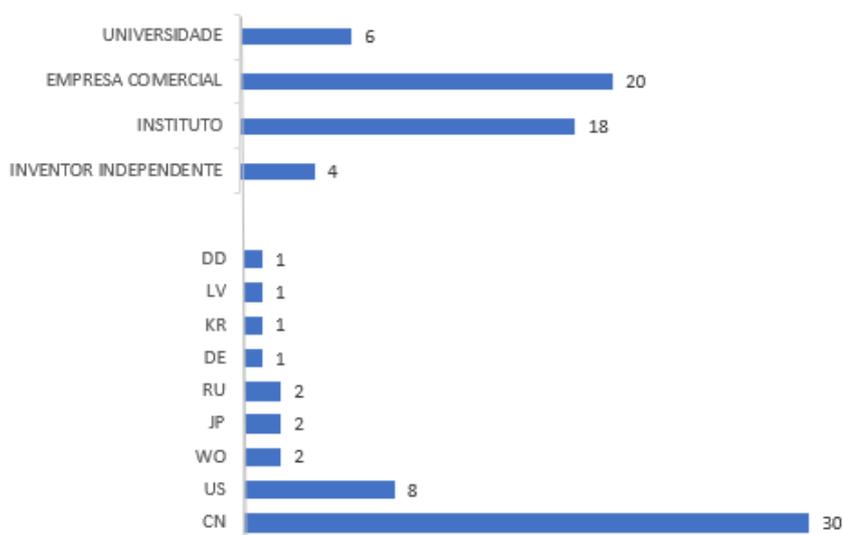
A produção de artigos está intimamente ligada à ciência, uma vez que esta busca compreender e explicar os fenômenos, sendo o conhecimento científico – que é tido como um bem comum – divulgado através de trabalhos como o artigo científico. Já a tecnologia busca criar artefatos inovadores, e o resultado dessa busca é a patente, que, diferente da ciência, atribui direito de propriedade ao inventor²⁰.

No entanto, ciência e tecnologia (C&T) estão interrelacionados. Um reflexo disso é a citação de artigos científicos em patentes (sendo úteis ao desenvolvimento tecnológico) ou o maior reconhecimento e produtividade de autores de artigos que também são inventores em relação aos que não são inventores^{20, 21, 22}.

De acordo com os resultados encontrados, entre os anos de 1981 e 2022, as empresas comerciais e institutos de pesquisa apresentaram o maior número de depósito de patentes, 20 e 18, respectivamente, seguidos pelas universidades, com 6. Isso é comum em economias desenvolvidas, onde a maioria da pesquisa e do desenvolvimento tecnológico são oriundos de empresas privadas, instituições de pesquisa governamentais, civis e militares, havendo, no entanto, a necessidade de universidades para a formação de pesquisadores. Com isso, é comum a parceria entre empresas privadas e universidades²³.

Em relação aos países depositantes, observa-se que a China (CN) e os Estados Unidos da América (EUA) apresentam maior destaque entre os depositantes, com 30 e 8 patentes, nessa ordem (Figura 1). Tais resultados podem ser associados ao fato de o governo chinês investir em políticas de incentivo à produção de patentes desde 1999, havendo maior expansão a partir de 2003. Além disso, há o projeto “made in China 2025”, apresentado em 2015, que visa melhorar as indústrias estatais e obter autonomia de produção - não havendo dependência de fornecedores estrangeiros - sobretudo no setor de tecnologia^{24, 25}. Apesar dos EUA apresentarem boa economia e investimento em tecnologia e inovação, a CN lidera como maior depositante de patentes. Mesmo com o início da pandemia de SARS-COV-2 em 2020, a CN continuou depositando 2,5 vezes mais documentos que os EUA^{26, 27}.

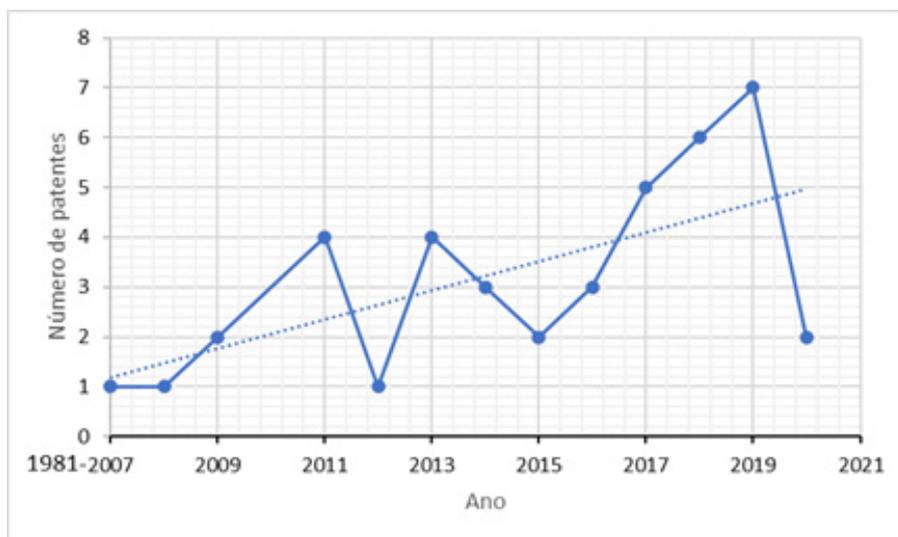
Figura 1 - Número de patentes sobre micotoxinas emergentes publicadas por aplicante e país.



DD: Alemanha, excluindo o território que, antes de 3 de outubro de 1990, constituía a República Federal da Alemanha; LV: Letónia; KR: República da Coreia; DE: Alemanha; RU: Federação Russa; JP: Japão; WO: Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI/WIPO); US: Estados Unidos da América; CN: China.

Observando a Figura 2, verifica-se uma tendência (linha pontilhada) de crescimento de depósitos de patentes por ano a partir do ano de 2008. Pode-se observar também um aumento progressivo a partir de 2015, mas com uma queda brusca em 2020. O crescimento inicial entre 2008 e 2009 é reflexo da produção chinesa, que depositou duas das três patentes publicadas no período. Em 2008, houve uma crise econômica internacional, refletindo em uma queda expressiva do número de pedidos de depósitos de patentes – principalmente nos US -, entretanto com aumento de 18,2% para a produção patentária chinesa²⁷. A CN, influenciou o crescimento de depósito de patentes observado a partir de 2015, sendo responsável por 68% entre os anos de 2015 a 2020, além de ser o único país a depositar patente em 2020. Estas observações podem ser associadas ao projeto “made in China 2025” e aos investimentos por parte do governo chinês, como citado anteriormente^{24 - 27}.

Figura 2 - Número de publicação de patentes relacionadas às micotoxinas emergentes por ano. A linha reta representa os dados reais e a linha pontilhada é a tendência linear.



