

ESTUDO COMPARATIVO EUROPA-ESTADOS UNIDOS SOBRE A DISPUTA LEGAL EM TORNO DAS PATENTES PARA A TECNOLOGIA CRISPR-CAS9¹

Giselle Guimarães Gomes²

RESUMO

A tecnologia CRISPR-Cas9 tem a sua propriedade reivindicada por dois grupos de pesquisa diferentes, um debate jurídico relevante em face de seu enorme potencial econômico, aplicável em todos os campos da biotecnologia. O presente trabalho estuda os diferentes documentos de patente depositados por cada grupo e compara a abordagem conferida pelos Escritório de Marcas e Patentes dos Estados Unidos (USPTO) com a conferida pelo Instituto Europeu de Patentes (EPO).

ABSTRACT

CRISPR-Cas9 technology has its ownership claimed by two different research groups, a legal debate relevant in face of its huge economic potential, which is applicable in all fields of biotechnology. This work presents the different patent documents deposited by each group and compares the approach given to the case by the United States Patent & Trademark Office (USPTO) with the one given by the European Patent Office (EPO).

INTRODUÇÃO

A ferramenta CRISPR-Cas9 é uma técnica que permite a edição direta do ácido desoxirribonucleico (ADN)³ de um organismo com precisão. Seu nome é um acrônimo para *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*; em português, Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas e Agrupadas. É uma metodologia de baixo custo, fácil de usar, versátil, aplicável tanto em microorganismos quanto em fungos, plantas, animais e seres humanos, além de ser minimamente invasiva. É justamente esta última característica que faz com que seja mais fácil que os organismos obtidos por meio da tecnologia CRISPR cumpram os

¹ Trabalho de Conclusão para o VIII Curso de Pós Graduação em Direito Intelectual 2017 – Módulo II – Direito da Propriedade Industrial.

² Bióloga, Bacharel em Genética, Mestre e Doutora em Biofísica. Examinadora de Patentes do Instituto Nacional da Propriedade Industrial do Brasil desde 2004. Para contato e maiores informações, acesse: www.gggomes.com Este artigo reflete unicamente a opinião do autor e não pode ser vinculado as Instituições pelas quais trabalha ou trabalhou.

³ As moléculas de ácido nucleico são polímeros, ou seja, são macromoléculas formadas pela união de unidades estruturais menores, os monômeros. No caso do ADN (ou DNA) o monômero é um nucleotídeo, que pode ser de quatro tipos, adenina, guanina, citosina e timina (ou uracila, se ácido ribonucleico – ARN ou RNA). Essas bases servem como letras e a sua sequência constitui a informação genética. Um gene, na definição clássica, é uma unidade fundamental de hereditariedade, mas dentro da genética moderna, é, apenas, um pedaço do ADN que contém uma certa quantidade de nucleotídeos e, conseqüentemente, uma determinada informação genética. Essa informação, por intermédio do código genético, pode ser traduzida em uma proteína com alguma função, estrutural ou enzimática, dentro da célula que em última análise controla ou determina uma característica, por exemplo, a cor dos olhos.

requisitos regulamentares junto às agências sanitárias quando comparadas aos organismos geneticamente modificados (OGMs), popularmente conhecidos como transgênicos (“CRISPR Gene Editing Studies May Not Need In-Depth Review” 2016). A habilidade do sistema de inserir precisamente ADN de um organismo em outro torna a tecnologia CRISPR ideal para a edição de genomas⁴.

Como bem disse Eric S. Lander, "É difícil recordar uma revolução que tenha varrido a biologia mais rapidamente que a CRISPR" (Lander 2016). O Sistema CRISPR tem sido aclamado como o "maior avanço da biotecnologia do século" (Finnie and Williamson 2017). Em 2015, foi eleita pela prestigiada revista científica Science, “*Breakthrough of the Year*”, algo como o Avanço Científico do ano (Travis 2015).

A propriedade intelectual sobre a tecnologia CRISPR adquire extrema relevância e importância não somente em consequência do grande potencial e versatilidade de suas aplicações, que vão da biomedicina à agricultura, como também devido ao fato de que dois grupos de pesquisa diferentes reivindicam a sua autoria criando uma complexa situação no âmbito do Direito Industrial (Sherkow 2015). De um lado, Jennifer Doudna, da Universidade da Califórnia - Berkeley, dos Estados Unidos, juntamente com Emmanuelle Charpentier, atualmente no Instituto Max Planck, na Alemanha⁵, mas na época trabalhando na Universidade Umea, na Suécia⁶, que propuseram no meio do ano de 2012 um método para a edição do ADN *in vitro*⁷ em diferentes tipos celulares (Jinek et al. 2012; Jinek, Charpentier, et al. 2013). Do outro lado, Feng Zhang, do Instituto Broad, um instituto conjunto do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT) e da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos, que utilizou a tecnologia para a edição do genoma de células eucarióticas⁸ poucos meses depois (Cong et al. 2013; Zhang 2014b). Esse debate ganha contornos ainda mais dramáticos quando as estimativas são de que o mercado global para a tecnologia de edição genômica movimentará mais de USD 7,5 bilhões de dólares até 2024 (Insights 2016). Apenas em 2015, o Instituto Nacional de Saúde americano (NIH) financiou mais de 160 milhões de dólares em pesquisas envolvendo a tecnologia CRISPR-Cas9 (“CRISPR Gene Editing Studies May Not Need In-Depth Review” 2016)

⁴ Um genoma é o conjunto de toda informação genética de um dado organismo.

⁵ < http://www.mpiib-berlin.mpg.de/research/regulation_in_infection_biology > Acesso em 13 de setembro de 2017

⁶ Charpentier tem múltiplos vínculos profissionais na Europa. Na época da publicação do artigo sobre CRISPR ela estava na Universidade da Umea, na Suécia, contudo, ainda possuía algum vínculo com a Universidade de Viena, na Áustria.

⁷ Expressão latina que significa "em vidro" e designa processos biológicos realizados fora dos sistemas vivos, por exemplo, em um laboratório.

⁸ Células eucarióticas ou eucariontes são células mais complexas do que as células bacterianas, pois possuem um núcleo que protege o material genético, além de várias organelas, como as mitocôndrias. As células das plantas, dos fungos e dos animais, incluindo os seres humanos, são eucarióticas.

É objetivo desse trabalho, portanto, apresentar e comparar a disputa legal que ocorre na Europa e nos Estados Unidos em torno das patentes sobre a tecnologia CRISPR.

A PESQUISA CIENTÍFICA

CRISPR foi descoberto inicialmente no ADN de *Escherichia coli* em 1987 por Yoshizumi Ishino, da Universidade de Ozaka, no Japão, que, enquanto estudava um outro gene, com as técnicas rudimentares de sequenciamento de então, acidentalmente, se deparou com uma sequência repetitiva de 29 nucleotídeos com um espaçamento de 32 nucleotídeos. Na época, a conclusão do artigo fora: “So far, no sequence homologous to these have been found elsewhere in prokaryote, and the biological significance of these sequences is not known.”⁹(Ishino et al. 1987)

Na era pós sequenciamento, Francisco Mojica, da Universidade de Alicante, na Espanha, enquanto estudava a *Haloferox mediterranei*, uma árquea¹⁰ capaz de tolerar elevada concentração de sal, se deparou com uma estrutura de 30 pares de base¹¹ que se repetia em múltiplas cópias separadas por um espaçamento de cerca de 36 pares de base. No ano de 2000, comparando genomas de diferentes organismos procarióticos¹², Mojica já havia identificado regiões semelhantes em vinte microrganismos diferentes às quais chamou de SRSRs, do inglês, *Short Regularly Spaced Repeats*, mas, na época, a significância biológica não fora elucidada, permanecendo a dúvida sobre se as mesmas tinham uma função comum nos procariotos ou se a sua presença era meramente um resquício remanescente do processo evolutivo (Mojica et al. 2000).

Em 2002, Ruud Jansen, da Universidade de Utrecht, na Holanda, encontrou uma repetição contendo entre 21 e 37 nucleotídeos e, citando os trabalhos de Ishino e de Mojica, reconheceu que o espaço entre as sequências variava de organismo para organismo. Em *Salmonella typhimurium* era de 21 pares de base enquanto que em *Streptococcus pyogenes* era de 37 pares de bases. Percebeu-se, também, que essas sequências repetitivas não estavam presentes nem em vírus e nem em organismos eucarióticos, e que havia uma sequência líder comum contendo entre 300 e 500 pares de base, conservadas dentro da mesma espécie, mas heterogênea entre espécies. Quatro genes foram

⁹ Em tradução livre, “ Até hoje, nenhuma sequência homóloga a essas foi encontrada em outro lugar fora dos procariotos e não se sabe a significância biológica dessas sequências”.

¹⁰ O domínio Archae é composto por seres vivos unicelulares, semelhantes às bactérias, mas genética e bioquimicamente distintas destas, conhecidas, principalmente, por habitar ambientes considerados extremos (sendo muitas das arqueias extremófilas) como fontes hidrotermais e com altas temperaturas.

¹¹ Um par de bases consiste em dois nucleotídeos opostos e complementares que estão conectadas nas cadeias de ADN e ARN. A base adenina (A) forma um par de base com timina (T) enquanto que a guanina (G) faz par com a citosina (C) no ADN. No ARN, a timina é substituída pela uracila (U), conectando-se este com a adenosina.

¹² Procariotes, procariotes ou procariotos são organismos unicelulares na sua vasta maioria e não apresentam seu material genético delimitado por uma membrana ao contrário dos eucariotes do domínio *Eukarya*, cujas células são dotadas de núcleo, caso dos fungos, plantas e animais. O grupo dos procariotes inclui todos os organismos dos domínios *Bacteria* e *Archaea*.

identificados sempre próximos à sequência líder, indicando uma relação funcional, mas a função biológica de todo o complexo permanecia obscura. Nesse trabalho, surgiu o nome CRISPR e os genes associados foram nomeados cas¹³, do inglês, *CRISPR associated* (ver Figura 1) (Jansen et al. 2002).

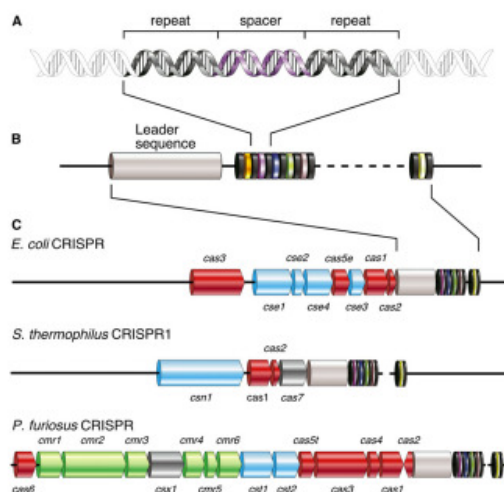


Figura 1 Estrutura do sítio de CRISPR no ADN microbiano. O locus de CRISPR, com as proteínas Cas (coloridas) localizadas nas proximidades, é composto por uma sequência líder (cinza) de cerca de 300-500 pares de base seguidas de um número variável de sequências repetitivas intercaladas por sequências espaçadoras consistindo de ADN exógeno – viral ou plasmidial. Csn 1 é hoje conhecida por Cas9. Fonte: (Karginov and Hannon 2010).

Em 2002, Eugene Koonin, do Centro Nacional de Informação Biotecnológica dos Estados Unidos (NCBI), estudando organismos do domínio *Archae*, propôs que CRISPR seria um sistema de reparo de ADN, típico de organismos termófilos¹⁴ e que seria diferente dos sistemas bacteriano e eucariótico (Makarova et al. 2002). Em 2005, contudo, três grupos de pesquisa identificaram ADN viral no espaço variável de CRISPR (Mojica et al. 2005; Bolotin et al. 2005; Pourcel, Salviñol, and Vergnaud 2005) e que a presença dessas regiões correlacionava positivamente com resistência ao vírus correspondente, o que sugeria que CRISPR poderia participar em algum tipo de imunidade (Mojica et al. 2005; Bolotin et al. 2005). Nas palavras dos autores: “*CRISPR may represent a memory of ‘past genetic agressions’*”¹⁵. Assim, Koonin e equipe refutaram a sua própria hipótese anterior, propondo outra no lugar. Com o emprego de bioinformática, a equipe de Koonin propôs que CRISPR seria um mecanismo de defesa capaz de gerar uma imunidade herdável contra vírus e

¹³ Via de regra, nomes de genes são mnemônicos para os nomes completos das proteínas, escritas com três letras minúsculas. As proteínas são referidas pelo nome do gene escrito com a primeira letra em maiúscula, por exemplo, cas9, gene; Cas9, proteína.

¹⁴ São considerados organismos termófilos aqueles que habitam ambientes de alta temperatura, capazes de sobreviver entre 41 e 122°C. A maioria dos organismos termófilos pertencem ao domínio *Archae*.

¹⁵ Em tradução livre, “CRISPRs podem representar uma memória genética de agressões passadas.”

agentes externos funcionando por meio do mecanismo de silenciamento por ARNi¹⁶. Funcionaria com a integração¹⁷ de fragmentos de genes do vírus dentro do genoma procariótico gerando proteção contra o vírus cujo ADN fora integrado (Makarova et al. 2006).

A hipótese de existência de um sistema imune procariótico capaz de passar para a geração seguinte foi revolucionária e era exatamente o que pesquisadores que trabalhavam com iogurtes na empresa Danisco procuravam: um mecanismo que ajudasse suas bactérias lácteas a sobreviverem a infecções virais. Os iogurtes são fabricados por meio da adição ao leite de bactérias que convertem lactose em ácido láctico, contudo, essas bactérias são susceptíveis a infecções virais, o que estraga o iogurte. Assim, eles desafiaram essas bactérias infectando-as propositalmente com vírus para procurarem em seguida por ADN viral integrado na região de CRISPR e foi exatamente o que eles encontraram. A remoção dessas sequências removia a capacidade de defesa corroborando a hipótese. Já em 2007, havia prova experimental de que CRISPR, juntamente com seus genes associados cas, servia como resistência contra vírus, usando um mecanismo completamente novo, baseado no ADN viral integrado no genoma bacteriano e, mais do que isso, altamente específico, porque dependia de um pareamento perfeito entre a sequência de ADN do vírus e a sequência do espaçador dentro de CRISPR (Barrangou et al. 2007). À equipe de Barrangou foram concedidas, então, as primeiras patentes relacionadas à CRISPR: para um método de detectar a presença de uma bactéria *Lactobacillus acidophilus* em uma amostra (US7919277 B2, 2011 e EP1740974 B1, 2008) (Tabela 1, ao final).

Uma patente é um direito conferido pelo Estado aos inventores, em que estes recebem daquele o direito de exploração exclusiva da tecnologia inventada por um período limitado de tempo. A ideia predominante é a de que a divulgação do conhecimento é socialmente mais produtiva que a manutenção do segredo, uma vez que induz ao desenvolvimento tecnológico, assim justificando a contrapartida da concessão de um direito temporário de monopólio àqueles que inventam (Barbosa 2010). Há, ainda, uma concepção de que o simples fato de se investir em pesquisas e de se pôr à disposição do público os seus resultados confere aos inventores um direito natural à patente, mas esta corrente é minoritária (Barbosa 2010).

O grupo de Jennifer Doudna, da Universidade da Califórnia - Berkeley, nos Estados Unidos, começou a estudar CRISPR logo depois da publicação da Danisco na Science e, com a sua larga experiência na bioquímica da interação proteína-ARN conseguiu identificar elementos chave para o

¹⁶ RNA ou ARN de interferência (ARNi) é um mecanismo biológico para supressão da função de genes alvos presente em organismos eucarióticos, incluindo plantas e animais.

