



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00206

(22) Data de depozit: 16/04/2020

(41) Data publicării cererii:  
30/10/2020 BOPI nr. 10/2020

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL DE BIOCHIMIE AL  
ACADEMIEI ROMÂNE,  
SPLAIUL INDEPENDENȚEI 296,  
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• TACUTU ROBI MARCEL,  
BD.CAMIL RESSU, NR.39, BL.Z5, SC.4,  
ET.3, AP.55, SECTORUL 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;

• BUNU GABRIELA, STR.REZERVEI, NR.54, BL.2, ET.5, AP.109, SAT DUDU, COMUNA CHIAJNA, IF, RO;  
• GHENEA SIMONA, STR.DUNEI NR.17, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;  
• MATEI IOAN VALENTIN, STR.DEMOCRAȚIEI, NR.2, BL.F, SC.A, AP.14, PLOIEȘTI, PH, RO

(54) METODA DE CUANTIFICARE A DURATEI DE VIAȚĂ SĂNĂTOASĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o metodă de cuantificare a duratei de viață sănătoasă. Metoda, conform invenției, cuprinde o etapă de catalogare a unei populații în N categorii, după criterii care reflectă starea de sănătate, o etapă de reprezentare grafică a evoluției în timp a stării de sănătate, în care, la fiecare moment de timp, populația încă în viață este reprezentată cumulativ, dar ținând cont de cele N categorii, prin suprapunere, într-o histogramă, iar pe baza acestor date, metoda cuprinde o etapă de evaluare a evenimentelor de tranziție de la o stare de sănătate la alta, fiecare tranziție fiind modelată ca o curbă Kaplan-Meier.

Revendicări: 2  
Figuri: 3

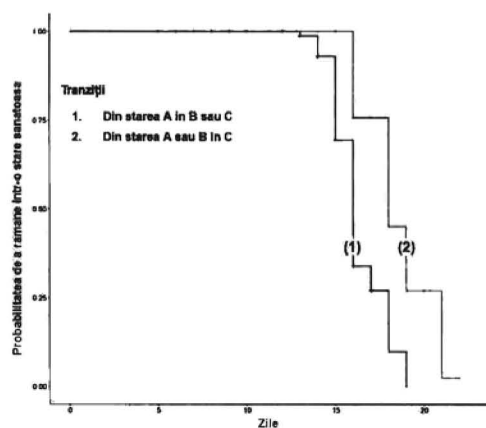


Fig. 3



## METODA DE CUANTIFICARE A DURATEI DE VIATA SANATOASA

Această invenție propune o metodă de cuantificare și comparație a duratei de viață sănătoasă ce poate fi folosită în studiile de longevitate sau în studiul patologiilor. Metoda include: 1) un protocol flexibil de catalogare a organismelor în categorii de sănătate sau activitate - exemplificat în această cerere pentru nematodul *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), 2) realizarea curbelor de diferențiere între indivizii aflați în diferite categorii, și 3) aplicarea unei metode statistice, bazată pe curbe Kaplan-Meier, prin care două populații ale căror indivizi au fost catalogați pot fi comparate.

Îmbătrânirea populației și creșterea numărului de patologii asociate senectuții sunt printre cele mai mari provocări la nivel mondial în acest moment. În ultimele decenii, speranța de viață a crescut în mod constant, dar această creștere nu a menținut constantă lungimea perioadei din ultima parte a vieții, o perioadă încărcată în general cu probleme medicale. Îmbătrânirea demografică a populației, dată de creșterea duratei de viață și de o natalitate scăzută, prezintă o serie de dificultăți socio-culturale asupra societății, cu provocări mai ales la adresa sistemelor de sănătate și sociale (presiuni financiare puse pe segmentul activ al populației, nevoia de instruire și de personal pentru persoane în vârstă, dezvoltarea de noi facilități de îngrijire, produse și servicii pentru persoanele în vârstă, etc). Problema care trebuie abordată în primul rând este cea a numărului mare la nivel global a bolilor degenerative, de asemenea, în creștere cu îmbătrânirea populației. Pentru a face acest lucru, cel mai eficient mod de combatere a problemei și a costurilor de asistență medicală este prin extinderea speranței de viață sănătoasă (healthspan). Însă pentru a putea cuantifica efectul tratamentelor și terapiilor propuse pentru extinderea healthspan-ului, este nevoie de o metodă cantitativă de a măsura healthspan-ul.