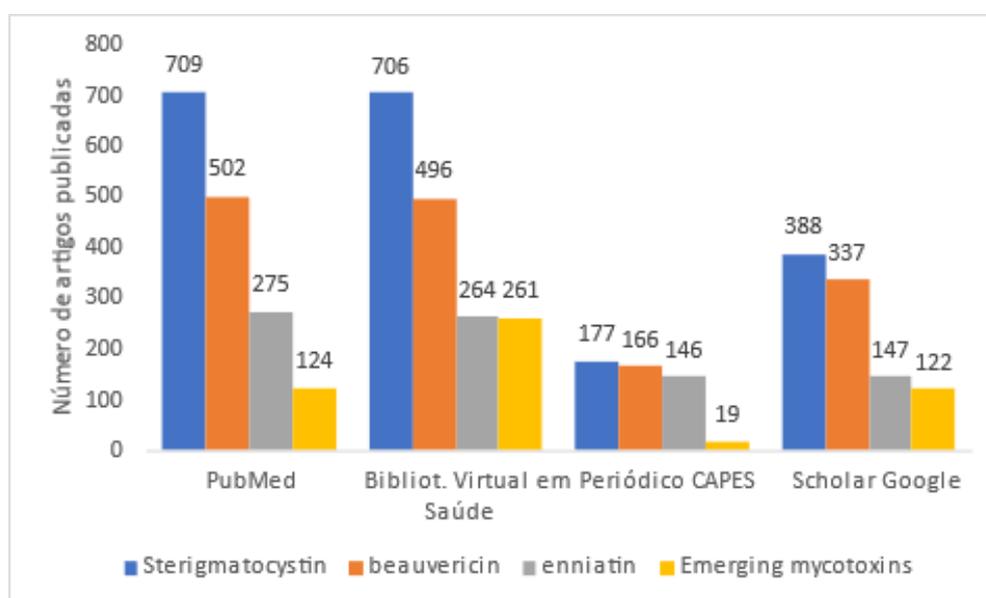
Fonte: os autores.

O número total de patentes publicadas acerca das micotoxinas emergentes do presente estudo (48, Figura 2), desde o primeiro depósito, em 1981, até hoje é muito inferior ao número de artigos científicos publicados para o mesmo período (Figura 3). Possivelmente isto deve ocorrer devido pelo fato de que nem todos os dados científicos possam ser aplicados em patentes, afinal, para isso necessitariam de aplicabilidade industrial, ser uma inovação (não acessado pelo público) e ser uma invenção com aplicabilidade prática, mas, como dito anteriormente, a ciência busca principalmente entender os fatos que produzem artefatos para contribuir com o desenvolvimento da tecnologia^{20,28}. Além disso, como há relativamente poucos dados sobre as micotoxinas emergentes, fica mais difícil encontrar aplicações práticas para estas²⁰.

Pode-se observar na Figura 3, que em todas as bases de dados utilizadas houve maior retorno para “sterigmatocystin” (177 a 709) que para “beauvericin” (166 a 502)”, “enniatin” (146 a 275) e “emerging mycotoxins” (19 a 261), respectivamente. Isso pode estar relacionado

à maior toxicidade relatada para a STE quando comparado as demais micotoxinas, afinal é classificada como possível carcinogênica a humanos, além da similaridade desta com uma micotoxina clássica, que é a Aflatoxina B1, resultando em mais estudos, afinal as aflatoxinas que evidenciaram os riscos à saúde associados às micotoxinas^{16-18,31}. Já o maior número de artigos sobre a BEA em relação às ENs acontece muito provavelmente devido ao fato de existirem mais de 29 tipos de ENs com pequenas diferenças estruturais entre si, o que pode dificultar sua determinação, reduzindo a viabilidade dos estudos, ou à determinação simultânea com BEA, diminuindo ainda a quantidade de dados disponíveis^{3,31}.

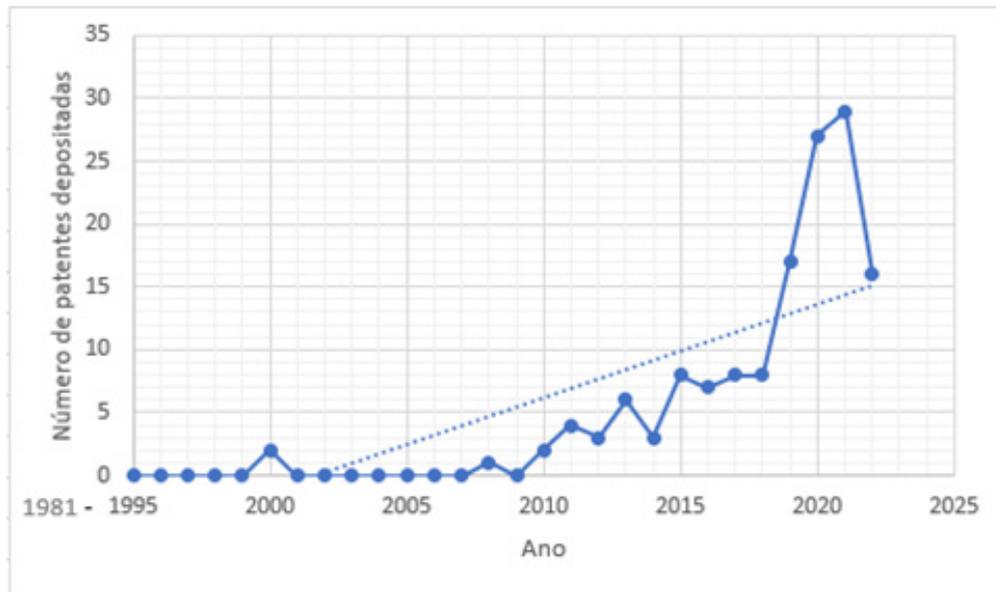
Figura 3 - Artigos publicados em Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Periódico CAPES e Scholar Google usando os termos “sterigmatocystin”, “beauvericin”, “enniatin” e “emerging mycotoxins” para o período 1981 – 2022.



Fonte: os autores.

Como citado anteriormente, as micotoxinas emergentes são assim denominadas devido ao pouco conhecimento acerca de toxicidade, ocorrência, ausência de legislação etc, em relação às toxinas clássicas, sendo conceituadas pela primeira vez em 2013, então é natural que existam quantidade menor de artigos utilizando tal termo em relação às micotoxinas nomeadas individualmente^{1,5,6}. Os artigos mais antigos encontrados nas bases de dados utilizadas para o termo ‘emerging mycotoxins’ datam de junho de 2000 e se referem à caracterização, desenvolvimento de métodos analíticos, técnicas preventivas e de desintoxicação^{28,29}. Conforme a Figura 4, foi a partir de 2008 que houve um aumento nas publicações empregando os termos referentes aos metabólitos de *Fusarium*, como ENs e BEA^{4,27}.

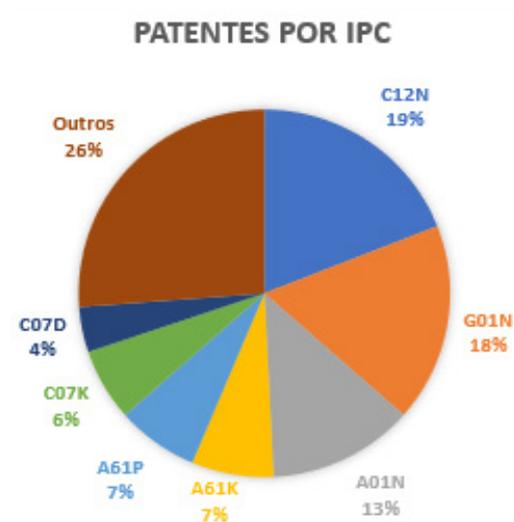
Figura 4 - Artigos científicos publicados no Pubmed usando o termo “emerging mycotoxins” para o período 1981-2022. A linha reta representa os dados reais e a linha pontilhada é a tendência linear.



Fonte: os autores.