¹⁷ Processo pelo o qual material genético externo é inserido no genoma de um organismo hospedeiro de maneira a se fundir (se integrar) à ele.

seu funcionamento (Jore et al. 2011; Haurwitz et al. 2010) caracterizando as proteínas Cas como endonucleases – ou seja, enzimas que literalmente cortam a molécula de ADN no meio – e que faziam isso de maneira bastante semelhante ao ARNi de eucariotos. Em 2011, Doudna iniciou a empresa Caribou Biosciences, para explorar a possibilidade de CRISPR ser utilizada para simplificar a detecção de infecções virais como o HIV (Cohen 2017b).

Paralelamente a isso, em 2008, Marraffini e Sontheimer, na Universidade Northwestern, Chicago, nos Estados Unidos, após perceberem que o alvo de CRISPR era o ADN e não o ARN, agindo, essencialmente, como uma enzima de restrição, foram os primeiros a hipotetizarem que CRISPR poderia vir a ser utilizada como uma ferramenta de edição genômica. Em suas palavras: *“From a practical standpoint, the ability to direct the specific, addressable destruction of DNA that contains any given 24–48 nucleotide target sequence could have considerable functional utility, especially if the system can function outside of its native bacterial or archaeal context.”*¹⁸ (Marraffini and Sontheimer 2008). Eles, inclusive, chegaram a depositar um pedido de patente junto ao Escritório Americano de Patentes (USPTO) (Sontheimer and Marraffini 2010).

Contudo, no seio de uma patente está a publicação de uma descrição completa da invenção, um princípio conhecido como Suficiência Descritiva¹⁹. Pois, quando do exame do mérito do pedido de patente de Marraffini e Sontheimer, o examinador do Escritório Americano considerou que a matéria reivindicada não fora detalhadamente descrita²⁰. Em outras palavras, a descrição carecia de uma base experimental clara que comprovasse que a matéria para a qual se pedia a proteção por meio da patente havia sido de fato inventada. Nas palavras do examinador: *“The technology pertaining to CRISPR and cas genes remained largely ‘hypothetical’ at the time of filing”*²¹. Por fim, o processamento do pedido foi abandonado pelos requerentes. *“The vision and idea were out there, but we hadn't reduced it to practice,”*²² disse Sontheimer (Cohen 2017b).

Na jurisdição americana, a Suficiência Descritiva inclui o chamado “enablement”, que pode ser entendido como habilitação/capacitação. Quando um inventor reivindica um direito de exclusividade para uma matéria para a qual ele não capacitou os técnicos no assunto da sociedade

¹⁸ Em tradução livre, “Do ponto de vista prático, a habilidade de direcionar, de maneira específica, a destruição de ADN que contém qualquer sequência alvo de 24-48 nucleotídeos poderia ter uma utilidade funcional considerável, especialmente se o sistema funcionar fora de seu contexto nativo bacteriano ou arqueano”

¹⁹ Na Europa, esse princípio está no artigo 83 da Convenção de Patentes Europeia (EPC); Nos Estados Unidos, 35 U.S. Code § 112; internacionalmente, pode ser encontrado no artigo 29 do Acordo TRIPS, sigla em inglês para *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*; em português: Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) é um tratado Internacional, um dos acordos assinados em 1994 que encerrou a Rodada Uruguai e criou a Organização Mundial do Comércio.

²⁰ O processamento de um documento de patente requerido junto ao USPTO pode ser consultado em <<https://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>>

²¹ Em tradução livre, “A tecnologia relativa a CRISPR e aos genes cas permanecia amplamente ‘hipotética’ na data do depósito”.

²² Em tradução livre: “A visão e a ideia estavam lá, mas nós não as reduzimos à prática”

adequadamente, ou seja, não ofereceu todos as informações, dados experimentais ou guardou algum segredo de qualquer tipo, a patente não é concedida pois é como se ele não estivesse cumprindo com a sua parte na ‘barganha’ pelo monopólio. Uma reivindicação é considerada inválida quando não vem acompanhada de uma descrição que a suporte²³. Sem revelação dos detalhes; sem direito de exclusividade. Para avaliar se uma determinada reivindicação está suportada na descrição, a Suprema Corte americana, no caso *Minerals Separation Ltd. v. Hyde*, 242 U.S. 261, 270 (1916), formulou a questão: *is the experimentation needed to practice the invention undue or unreasonable?*²⁴ Esse teste ainda é aplicado hodiernamente e, caso o técnico no assunto, de modo a colocar a invenção em prática, tenha que realizar experimentação considerada excessiva ou indevida, a matéria reivindicada não é compreendida como estando devidamente suportada pela descrição. Foi o caso para o pedido de patente de Marraffini e Sontheimer: ainda havia necessidade de mais pesquisa e dados experimentais. Estes foram fornecidos somente alguns anos à frente por Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna.

O momento certo de depositar um pedido de patente é uma decisão estratégica que reflete o dilema entre depositar cedo de modo a garantir que a sua invenção será nova, correndo o risco de não ter dados experimentais suficientes, ou esperar até se ter uma maior base experimental de modo a garantir que a sua invenção estará suficientemente descrita, correndo o risco de ter sua invenção antecipada por um concorrente.

Emmanuelle Charpentier, estudando a bactéria *Streptococcus pyogenes*, identificou a peça que faltava do quebra cabeça, uma pequena molécula de ARN contendo 25 bases e que ficou conhecida como tracARN. A sua sequência de nucleotídeos era quase que perfeitamente complementar às sequências repetitivas de CRISPR sugerindo que ambas se reconheciam e se ligavam formando uma estrutura única, híbrida; no jargão científico, hibridizavam (Deltcheva et al. 2011).

Após esse trabalho, Charpentier e Doudna começam uma colaboração com o objetivo de estudarem o mecanismo da proteína Cas9 e, em um artigo publicado online na revista Science em 28 de junho de 2012, não apenas revelaram o mecanismo por trás da clivagem/corte da fita dupla de ADN que gera a imunidade bacteriana herdável, como também tiveram o “*insight*” de empregarem esse mesmo Sistema CRISPR-Cas9 como uma ferramenta de edição genômica programável, isto é, tesouras de ADN que podem ser utilizadas para cortar uma região do ADN em um local específico e inserir nesse ponto um fragmento de ADN de escolha. O que os autores do artigo fizeram foi utilizar uma combinação de Cas9, um ARN da região repetitiva de CRISPR (crARN) e um tracARN, todos

²³ Disponível em < <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2164.html> > Acesso em 02 de outubro de 2017

²⁴ Em tradução livre: “A experimentação necessária para a prática da invenção é indevida ou além do que seria considerado razoável?”

produzidos no laboratório, para provarem que Cas9 poderia cortar ADN *in vitro* e que esse corte poderia ser direcionado pela sequência específica que se decide colocar nas moléculas de ARN que, por pareamento de bases, reconhece o ADN alvo a ser cortado. Somente o ADN que se pareia perfeitamente ao ARN é cortado, daí a enorme especificidade (Jinek et al. 2012). Nas palavras de Doudna, “*Microbes use this elegant mechanism to cleave and destroy viruses and plasmids, but for genome editing, the system could be used to introduce targeted DNA changes into the genome*”²⁵.”(Yarris 2012)

Poucos meses depois do artigo crucial de Doudna e Charpentier, em setembro de 2012, Virginijus Siksnys, da Universidade Vilnius, na Lituânia, publica um artigo no periódico científico PNAS, com os mesmos achados. Ironicamente, o artigo havia sido submetido antes, em 21 de maio (Gasiunas et al. 2012), bem como os seus pedidos de patente provisórios²⁶.

O DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO

O trabalho de Doudna e Charpentier representou a ruptura entre a pesquisa puramente científica, que gera conhecimento para a humanidade, e a aplicação prática desse conhecimento no dia a dia, uma definição simples de tecnologia. Nesse momento, CRISPR saiu da academia e se uniu ao desenvolvimento da tecnologia cujos inventores já vinham desde o fim da década de 80 procurando: a de desenvolver novas maneiras de tornar possível a edição genômica. Sempre se deparando com o problema técnico da ausência de uma ferramenta confiável com capacidade de cortar a fita dupla do ADN na localidade desejada (Lander 2016).

Em propriedade intelectual, o problema técnico adquire contornos jurídicos na medida em que a solução inventada para resolver um dado problema existente na tecnologia pode ser utilizada para aferição do cumprimento do requisito de atividade inventiva, um dos três requisitos que uma patente deve cumprir²⁷; os outros dois sendo a novidade, o critério de patenteabilidade, em essência, em que se garante que a patente não será concedida quando a sociedade já tem acesso à invenção, e a aplicação industrial ou utilidade²⁸. O requisito de atividade inventiva é equivalente ao ‘*non-obviousness*’ dos Estados Unidos, mas com uma construção jurídica ligeiramente distinta. O princípio geral é o de evitar que o benefício do monopólio temporário seja concedido para uma invenção que poderia ser rotineiramente realizada por um técnico no assunto sem grandes esforços.

²⁵ Em tradução livre, “Os microorganismos utilizam esse mecanismo elegante para cortarem e destruírem vírus e plasmídeos, mas para a edição genômica, o sistema pode ser utilizado para introduzir alterações de ADN direcionadas no genoma”

²⁶ US 61/613,373, de 30/03/2012 e US61/625,420, de 17 de abril de 2012.

²⁷ Artigo 27 do Acordo TRIPS.

²⁸ Nos Estados Unidos o conceito equivalente é o ‘*utility*’ que pode ser compreendido por algo “útil”, que forneça algum benefício identificável e possa ser devidamente utilizado. 35 U.S.C. § 101.

Em 1952, Pasquale Joseph Federico e Giles Sutherland Rich, dois proeminentes advogados de patentes, deram forma ao conceito que hoje é conhecido por "*non-obviousness*" que proibia patentes de invenções para as quais as "diferenças entre o alegado invento e a arte prévia são tais que a invenção reivindicada como um todo teria sido óbvia (...) para uma pessoa tendo habilidade ordinária na arte a que pertence o alegado invento"; um padrão posteriormente adotado na Europa como requerendo que as patentes demonstrassem um "passo inventivo" perante o estado da técnica (Sherkow 2017). Ou seja, além de ser nova, é indispensável, que a invenção tenha, nas palavras de Dênis Barbosa, "um atributo especial de salto inventivo, que impeça a criação de monopólios para aquisições tecnológicas irrelevantes" (Barbosa 2010). É um requisito que envolve um alto grau de subjetividade o qual se busca constantemente diminuir.

De modo a aferir o cumprimento desse requisito, a Corte de Recursos do Instituto Europeu de Patentes desenvolveu a abordagem que ficou conhecida como "*the problem-and-solution approach*"²⁹ com base no disposto nas regras de implementação da Convenção sobre a Patente Europeia, em especial, a regra 42 (1) (c)³⁰ que estipula que uma invenção deve ser descrita em termos de um problema técnico e da solução fornecida para esse dado problema, declarando quaisquer efeitos vantajosos com referência à tecnologia anterior. Em síntese, essa abordagem implica que o examinador deve considerar se, partindo-se da tecnologia que mais se aproxima daquela do pedido, seria óbvio para um técnico no assunto chegar à invenção tal como reivindicada (Fischer 2016), sendo o técnico no assunto uma ficção jurídica, compreendida como uma pessoa ou grupo de pessoas com conhecimento e habilidade normais numa determinada tecnologia, sem ser nenhum experto ou perito³¹. Enquanto a novidade diz respeito à análise das reivindicações identificando as diferenças técnicas entre o que se deseja patentear e o que o já existe, a determinação da atividade inventiva requer investigar os efeitos e as propriedades das características técnicas; existindo o conhecimento de que modificar uma determinada característica geraria um efeito técnico igual ou similar, então a matéria reivindicada não possui atividade inventiva (Stellmach 2009).

²⁹ Essa abordagem se constitui de três etapas principais: (a) determinação do "estado da técnica mais próximo"; (b) estabelecimento do "problema técnico objetivo" a ser solucionado e (c) considerar se, partindo-se do estado da técnica mais próximo, seria óbvio para um técnico no assunto chegar à invenção tal como reivindicada. Disponível em < http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/caselaw/2016/e/clar_d_2.htm> e em < https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_vii_5.htm> Acessado em 02 de outubro de 2017.

³⁰ European Patent Convention. Rule 42 Content of the description

(1) The description shall:

(a) [...]

(b) [...]

(c) disclose the invention, as claimed, in such terms that the technical problem, even if not expressly stated as such, and its solution can be understood, and state any advantageous effects of the invention with reference to the background art; [...]

Disponível em < <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2016/e/r42.html>> Acessado em 02 de outubro de 2017

³¹ Na Europa, artigo 54, EPC; Nos Estados Unidos, 35 U.S. Code § 103

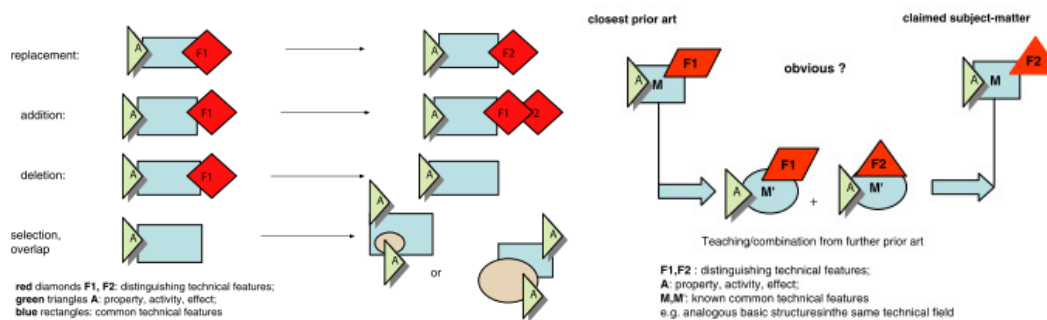


Figura 2 Novidade x atividade inventiva: À esquerda, esquema ilustrativo sobre o critério de novidade que pode ser atingido por substituição, adição, depleção, seleção ou sobreposição de algum dos elementos de algo que já que exista; à direita, esquema ilustrativo para o requisito de atividade inventiva. Não basta que a modificação seja nova, ela não pode ser óbvia diante do que já existe. Fonte: (Stellmach 2009)

A ferramenta CRISPR-Cas9, desenvolvida por Doudna e Charpentier, surgiu, portanto, como a solução tecnológica há muito desejada para o problema técnico existente no campo da edição genômica que carecia de uma ferramenta confiável com capacidade de cortar a fita dupla do ADN na localidade desejada. No mês anterior à publicação de seu artigo científico, em 25 de maio de 2012, Doudna e Charpentier³² asseguraram o direito de prioridade³³ sobre a sua invenção por meio do depósito de um pedido de patente provisório³⁴ junto ao Escritório Americano de Patentes (USPTO). Ao contrário do pedido de patente de Marraffini e Sontheimer, o pedido de patente de Doudna e Charpentier estava de fato fundamentado por uma sólida base experimental.

Mesmo em se tratando de um pedido provisório, a simplificação dos procedimentos para esse tipo de pedido não abrange o cumprimento da Suficiência Descritiva que já deverá ser satisfeita no próprio pedido de patente provisório. Somente assim, essa data será considerada válida. Esse ponto é de crucial importância porque o cumprimento dos critérios de novidade e da atividade inventiva são determinados comparando-se a invenção para a qual se reivindica proteção com o conteúdo do estado da técnica³⁵, que se refere ao conhecimento sobre a tecnologia disponível para a

³² Nesse momento, Emanuelle Charpentier encontrava-se de alguma maneira vinculada à Universidade de Viena que consta como depositante nesse pedido de patente provisório.

³³ O Artigo 4º da Convenção da União de Paris (CUP), de 1883, dispõe que o primeiro pedido de patente depositado em um dos países membros do Acordo serve de base para depósitos subsequentes relacionados à mesma matéria, efetuados pelo mesmo depositante ou seus sucessores legais nos demais países signatários.