În această cerere de brevet prezentăm o metodă de catalogare a stării de sănătate, ce poate fi configurată folosind diverse criterii, și de cuantificare a probabilității de a trece dintr-o stare de sănătate în alta. Mai departe, pe baza acestor curbe de tranziție între două stări de sănătate, propunem o metodă de comparare a două sau mai multe populații, estimând astfel populații cu un nivel de sănătate mai ridicat.

### **Brevete și soluții existente**

Curbele Kaplan-Meier sunt folosite cu precădere în evaluarea duratei de viață (lifespan), și au fost utilizate și pentru modelarea probabilității de supraviețuire în metode de prognostic sau diagnostic al diverselor patologii (ex: US7890267B2, EP2356450A1, EP2494360B1, etc). Niciunul dintre aceste brevete însă, nu revendică o metodă de evaluare a duratei de viață sănătoasă, folosind curbe Kaplan-Meier. De asemenea, până în prezent nu au fost identificate nici articole științifice care să folosească metoda prezentată în această cerere.

### **Descrierea Metodei**

Într-o primă fază, indivizii unei populații sunt catalogați în N categorii, după criterii care reflectă starea lor de sănătate. De exemplu, deși este considerat un aspect normal al îmbătrânirii, sarcopenia - pierderea degenerativă asociată cu vârsta a musculaturii scheletice și puterii - are un impact covârșitor asupra sănătății și independenței persoanelor în vârstă, fiind însoțită de costuri economice majore din partea societății. Astfel, sarcopenia poate fi folosită ca un criteriu surogat pentru evaluarea stării de sănătate. De menționat că această catalogare poate fi făcută oricât de granular (cu un număr mai mare sau mai mic de categorii) și nu este restrictivă la tipul de criteriu folosit.

În continuare, evoluția stării de sănătate a populației în timp poate fi reprezentată printr-un grafic, în care la fiecare moment de timp, populația încă în viață este reprezentată cumulativ, dar ținând cont de cele N categorii, prin suprapunere, într-o histogramă. Pe baza acestor date, se pot evalua evenimentele de tranziție, din populație, de la o stare de sanătate la alta (ex: dintr-o stare sănătoasă într-o stare patologică). Fiecare tranziție de acest fel este apoi modelată ca o curbă Kaplan-Meier, iar comparația între două populații se face cu ajutorul testului statistic log rank.

### **Descrierea rezultatelor din desenele explicative**

În figura 1, este prezentat un exemplu de posibilă clasificare a unei populații de nematode în categorii de sănătate, pe baza activității locomotorii a acestora. Nematodul *C. elegans* este folosit ca organism model pentru multiple studii, inclusiv

cele de îmbătrânire. Ca și la om, îmbătrânirea în *C. elegans* este însoțită de deteriorarea musculaturii și de reducerea funcționalității acesteia și de aceea estimarea gradului de mobilitate a nematodelor poate fi considerată o metodă eficientă de estimare a sarcopeniei și implicit a îmbătrânirii sănătoase a acestora. Astfel, un protocol de evaluare a stării de sănătate se poate baza pe evaluarea mișcării libere sau stimulate a nematodelor în cultură.

În acest sens, deteriorarea funcțională a musculaturii în *C. elegans* a fost investigată studiind capacitatea musculaturii corpului de a se contracta. Măsurarea sarcopeniei musculaturii corpului s-a realizat pe mediu solid, măsurând viteza maximă a mișcărilor sau lungimea urmei lăsată în patul de bacterii într-un timp stabilit. În toate aceste cazuri, monitorizarea contracțiilor s-a realizat cu un microscop capabil să înregistreze în timp real mișcările corpului, respectiv viteza.

După cum se poate vedea în exemplul din figura 1, organismele au fost clasificate în trei stări de sănătate în funcție de capacitatea lor de a se deplasa: Starea A, indivizi sănătoși aflați în mișcare liberă în momentul evaluării sau care sunt capabili să se miște pe o distanță mai mare de 0.5 cm în urma stimulării (atingere ușoară a corpului cu un fir de platină), Starea B, indivizi senescenti incapabili de un efort susținut al musculaturii scheletice și care nu realizează o deplasare mai mare de 0.5 cm (stimulată sau liberă), și Starea C, indivizi cu un grad avansat de senescentă incapabili să contracte coordonat mai multe grupe de mușchi scheletici pentru a se deplasa.