Considerando o sistema IPC, a maioria das patentes (24) foram classificadas como C12N (microrganismos ou enzimas, suas composições, propagação ou preservação; mutação ou engenharia genética; mídia cultural), G01N (investigação ou análise de materiais, determinando suas propriedades químicas ou físicas) com 23 ocorrências, ou A61 (ciências médicas ou veterinárias; higiene), considerando as subdivisões A61K (preparações para uso médico, odontológico ou de toalete) e A61P (a atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais), com 18 ocorrências, com conforme Figura 5. O sistema de classificação IPC é reconhecido internacionalmente, apresentando uma estrutura hierárquica de símbolos que independem do idioma. É dividido em seções, classes, subclasses e grupos nos quais, a depender da técnica e características do produto a ser patenteado, o pedido de patente é incluído, resultando em um código que o identifica. Por isso é importante ressaltar que a uma patente relacionada a várias técnicas pode ser atribuído mais de um código IPC³². Portanto, o número de códigos encontrados (126) é superior ao número de patentes (48).

Figura 5 - Patentes relacionadas às micotoxinas por código de IPC.



C12N: microrganismos ou enzimas, suas composições, propagação ou preservação; mutação ou engenharia genética; mídia cultural; e G01N investigação ou análise de materiais, determinando suas propriedades químicas ou físicas; A01N: preservação de corpos humanos ou animais ou plantas ou partes dos mesmos, biocidas, reguladores de crescimento de plantas; A61K: preparações para uso médico, odontológico ou de toalete; A61P: (a atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais; C07K: peptídeos; C07D: compostos heterocíclicos.

Fonte: os autores.

A Tabela 1 apresenta as 48 patentes selecionadas para leitura integral onde é possível compreender a predominância das classificações C12N, G01N e A61, uma vez que, a maioria das aplicações se referem a métodos e/ou kits de detecção das micotoxinas, incluindo técnicas imunológicas, ou métodos de produção de padrões, degradação das toxinas, bem como aplicações medicinais.

Métodos e dispositivos de detecção e/ou quantificação

São aqueles cuja finalidade é confirmar a presença e/ou quantificar as micotoxinas emergentes em alguma matriz, quer seja através de procedimentos técnicos ou equipamentos específicos.

As aplicações chinesas “CN111505294A”³³, “CN111505293A”³⁴, “CN113125728A”³⁸, “CN113125736A”⁴⁰, “CN105372416A”⁵⁷, “CN103214572A”⁶¹, “CN103193884A”⁶³, “CN103808925A”⁶⁵ apresentam kits e/ou placas reagentes de detecção de esterigmatocistina baseadas em imunoenaios. Incluindo ELISA (ensaio imunossorbente ligado à enzima), imunofluorescência e ouro imunocoloidal, bem como a aplicação estadunidense “US2021132066A1”⁵², que é um kit de imunocromatografia para detecção de aflatoxina B1, fumonisina B1, ocratoxina A, zearalenona e esterigmatocistina, e “WO2021093885A1”⁴¹, kit de fluorescência resolvido no tempo para detecção simultânea de 4,15-diacetoxiscirpenol, aflatoxina B1 e esterigmatocistina. De modo geral, em todas há a necessidade de preparo da amostra, um

kit composto pelo imunoadsorvente (antígenos ou anticorpos de esterigmatocistinas fixados) que indica a presença ou ausência da micotoxina através de mudança de coloração do meio, visualização de uma linha ou alteração da intensidade de fluorescência, e o método para uso do kit. Os imunógenos são obtidos a partir de animais como cabras, coelhos e ratos ou a partir de soro bovino, sendo um kit de fácil manuseio e prático^{33, 34, 38, 40, 41, 52, 57, 63, 65}.

“CN109781889A”³⁶ se refere a um método para determinar 24 micotoxinas em farinha de arroz nutritiva infantil, incluindo aflatoxina, nivalenol, fumonisina, ocratoxina, toxina T-2 e toxina HT-2, zearalenona e esterigmatocistina, através de extração mista com acetonitrila, ácido fórmico e água, seguido por *salting-out* com sulfato de magnésio e acetato de sódio, purificação com coluna PRIME HLB e secagem com nitrogênio a 40°C. Depois a amostra é ressuspensa e analisada por um espectrômetro de massa líquido de ultra-alto desempenho³⁶.

“CN108760929A”⁴⁵ se refere a um método para detectar ocratoxina A, zearalenona, fumonisina B1, esterigmatocistina, aflatoxina B1, aflatoxina B2, aflatoxina G1 e aflatoxina G2 simultaneamente em materiais tradicionais de medicina chinesa através de uma coluna Thermo Hypersil GOLD (C18) com fase móvel em gradiente constituída de 0,1% de ácido fórmico aquoso e 0,1% ácido fórmico em acetonitrila. São utilizadas técnicas que incluem principalmente cromatografia líquida e cromatografia gasosa acoplado com espectrometria de massa em tandem (HPLC-MS/MS e CG-MS/MS)⁴⁵.

“LV15490A”⁴⁶ apresenta um método para detectar seletivamente aflatoxina B1, beauvericina, deoxinivalenol, eniantina A, eniantina A1, eniantina B, eniantina B1, toxina HT-2, ocratoxina A, esterigmatocistina, toxina T-2 zearalenona em bebidas produzidas a partir de grãos ou frutos. Consiste no método de limpeza de coluna de tempo real (*clean-up on-line*) com adsorvente sólido de carbono grafitizado e eluentes acetato de amônio 0,5 mM - 0,1% de ácido fórmico em água e acetato de amônio de 0,5 mM - 0,1% acetonitrila com razão de fase variável. A determinação foi realizada através de cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria de massa de tempo de voo (UPLC)⁴⁶.

“CN108226328A”⁵⁰ expõe um método para detectar simultaneamente beauvericina e eniantina em alimentos e produtos alimentares. É composto pelo preparo da amostra (moagem, extração e diluição com água ultrapura), extração com enriquecimento e purificação em fase sólida e determinação das micotoxinas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Acetato de amônio aquoso e acetonitrila são utilizados como fases móvel de forma gradiente e espectrometria de massa com *electrospray* para detecção⁵⁰.

“CN106596785A”⁵⁴ anuncia um método para rápida detecção de eniantina A, eniantina A1, eniantina B, eniantina B1 e beauvericina em grãos e cereais. Consiste em extração de fase sólida *Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe* (MAE-QuEChERS), ou seja, extração assistida por micro-ondas rápida, fácil, barata, robusta e segura, sem purificação ou concentração de colunas de extração em fase sólida, seguida por separação em coluna cromatográfica C18 Agilent XDB com acetonitrila e água como fase móvel com eluição em gradiente. A espectrometria de

massa em tandem, com um modo de íon positivo MRM (monitoramento de múltiplas reações), é adotada para detecção e um método padrão externo é usado para quantificação.

As aplicações “CN104926981A”⁵⁶, “CN102175736A”⁶⁸, “CN101726521A”⁷⁰ apresentam métodos de preparo de dispositivos e afins para detecção de esterigmatocistina. “CN104926981A”⁵⁶ se refere a um material de sensoriamento de fluorescência baseado em impressão molecular e pontos de carbono (nanotecnologia), com efeito de reconhecimento seletivo à STE, a partir de a um modelo molecular substituto e um monômero funcional em uma solução mista composta de clorofórmio, acetonitrila e tolueno. “CN102175736A”⁶⁸ indica o método de preparo de biosensor responsável a STE, a partir de um filme de cisteína, eletrodo de ouro, uma solução de trabalho heterozigoso-azul-azul, nano tubos de carbono (CNT), quitosana, e aflatoxina oxidase. “CN101726521A”⁷⁰ também apresenta o método de preparo de um biosensor, mas a partir de um filme de polímero, um portador eletrônico, gel quitosano e um grupo 6-metoxi furocumarina cumarina oxidase.