³⁴ Nos Estados Unidos, uma patente provisória é uma opção simplificada e de baixo custo desenhada para facilitar o primeiro depósito de um pedido de patente garantindo ao inventor uma data de depósito que será usada como parâmetro para a busca da tecnologia anterior com a qual a invenção será comparada de modo a determinar o cumprimento dos requisitos de novidade e de atividade inventiva. Para que a patente com base em um pedido provisório seja posteriormente concedida, o requerimento de Suficiência Descritiva já deverá ser satisfeito no próprio pedido de patente provisório. Este é considerado simplificado por não necessitar de outros requisitos. Disponível em <https://www.uspto.gov/patents-getting-started/general-information-concerning-patents#heading-12> Acesso em 02 de outubro de 2017

³⁵ Na Europa, o conceito de Estado da Técnica está definido no artigo 54 da EPC; nos Estados Unidos, o conceito, chamado de Prior Art, está definido no 35 U.S. Code § 102 e na Seção 901 do Manual of Patent Examining Procedure, disponível em <<https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s901.html>>

sociedade. Se para ser considerada inventiva, a invenção não pode decorrer de maneira óbvia do estado da técnica; para ser considerada nova, faz-se necessário que a tecnologia ainda não tenha sido tornada acessível ao público nos limites territoriais pertinentes, de forma que o técnico, dela tendo conhecimento, pudesse reproduzi-la, um conceito de novidade entendido como cognoscitiva, que é o padrão geral das modernas leis de patentes (Barbosa 2010).

Com o pedido provisório em 25 de maio, as inventoras asseguraram que essa data seria o primeiro marco para a determinação do estado da técnica para a tecnologia de edição genômica na qual a sua invenção se inseria de modo a determinar o cumprimento dos requisitos de novidade e de atividade inventiva (Tabela 2, ao final). Outros três pedidos de prioridade com adições de matéria foram depositados pelas inventoras junto ao USPTO antes do depósito do pedido internacional junto ao escritório da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) por meio do Acordo de Cooperação em Matéria de Patentes (PCT)³⁶ (Tabela 2, ao final). Cada um desses pedidos de prioridade estabelece um novo marco temporal para a determinação do estado da técnica específico para cada uma das adições de conteúdo que ele contém.

Para a tecnologia de edição genômica, o estado da técnica, até maio de 2012 era constituído, a grosso modo, pelo emprego de proteínas com atividade nuclease³⁷ fusionadas a domínios³⁸ de ligação a ADN, como as nucleases dedo de zinco³⁹ (ZFN's⁴⁰) (Urnov et al. 2005). Em 2009, surgiu uma solução melhor que as ZFNs, conhecida como TALEN's⁴¹ (ver Figura 3), que emprega uma proteína isolada de bactérias do gênero *Xanthomonas* capazes de reconhecer e se ligarem a sequências de ADN por meio de repetições *in tandem* que compreendem um conjunto de cerca de 34 aminoácidos conservados, e que, fusionadas a endonucleases, podem ser utilizadas para a edição direcionada do genoma. Ainda que as TALEN's sejam uma tecnologia superior às ZFN's, assim como estas, também requerem um árduo trabalho de bancada para serem confeccionadas e uma nova proteína a cada novo ADN alvo (Carroll 2012). Ademais, tanto ZFN's quanto TALEN's não são ferramentas consideradas precisas. A estimativa é de que as ZFN's atingem o alvo em ~1 a cada 500 pares de base; as TALEN's em ~1 a cada 35 (Cermak et al. 2011). Permanecia, portanto, o problema técnico de ausência de uma ferramenta simples e de precisão.

³⁶ Depósito do pedido de patente US 2013/032589 junto ao Escritório do PCT nos Estados Unidos.

³⁷ Nome genérico para enzimas que cortam ácidos nucleicos

³⁸ Um domínio protéico é um módulo de uma proteína que se constitui numa estrutura compacta, estável e funcional. Proteínas podem ser construídas pela combinação de diferentes domínios protéicos

³⁹ Os dedos de zinco são domínios protéicos que têm a propriedade de se ligarem ao ADN

⁴⁰ Do inglês, Zinc-Finger Nucleases.

⁴¹ Do inglês Transcription Activator-Like Effectors Nucleases.

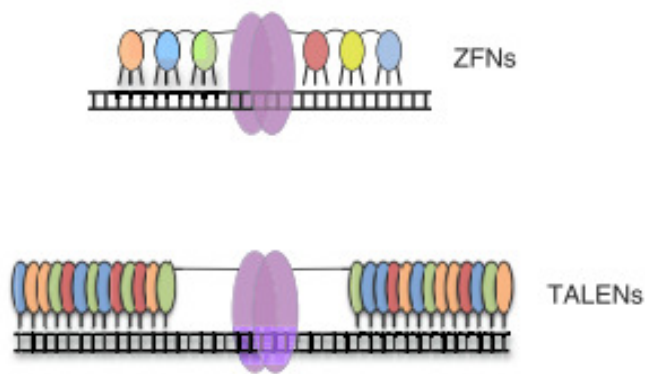


Figura 3 ZFNs e TALENs. Acima, ZFNs, em que domínios dedos de zinco que reconhecem ADN por meio do pareamento de três nucleotídeos. Cores diferentes indicam o reconhecimento de conjuntos diferentes de três nucleotídeos. Combinando-se esses conjuntos é possível ajustar a especificidade do reconhecimento. Os domínios são fusionados à uma nucleasse, em lilás, capaz de cortar o ADN. Abaixo, TALEN's. Cada pequena estrutura reconhece um único nucleotídeo, cores diferentes indicam nucleotídeos diferentes que podem ser combinados por engenharia genética, tipicamente, 10 a 12, para ajustar a especificidade. Assim, como nas ZFN, se fusiona à um domínio nuclease. Fonte: (Carroll 2012).

A ferramenta desenvolvida por Doudna e Charpentier se inseriu na tecnologia de edição genômica como um aprimoramento das proteínas ZFNs e TALEN's. Cumpre abrir um parêntese, contudo, para apontar que, à rigor, o estado da técnica é composto não apenas pelas tecnologias anteriores, mas por todas as informações tornadas acessíveis ao público, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, antes da data de depósito do pedido de patente, em qualquer lugar do mundo. Ainda que os diferentes territórios tenham, cada um, seu próprio regramento jurídico, a noção de novidade e estado da técnica é bastante uniforme no direito comparado (Barbosa 2010). Isso significa dizer que mesmo um artigo puramente científico pode ser considerado estado da técnica durante o processamento de um pedido⁴². Isso é geralmente relevante para a perda de novidade parcial ou de detalhes nas reivindicações e ainda mais relevante para as discussões sobre o requisito de atividade inventiva (Stellmach 2009).

Assim, o pedido de patente de Doudna e Charpentier, para ser concedido, precisa não ser óbvio não somente perante as ferramentas ZFNs e TALENs, mas também perante todo o arcabouço científico que culminou em CRISPR-Cas9.

A invenção da ferramenta CRISPR-Cas9 por Doudna e Charpentier claramente representou uma revolução tecnológica perante ZFN's e TALEN's; não obstante, todos os experimentos foram realizados *in vitro*, com o emprego de componentes purificados, além de alguns experimentos de

⁴² Na Europa, o conceito de Estado da Técnica está definido no artigo 54 da EPC; nos Estados Unidos, o conceito, chamado de Prior Art, está definido no 35 U.S. Code § 102 e na Seção 901 do Manual of Patent Examining Procedure, disponível em <<https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s901.html>>

confirmação em bactérias, apenas. Não há experimentos em organismos eucarióticos como fungos, plantas, animais ou humanos (Jinek, Charpentier, et al. 2013). É fato que os autores predisseram que o seu sistema poderia ser utilizado para substituir ZFNs e TALENs nos organismos superiores, mas há controvérsia sobre se a descrição de seu documento corroboraria esse amplo escopo por meio de dados experimentais. Uma reivindicação de um escopo maior do que o descrito não impede a concessão da patente ao final do processo; em casos como esse, é possível que o examinador exija que se restrinja a matéria reivindicada àquela que é efetivamente suportada pelo relatório descritivo da tecnologia para garantir que o requisito de suficiência descritiva seja cumprido gerando uma patente de escopo mais estreito que o pedido original.

O pedido de patente internacional foi publicado, somente, em 28 de novembro de 2013⁴³ e este serviu de base para o depósito de vários pedidos no restante do mundo, inclusive, na Europa (Jinek et al. 2017) (Tabela 2, ao final) reivindicando como prioridade unionista a data de depósito do pedido provisório original de 25 de maio de 2012. Os princípios da Prioridade Unionista e da Territorialidade são princípios fundamentais do Sistema Internacional da Propriedade Industrial, estabelecidos já desde 1883, durante a Convenção da União de Paris, o primeiro acordo internacional relativo à Propriedade Intelectual, que ainda está em vigor. Por Prioridade Unionista se entende que o primeiro pedido de patente depositado em um dos países membros do Acordo serve de base para depósitos subsequentes relacionados à mesma matéria, efetuados pelo mesmo depositante ou seus sucessores legais nos demais países signatários. Esse primeiro pedido fica conhecido, simplesmente, como prioridade. Já o princípio da territorialidade estabelece que a proteção conferida pelo Estado através da patente tem validade somente nos limites territoriais do país ou região que a concede. Para fins da patente europeia, o território considerado é o território Europeu. A Prioridade é necessária justamente em face da territorialidade; sem a existência da primeira, o inventor teria que solicitar patentes nos diferentes territórios no mesmo dia, sob pena da primeira se configurar em estado da técnica para as demais. É por conta do Princípio da Prioridade Unionista que isso não ocorre, pois a data de depósito do primeiro pedido serve como marco para a determinação da novidade e da atividade inventiva para todos os pedidos subsequentes até o prazo de doze meses⁴⁴.

Em face da ausência de base experimental para células eucarióticas na descrição de Doudna e Charpentier, permanecia a dúvida sobre se a tecnologia CRISPR-Cas9 funcionaria em mamíferos.

⁴³ Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/docservicepdf_pct/id00000023178441/PAMPH/WO2013176772.pdf> acesso em 12 de setembro de 2017

⁴⁴ Convenção da União de Paris, artigo 4º

O mesmo Barrangou do desafio viral da Danisco, depois adquirida pela DuPont Nutrition and Health, afirmou em 2012, em um “News and Views” na Nature Biotechnology, que:

“Although immediate applications of this new tool include customized DNA nicking and/or cleavage in bacteria, there are intriguing possibilities for genome editing and genome engineering of eukaryotes. This will require testing whether crRNA-Cas systems can efficiently cleave chromatin DNA *in vivo* and be readily transferred into organisms of interest, notably yeast and fungi, but also plants, for crop and agricultural applications, and human cells, for medical purposes. Only the future will tell whether this programmable molecular scalpel can outcompete ZFN and TALEN DNA scissors for precise genomic surgery”⁴⁵ (Barrangou 2012).

Apesar de reconhecer a precisão da ferramenta CRISPR em bactérias a ponto de utilizar os termos “bisturi” e “cirurgia genômica de precisão”, Barrangou demandava por testes que provassem que o sistema poderia quebrar o ADN na forma de cromatina⁴⁶, tal qual ele ocorre *in vivo* em eucariotos. Não foi o único a duvidar disso, nas palavras do Cientista Dana Carroll: “*There’s no guarantee that Cas9 will work effectively on a chromatin target (...) Whether the CRISPR system will provide the next generation of targetable cleavage reagents remains to be seen, but it is clearly well worth a try. Stay tuned.*”⁴⁷ (Carroll 2012) O clima era o de uma expectativa positiva, mas também cautelosa.

O processo de Doudna e Charpentier, por si só, já trazia questões interessantes do ponto de vista da propriedade industrial. Mas, para complicar ainda mais, entra na história, o personagem Feng Zhang, trabalhando para o Instituto Broad, um instituto conjunto do MIT e da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos. Zhang houvera sido o criador da optogenética, um novo ramo de pesquisas dentro da neurociência, que permitia o emprego de luz para ativar um gene inserido dentro de um neurônio. Ele conseguira essa façanha fusionando um domínio de ligação a ADN e um domínio de ativação transcricional⁴⁸ a duas proteínas de plantas que se ligam uma à outra na presença de luz. Na construção, utilizara a ferramenta TALEN (Zhang et al. 2011).

⁴⁵ Em tradução livre: “Ainda que as aplicações imediatas dessa nova ferramenta incluam o picote e/ou a clivagem em bactérias, há possibilidades intrigantes para a edição e engenharias genômicas. Estas vão necessitar de testes (para verificar) se os sistemas crRNA-Cas podem eficientemente cortar o ADN da cromatina *in vivo* e terem prontamente transferidos para organismos de interesse, em especial leveduras e fungos, mas também, plantas, para plantio e agricultura, e células humanas para propósitos médicos. Só o futuro dirá se esse bisturi molecular programável pode superar as tesouras ZFN e TALEN para a cirurgia genômica de precisão”

⁴⁶ A cromatina é a maneira pela qual o ADN e o ARN se encontram dentro do núcleo das células eucarióticas. Os ácidos nucléicos, geralmente na forma de dupla-hélice, se enrolam em volta de grandes proteínas chamadas de histonas. Essas histonas unem-se, formando um octâmero denominado nucleossoma. Os nucleossomas adjacentes se unem, “empacotando-os”, visto que a molécula de DNA “dá” uma volta e meia em torno do octâmero de histonas. Em síntese, o ADN dentro do núcleo está literalmente enrolado em proteínas. Essa estrutura enovelada da cromatina, pode dificultar a acessibilidade a determinadas regiões do ADN.

⁴⁷ Em tradução livre: “Não existe garantia de que Cas9 vai funcionar efetivamente em um alvo de cromatina (...) Se o sistema CRISPR vai fornecer a próxima geração de reagentes de corte ainda precisa ser comprovado, mas, claramente, merece a tentativa. Fiquem ligados.”

⁴⁸ Processo que estimula a função de um gene ou de um conjunto de genes que, em última análise, é geralmente a biossíntese de uma molécula de ARN.

Zhang começou a trabalhar com CRISPR bem antes da publicação do artigo de Doudna e Charpentier, em fevereiro de 2011, logo após ouvir sobre a ferramenta em uma palestra. Em abril do mesmo ano, já tinha descoberto que ao expressar⁴⁹ a proteína Cas9 e uma ARN de CRISPR mirando o gene da luciferase⁵⁰ dentro de células embrionárias de rim humano, ele conseguia diminuir os níveis de luminescência, mas o efeito era, ainda, modesto (Lander 2016). No meio do ano de 2012, ele já tinha o sistema completo contendo os três componentes: Cas9 + crARN + tracrARN e já tinha provado ser possível alterar 16 sítios nos genomas humano e murino com alta eficiência e precisão. Seu trabalho culminou no pedido de patente provisório 61/736,527, de 12 de dezembro de 2012, que focava no uso de CRISPR em eucariotos.

Essa data marca, portanto, o direito de prioridade unionista para Zhang. Até essa data, o pedido de patente de Doudna e Charpentier ainda não havia sido publicado (ver Tabela 2, ao final), mas o artigo científico, sim, em junho de 2012, na Science. Dessa maneira, o estado da técnica para o pedido de patente de Zhang inclui todo o estado da técnica considerado no pedido de Doudna e Charpentier acrescido do próprio artigo delas, que fora publicado em junho de 2012, seis meses antes da prioridade de Zhang. Além, é claro, de tudo o mais que tiver sido publicado nesse intervalo de tempo, o que inclui o artigo da Universidade de Vilnius, na PNAS.