În figura 2, se poate observa histograma reprezentativă pentru exemplul de catalogare a unei populații folosind protocolul din figura 1, cu reprezentarea celor 3 categorii în culori diferite: roșu (starea A, nematode în stare excelentă de sănătate), portocaliu (starea B, nematode într-o stare medie de sănătate, tipic pentru populația vârstnică, încă parțial activă), galben (starea C, nematode într-o stare precară de sănătate).

În figura 3 este reprezentată probabilitatea de a rămâne într-o stare sănătoasă prin folosirea curbelor Kaplan-Meier de tranziție între două stări de sănătate. Astfel este exemplificată (1) tranziția nematodelor din starea de sănătate A în starea B sau C (reprezentată cu albastru), și (2) tranziția din stările A sau B, în starea C (reprezentată cu roșu).

**Utilitatea invenției, exemplu de folosire**

Metoda propusă, poate fi folosită pentru studiul cantitativ al efectului unor tratamente sau terapii în îmbătrânire, diverse patologii sau medicină preventivă, pentru menținerea unei anumite stări de sănătate, pe o perioadă cât mai îndelungată.

**REVENDICĂRI**

1. O metodă de cuantificare a duratei de viață sănătoasă, cu posibilitatea parametrizării numărului de categorii în care organismele sunt clasificate și a criteriilor prin care acestea sunt clasificate, rezultatul fiind o serie de curbe Kaplan-Meier.
2. O metodă de evaluare a semnificației statistice a diferenței între două experimente în care sunt evidențiate mai multe stări de sănătate, pe baza metodei de cuantificare.

## DESENE EXPLICATIVE

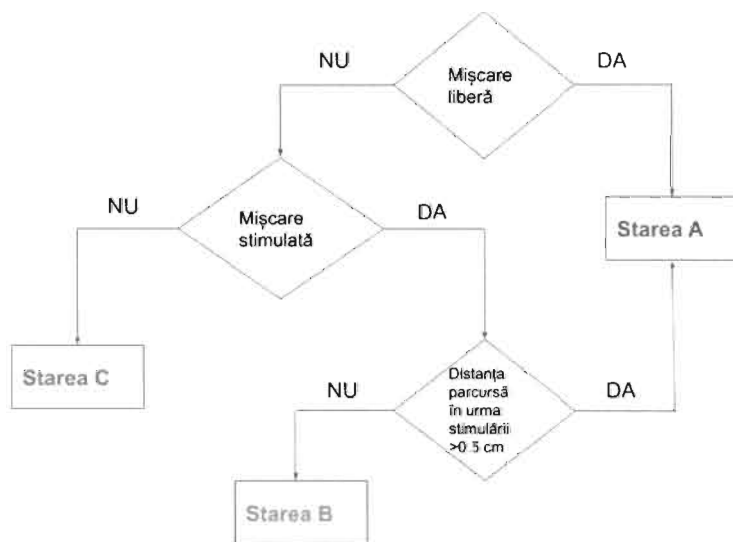


Fig. 1. Exemplu de clasificare a nematodelor în categorii de sănătate pe baza activității locomotorii