étodos de preparo e/ou purificação

As invenções “CN110133250A”³⁵, “US10794912B2”⁴⁹, “CN103160472A”⁶⁶ e “CN103157439A”⁶⁹ revelam cepas celulares híbridas para produção de anticorpos monoclonais empregados na confecção de colunas de imunoafinidade para purificação e detecção de aflatoxina, STE e ácido ciclopiazônico; fumonisina B1, aflatoxina B1, ocratoxina A, zearalenone e STE; aflatoxinas e STE; aflatoxinas, STE, congêneres de zearalenona e ocratoxina A, respectivamente. Além disso, as invenções também fornecem métodos de separação e de detecção, empregando um kit^{35, 49, 66, 69}.

“CN105087726A”⁶⁰ e “CN103898182A”⁶⁴ apresentam métodos de preparo e purificação de BEA a partir da inoculação de *Fusarium proliferatum* CGMCC3.177 e *Fusarium* LF061, respectivamente, em meios contendo grãos ou sementes para fermentação. Obtém-se BEA com alto rendimento nas duas aplicações^{60, 64}. “DD231806A1”⁷⁹ é similar, porém utilizando *Aspergillus versicolor* IFP 10 para a produção da STE em grãos de milho com posterior purificação da micotoxina, enquanto “CN101240249A”⁷² utiliza *Fusarium* Dzf2 obtido a partir de batata chinesa em forma de *dong* (*Dioscorea zingiberensis* L) por tecnologia de isolamento e purificação de fungos endofíticos para produção de BEA, cuja atividade antimicrobiana foi determinada contra *Escherichia coli*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus haemolyticus*.

“KR100786885B1”⁷⁴ e “JPS5863383A”⁸⁰, por sua vez, apresentam meios artificiais de cultura para a produção de enniatin H, I e MK1688 a partir de cepas de *Fusarium oxysporum* FB1501, e STE a partir de *Aspergillus* sp., respectivamente. “KR100786885B1” utiliza sacarose, NaNO₃, NaCl, MgSO₄.7H₂O, KH₂PO₄, FeSO₄.7H₂O e ZnSO₄.7H₂O e “JPS5863383A”, sacarose, L-fenilalanina, um ou mais sais selecionados entre KH₂PO₄, MgSO₄, ZnSO₄, FeSO₄, MnCl₂, CaSO₄ e NaNO₃, e pantotenato de sódio na água. A Tabela 1 representa publicações

de patentes dos métodos e dispositivos para detecção, quantificação, preparo e purificação de micotoxinas emergentes.

Tabela 1- Patentes de micotoxinas emergentes.

Número de Aplicação	País	Ano	Indicação	Aplicação	Referência
CN111505294A	CN	2020	Detectar esterigmatocitstina em cereais e rações	Kit de imunoenensaio de detecção	Ele et al. [33]
CN111505293A	CN	2020	Triagem e monitoramento de esterigmatocitstina em cereais e grãos	Tira de teste e método de detecção	Wang et al. [34]
CN110133250A	CN	2019	Purificar aflatoxina, esterigmatocitstina e ácido ciclopiazônico	Coluna de imunoafinidade composta por imunoabsorvente	Zhang et al. [35]
CN109781889A	CN	2019	Quantificação de 24 micotoxinas na farinha de arroz nutritiva infantil	Método extrativo de quantificação	Zheng et al. [36]
US11033603B2 US2020316165A1	US	2019	Tratamento de uma doença ocular, como degeneração macular relacionada à idade, retinopatia diabética ou edema macular	Método e composição que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de beauvericina para o tratamento de uma doença ocular	Lee et al. [37]
CN113125728A	CN	2019	Detectar esterigmatocitstina em produtos lácteos	Kit ELISA e método para detecção de esterigmatocitstina	Hong e Du. [38]
CN110896964A	CN	2019	Prevenir e tratar pragas subterrâneas de insetos	Agente de curativo de sementes sem resíduo de pesticida e um método de preparação	Hu et al. [39]
CN113125736A	CN	2019	Detectar esterigmatocitstina em vegetais e frutas	Kit de imunoenensaio de fluorescência resolvido no tempo e método para detectar esterigmatocitstina	Hong e Qin. [40]
WO2021093885A1 WO2021093885A9	WO	2019	Detectar sincronicamente 4,15 diacetoxyscirpenol, aflatoxina B1 e esterigmatocitstina em amostras não especificadas	Kit de fluorescência resolvido pelo tempo para detectar sincronicamente 4,15 diacetoxyscirpenol, aflatoxina B1 e esterigmatocitstina	Li et al. [41]
CN109845750A	CN	2018	Inseticida para pulgão	Composição contendo rotenona e beauvericina para matar pulgão	Liu et al. [42]
CN108432792A CN108432792B	CN	2018	Inseticida para pulgão	Composição inseticida biogênica contendo beauvericina e tiametoxam	Yang, Luo e Chen. [43]
CN109645016A	CN	2018	Inseticida para pulgão de algodão	Composição inseticida contendo matna e beauvericina	Zhang et al. [44]
CN108760929A	CN	2018	Detectar ocratoxina A, zearalenona, fumonisina B1, esterigmatocitstina, aflatoxina B1, aflatoxina B2, aflatoxina G1 e aflatoxina G2 simultaneamente em frutos citrus médica	Método para detectar 8 tipos de micotoxinas em materiais tradicionais de medicina chinesa	Hu, Lai. [45]

Número de Aplicação	País	Ano	Indicação	Aplicação	Referência
LV15490A	LV	2018	Determinar seletivamente 12 micotoxinas, incluindo esterigmatocistina, beauvericina e eniانتinas A1, B e B1 em bebidas alcóolicas, não alcóolicas de grãos fermentados ou frutos	Método para determinar seletivamente 12 micotoxinas, incluindo esterigmatocistina, beauvericina e eniانتinas A1, B e B1 em bebidas alcóolicas, não alcóolicas de grãos fermentados ou frutos	Reinholds, Vadims e Rozentāle. [46]
CN108633595A	CN	2018	Inseticida / Pragicida para <i>Broussonetia papirifera</i>	Método de controle de pragas de <i>Broussonetia papirifera</i> utilizando <i>Beauveria bassiana</i> armazenada em gelo seco	Ran. [47]
WO2019088402A1	WO	2017	Clareamento de pele	Composição contendo beauvericina ou um derivado de beauvericina como ingrediente ativo para clareamento da pele	Lee et al. [48]
US10794912B2 US2018259526A1	US	2017	Purificar e detectar fumonisina B1, aflatoxina B1, ocratoxina A, zearalenone e esterigmatocistina	Imunoadsorvente, coluna de afinidade complexa e seu método de preparação e um método para detectar as micotoxinas usando o mesmo	Zhang et al. [49]
CN108226328A	CN	2017	Co-detectar beauvericina e eniانتina em alimentos e produtos alimentares.	Método extrativo de detecção	Li et al. [50]
CN109380326A	CN	2017	Pesticida para pragas de avelãs	Composição pesticida contendo beauvericina	Sun. [51]
US2021132066A1	US	2017	Detectar simultaneamente a contaminação mista de aflatoxina B1, fumonisina B1, ocratoxina A, zearalenona e esterigmatocistina em alimentos	Kit imunocromatógrafo de fluorescência resolvido pelo tempo para detecção simultânea de contaminação mista de cinco micotoxinas	Zhang Z. et al. [52]
RU2016148169A RU2634914C2	RU	2016	Neutralizar várias micotoxinas diferentes com um anel de lactona, incluindo patulina e esterigmatocistina	Método de neutralização enzimático de micotoxinas com um anel lactona	Ефременко et al. [53]
CN106596785A	CN	2016	Determinar rapidamente toxinas de fusarium (eniانتina A, A1, B e beauvericina) em grãos de cereais	Método de espectrometria de massa cromatografia-tandem líquido para determinar rapidamente toxinas de fusarium (eniانتina A, A1, B e beauvericina) em grãos de cereais	Hu et al. [54]
RU2019123411A RU2019123411A3 RU2747191C2	RU	2016	Reduzir o efeito tóxico de pelo menos uma das seguintes toxinas: eniانتina A, A1, B, B1, B2 ou B3, beauvericina e apicidina em produtos agrícolas	Preparação de alcaçuz para reduzir o efeito tóxico de pelo menos uma das seguintes toxinas: eniانتina A, A1, B, B1, B2 ou B3, beauvericina e apicidina em produtos agrícolas	Mañep et al. [55]
CN104926981A CN104926981B	CN	2015	Detectar seletivamente esterigmatocistina	Método de preparação para um material de sensoriamento de fluorescência baseado em impressão molecular e pontos de carbono.	Wang S. et al. [56]