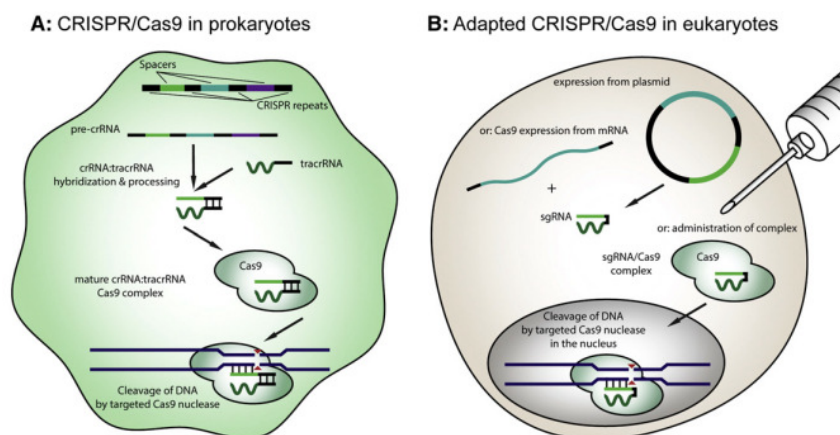


Figura 4 Mecanismo de CRISPR-Cas9 em procariotos e o mecanismo adaptado para funcionar em eucariotos. À esquerda, procariotos. As sequências espaçadoras na região de CRISPR são transcritas em um precursor (pre-crRNA) que hibridiza com a sequência anti-sentido do tracrRNA. ARN de fita dupla forma um complexo estável com a enzima Cas9 guiando-a à sequência de DNA alvo para o devido corte. À direita, eucariotos. Um ARNsg é utilizado para combinar em uma única molécula as funções de crRNA e tracrRNA, expresso a partir de um plasmídeo ou ARNm juntamente com a enzima Cas9 que não existe em eucariotos. Alternativamente, o complexo sgRNA/Cas9 pode ser administrado como um todo. Depois de translocado através da membrana nuclear por meio da adição de um sinal de localização nuclear engenhariado no complexo, ele corta o ADN cromossômico. Fonte: (Oude et al. 2016)

⁴⁹ A Expressão Gênica ocorre quando a informação contida em um gene é processada em um produto gênico, tal como uma proteína.
⁵⁰ As luciferases são enzimas, inicialmente descobertas em vaga-lumes ou pirilampus, que catalisam reações biológicas transformando energia química em energia luminosa

As datas exatas dos experimentos de cada um adquirem relevância em consequência do paradigma, então vigente nos Estados Unidos, do “*First to invent*”. A lei dos Estados Unidos se baseava na proposição de que o direito de obter uma patente pertencia ao primeiro inventor, e não ao primeiro a peticionar o pedido de patente, “*First to file*”, proposição na qual os demais sistemas de patente se baseiam, incluindo o sistema Europeu. Em ambos os sistemas, há a possibilidade de uma ou mais solicitações de patente para uma mesma invenção, algo que ocorre com frequência suficiente para ser importante (Frost 1967). Para resolver essa controvérsia nos sistemas *First to file*, basta verificar quem depositou o seu pedido primeiro. Já no sistema americano, há a prática da Interferência, inicialmente delineada no Patent Act de 1836, que tem como objetivo determinar quem foi o primeiro a inventar e, portanto, a quem cabe o direito à patente (Frost 1967).

A troca de paradigma, nos Estados Unidos, do “*First to Invent*” para o “*First do File*” se deu por meio do *America Invents Act* (AIA)⁵¹ que entrou em vigor para esse ponto em 16 de março de 2013⁵², ou seja, após o pedido de prioridade Zhang. O pedido de patente definitivo de Doudna e Charpentier fora depositado no dia interior, 15 de março de 2013⁵³ requisitando a data de depósito do seu pedido provisório de 22 de maio de 2012 como prioridade unionista (Tabela 2, ao final)

Após garantir a sua data de prioridade junto ao USPTO, Zhang publicou o seu trabalho em um artigo, na prestigiada revista *Science*, em 03 de janeiro de 2013 (Cong et al. 2013). Para aqueles que duvidam que o sistema de patentes pode agir como um propulsor do desenvolvimento tecnológico, Eric Lander faz um comentário que os pode levar à reflexão: “*it would become the most cited paper in the field, with his reagentes being distributed by the non-profit organization Addgene in response to more than 25,000 requests over the next 3 years*”⁵⁴ (Lander 2016).

Alguns dias depois do artigo de Zhang, em 29 de janeiro de 2013, a equipe de Doudna publicava, um tanto ou quanto apressadamente, na recém-fundada *eLife*, os seus resultados que mostravam que a edição genômica era uma estratégia fácil para introduzir mudanças genéticas específicas também em células humanas (Jinek, East, et al. 2013).

Nesse mesmo mês de janeiro, outro grupo da Universidade de Harvard, liderado por George Church, da Faculdade de Medicina de Harvard, nos Estados Unidos, com quem Feng Zhang havia

⁵¹ O Leahy–Smith America Invents Act (AIA) é uma lei federal dos Estados Unidos, aprovada pelo Congresso e assinada pelo então Presidente Barack Obama, em 16 de setembro de 2011, com o objetivo de alterar significativamente o regime de patentes daquele país. Entre essas alterações está a mudança de paradigma do “first to invent”, ou primeiro a inventor para o “first inventor to file”, ou primeiro a depositar/peticionar.

⁵² <<https://www.uspto.gov/patent/laws-and-regulations/america-invents-act-aia/implementation-status>> Acesso em 11 de outubro de 2017

⁵³ Depósito do pedido de patente US 2013/032589 junto ao Escritório do PCT nos Estados Unidos.

⁵⁴ Em tradução livre: “se tornaria o artigo mais citado na área, com os seus reagents sendo distribuídos pela organização sem fins lucrativos Addgene em resposta a mais de 25.000 pedidos pelos três anos seguintes”

trabalhado anteriormente como pós-doc, que chegara de maneira independente ao mesmo resultado, publica na mesma edição da Science de Zhang, um artigo atrás do outro (Mali et al. 2013).

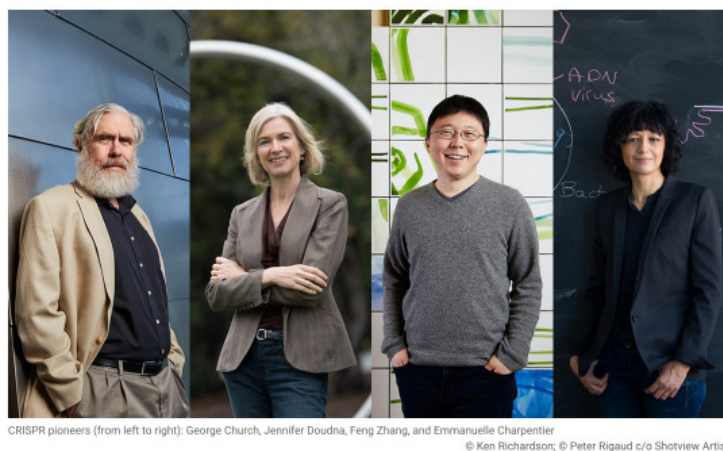


Figura 5: Os personagens: George Church, da Universidade Harvard, Jennifer Doudna, da Universidade da Califórnia-Berkeley; Feng Zhang, do Instituto Broad, e Emmanuelle Charpentier, atualmente, no Instituto Max-Planck. Fonte: (Cohen 2017b)

O mês de janeiro contou, ainda com outros artigos de aplicação de CRISPR em eucariotos, um da Universidade Nacional de Seul, na Coréia do Sul, também em humanos (Cho et al. 2013), e outro do Centro de Pesquisa Cardiovascular, do Hospital Geral de Massachussets, nos Estados Unidos, que conseguiu empregar CRISPR em peixes-zebra (Hwang et al. 2013). Em março de 2013, Charpentier e Doudna sintetizam o conhecimento de então em um artigo na revista Science (Figura 5).

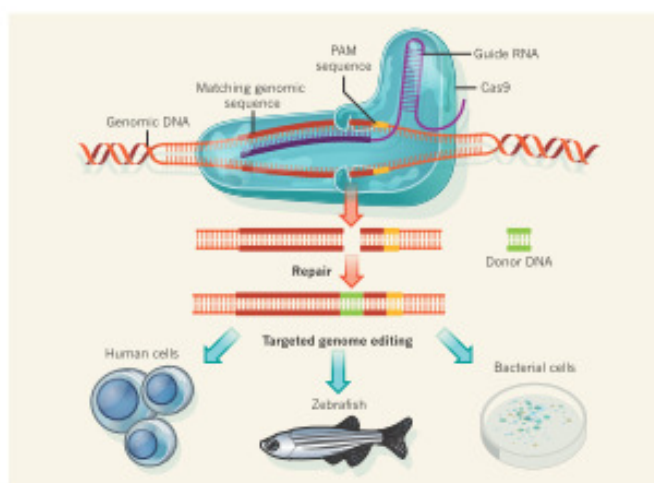


Figura 6 Edição genômica direcionada por CRISPR-Cas9. Em azul, a enzima Cas9, uma endonuclease encontrada em muitas bactérias nas quais atua como parte de um sistema imune contra moléculas de ADN invasoras, como vírus. Para formar um complexo funcional, Cas9 requer duas moléculas de ARN (crARN e tracrARN) que podem ser reconfiguradas para serem uma molécula só, o ARN guia (sgARN), em roxo. Essa molécula de ARN inclui uma sequência que parece com o ADN alvo a ser cortado, em vermelho, de modo que Cas9 corte nesse local específico a fita dupla do ADN alvo. No local do corte, é possível inserir uma nova sequência de ADN com

nova informação genética. O sistema funciona em diferentes tipos celulares, desde bactérias e arqueas até em células humanas e em animais. Fonte: (Charpentier and Doudna 2013).

Após esse janeiro, não apenas a pesquisa com CRISPR dispara como também os depósitos de pedidos de patentes e as patentes concedidas (Figura 6). Algumas dessas patentes estão listadas na Tabela 1, ao final deste trabalho.

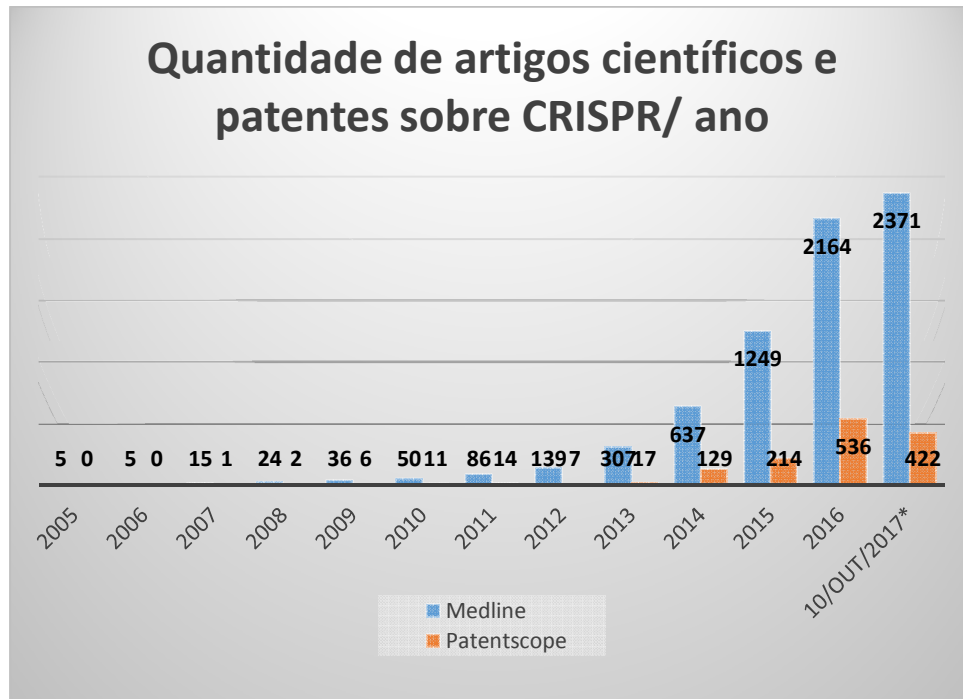


Figura 7 Quantidade de publicações sobre a tecnologia CRISPR desde quando o termo foi cunhado por Mojica, em 2005. Para a pesquisa bibliográfica, em azul, buscou-se na base de dados Medline, utilizando o motor de busca Pubmed, ambos disponibilizados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos, por qualquer bibliografia contendo “CRISPR” no título ou no resumo em um dado ano. Para as pesquisas em documentos de patente, buscou-se por documentos contendo “CRISPR”, utilizando a ferramenta Patentscope, disponibilizada pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual e que inclui pedidos WO e documentos de vários países incluindo os do EPO, do USPTO e do Escritório de Patentes do Japão.

Em 13 de outubro de 2013, Zhang deposita o seu pedido de patente e, ato contínuo, solicita “*special accelerated examination*”⁵⁵ que faz com o que seu pedido saia da fila normal de pedidos e seja examinado de forma prioritária, em até 12 meses após a solicitação⁵⁶ (Zhang 2015). “*Why the Berkeley guys didn’t take that course I have no idea.*”⁵⁷, disse Chelsea Loughran, sócia da empresa de Direito Intelectual (PI) Wolf, Greenfield & Sacks, baseada em Boston, nos Estados Unidos (Sheridan 2014).

⁵⁵ Em tradução livre: “exame acelerado especial”

⁵⁶ Manual of Patent Examining Procedure. United States Patent and Trademark Office.[MPEP] Chapter 0700 Section 708. Order of examination. (Rule-11-2013).

⁵⁷ Em tradução: “O porquê do pessoal da Berkeley não ter seguido por esse mesmo caminho eu não faço ideia”

A patente de Zhang foi concedida nos Estados Unidos em abril de 2014 (Zhang 2014a), sendo a correspondente europeia concedida no ano seguinte (Zhang 2015) (Tabela 2, ao final). Os quadros reivindicatórios concedidos são bem diferentes entre os dois países (Ver Tabela 3, ao final).

As duas inventoras do artigo original tomaram caminhos separados. Em novembro de 2013, Jennifer Doudna deixava a empresa Caribou Biosciences⁵⁸ para, juntamente com Feng Zhang, e George Church, fundarem a empresa Editas⁵⁹, com um aporte de 43 milhões de dólares advindos de diferentes parceiros (Sheridan 2014). Em paralelo, Emanuelle Charpentier fundou a CRISPR Therapeutics⁶⁰, juntamente com Craig Mello, ganhador do prêmio Nobel e pioneiro em interferência de ARN, da Faculdade de Medicina da Universidade de Massachussets, dos Estados Unidos. Em novembro de 2014, Doudna deixa a Editas para estabelecer, juntamente com Barragou, Marraffini e outros a Intellia Therapeutics⁶¹. Em 2016, as três empresas, Editas, CRISPR Therapeutics e Intellia abrem seu capital ofertando publicamente ações na Bolsa de Valores (Egelie et al. 2016). Uma outra empresa no cenário é a ERS genomics, fundada por Emanuelle Charpentier, com sede em Dublin, na Irlanda⁶². Jennifer Wojtala e Jewell Briggs, do escritório de PI Harness Dickey's em Michigan, nos Estados Unidos, em um artigo no periódico *Biotechnology Law Report*, detalha o complicado cenário das diferentes licenças concedidas por cada uma das partes envolvidas (Wojtala and Briggs 2017) A figura 8, a seguir, sintetiza essas informações e detalha com o que cada uma das licenciadas vêm trabalhando.