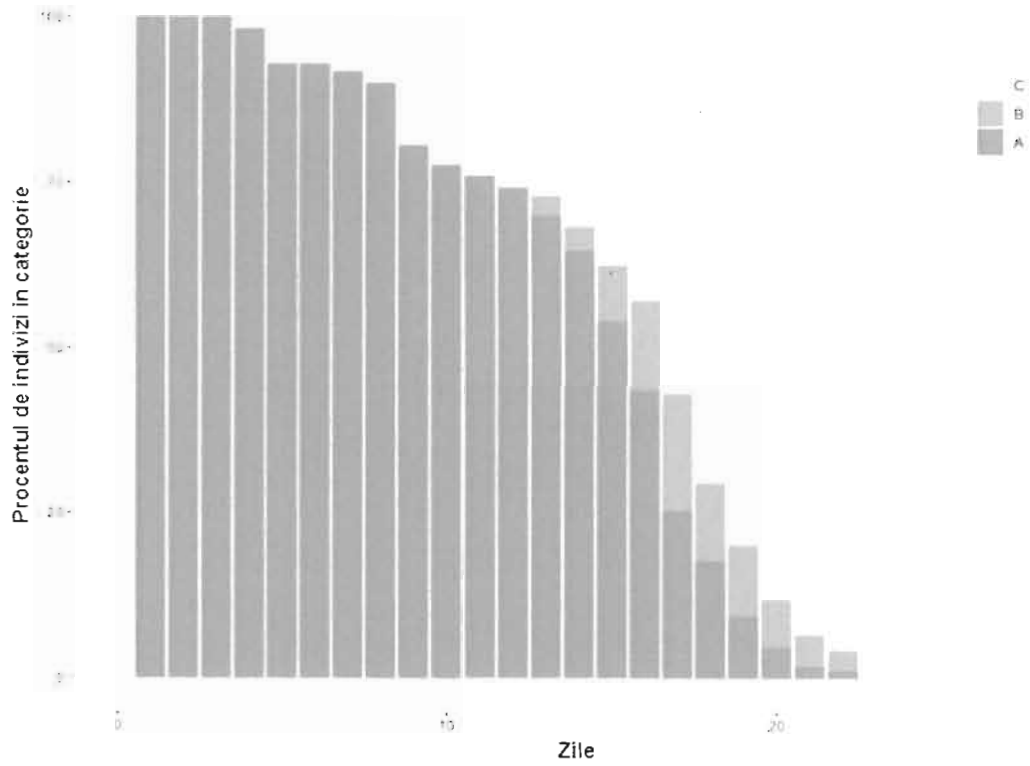


Fig. 2. Exemplu de catalogare a stărilor de sănătate pe baza algoritmului de clasificare



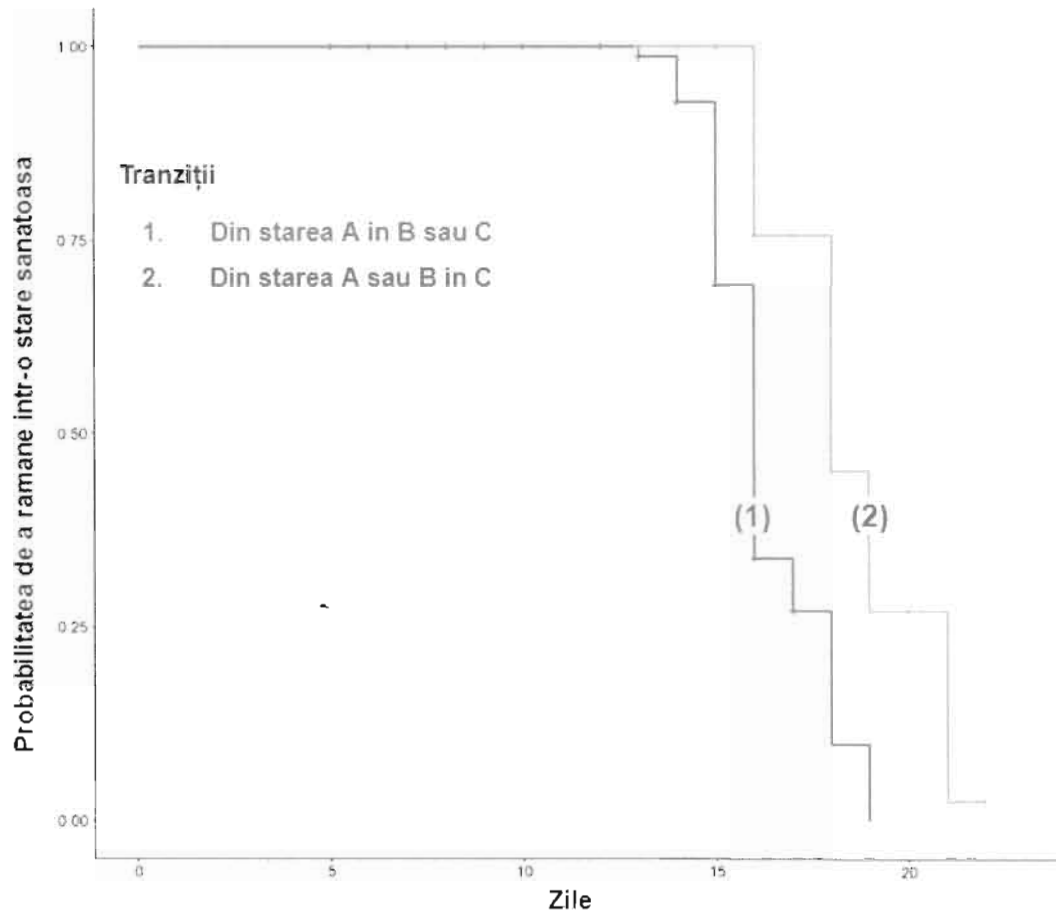


Fig. 3. Exemplu de curbe Kaplan-Meier cu evidențierea stărilor de sănătate