Número de Aplicação	País	Ano	Indicação	Aplicação	Referência
CN105372416A	CN	2015	Detectar esterigmatocistina	Método de preparação de uma placa de reagente para detectar esterigmatocistina	Zhao C. et al. [57]
US2015274846A1 US9718836B2	US	2014	Produzir antígeno de aflatoxina biossintética precursora de esterigmatocistina para imunoenensaio	Método para preparar um antígeno artificial de aflatoxina biossintética precursora de esterigmatocistina.	Li P. et al. [58]
US2015276734A1 US9176136B2	US	2014	Produzir anticorpo monoclonal contra aflatoxina biossintética precursora de esterigmatocistina para detecção desta	Linhagem celular ST03 capaz de produzir anticorpo monoclonal contra aflatoxina biossintética precursora de esterigmatocistina para detecção desta	Li P. et al. [59]
CN105087726A CN105087726B	CN	2014	Produção de beauvericina	Método para preparar beauvericina	Zhang, He e Liu. [60]
CN103214572A CN103214572B	CN	2013	Produção de anticorpo monoclonal anti-esterigmatociastina para detecção desta	Método para preparar um anticorpo monoclonal anti-esterigmatociastina e um kit de detecção de esterigmatocistina preparado com este	Jiang et al. [61]
US2014371158A1	US	2013	Inibição da via chaperona HSP90 e tratamento de doenças como câncer, doenças inflamatórias ou desordens, doenças neurodegenerativas e doenças infecciosas utilizando as composições e métodos divulgados.	Método e composições com beauvericina para inibição da via chaperona HSP90	Chadli, Debbab, e Proksch [62].
CN103193884A CN103193884B	CN	2013	Deteção de esterigmatociastina	Kit e método ELISA para detecção de esterigmatocistina	Jang F. et al. [63]
CN103898182A CN103898182B	CN	2013	Produção de beauvericina com alta em pureza e taxa de recuperação	Método de preparação da beauvericina adaptável na produção industrial	Duan B. et al. [64]
CN103808925A	CN	2012	Deteção rápida de esterigmatocistina	Método de preparação de uma placa de reagente de detecção rápida para esterigmatocistina	Du e Zhu. [65]
CN103160472A CN103160472B	CN	2011	Deteção e purificação de aflatoxinas e esterigmatocistina	Cepa celular hibridoma CGMCC n°. 5506, anticorpo monoclonal obtido pela secreção da cepa celular, imunoabsorvente composto pelo anticorpo monoclonal, coluna imunoafinidade contendo o imunoabsorvente acima e um kit de detecção de aflatoxinas e esterigmatocistina.	Wang et al. [66]

Número de Aplicação	País	Ano	Indicação	Aplicação	Referência
CN102532286A CN102532286B	CN	2011	Estudo do mecanismo de biossíntese de produtos naturais da família peptídeos ácidos carboxílicos e fornecer materiais e conhecimento para posterior modificação genética	Sistema de proteína relativa de síntese de beauvericina e um cluster genético de codificação e aplicação dele	Lixin et al. [67]
CN102175736A	CN	2011	Detectar esterigmatocistina	Eletrodo enzimante para detectar esterigmatocistina e um método de preparação do mesmo; biosensor que usa o eletrodo enzimante como um eletrodo substrato para fixação e montagem de aflatoxina oxidase e é usado para detectar esterigmatocistina	Daling et al. [68]
CN103157439A CN103157439B	CN	2011	Separação e detecção de aflatoxinas, esterigmatocistina, congeners zearalenone e ocratoxina	Imunoadsorvente, kit e coluna de imunoafinidade para detecção de aflatoxinas, esterigmatocistina, congeners zearalenone e ocratoxina, bem como métodos de separação e detecção destas	Bao et al. [69]
CN101726521A CN101726521B	CN	2009	Detecção de esterigmatocistina	Biosensor para detectar rapidamente esterigmatocistina e um método de montagem e de uso deste	Junhua e Daling. [70]
DE102009056062A1	DE	2009	Obtenção de eletricidade induzida por campo magnético	Dispositivo contendo enzima eniatina B para obtenção de eletricidade	Koch. [71]
CN101240249A	CN	2008	Obtenção de uma fusarina endogenética de batata em forma de dong produzindo beauveria	Dioscorea zingiberensis endogenesis fusarium de batata capaz de produzir beauvericina e sua atividade antibacteriana	Ligang et al. [72]
CN100475042C CN101099490A	CN	2007	Prevenção e controle de pragas agrícolas e florestais	Agente de suspensão de inseticida Beauveria bassiana	Xuemin, Shaoyuan, Xiaowen. [73]
KR100786885B1 KR20070115009A	KR	2006	Produção em massa de eniatina H, I e MK1688, e também produção simultânea de eniatina e buvericina para permitir a separação das substâncias fisiologicamente ativas a custo de produção	Método para produzir eniatina H, I e MK1688 cultivando <i>Fusarium oxysporum</i> FB1501 [KFCC-11363P] e um método para a produção simultânea de MK1688 e buvericina	Chan, Song. [74]
US2008167444A1	US	2004	Prevenção, supressão ou inibição da aquisição de resistência contra várias drogas quimioterápicas	Um inibidor de transporte ABC contendo eniatina ou seu análogo como ingrediente ativo	Oda e Hiraga. [75]

Número de Aplicação	País	Ano	Indicação	Aplicação	Referência
CN1264541A	CN	2000	Controlar pragas e doenças agrícolas (adequado para melão, frutas e legumes) sem gerar resíduos de pesticidas, sem afetar a saúde dos seres humanos	Pesticida biológico (uma suspensão de 7% de stellerina-beauvericina) e seu método de produção são divulgados	Li, Kong, Yuan. [76]
US5798255A	US	1996	Desintoxicação de plantas pré ou pós-colheita utilizando um microrganismo bacteriano com a capacidade de degradar ou desintoxicar beauvericina ou derivados ou análogos da beauvericina	Microrganismo bacteriano com a capacidade de degradar ou desintoxicar beauvericina ou derivados ou análogos da beauvericina e um método para desintoxicação de plantas pré ou pós-colheita utilizando tal microrganismo	Duvick e Rood. [77]
JPH0327316A	JP	1989	Tratamento de hiperlipidemia	Remédio para hiperlipidemia à base de beauvericina com atividade inibidora de aciltransferase de colesterol com baixa toxicidade	Omura, Koda e Nishida. [78]
DD231806A1	DD	1984	Produção da micotoxina esterigmatocistina em alto rendimento e pureza	Método de processo microbiológico para a produção da micotoxina esterigmatocistina em alto rendimento e pureza	Kloss e Lupom. [79]
JPS5863383A JPS6352877B2	JP	1981	Cultivar um fungo pertencente ao gênero <i>Aspergillus</i> para produzir esterigmatocistina de alta qualidade	Um meio para a produção de esterigmatocistina	Ichigen. [80]

Fonte: os autores.