⁵⁸ <<http://cariboubio.com/about-us/scientific-advisory-board>> Acessado em 04 de outubro de 2017

⁵⁹ <<http://www.editasmedicine.com/our-team#founding-scientific-advisors>> Acessado em 04 de outubro de 2017

⁶⁰ <<http://www.crisprtx.com/about-us/scientific-founders-advisors.php>> Acessado em 04 de outubro de 2017

⁶¹ <<http://www.intelliatx.com/about-us/leadership/>> Acessado em 06 de outubro de 2017

⁶² <<http://www.ersgenomics.com/about-ers.php>> Acessado em 07 de outubro

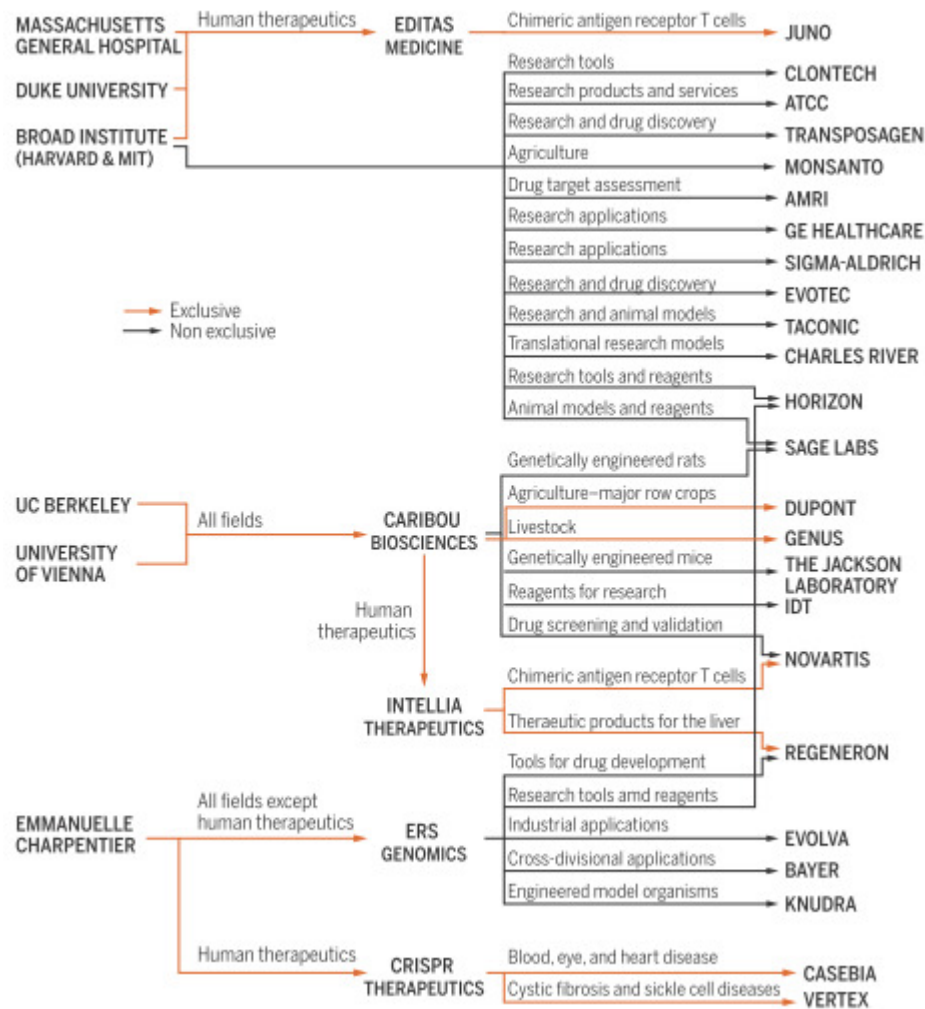


Figura 8 Acordos de licenciamento para a tecnologia CRISPR-CAS9 baseado em licenças exclusivas para empresas intermediárias fundadas pelos inventores e dessas, em caráter exclusivo ou não, para as demais empresas, com diversas aplicações. Fonte: (Jorge L. Contreras and Jacob S. Sherkow 2017)

A BATALHA LEGAL

Com o pedido de Zhang para a aplicação de CRISPR em células eucarióticas, estabeleceu-se um cenário em que, potencialmente, poderia ocorrer a existência de duas patentes, uma ampla e outra restrita a eucariotos, pode criar uma situação em que um terceiro interessado em explorar a tecnologia comercialmente em organismos eucarióticos tenha que obter licenças de ambos os titulares. Obter, apenas licença do Instituto Broad não seria suficiente pois ainda haveria infração da patente de Doudna e Charpentier que prevê o uso de CRISPR em todas as células (Ver Figura 9 – Cenário A).

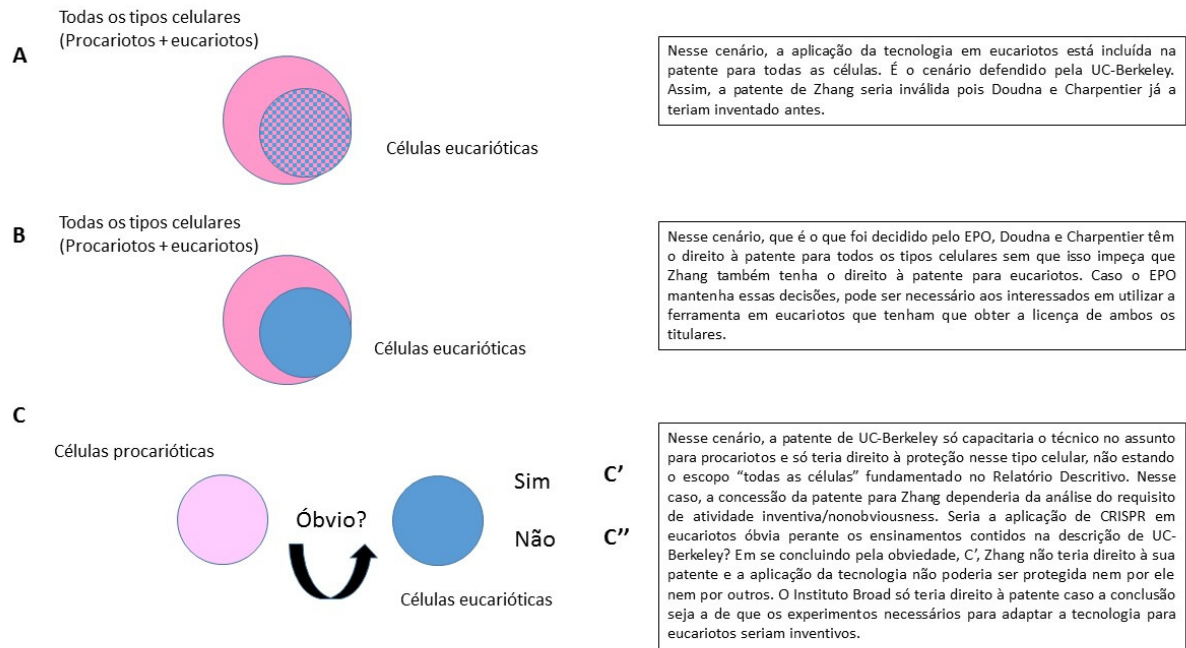


Figura 8 – Diferentes cenários possíveis para as patentes de UC-Berkeley (Rosa) e do Instituto Broad, em azul. No cenário A, a aplicação da tecnologia em eucariotos está incluída na patente para todas as células. É o cenário defendido pela UC-Berkeley. Assim, a patente de Zhang seria inválida pois Doudna e Charpentier já a teriam inventado antes. No cenário B, que é o que foi decidido pelo EPO, Doudna e Charpentier têm o direito à patente para todos os tipos celulares sem que isso impeça que Zhang também tenha o direito à patente para eucariotos. Caso o EPO mantenha essas decisões, pode ser necessário aos interessados em utilizar a ferramenta em eucariotos que tenham que obter a licença de ambos os titulares. No cenário C, a patente de UC-Berkeley só capacitaria o técnico no assunto para procariotos e só teria direito à proteção nesse tipo celular, não estando o escopo “todas as células” fundamentado no Relatório Descritivo. Nesse caso, a concessão da patente para Zhang dependeria da análise do requisito de atividade inventiva/nonobviousness. Seria a aplicação de CRISPR em eucariotos óbvia perante os ensinamentos contidos na descrição de UC-Berkeley? Em se concluindo pela obviedade, C', Zhang não teria direito à sua patente e a aplicação da tecnologia não poderia ser protegida nem por ele nem por outros. O Instituto Broad só teria direito à patente caso a conclusão seja a de que os experimentos necessários para adaptar a tecnologia para eucariotos seriam inventivos, cenário C'.

Com base no paradigma do “*First to invent*”, Doudna, em 13 de abril de 2015, peticionou junto ao Câmera de Apelação e Julgamento de Patentes e (PTAB⁶³)⁶⁴ do Escritório Americano de Patentes (USPTO) um procedimento de interferência nos termos do 35 U.S.C. 135⁶⁵. Trata-se de um procedimento administrativo atípico, exclusivo dos Estados Unidos, para solucionar discordâncias entre inventores quase simultâneos quando ambos solicitam uma patente para uma mesma invenção de modo a decidir quem tem o direito de prioridade em solicitar a patente (Tamayo Del Portillo 2015). É formado por um painel de três juízes administrativos todos com grau em Direito e sólida formação científica (bacharelado ou grau superior em engenharia ou em ciência), muitos são ex-

⁶³ Do inglês Patent Trial and Appeal Board

⁶⁴ < <https://www.uspto.gov/patents-application-process/patent-trial-and-appeal-board-0> > acesso em 18 set 17

⁶⁵ Patent Interference No. 106,048 (DK). DECLARATION – 37 C.F.R. § 41.203(b). Disponível em <https://acts.uspto.gov/ifiling/PublicView.jsp?identifier=106048&identifier2=null&tabSel=4&action=filecontent&replyTo=PublicView.jsp> Acesso em 18 de set 17

examinadores de patentes com experiência não apenas no processamento administrativo, mas também em litígios. E, ainda que não seja um requerimento oficial, preferem-se candidatos com entre 10 e 15 anos de experiência em patentes⁶⁶.

Para o estabelecimento da Interferência, a Universidade da Califórnia - Berkeley alegou que as patentes do Instituto Broad interferiam com o seu direito de obter uma patente para as suas reivindicações que vieram antes. A interferência envolveu o pedido de patente original da Universidade da Califórnia⁶⁷ (Parte sênior) contra doze patentes já concedidas⁶⁸ e um pedido⁶⁹ para o Instituto Broad (Parte júnior).

Em síntese, a pergunta que cabia ao PTAB era decidir se se tratava de uma invenção única de modo que Zhang estava reivindicando um pedaço da patente de Doudna e Charpentier (Ver Figura 9 – Cenário A) ou se não, Zhang tinha uma outra invenção, uma invenção distinta, que não interferia com a patente anterior (Ver Figura 9 – Cenários B e C). Isso envolve o exame do pedido de patente de Doudna e Charpentier de modo a determinar se este capacitou a sociedade para produzir CRISPR-Cas9 em quaisquer organismos, incluindo eucariotos e o exame da patente de Zhang de modo a avaliar se este decorreu ou não de maneira óbvia a partir dos ensinamentos de Doudna e Charpentier.

Em outras palavras, a questão exposta perante o PTAB fora a de quem houvera sido o primeiro a inventar a edição genômica CRISPR-Cas9 em células eucarióticas. Contudo, na prática, a discussão sobre o “primeiro a inventar” se mescla com outras questões acerca da patenteabilidade de modo que se permite que as partes tragam questões afeitas à fundamentação das reivindicações no relatório descritivo com vistas a verificar se há, de fato, interferência de uma patente na outra⁷⁰. Que o conjunto eucariotos está contido no conjunto “todos os organismos” não resta dúvida; a dúvida recai sobre o fato de se (i) CRISPR-Cas9 para eucariotos foi uma nova invenção por requerer novos experimentos científicos – e portanto, faria jus a uma nova patente – ou se (ii) a invenção “CRISPR-Cas9” já incluía “CRISPR-Cas9 para eucariotos”. É nesse sentido que se pode compreender o procedimento de Interferência como abordando muito mais do que apenas o paradigma de quem foi o primeiro a inventar.

⁶⁶ <https://www.uspto.gov/patents-application-process/patent-trial-and-appeal-board/resources/about-ptab> em especial o vídeo disponível em https://youtu.be/uJ_3Gx8hegU Acesso em 11 de outubro de 2017

⁶⁷ U.S. 2014/0068797

⁶⁸ U.S. 8,697,359; 8,771,945; 8,795,965; 8,865,406; 8,871,445; 8,889,356; 8,895,308; 8,906,616; 8,932,814; 8,945,839; 8,993,233; e 8,999,641.

⁶⁹ U.S. No. 2015/0247150

⁷⁰ Ver Rule 41.201 para “(ii) Unpatentability for lack of written description under 35 U.S.C. 112 of an involved application claim” em <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/mpep-9020-appx-r.html#d0e359439> acessado em 04 de outubro de 2017

O ponto crucial de controvérsia entre as partes é conhecido como “The count” e é inicialmente sugerido pelo PTAB, contudo, as partes são autorizadas a desafiá-lo por meio de moções durante os procedimentos (Tamayo Del Portillo 2015). Em outras palavras, o *Count* é a matéria que interfere com a patente anterior. Para essa Interferência, a Corte fixou a seguinte *Count*:

A method, in a eukaryotic cell, of cleaving or editing a target DNA molecule or modulating transcription of at least one gene encoded thereon, the method comprising:

Contacting, in a eukaryotic cell, a target DNA molecule having a target sequence with an engineered and/or non-naturally-occurring Type II Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) system comprising:

a) A DNA-targeting RNA comprising

i) A targeter-RNA or guide sequence that hybridizes with the target sequence, and

ii) an activator-RNA or tracr sequence that hybridizes with the targeter-RNA to form a double-stranded RNA duplex of a protein-binding segment, and,

b) a Cas9 protein,

Wherein the DNA-targeting RNA forms a complex with the Cas9 protein, thereby targeting the Cas9 protein to the target DNA molecule, whereby said target DNA molecule is cleaved or edited or transcription of at least one gene encoded by the target DNA molecule is modulated⁷¹ (Aquino 2016).

Ambas as partes submeteram moções para modificar essa *Count*, entretanto, a UC foi mais veemente opinando que essa limitação em relação a células eucarióticas era injusta porque (i) restringia a parte sênior a apresentar a melhor evidência refletindo a concepção e colocação em

⁷¹ Em tradução livre: Um método, em uma célula eucariótica, de clivagem ou edição de uma molécula de ADN alvo ou de modulação da transcrição de pelo menos um gene codificado nesse local, o método compreendendo:

Colocar em contato a célula eucariótica, a molécula de ADN alvo possuindo a sequência alvo com um sistema de Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Espaçadas e Agrupadas tipo II engenheirada e/ou de ocorrência não natural (CRISPR) – proteína associada a CRISPR (Cas) compreendendo:

a) um ARN direcionado a um ADN compreendendo

i) Um ARN direcionador ou uma sequência guia que hibridiza com a sequência alvo, e

ii) um ARN ativador ou sequência tracr que hibridiza com o ARN direcionador de modo a formar um duples de ARN de fita dupla com um segmento de ligação a proteína, e

b) uma proteína Cas9,

Em que o ARN direcionado ao ADN forma um complexo com a proteína Cas9 assim direcionando a proteína Cas9 para a molécula de ADN alvo, em que a dita molécula de ADN alvo é clivada ou editada ou a transcrição de pelo menos um gene codificado pela molécula de ADN alvo é modulada.

prática e também porque nenhuma das reivindicações do pedido de Doudna especificavam o uso de CRISPR-Cas9 em eucariotos (Tamayo Del Portillo 2015).

Para responder a essa dúvida, o painel se apoiou no que é conhecido na doutrina como “*Obvious to Try*”. Se seria possível chegar à invenção de Zhang tomando por base a descrição de Doudna e Charpentier com razoável expectativa de sucesso. A decisão do PTAB focou se o pedido de patente de Doudna e Charpentier para CRISPR-Cas9 *in vitro* e em sistemas bacterianos teria uma razoável expectativa de sucesso em células eucarióticas (Sherkow 2017).