Produção de antígenos e anticorpos

A patente “US2015274846A1”⁵⁸ apresenta uma linha celular hibridoma ST03 capaz de produzir um anticorpo monoclonal contra STE de alta titularidade que não tem reação cruzada com aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 e pode ser usado para a determinação de STE.

“US2015276734A1”⁵⁹ se refere a um antígeno artificial de STE e um método de preparo deste a partir da reação de ácido hidroxiaético com STE para obtenção de hapteno com grupo carboximetoxi ao qual é ligado ao grupo amino de uma proteína transportadora seguido de diálise e liofilização⁵⁹.

Preparo de praguicidas

As aplicações chinesas “CN109845750A”⁴², “CN108432792A”⁴³, “CN109645016A”⁴⁴, “CN109380326A”⁵¹, “CN1264541A”⁷⁶ se referem a praguicidas - e os métodos de preparo desses - à base de beauvericina para matar e controlar a proliferação de diferentes insetos, sobretudo pulgões. Há associações de BEA com rotenona, tiametoxam, triazofos, carbendazim, benzoato de sódio, nicotina, matrinal, clotianidina, triclofon, permetrina, stellerina e outros^{44, 51, 76}. Já

“CN100475042C”⁷³ refere-se a um novo agente de suspensão de inseticida de BEA e agentes auxiliares.

“CN108633595A”⁴⁷, por sua vez, apresenta um método de controle de pragas de *Broussonetia papirifera*, que inclui o uso de um dispositivo de controle de pragas de insetos composto, dentre outras coisas, por *Beauveria bassiana* que invade os o corpo de besouros de amora e, após reprodução, produz cristais de beauvericin que os é fatal [47]. “CN110896964A”³⁹ é similar, apresentando um agente curativo de sementes contendo também *Beauveria bassiana* (com a mesma finalidade), proteína animal e açúcar mascavo para sua nutrição.

A aplicação “US11033603B2”³⁷ apresenta um método para o tratamento de uma doença ocular como degeneração macular relacionada à idade (DMRI), retinopatia diabética (DR) ou edema macular (EM). O processo consiste na administração de composição farmacêutica com quantidade terapeuticamente eficaz de via oral, retal, nasal, tópica, vaginal ou parenteral a sujeitos com tais doenças para redução da angiogênese. Os testes realizados com BEA 2,4 mg/kg em camundongos demonstraram inibição da angiogênese com maior eficácia que Sorafenib 30mg/kg (controle positivo)³⁷.

“WO2019088402A1”⁴⁸ traz uma composição contendo BEA ou derivado para clareamento de pele. Este método foi testado em células de melanoma murino (B16 F10), onde os autores observaram ação clareadora e de inibição da produção de melanina. Ainda, foi demonstrado que, não houve citotoxicidade significativa em concentrações de 1 a 100 μM ⁴⁸.

“US2014371158A1”⁶² demonstra métodos de inibição da via chaperona Hsp90 incluindo o contato de uma ou mais células alvo com uma quantidade eficaz de beauvericina, beauvericina sintética ou um derivado, análogo ou pró-farmáco, ou um sal farmacologicamente ativo em comparação com um controle. Com isso, há redução da viabilidade das células alvo, por exemplo, aumentando a apoptose ou vias pró-apoptóticas, provavelmente por desequilíbrio da concentração de cálcio dadas as propriedades ionofóricas da BEA^{3, 4, 62}. Assim pode haver um avanço no tratamento de doenças como câncer, doenças ou distúrbios inflamatórios, doenças neurodegenerativas e doenças infecciosas utilizando métodos inovadores.

A invenção “US2008167444A1”⁷⁵ diz respeito a um inibidor de transportadores ABC contendo eniantina – capaz de interagir com tais proteínas - ou seu análogo como ingrediente ativo reduzindo o transporte/excreção de uma droga, especialmente uma droga anticâncer ou um agente antifúngico, sendo útil na prevenção, supressão ou inibição da aquisição de resistência contra várias drogas. Inibe transportadores proteicos das famílias MDR e MRP (proteína associada à resistência multidroga), incluindo MDR1, MDR2 e MDR3 e também CDR1 e/ou CDR2 de levedura de *Candida* sp., que excreta antifúngicos, e PDR5 de leveduras de *Saccharomyces*, responsável por excretar várias drogas (como cicloheximida, cefaloximina, compactina) levando à resistência dessa levedura^{10, 14, 75}.

Por fim, “JPH0327316A”⁷⁸ indica o uso de BEA para o tratamento de hiperlipidemia, administrado em uma faixa de dose de 1-10mg por dia para um adulto, baseado na capacidade

desta micotoxina de inibir a colesterol aciltransferase. No entanto, a patente apenas apresenta um teste de toxicidade aguda em camundongos, no qual observou-se DL50 de 100 mg/kg via oral e 10 mg/kg via intraperitoneal, e assim estima a dose em humanos. foi publicado em 1989, e não foram encontradas aplicações similares para a BEA em patentes ou dados na literatura acerca do seu uso farmacológico para tratamento de hiperlipidemia posterior a 1992, talvez por induzir apoptose e fragmentação de DNA e apresentar toxicidade para várias linhagens celulares humanas o que pode dificultar a aplicação ou mesmo testes farmacológicos em humanos^{3,10-13,78}.

CONCLUSÕES

Dado o exposto, observou-se que há divergência entre a quantidade de artigos científicos publicados e o número de patentes relacionados às micotoxinas emergentes estudadas, sendo que há muito mais artigos que patentes, dentre os quais se destaca o estudo de esterigmatocistina.

Dentre as 48 patentes analisadas, a China foi o país que mais depositou patentes, destacando-se as empresas privadas e institutos de pesquisa, o que é reflexo do investimento governamental em políticas patentárias.

Considerando o sistema IPC, a maioria das patentes foram classificadas como C12N (microorganismos ou enzimas, suas composições, propagação ou preservação; mutação ou engenharia genética; mídia cultural), G01N (investigação ou análise de materiais, determinando suas propriedades químicas ou físicas) ou A61 (ciências médicas ou veterinárias; higiene). Pela leitura das patentes, verificou-se que tal achado é reflexo da natureza destas que apresentaram majoritariamente métodos de determinação, produção e purificação das micotoxinas, baseados em diferentes técnicas, produção de praguicidas (com destaque para BEA) e aplicações terapêuticas usando estas ou derivados.

Assim, STE e ENs estão mais associadas a patentes de métodos de detecção e/ou quantificação, com maior destaque para STE, dada à maior toxicidade, ao passo que BEA domina a produção de praguicidas dada à capacidade de matar diversos insetos

REFERÊNCIAS

- 1 Jajić, I., Dudaš, T., Krstović, S., Krska, R., Sulyok, M., Bagi, F., Savić, Z., Guljaš, D., & Stankov, A. (2019). Emerging Fusarium Mycotoxins Fusaproliferin, Beauvericin, Enniatins, and Moniliformin in Serbian Maize. *Toxins*, 11(6), 357. <https://doi.org/10.3390/toxins1106035>.
- 2 Frisvad, J. C.; Thrane, U.; Samson, R. A.; Pitt, J. I. Important mycotoxins and the fungi which produce them. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006, 571, 3– 31 DOI: 10.1007/0-387-28391-9_1.

-
- 3 Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V., & Berthiller, F. (2017). Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(33), 7052–7070. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03413>.
- 4 Jestoi, M. Emerging Fusarium mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin – a review *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2008, 48, 21– 49 DOI: 10.1080/10408390601062021.
- 5 Vaclavikova, M.; Malachova, A.; Veprikova, Z.; Dzuman, Z.; Zachariasova, M.; Hajslova, J. ‘Emerging’ mycotoxins in cereals processing chains: Changes of enniatins during beer and bread making. *Food Chem.* 2013; 136: 750 – 757 .DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.08.031.
- 6 Pereira, V. L; Fernandes, J. O; Cunha, S. C. Mycotoxins in cereals and related foodstuffs: A review on occurrence and recent methods of analysis. *Trends in Food Science & Technology.* 2014; 36(2): 96-136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.01.005>.
- 7 Hamill, R. L., Higgins, C. E., Boaz, H. E., & Gorman, M. The structure of beauvericin, a new depsipeptide antibiotic toxic to. *Tetrahedron Letters.* 1969; 10(49), 4255–4258. doi:10.1016/s0040-4039(01)88668-8.
- 8 Plattner P.A., Nager U. Über die Chemie des Enniatins. *Experientia.* 1947;3:325–326. doi: 10.1007/BF02164246.
- 9 Santini, A., Meca, G., Uhlig, S., & Ritieni, A. (2012). Fusaproliferin, beauvericin and enniatins: Occurrence in food-A review. *World Mycotoxin Journal* (Vol. 5). <https://doi.org/10.3920/WMJ2011.133>.
- 10 Tomoda H., Huang X.H., Nishida J., Cao H., Nagao R., Okuda S., Tanaka H., Omura S., Arai H., Inoue K. Inhibition of acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase activity by cyclodepsipeptide antibiotics. *J. Antibiot.* 1992; 45:1626–1632. doi: 10.7164/antibiotics.45.1626.
- 11 Macchia L., Di Paola R., Fornelli F., Nenna S., Moretti A., Napoletano R., Logrieco A., Caiaffa M.F., Bottalico A. Abstracts of the International Seminar on Fusarium: Mycotoxins, Taxonomy and Pathogenicity, Martina Franca, Italy, 9–13 May 1995. Stampasud; Mottola, Italy: 1995. Cytotoxicity of beauvericin to mammalian cells; pp. 72–73.
- 12 Fornelli F., Minervini F., Logrieco A. Cytotoxicity of fungal metabolites to lepidopteran (*Spodoptera frugiperda*) cell line (SF-9) *J. Invertebr. Pathol.* 2004; 85:74–79. doi: 10.1016/j.jip.2004.01.002.

- 13 Ojcius D.M., Zychlinsky A., Zheng L.M., Young J.D.E. Ionophore induced apoptosis: Role of DNA fragmentation and calcium fluxes. *Exp. Cell Res.* 1991; 197:43–49. doi: 10.1016/0014-4827(91)90477-C.
- 14 Dornetshuber, R.; Heffeter, P.; Sulyok, M.; Schumacher, R.; Chiba, P.; Kopp, S.; Koellensperger, G.; Micksche, M.; Lemmens-Gruber, R.; Berger, W. Interactions between ABC-transport proteins and the secondary Fusarium metabolites enniatin and beauvericin *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 904– 920 DOI: 10.1002/mnfr.200800384.
- 15 EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on the risks to human and animal health related to the presence of beauvericin and enniatins in food and feed. *EFSA Journal.* 2014; 12(8), 3802. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3802>.
- 16 Díaz Nieto, C. H., Granero, A. M., Zon, M. A., & Fernández, H. Sterigmatocystin: A mycotoxin to be seriously considered. *Food and Chemical Toxicology.* 2018; 118, 460–470. doi:10.1016/j.fct.2018.05.057.
- 17 Wang, J.-S.; Groopman, JD Dano no DNA por micotoxinas *Mutat. Res., Fundam. Mol. Mec. Mutágeno.* 1999; 424 , 167 – 181 DOI: 10.1016/S0027-5107(99)00017-2.
- 18 Ostry, V., Malir, F., Toman, J., & Grosse, Y. (2017). Mycotoxins as human carcinogens— the IARC Monographs classification. *Mycotoxin Research.* 2017; 33(1): 65–73. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0265-7>.
- 19 Pfeiffer, E., Fleck, S. C., & Metzler, M. Catechol Formation: A Novel Pathway in the Metabolism of Sterigmatocystin and 11-Methoxysterigmatocystin. *Chemical Research in Toxicology.* 2014; 27(12): 2093–2099. <https://doi.org/10.1021/tx500308k>.
- 20 Moura, A. M. M. de; Caregnato, S. E. Co-autoria em artigos e patentes: um estudo da interação entre a produção científica e tecnológica. *Perspectivas em Ciência da Informação.* 2011; 16(2): 153-167. DOI: 10.1590/S1413-99362011000200010.
- 21 TIJSSSEN, R. J. W.; BUTER, R. K.; VAN LEEUWEN, T. N. Technological relevance of science: an assessment of citation linkages between patents and research papers. *Scientometrics.* 2000; 47(2): 389-412.
- 22 BHATTACHARYA, S.; KRETSCHMER, H.; MEYER, M. Characterizing intellectual spaces between science and technology. *Scientometrics.* 2003; 58(2): 369-390.
- 23 SCHWARTZMAN, Simon. Pesquisa universitária e inovação no Brasil. Brasília: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, Ciência, Tecnologia e Inovação, 2008.

-
- 24 LEI, Z.; SUN, Z; WRIGHT, B. Patent subsidy and patent filing in China. University of California, [Califórnia], p. 1 – 37, 2013.
- 25 CARDOSO, M. R. Análise da qualidade de patentes oriundas da China. 2020. Dissertação (Mestrado em Economia e Gestão da Ciência, Tecnologia e Inovação) - Lisbon School of Economics & Management, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2020.
- 26 Beall RF, Blanchet R, Attaran A. In which developing countries are patents on essential medicines being filed? *Glob Health*. 2017; 13:38.
- 27 WIPO, W.I.P. World Intellectual Property Indicators 2019. Geneva: World Intellectual Property Organization; 2019
- 28 Jannuzzi, A. H. L., & Souza, C. G. de. (1). Patentes de invenção e artigos científicos: especificidades e similitudes. *Revista Brasileira De Pós-Graduação*. 2008: 5(9).
- 29 Cabañes F. J. Micotoxinas emergentes. Introducción [Emerging mycotoxins: introduction]. *Revista iberoamericana de micología*. 2000; 17(2), S61–S62.
- 30 Sanchís, V., Marín, S., & Ramos, A. J. (2000). Control de micotoxinas emergentes. Situación legislativa actual [Emerging mycotoxin control. Current limits and regulations]. *Revista iberoamericana de micología*. 2000; 17(2): S69–S76.
- 31 Sousa JM. Validação de uma metodologia de cromatografia líquida acoplada a espetrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) para a monitorização de micotoxinas emergentes em plantas. MasterThesis. Repositório Aberto da Universidade do Porto. 2018.
- 32 WIPO, W.I.P. World Intellectual Property Indicators –2017; [cited 2022 augst 27]. Available from: <https://www.wipo.int/publications/en/details.jsp?id=4234&plang=EN>
- 33 Ele F, et al. Application of sterigmatocystin artificial antigen in enzyme linked immunosorbent assay kit. CN111505294 (A). 2020.
- 34 Wang Z. et al. Test strip for detecting sterigmatocystin and application of test strip. CN111505293 (A). 2020.
- 35 Zhang Qi et al. Immunoabsorbent for purifying aflatoxin, sterigmatocystin and cyclopiazonic acid, and composite affinity column. CN110133250 (A). 2019
- 36 Zheng H et al. Method for measuring 24 mycotoxins in infant nourishing rice flour. CN109781889 (A). 2019.
- 37 Lee Shoei-Sheng et al. Method for treating ocular diseases. US11033603 (B2). 2019.