Em 2007, a Suprema Corte dos EUA, no caso KSR International Co. vs. Teleflex Inc havia rejeitado o antigo axioma de que o conceito de *Obviousness* não poderia se transformar em uma discussão sobre se uma invenção era simplesmente "óbvia de tentar". Nessa decisão, a corte entendeu que o Circuito Federal estava aplicando um padrão muito rígido para determinar se uma invenção seria óbvia para um técnico no assunto, que requeria que o estado da técnica ensinasse, sugerisse ou motivasse um técnico no assunto na direção da invenção, determinando um padrão mais flexível baseado nos princípios do “*obvious to try*” em que se deveria averiguar fatores como o senso comum, as pressões do mercado e o número de permutações possíveis dos elementos individuais de uma dada invenção (Pereira and Kunin 2015; Sherkow 2017), algo extremamente complicado quando se trata de invenções farmacêuticas e biológicas que, dado o emprego de seres vivos - sistemas biológicos altamente complexos - gera muitos resultados imprevisíveis (Sherkow 2017; Trask 2008; Pereira and Kunin 2015). Um exemplo é a talidomida que causou má-formações em mais de 12.000 bebês antes de ser retirada do mercado, algo que ninguém que foi capaz de prever (Trask 2008).

A posição do Instituto Broad é a de que quando a UC descreveu a possibilidade de utilizar o método em qualquer meio ambiente celular ou não, falhou no seu dever de fornecer provas relevantes de possuir toda essa invenção na data do depósito, ilustrando que o requerimento de “*enablement*” só foi possível após os experimentos de Zhang. É por essa razão que a UC objetiva alterar o “Count” (Tamayo Del Portillo 2015).

Durante a oitiva junto ao PTAB, Steven R. Trybes, do escritório Jenner & Block, Chicago, EUA, argumentou em nome do Instituto Broad, que não havia interferência de fato, ou seja, não havia disputa em torno das prioridades devido às diferenças nas reivindicações, ressaltando que as patentes de Zhang possuíam um escopo mais restrito (Aquino 2016) (Figura 9). O advogado do lado de Doudna, Todd Walters, da Buchanan Ingersoll & Rooney, Alexandria, EUA, contra-argumentou que se não houvesse interferência de fato, as reivindicações do Instituto Broad não seriam

patenteáveis por serem óbvias (Aquino 2017) (Figura 9 – Cenário C’) E continuou: “*You shouldn’t allow obvious claims to go forward in this interference when there are proofs that render them obvious*”⁷². A alegação principal de Berkeley é a de que uma vez que ficou demonstrado que CRISPR–Cas9 pode ser utilizada para editar ADN de bactérias, qualquer técnico no assunto poderia adaptar a tecnologia para uso em células mais complexas (Reardon 2016). Contudo, a própria Doudna havia dito em entrevistas que o seu laboratório estava lutando para a adaptar CRISPR–Cas9 a células eucarióticas, o que foi devidamente citado por Trybus em nome do Instituto Broad durante a oitiva. Em suas palavras, “*This is the antithesis of something that would have been obvious,*”⁷³ (Reardon 2016). Por outro lado, foi apontado durante a oitiva que vários grupos de pesquisa chegaram ao emprego de CRISPR-Cas9 em eucariotos ao mesmo tempo que Zhang, logo nos meses seguintes à publicação de Doudna. Isso significa que havia uma razoável expectativa de sucesso, um indicativo de obviedade.

Em fevereiro de 2017, em uma decisão histórica, o PTAB chegou à conclusão de que a patente de Doudna e Charpentier não se sobrepunha às patentes do Instituto Broad de modo que não havia razão para decidir quem havia inventado a tecnologia primeiro (Broad Inst. Inc. v. Regents of the Bd. of the Univ. of Cal. , P.T.A.B., No. 106,048, judgment 2/15/17). Essa decisão do PTAB permitiu a ambas instituições obterem patentes para a tecnologia CRISPR. Nas palavras dos juízes administrativos de Patentes: Richard Schafer, Sally Gardner Lane e Deborah Katz:

“Broad has persuaded us that the parties claim patentably distinct subject matter, rebutting the presumption created by declaration of this interference. Broad provided sufficient evidence to show that its claims, which are all limited to CRISPR-Cas9 systems in a eukaryotic environment, are not drawn to the same invention as UC’s claims, which are all directed to CRISPR-Cas9 systems not restricted to any environment.”⁷⁴

O PTAB concluiu que, como o escopo da patente de Zhang especifica o uso em células eucarióticas, ela se trata de uma invenção distinta; que a equipe de Doudna e Charpentier foram capazes de demonstrar experimentalmente os componentes de CRISPR-Cas9 na edição de DNA, mas que essas reivindicações não impedem que a equipe do Instituto Broad obtenha patentes para o uso do Sistema CRISPR-Cas9 no ambiente celular específico dos eucariotos. Na decisão, foi apontado, ainda, outros sistemas procarióticos que não funcionaram em eucariotos e os comentários

⁷² Em tradução livre: “Não se deveria permitir que reivindicações óbvias prossigam nesta interferência quando se tem provas que as tornam óbvias”

⁷³ Em tradução livre: “Isso é a antítese de algo que seria óbvio”.

⁷⁴ Em tradução livre: “Broad nos persuadiu que as partes reivindicam matérias de patenteabilidade distintas, refutando a presunção criada pela declaração desta interferência. Broad forneceu evidência suficiente para mostrar que as suas reivindicações, que estão todas limitadas a CRISPR-Cas9 em sistemas eucarióticos, não estão direcionadas à mesma invenção que as reivindicações da UC, que estão todas direcionadas à CRISPR-Cas9 não restritos a quaisquer sistemas.”

de Doudna na mídia acerca do desafio de fazer CRISPR funcionar em células humanas (Cohen 2017a). O PTAB também concluiu que os vários grupos de pesquisa que publicaram o uso do sistema CRISPR-Cas9 em células eucarióticas pode ser evidência de motivação, mas não evidência de uma expectativa razoável de sucesso (Park and Babcock 2017)

A decisão do PTAB não significa que a patente de Doudna e Charpentier será aprovada nos Estados Unidos, nem como, isso ainda resta em aberto. Com a conclusão da interferência, ela retorna ao Exame técnico que estava sobrestado podendo vir a ser concedida de maneira ampla (Figura 9 – Cenário B) ou, levando-se em consideração o posicionamento do PTAB, ser concedida restrita a procariotos, um cenário longe de ser improvável (Figura 9 – Cenário C).

Logo em seguida, em 13 de abril de 2017, o Instituto Europeu de Patentes decide conceder o pedido de patente de Doudna e Charpentier, cobrindo o emprego amplo de CRISPR-Cas9 em essencialmente quaisquer tipos celulares, criando na Europa, o cenário real de existência de duas patentes, uma ampla e outra específica, pois a patente para Zhang já havia sido concedida dois anos antes, pela via rápida (Jinek et al. 2017; Zhang 2015) (Tabela 2, ao final). Isso, a despeito do pedido ter contado com oito oposições pré-concessão por terceiros interessados, contendo subsídios técnicos e legais ao exame, chamados de “*Pre-grant Observations by Third Parties*”⁷⁵, um procedimento administrativo inexistente nos Estados Unidos, um dos quais emitido pelo Instituto Broad (Sherkow 2017).

A concessão da patente de Doudna e Charpentier com um conteúdo amplo pelo Instituto Europeu de Patentes não é um indicativo que a patente será também assim concedida pelo Escritório de Patente do Estados Unidos. Isso porque os conceitos de “atividade inventiva” da EPC e “*nonobviousness*” do US Patent Code, ainda que equivalentes, são, em sua essência interpretativa, distintos. Na Europa, é possível obter uma patente ampla para uma nova técnica se houver um “passo inventivo” sobre os métodos anteriores – ainda que não haja garantias de que a metodologia funcionará para todas as aplicações reivindicadas (Sherkow 2017).

Não obstante, a concessão de uma patente EP não significa que esse cenário de duas patentes vai permanecer na Europa. Em primeiro lugar a Convenção de Patentes Europeia (EPC), em seu artigo 99⁷⁶, prevê um período para que terceiros se oponham às patentes concedidas o que, em

⁷⁵ Em tradução livre: “Observações de terceiros pré-concessão”

⁷⁶ European Patent Convention. Article 99 Opposition

(1) Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid.
[...]

última análise pode ocasionar a sua revogação parcial ou até mesmo integral. Em segundo lugar, a patente europeia concedida atualmente, de acordo com a EPC não é uma patente singular.

A Convenção para a Concessão de Patentes Europeias, é um acordo internacional, de 1973, independente da União Europeia, que conta hoje com 38 Estados-membros, criado para a concessão de patentes de invenção⁷⁷. Apesar dos Estados contratantes terem transferido sua soberania para o Instituto Europeu de Patentes (EPO) no que tange os procedimentos administrativos de busca, exame, concessão e oposição para as patentes que têm efeito em seu território – atividade que o EPO faz de acordo com os requerimentos da EPC - o efeito permanece territorial e ainda cabe aos Estados-membros o papel de garantir o cumprimento da patente de acordo com o artigo 2 da EPC⁷⁸ que dispõe que a patente europeia deve, em cada um dos Estados Contratantes, ter o efeito e ser sujeito às mesmas condições que as patentes nacionais concedidas pelos Estados. É em consequência disso que alguns autores dizem que a patente EP é uma patente em feixe (“*bundle patent*”) (Tamayo Del Portillo 2015) (Fraser and Stones 2017).

Isso significa dizer que uma vez concedida, a patente europeia deve ser validada nos países de interesse do requerente – dentre aqueles que são membros do Tratado. Ou seja, a matéria contida em uma patente EP está sujeita ao escrutínio não apenas dos examinadores do EPO – Divisões de Exame, Divisões de Oposição, a Corte de Recursos e a Corte ampliada de Recursos - e que o fazem de acordo com as regras estabelecidas pelo EPC, mas também de vários juízes nacionais e membros do sistema judicial nacional que o fazem de acordo com suas leis nacionais (Luginbuehl 2011). Assim, os competidores que queiram revogar uma patente EP concedida devem solicitar oposição junto ao EPO em até 9 meses ou, após esse prazo, no caso da oposição junto ao EPO ser rejeitada e a patente for mantida, devem entrar com ação perante as cortes nacionais de todos os Estados membros nos quais a patente EP foi validada (Luginbuehl 2011).

No caso das patentes CRISPR-Cas9 objeto deste trabalho, isso significa dizer que, mesmo após a decisão das oposições atualmente em andamento no EPO, a controvérsia poderá ainda não estar de todo resolvida, podendo ser levada às cortes nacionais estendendo o período de incerteza acerca de quem detém a propriedade sobre a tecnologia.

⁷⁷ < <http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/epc.html> > Acessado em 05 de outubro de 2017

⁷⁸ European Patent Convention. Article 2 European patent

(1) Patents granted under this Convention shall be called European patents.

(2) The European patent shall, in each of the Contracting States for which it is granted, have the effect of and be subject to the same conditions as a national patent granted by that State, unless this Convention provides otherwise.

Com vistas a diminuir custos e a minimizar a insegurança jurídica, a União Européia elaborou os regulamentos (EU) (No 1257/2012 e No 1260/2012)⁷⁹ para a concessão de uma patente europeia com efeito unitário, ou seja, calcada na lógica de conceder proteção simultânea em todos os países da União Europeia, deixando de ser necessária a validação nos países aderentes e, com isso, evitando-se a existência de litígios em vários países⁸⁰. De modo a dar conta dessa legislação única, a solução prevê, ainda, a criação de um Tribunal de Patentes unificado supranacional. Esses regulamentos entraram em vigor em 20 de janeiro de 2013, mas só se aplicarão a partir da entrada em vigor do Acordo, isto é, no primeiro dia do quarto mês que se seguir ao depósito do 13º instrumento de ratificação ou acesso, desde que inclua os três Estados Membros que tiveram o maior número de patentes europeias efetivadas no ano precedente à assinatura do Acordo, isto é, França, Alemanha e Reino Unido. Esse novo sistema ainda não entrou em vigor e o seu início está, atualmente, na dependência das negociações para a saída do Reino Unido da União Europeia, haja vista que, em novembro de 2016, após a votação do *Brexit*, o Reino Unido anunciou a sua intenção de ratificar o acordo (Fraser and Stones 2017). O EPO tem trabalhado com a estimativa desse sistema entrar em vigor na primavera de 2018, mas não se pode descartar a possibilidade do acordo ser integralmente descartado, ainda que o mais provável de ocorrer seja algum tipo de ajuste entre os dois extremos (Fraser and Stones 2017)

No mesmo dia em que a patente europeia fora concedida para Doudna e Charpentier, em 13 de abril de 2017, em vez de optar por dar continuidade ao exame do seu pedido de patente junto ao USPTO, a Universidade da Califórnia, Berkeley, peticionou ao Circuito Federal dos Estados Unidos uma apelação contra a decisão administrativa do PTAB sobre não decidir quem inventou primeiro baseado no fato de não haver uma única invenção, mas duas invenções distintas (The Broad Institute, Inc. v. The Regents of the University of California, Fed. Cir., Interference No. 106-048, notice of appeal 4/13/17). A UC Berkeley argumenta que não se tratam de invenções distintas, mas que as “invenções” do Instituto Broad estão compreendidas dentro do escopo anteriormente inventado pela UC (Wojtala and Briggs 2017). Na apelação, a UC alega que o PTAB utilizou um padrão incorreto para avaliar o requisito de *Obviousness* argumentando que o padrão correto seria se, dados os ensinamentos da patente e do artigo na Science de junho de 2012 de Doudna e Charpentier e das técnicas de laboratório padrão que já eram conhecidas e estavam disponíveis para os técnicos no assunto, os pesquisadores teriam tido uma “razoável expectativa de sucesso” em alcançarem a edição genômica em eucariotos (Berkeley 2017). Eles acreditam que o PTAB ignorou a evidência de que

⁷⁹ Disponível em < <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:351:0001:0032:en:PDF>> Acessado em 9 de outubro de 2017

⁸⁰ Disponível em < <https://www.epo.org/law-practice/unitary.html>> Acessado em 09 de outubro de 2017

seis laboratórios diferentes chegaram rapidamente à edição em eucariotos utilizando a informação fornecida no artigo de 2012, incluindo a equipe de Doudna e Charpentier, em experimentos conduzidos antes do depósito da prioridade do Instituto Broad (Berkeley 2017). Resta em aberto se após tudo isso a patente da UC será concedida nos Estados Unidos tal como foi na Europa, para um conjunto de reivindicações amplas que incluem todos os organismos e se sobrepõem, em parte, às patentes de Zhang (Wojtala and Briggs 2017). Nesse cenário, pode ser necessário a obtenção de licenças de múltiplas partes de modo a evitar ações de infração, principalmente se levarmos em consideração as várias outras patentes para tecnologias baseadas em CRISPR-Cas9 (Wojtala and Briggs 2017).

No fim de abril de 2017, o Escritório de Patentes dos Estados Unidos anunciou que concederia em 02 de maio de 2017 uma patente para a Universidade de Vilnius, na Lituânia, sobre a tecnologia CRISPR-Cas9 (Sikdnys, Gasiunas, and Karvelis 2017), a correspondente europeia, EP2828386, ainda está em exame⁸¹. As empresas de Doudna e de Charpentier, Intellia e CRISPR Therapeutics, respectivamente, possuem licenças com a Universidade de Vilnius que lhes dão direito de exclusividade também sobre essa patente (Therapeutics and Intellia 2017).

As tabelas ao final deste trabalho resumem os atos referentes às patentes aqui discutidas. Contudo, terceiros interessados em explorar a tecnologia CRISPR-Cas9 devem ter consciência de que desde as patentes iniciais de Doudna/Charpentier e de Zhang, várias outras já foram solicitadas, pelos mesmos inventores e por outros.