- 38 Hong X, Du X. Preparation of enzyme linked immunosorbent assay kit for detecting sterigmatocystin. CN113125728 (A). 2019.
- 39 Hu J et al. Seed dressing agent without pesticide residue and preparation method thereof. CN110896964 (A). 2019.
- 40 Hong X, Qin Y. Time-resolved fluorescence immunoassay kit for detecting sterigmatocystin. CN113125736 (A). 2019.
- 41 Li P et al. Time-resolved fluorescence kit for synchronously detecting 4,15-diacetoxyscirpenol, aflatoxin B1 and sterigmatocystin. WO2021093885 (A1). 2019.
- 42 Liu R et al. Aphid-killing composition containing rotenone and beauvericin. CN109845750 (A). 2018.
- 43 Yang F, Luo X, Chen A. BEA (beauvericin)-containing biogenic insecticidal composition. CN108432792 (A). 2018.
- 44 Zhang Z et al. Insecticidal composition containing matrine and beauvericin. CN109645016 (A). 2018.
- 45 Hu J, Lai Y. Method for detecting 8 kinds of mycotoxins of fructus citri medicae. CN108760929 (A). 2018.
- 46 Reinholds I, Vadims B, Rozentāle I. Method for detecting mycotoxins in fermented alcoholic or non-alcoholic beverage made of grain or berries. LV15490 (A). 2018.
- 47 Ran Xian. Pest control method of *Broussonetia papyrifera*. CN108633595 (A). 2018.
- 48 Lee JS et al. Composition containing beauvericin or beauvericin derivate as active ingredient for skin whitening. WO2019088402 (A1).
- 49 Zhang Z et al. Immunoabsorbent for purifying five kinds of mycotoxins including fumonisin B1 and aflatoxin B1, and complex affinity column. US10794912 (B2). 2017.
- 50 Li F et al. Method for co-detecting beauvericin and enniatine in food and products of food. CN108226328 (A). 2017.
- 51 Sun J. Summer hazel tree pesticide and preparation method thereof. CN109380326 (A). 2017.
- 52 Zhang Z. et al. Time-resolved fluorescence immunochromatographic kit for simultaneous detection of mixed contamination of five mycotoxins such as aflatoxin B1 and application thereof. US2021132066 (A1). 2017.

-
- 53 Ефременко Е. Н. et al. Method for mycotoxines biotechbregation. RU2016148169 (A). 2016.
- 54 Hu W. et al. Method for rapidly measuring fusarium toxins in cereal grains. CN106596785 (A). 2016.
- 55 Маһеһ, Ә. et al. Use of at lesat one drug based on licorice, antidote obtained from it, and application of specified antidote. RU2019123411 (A). 2016.
- 56 Wang S. et al. Preparation method for fluorescence sensing material based on molecular imprinting and carbon dots. CN104926981 (A). 2015.
- 57 Zhao C. et al. Preparation method of reagent plate for detecting sterigmatocystin. CN105372416 (A). 2015.
- 58 Li P. et al. Artificial antigen of aflatoxin biosynthetic precursor sterigmatocystin and method for preparing same. US2015274846 (A1). 2014.
- 59 Li P. et al. Hybridoma cell line ST03, monoclonal antibody aganist aflatoxin biosynthetic precursor sterigmatocystin and use therof. US2015276734 (A1). 2014.
- 60 Zhang L; He W; Liu M. Method for preparing beauvericin. CN105087726 (A). 2014.
- 61 Jiang F. et al. Anti-sterigmatocystin monoclonal antibody. CN103214572 (A). 2013.
- 62 Chadli A; debbab A; Proksch P. beauvericin compositions and method therof for inhibiting the HSP90 Chaperone pathway. US2014371158 (A1). 2013
- 63 Jang F. et al. ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) kit for detecting sterigmatocystin. CN103193884 (A). 2013.
- 64 Duan B. et al. Preparation method of beauvericin. CN103898182 (A). 2013.
- 65 Du D; Zhu W. Preparation method for rapid detection reagent plate for detecting sterigmatocystin. CN103808925 (A). 2012.
- 66 Wang X. et al. Aflatoxin sterigmatocystin hybridoma cell strain, antibody, immunoabsorbent, immunoaffinity column, kit and applications of immunoabsorbent, immunoaffinity column and kit. CN103160472 (A). 2011
- 67 Lixin Z. et al. Beauvericin synthesis relative protein system and coding gene cluster and application thereof. CN102532286 (A). 2011.
- 68 Daling L. et al. Enzyme electrode for detecting sterigmatocystin and preparation and application thereof. CN102175736 (A). 2011.

- 69 Bao L. et al. Mycotoxin composite immunosorbent, immunoaffinity column and kit, and applications thereof
- 70 Junhua C; Daling L. Biosensor for rapidly detecting sterigmatocystin and assembling method thereof. CN101726521 (A). 2009.
- 71 Koch M. Device for obtaining electricity that is utilized to charge mobile apparatus, has U-tube for retaining oil, and wire wrapped around U-tube in region of base for forming coil, where water with potassium portions is received in legs of U-tube. DE102009056062 (A1). 2009.
- 72 Ligang Z. et al. *Dioscorea zingiberensis* endogenesis fusarium capable of producing beauvericin and antibacterial activity thereof. CN101240249 (A). 2008.
- 73 Xuemin W, Shaoyuan X, Xiaowen L. Beauvericin insecticide suspending agent and preparation method thereof. CN100475042 ©. 2007.
- 74 Chan L, Song HH. *Fusarium oxysporum* FB1501 producing enniatin H I and MK1688. KR100786885 (B1). 2006.
- 75 Oda K, Hiraga K. Abc Transporter Inhibitor. US2008167444 (A1). 2004.
- 76 Li J, Kong Z; Yuan S. 7% stellerin-aconitine-beauvericin suspension and preparing process thereof. CN1264541 (A). 2000.
- 77 Duvick J; Rood T. Beauvericin detoxification compositions and methods. US5798255 (A). 1996.
- 78 Omura S; Koda H; Nishida H. Remedy for hyperlipemia. JPH0327316 (A). 1989.
- 79 Kloss H; Lupom P. Verfahren zur herstellung des mykotoxins sterigmatocystin. DD231806 (A1). 1984.
- 80 Ichigen H. Medium for producing sterigmatocystin. JPS5863383 (A). 1981.

Autor Correspondente: Luiz Jonatan Fernandes Ambrozio

E-mail: luizjonatanfernandes@gmail.com

Recebido em: 2020-02-27

Aprovado em: 2020-06-29