CONCLUSÃO

*“Innovation is the multi-stage process whereby organizations transform ideas into new/improved products, service or processes, in order to advance, compete and differentiate themselves successfully in their marketplace.”*⁸² (Baregheh, Rowley, and Sambrook 2009)

As patentes foram estabelecidas como um incentivo de modo que os inventores investissem tempo e dinheiro desenvolvendo novas invenções (Sherkow 2017). Sem algum direito de impedir que outros copiassem suas invenções uma vez que fossem colocadas no mercado - assim diz a teoria econômica - os desenvolvedores não se comprometeriam com a dureza da pesquisa (Sherkow 2017). Mas este direito de excluir os outros de utilizarem tecnologias novas e úteis foi considerado muito poderoso, e determinar quais invenções merecia a segurança da lei se constituiu em não poucos problemas de cunho administrativo, jurídico e filosófico (Sherkow 2017).

⁸¹ EP Register < <https://register.epo.org/application?number=EP13715080&lng=en&tab=doclist> > Acessado em 09 de outubro de 2017

⁸² Em tradução livre, “A inovação é o processo em múltiplos estágios em que organizações transformam ideias em produtos novos/aprimorados de modo a avançar, competir ou se diferenciarem com sucesso no seu nicho de mercado”.

No contexto da biotecnologia, há um questionamento de longa data sobre se algumas aplicações tecnológicas seriam óbvias uma vez que os fundamentos de uma tecnologia (como a PCR⁸³) já sejam conhecidas (Sherkow 2015). Agora que já se conhece a mecânica por trás da tecnologia CRISPR-Cas9, serão as aplicações da edição genômica óbvias? Como nos ensina o Professor Jacob S. Sherkow, da Faculdade de Direito de Nova York, “*Answering that question in legal terms is immensely difficult, but the answer is likely to control the future of all CRISPR-Cas9 patent disputes*⁸⁴” (Sherkow 2015)

Em um período de tempo muito curto, CRISPR-Cas9 deixou de ser tão somente um sistema de defesa de bactérias e arqueas para se tornar uma ferramenta para a edição genômica. É tão versátil que pode ser utilizada em todos os ramos da biotecnologia, desde a indústria agropecuária para produção de plantas e animais até em aplicações terapêuticas.

Por outro lado, a versatilidade de CRISPR-Cas9 permite, ainda, que ela seja empregada em campos que tangenciam aspectos éticos como a correção de genes defeituosos em embriões fertilizados *in vitro* antes da implantação ou a produção de bebês e animais de estimação “sob medida” (Kupecz 2014). Em agosto de 2017, um grupo chinês publicou um artigo em que reportou terem corrigido uma mutação patogênica em embriões humanos (Ma et al. 2017). Isso significa que a patenteabilidade de CRISPR-Cas9 pode ser afetada por questões afeitas à moralidade de algumas de suas aplicações. Muitos países, dentre os quais alguns Estados contratantes da Convenção sobre a Patente Europeia possuem regras contra o patenteamento de invenções consideradas imorais; não é o caso dos Estados Unidos (Webber 2014). Ainda que essa regra não faça muito sentido diante do fato de que uma patente não dá ao seu proprietário quaisquer direitos de exploração de sua invenção, apenas o direito de impedir que outros a explorem.

O que esperar do futuro

Se o futuro já é normalmente incerto, ele o é ainda mais para as patentes CRISPR-Cas9, pois a disputa em torno de sua propriedade ainda deve demorar mais alguns anos. “*It reminds me of reading about really unhappy rich people,*” disse Church sobre a disputa épica de patentes “*They have such a big blank check that they just make each other miserable.*⁸⁵” (Cohen 2017b). Aqueles que consideram o uso dessa ferramenta de edição genômica devem levar em consideração a

⁸³ Polimerase chain reaction, em inglês. Em português, Reação em cadeia da polimerase. É uma técnica para fazer múltiplas cópias de uma região específica do DNA, *in vitro*.

⁸⁴ Em tradução livre, “Responder a essa questão em termos jurídicos é imensamente difícil, mas a resposta provavelmente controlará o futuro de todas as disputas de patente CRISPR-Cas9”

⁸⁵ Em tradução livre, “Me lembra de quando eu lia sobre aquelas pessoas ricas muito infelizes (...) Eles possuem esse grande cheque em branco que eles simplesmente deixam uns aos outros infelizes”

necessidade de uma eventual licença de modo a evitar responsabilização civil, sobretudo diante do fato de que, a despeito do Acordo TRIPS ter harmonizado muitos conceitos gerais, os diferentes Estados ainda retêm uma discricionariedade substancial na concessão das patentes válidas em seus territórios. Além disso, a interpretação de cada jurisdição sobre os requerimentos de patenteabilidade básicos, ainda que sejam os mesmos, leva à possibilidade de que se chegue a conclusões divergentes para uma mesma matéria (Tamayo Del Portillo 2015).

Nos Estados Unidos, a disputa entre a Universidade da Califórnia-Berkeley e o Instituto Broad está, neste momento, no Circuito Federal, que deverá decidir se há ou não interferência de uma patente na outra (Ver tabela 3).

Na Europa, ambas as patentes foram concedidas, mas sofreram Oposições Administrativas. São três os possíveis cenários ao final: (i) o EPO rejeita as oposições e a patente é mantida tal como concedida; (ii) a patente é mantida em uma forma modificada, caso em que se publica uma nova Carta-Patente ou (iii) a patente é integralmente revogada⁸⁶. Em caso de manutenção, as patentes ainda podem ser desafiadas nas Cortes nacionais dos Estados membros, o que dado o caráter em feixe, e não unitário, da patente EP pode gerar resultados diferentes.

Independente do território, os inventores de utilizações subsequentes que façam uso da tecnologia CRISPR-Cas9 terão que negociar acordos de licença com as diferentes empresas, Editas, Caribou, Intellia, CRISPR Therapeutics ou ERS Genomics, em vez de diretamente com as Universidades originais, dado a existência de licenças comerciais exclusivas para o controle da tecnologia. Sem embargo, essas mesmas companhias estão cada uma agressivamente procurando, sob pressão de seus acionistas, desenvolver produtos próprios (Egelie et al. 2016). Trata-se de um arranjo diferente do que o que foi pioneiramente realizado para o que ficou conhecido como “patentes Cohen/Boyer” e que gerou cerca de 200 milhões em royalties para as Universidades da Califórnia em San Francisco e para a Universidade de Stanford, ambas nos Estados Unidos⁸⁷. Nos cerca de 17 anos desse programa de licenciamento, foram concedidas licenças não exclusivas para 468 companhias para o desenvolvimento de uma estimativa de 2.442 novos produtos estimados em cerca de US\$ 35 bilhões (Egelie et al. 2016). Dentre as empresas licenciadas estava a Genentech, fundada pelo próprio inventor, Herbert Boyer, entretanto, os contratos foram negociados e assinados entre as demais companhias e as Universidades e não diretamente com a Genentech como está se desenhando o cenário para a tecnologia CRISPR-Cas9.

⁸⁶ < <https://www.epo.org/applying/european/oppositions.html> > Acessado em 10 de outubro de 2017

⁸⁷ < <https://www.bizjournals.com/sanfrancisco/stories/1997/11/24/story2.html?page=all> > Acessado em 10 de outubro de 2017

Lucia Tamayo Del Portillo, em sua Tese de Mestrado para o Munich Intellectual Property Law Center (MIPLC) levantou um outro ponto importante: a necessidade de aproximação entre a comunidade científica e os advogados e demais profissionais de patentes. Em suas palavras:

“Another practical conclusion will be the extreme need for the scientific community to come closer with patent practitioners and attorneys. For over a decade, law and science have been kept in different spheres while they shouldn't. The motivation driving a publication of a valuable technology without considering its potential implication from a patent law perspective, perfectly exemplify, the strong need from scientist to interact with patent lawyers. Evolving technologies require fast adaptation that is why it is imperative for scientific centers to incorporate intellectual property into their agendas as a priority.”⁸⁸ (Tamayo Del Portillo 2015)

Enquanto o cenário para o licenciamento entre os diferentes titulares de patentes sobre a tecnologia CRISPR-Cas9 resta complexo e incerto, a indústria é levada a procurar ferramentas alternativas de edição genômica, em especial, buscando enzimas alternativas à Cas9, que é derivada de *Streptococcus pyogenes* em outros microorganismos não incluídas no escopo de proteção das patentes iniciais. Desde então, já se descobriu Cpf1, encontrada em bactérias dos gêneros *Prevotella* e *Francisella*; C2c2, derivada da bactéria *Leptotrichia shahii*; CasX e CasY, derivadas de bactérias não cultivadas obtidas a partir de uma mina abandonada e CjCas9 a partir da bactéria *Campylobacter jejuni*⁸⁹ (Sherkow 2017).

Trata-se de uma demonstração contemporânea do progresso tecnológico e que trazem consigo o questionamento, por si só, acerca de sua eventual obsolescência diante do estado da técnica composto pelo emprego anterior da enzima Cas9 no sistema CRISPR.

A história de CRISPR tem muito a nos ensinar. Desde a importância da Ciência, em sua essência mais pura, de pesquisa básica, descompromissada com fins outros que não o de gerar conhecimento, como nos ensina o trabalho de Francisco Mojica com as arqueas nos pântanos de Alicante, trabalhando em conjunto com vários outros por décadas, até o papel exercido pelas patentes no binômio divulgação/exclusividade, incongruente somente na aparência, pois profundo no sentido de que os direitos de exclusivo sobre as invenções são temporários, mas os benefícios para a sociedade da divulgação de seus detalhes são perenes. Passando pelo papel do inventor, um misto de cientista e empresário; uma espécie de pesquisador com visão estratégica, que faz a ponte entre a

⁸⁸ Em tradução livre: “Outra conclusão prática será a extrema necessidade da comunidade científica de se aproximar dos agentes e advogados de patentes. Por mais de uma década, o Direito e a Ciência foram colocados em diferentes esferas enquanto não deveriam. A motivação durante a publicação de uma tecnologia valiosa sem considerar as implicações potenciais a partir de uma perspectiva da lei de patentes, exemplifica perfeitamente a forte necessidade do cientista de interagir com os advogados de patente. Tecnologias em evolução requerem uma adaptação rápida que é o porquê de ser imperativo que os centros científicos incorporem a propriedade intelectual em suas agendas como uma prioridade”

⁸⁹ Para tabela contendo as diferentes enzimas para CRISPR alternativas à Cas9 de *S. pyogenes*, acesse < <http://blog.addgene.org/crispr-101-targeting-rna-with-cas13a-c2c2>> Acessado em 09 de outubro de 2017

Universidade e a Indústria, ponte essa especialmente importante na indústria biotecnológica. Mas, sobretudo, CRISPR nos ensina a importância de um maior estreitamento das relações entre a Ciência e o Direito de maneira que todos os envolvidos, incluindo a sociedade, recebam o que lhes é justamente devido.

BIBLIOGRAFIA

- Aquino, John T. 2016. “Expected U . Cal . Victory in Gene Editing Dispute in Question.” *Bloomberg Law*.
- . 2017. “Gene Editing Patent Decision Favors MIT , Harvard , for Now.” *Bloomberg Law*.
- Barbosa, Denis Borges. 2010. *Uma Introdução Propriedade Intelectual*. Segunda Ed. Editora Lumen Juris.
- Baregheh, Anahita, Jennifer Rowley, and Sally Sambrook. 2009. “Towards a Multidisciplinary Definition of Innovation.” *Management Decision* 47 (8): 1323–39. doi:10.1108/00251740910984578.
- Barrangou, Rodolphe. 2012. “RNA-Mediated Programmable DNA Cleavage.” *Nature Biotechnology* 30 (9). Nature Publishing Group: 836–38. doi:10.1038/nbt.2357.
- Barrangou, Rodolphe, Christophe Fremaux, Hélène Deveau, Melissa Richards, Patrick Boyaval, Sylvain Moineau, Dennis A Romero, and Philippe Horvath. 2007. “CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes.” *Science* 315 (March): 1709–13.
- Berkeley. 2017. “UC Files Appeal to Revive CRISPR Patent Interference.” <http://news.berkeley.edu/2017/07/26/uc-files-appeal-to-revive-crispr-patent-interference/>.
- Bolotin, Alexander, Benoit Quinquis, Alexei Sorokin, and S Dusko Ehrlich. 2005. “Clustered Regularly Interspaced Short Palindrome Repeats (CRISPRs) Have Spacers of Extrachromosomal Origin.” *Microbiology* 151: 2551–61. doi:10.1099/mic.0.28048-0.
- Carroll, Dana. 2012. “A CRISPR Approach to Gene Targeting.” *Molecular Therapy* 20 (9): 1658–60. doi:10.1038/mt.2012.171.
- Cermak, Tomas, Erin L Doyle, Michelle Christian, Li Wang, Yong Zhang, Clarice Schmidt, Joshua A Baller, Nikunj V Somia, Adam J Bogdanove, and Daniel F Voytas. 2011. “Efficient Design and Assembly of Custom TALEN and Other TAL Effector-Based Constructs for DNA Targeting.” *Nucleic Acids Research* 39 (12): 1–11. doi:10.1093/nar/gkr218.

- Charpentier, Emmanuelle, and Jennifer A Doudna. 2013. "Rewriting a Genome An Accurate Distance to the Nearest Galaxy." *Nature* 495: 50–51.
- Cho, Seung Woo, Sojung Kim, Jong Min Kim, and Jin-soo Kim. 2013. "Targeted Genome Engineering in Human Cells with the Cas9 RNA- Guided Endonuclease." *Nature Biotechnology* 338 (2012): 2011–13. doi:10.1038/nbt.2507.
- Cohen, Jon. 2017a. "CRISPR Patent Ruling Leaves License Holders Scrambling." *Science* 355 (6327): 786–786. doi:10.1126/science.355.6327.786.
- . 2017b. "How the Battle Lines over CRISPR Were Drawn." *Science*. doi:10.1126/science.aal0763.
- Cong, L, F. Ann Ran, David Cox, Shuailiang Lin, Robert Barretto, Naomi Habib, Patrick D Hsu, et al. 2013. "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems." *Science*, no. February: 819–24.
- "CRISPR Gene Editing Studies May Not Need In-Depth Review." 2016. *Bloomberg Law*.
- Deltcheva, Elitza, Krzysztof Chylinski, Cynthia M Sharma, Karine Gonzales, Yanjie Chao, Zaid A Pirzada, Maria R Eckert, Jörg Vogel, and Emmanuelle Charpentier. 2011. "CRISPR RNA Maturation by Trans -Encoded Small RNA and Host Factor RNase III." *Nature* 471: 602–7. doi:10.1038/nature09886.
- Egelie, Knut J, Gregory D Graff, Sabina P Strand, and Berit Johansen. 2016. "The Emerging Patent Landscape of CRISPR – Cas Gene Editing Technology." *Nature Biotechnology* 34 (10). Nature Publishing Group: 1025–31. doi:10.1038/nbt.3692.
- Finnie, Isobel, and Catherine Williamson. 2017. "CRISPR Patent Wars - When Priority Is a Priority." *GEN Exclusives*. <http://www.genengnews.com/gen-exclusives/crispr-patent-wars/77900842>.
- Fischer, MM. 2016. "The Problem and Solution Approach – Basic Case Law and Recent Development (I)" 42 (I). <http://information.patentepi.com/3-16/the-problem-and-solution-approach/>.
- Fraser, Jamie, and James Stones. 2017. "Brexit -What Are the Potential Consequences for Pharma Patents and SPCs?" *British Journal of Pharmacy*, 1–5.
- Frost, George E. 1967. "The 1967 Patent Law Debate: First-to-Invent vs. First-to-File." *Duke Law*

Journal 1967 (5): 923–42. doi:10.2307/1371351.

- Gasiunas, G., R. Barrangou, P. Horvath, and V. Siksnys. 2012. “Cas9-crRNA Ribonucleoprotein Complex Mediates Specific DNA Cleavage for Adaptive Immunity in Bacteria.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (39): E2579–86. doi:10.1073/pnas.1208507109.
- Haurwitz, Rachel E, Martin Jinek, B Wiedenheft, Kaihong Zhou, and Jennifer A Doudna. 2010. “Sequence and Structure-Specific RNA Processing by a CRISPR Endonuclease.” *Science* 329 (September): 1355–58.
- Hwang, WY, FY Reyon, ML Maeder, SQ Tsai, JD Sander, RT Peterson, JR Yeh, and JK Joung. 2013. “Efficient Genome Editing in Zebrafish Using a CRISPR-Cas System .” *Nature Biotechnology* 31 (3): 227–29. doi:10.1038/nbt.2501.
- Insights, Global Market. 2016. “Gene Editing Market Size Worth over \$7,5bn by 2024.”
- Ishino, Yoshizumi, Hideo Shinagawa, Kozo Makino, Mitsuko Amemura, and Atsuo Nakata. 1987. “Nucleotide Sequence of the *Iap* Gene , Responsible for Alkaline Phosphatase Isozyme Conversion in *Escherichia Coli* , and Identification of the Gene Product.” *Journal of Bacteriology* 169 (12): 5429–33.
- Jansen, Ruud, Jan D A Van Embden, Wim Gaastra, and Leo M Schouls. 2002. “Identification of Genes That Are Associated with DNA Repeats in Prokaryotes.” *Molecular Biology* 43 (6): 1565–75.
- Jinek, Martin, Emmanuelle Charpentier, Krzysztof Chylinski, James Harrison Doudna Cate, Wendell Lim, Lei Qi, and Jennifer Doudna. 2013. WO 2013176772, issued 2013.
- Jinek, Martin, Krzysztof Chylinski, Ines Fonfara, Michael Hauer, Jennifer A Doudna, and Emmanuelle Charpentier. 2012. “A Programmable Dual-RNA – Guided.” *Science* 337 (August): 816–22.
- Jinek, Martin, James Harrison Doudna Cate, Wendell Lim, Lei Qi, Emmanuelle Charpentier, Krzysztof Chylinski, and Jennifer A Doudna. 2017. EP 2800811 B1, issued 2017.
- Jinek, Martin, Alexandra East, Aaron Cheng, Steven Lin, Enbo Ma, and Jennifer Doudna. 2013. “RNA-Programmed Genome Editing in Human Cells.” *eLIFE*, 1–9. doi:10.7554/eLife.00471.
- Jore, Matthijs M, Magnus Lundgren, Esther Van Duijn, Jelle B Bultema, Edze R Westra, Sakharam P Waghmare, Ümit Pul, et al. 2011. “Structural Basis for CRISPR RNA-Guided DNA

Recognition by Cascade.” *Nature Structural & Molecular Biology* 18: 529–36.
doi:10.1038/nsmb.2019.

Jorge L. Contreras, and Jacob S. Sherkow. 2017. “CRISPR, Surrogate Licensing, and Scientific Discovery.” *Science* 355 (6326): 698–700. doi:10.1126/science.aal4222.

Karginov, Fedor V, and Gregory J Hannon. 2010. “The CRISPR System : Small RNA-Guided Defense in Bacteria and Archaea.” *Molecular Cell* 37 (1). Elsevier Ltd: 7–19.
doi:10.1016/j.molcel.2009.12.033.

Kupecz, András. 2014. “Who Owns CRISPR-Cas9 in Europe ?” *Nature Biotechnology* 32 (12). Nature Publishing Group: 1194–96. doi:10.1038/nbt.3086.

Lander, Eric S. 2016. “The Heroes of CRISPR.” *Cell* 164: 18–28.

Luginbuehl, Stefan. 2011. *European Patent Law: Towards a Uniform Interpretation*. Cheltenham, UK: Edward Elgar Publishing Limited.

Ma, Hong, Nuria Marti-Gutierrez, Sang-Wook Park, Jun Wu, Yeonmi Lee, Keiichiro Suzuki, Amy Koski, et al. 2017. “Correction of a Pathogenic Gene Mutation in Human Embryos.” *Nature* 548 (7668). Nature Publishing Group: 413–19. doi:10.1038/nature23305.

Makarova, Kira S, L Aravind, Nick V Grishin, Igor B Rogozin, and Eugene V Koonin. 2002. “A DNA Repair System Specific for Thermophilic Archaea and Bacteria Predicted by Genomic Context Analysis.” *Nucleic Acids Research* 30 (2): 482–96.

Makarova, Kira S, Nick V Grishin, Svetlana A Shabalina, Yuri I Wolf, and Eugene V Koonin. 2006. “A Putative RNA-Interference-Based Immune System in Prokaryotes : Computational Analysis of the Predicted Enzymatic Machinery , Functional Analogies with Eukaryotic RNAi , and Hypothetical Mechanisms of Action.” *Biology Direct* 26: 1–26. doi:10.1186/1745-6150-1-7.

Mali, Prashant, Luhan Yang, Kevin M Esvelt, John Aach, Marc Guell, James E Dicarlo, Julie E Norville, and George M Church. 2013. “RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9.” *Science*, no. February: 823–27.

Marraffini, Luciano A, and Erik J Sontheimer. 2008. “CRISPR Interference Limits Horizontal Gene Transfer in Staphylococci by Targeting DNA” 322 (5909): 1843–45.
doi:10.1126/science.1165771.

Mojica, Francisco J. M., Cesar Díez-Villaseñor, J García-Martínez, and E Soria. 2005. “Intervening

Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements .”
Journal of Molecular Evolution 2005 (2). doi:10.1007/s00239-004-0046-3.

Mojica, Francisco J. M., Cesar Díez-Villaseñor, Elena Soria, and Guadalupe Juez. 2000. “Biological Significance of a Family of Regularly Spaced Repeats in the Genomes of Archaea, Bacteria and Mitochondria.” *Molecular Biology* 36 (1): 244–46.

Oude, Erik, Martijn J W Evers, Enrico Mastrobattista, and John Van Der Oost. 2016. “CRISPR-Cas9 Gene Editing : Delivery Aspects and Therapeutic Potential.” *Journal of Controlled Release* 244. Elsevier B.V.: 139–48. doi:10.1016/j.jconrel.2016.08.002.

Park, Hyeongsu Rick, and Brenton Babcock. 2017. “The Legal Battle Around CRISPR Gene-Editing Technology and Its Implications.” *Biotechnology Law Report* 36 (2): 39–42.
doi:10.1089/blr.2017.29007.hrp.

Pereira, Daniel J., and Stephen G. Kunin. 2015. “What Is Your Reasonable Expectation of Success in Obtaining Pharmaceutical or Biotechnology Patents Having Nonobvious Claimed Inventions That the Courts Will Uphold? An Overview of Obviousness Court Decisions.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5 (4): 1–11. doi:10.1101/cshperspect.a020875.

Pourcel, C, G Salvignol, and G Vergnaud. 2005. “CRISPR Elements in *Yersinia Pestis* Acquire New Repeats by Preferential Uptake of Bacteriophage DNA , and Provide Additional Tools for Evolutionary Studies.” *Microbiology* 151: 653–63. doi:10.1099/mic.0.27437-0.

Reardon, Sara. 2016. “CRISPR Patent Battle Goes to Court Top US Science Job Still in Question.” *Nature* 540: 326–27.

Sheridan, Cormac. 2014. “First CRISPR-Cas Patent Opens Race to Stake out Intellectual Property.” *Nature Biotechnology* 32 (7): 599–601.

Sherkow, Jacob S. 2015. “Law , History and Lessons in the CRISPR Patent Conflict.” *Nature B* 33 (3). Nature Publishing Group: 256–57. doi:10.1038/nbt.3160.

———. 2017. “Inventive Steps: The CRISPR Patent Dispute and Scientific Progress.” *EMBO Reports* 18 (7): 1047–51. doi:10.15252/embr.201744418.

Sikdnys, Virginijus, Giedrius Gasiunas, and Tautvydas Karvelis. 2017. US 9637739 B2, issued 2017.

Sontheimer, Erik J, and Luciano A Marraffini. 2010. US 20100076057 A1, issued 2010.

Stellmach, J. 2009. “A Graphical Representation of the Problem-Solution Approach (PSA) to the

Assessment of Inventive Step.” *World Patent Information* 31 (1). Elsevier Ltd: 4–10.
doi:10.1016/j.wpi.2008.06.007.

Tamayo Del Portillo, Lucia. 2015. “From Dissertation to Litigation : The First-to-Invent System versus the First-to-File System : A Comparative Analysis in Light of the Legal Dispute over the CRISPR Cas9.” Munich Intellectual Property Law Center (MIPLC).

Therapeutics, CRISPR, and Intellia. 2017. “Intellia Therapeutics and CRISPR Therapeutics Announce U . S . Patent Covering CRISPR / Cas9 Ribonucleoprotein Complexes.” GlobeNewswire, Inc.

Trask, Andrew V. 2008. “‘Obvious to Try’: A Proper Patentability Standard in the Pharmaceutical Arts?” *Fordham Law Review* 76 (5): 2625–68.
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-44149087624&partnerID=tZOtx3y1>.

Travis, John. 2015. “Making the Cut: CRISPR Genome-Editing Technology Shows Its Power.” *Science* 350 (6267): 1456–57. doi:10.1596/978-0-8213-8636-1.

Urnov, Fd, JC Miller, YL Lee, CM Beausejour, JM Rock, AC Jamieson, MH Porteus, PD Gregory, and MC Holmes. 2005. “Highly Efficient Endogenous Human Gene Correction Using Designed Zinc-Finger Nucleases .” *Nature* 435 (7042): 646–51. doi:10.1038/nature03556.

Webber, Philip. 2014. “Does CRISPR-Cas Open New Possibilities for Patents or Present a Moral Maze ?” *Nature Biotechnology* 32 (4). Nature Publishing Group: 331–33. doi:10.1038/nbt.2843.

Wojtala, Jennifer Woodside, and Jewell Briggs. 2017. “The Importance of CRISPR-9 Due Diligence.” *Biotechnology Law Report* 36 (4): 167–74. doi:10.1089/blr.2017.29024.jww.

Yarris, Lynn. 2012. “Programmable DNA Scissors Found for Bacterial Immune System.” *News Center*. <http://newscenter.lbl.gov/2012/06/28/programmable-dna-scissors/>.

Zhang, Feng. 2014a. US 8697359 B1, issued 2014.

———. 2014b. WO 2014093661, issued 2014.

———. 2015. EP 2764103 B1, issued 2015.

Zhang, Feng, Le Cong, Simona Lodato, Sriram Kosuri, George M Church, and Paola Arlotta. 2011. “Efficient Construction of Sequence-Specific TAL Effectors for Modulating Mammalian Transcription.” *Nature Biotechnology* 29 (2): 149–54. doi:10.1038/nbt1775.

Tabela 1 – Seleção de algumas patentes para a tecnologia CRISPR-Cas9 e suas aplicações desde a patente original da Danisco, para iogurtes, até à patente de Zhang.

Número de publicação	Data de publicação ⁹⁰	Título	Depositante	Inventores	Data de depósito	Data de prioridade	Também publicada como:
WO2006073445A2	13 jul 2006	Detection and typing of bacterial strains	Danisco A/S	W. Michael Russell, Rodolphe Barrangou, Philippe Horvath	27 abr. 2005	28 abr. 2004	EP1740726 B1, US8361725 B2 US2013158245 A1 US2015056628 A1
WO2007025097 A2	1 mar 2007	Use of CRISPR associated genes (cas)	Danisco A/S	Philippe Horvath, Rodolphe Barrangou, Christophe Fremaux, Patrick Boyaval, Dennis Romero,	25 ago 2006	26 ago 2005	EP1916903B1, EP2325332B1, EP2341149B1, US20100093617, US20130011828, US20140199767, US20170037416
WO2008108989 A	5 mar. 2009	Cultures with improved phage resistance	Danisco, Rodolphe Barrangou, Christophe Fremaux, Philippe Horvath, Dennis Romero, Patrick Boyaval,	Rodolphe Barrangou, Christophe Fremaux, Philippe Horvath, Dennis Romero, Patrick Boyaval	29 fev. 2008	2 mar. 2007	EP2126130B1, EP2489275B1, US20110002889, US20150093473
WO/2009/115861	22 abr. 2010	Molecular typing and subtyping of salmonella by identification of the variable nucleotide sequences of the CRISPR loci	Institut Pasteur	François-Xavier Weill, Laetitia Fabre-Berland, Véronique Guibert, Laure Diancourt, Sylvain Brisse,	29 dez. 2008	28 dez. 2007	EP2255011B1, US8673568, US20120088676
US20100076057 A1	25 mar. 2010	Target dna interference with	Northwestern University	Erik J. Sontheimer, Luciano A.	23 set. 2009	23 set.	---

⁹⁰ As patentes são publicadas após um período de sigilo, em geral, 18 meses após a data do depósito. Nos Estados Unidos, essa regra está no 35 U.S.C. 122 (b) e na Europa, no artigo 93, do EPC.

		crRNA		Marraffini		2008	
WO2010075424 A2	1 jul. 2010	Compositions and methods for downregulating prokaryotic genes	The Regents Of University Of California	Victor Kunin, Susan Yilmaz, Rotem Sorek, Philip Hugenholtz	22 dez. 2009	22 dez. 2008	---
WO 2013126794 A1	29 ago. 2013	Compositions and methods for the treatment of hemoglobinopathies	Fred Hutchinson Cancer Research Center	Michael A. Bender, Mark T. Groudine, Barry L. Stoddard, Ryo Takeuchi	22 fev. 2013	24 fev. 2012	EP2836226B1, US20150166969
WO 2013142578 A1	26 set. 2013	RNA-directed DNA cleavage by the Cas9-crRNA complex	Vilnius University	Virginijus Siksnys, Giedrius Gasiunas, Tautvydas Karvelis, Arvydas Lubys, Lolita Zaliauskiene, Monika Glemzaite, Anja Smith,	20 mar. 2013	20 mar. 2012	EP2828386A1, US9637739,
WO 2013169398 A3	3 jan. 2014	Systems and methods for improving nuclease specificity and activity	Georgia Tech Research Corporation	Eli Fine, Thomas J. Cradick, Yanni Lin, Gang Bao	15 mar. 2013	9 maio 2012	US20150132821
WO 2013176772 A1	28 nov. 2013	Methods and compositions for rna-directed target dna modification and for rna-directed modulation of transcription	The Regents Of The University Of California, University Of Vienna, Doudna, Jennifer A.	Martin Jinek, Emmanuelle Charpentier, Krzysztof Chylinski, Cate James Harrison Doudna, Wendell Lim, Lei Qi,	15 mar. 2013	25 maio 2012	EP2800811B1, US20140068797
WO 2013181440 A1	5 dez. 2013	Supercoiled minivectors as a tool for dna repair, alteration and replacement	Baylor College Of Medicine, University Of Washington	Lynn E. ZECHIEDRICH, Jonathan Fogg, Jr. Daniel James Catanese, Erol Bakkalbasi, Nancy MAIZEL, Olivier HUMBERT,	30 maio 2013	30 maio 2012	EP2854866A4, US20140056868, US20150376645
WO 2014011901 A2	16 jan. 2014	Methods and compositions for delivery of biologics	Sangamo Biosciences, Inc.	Gregory J. Cost	11 jul. 2013	11 jul. 2012	EP2872154B1, US20140017214
WO 2014011237 A1	16 jan. 2014	Methods and compositions for	Sangamo Biosciences, Inc.	Edward J. Rebar	15 mar.	11 jul.	EP2872625B1,

		the treatment of lysosomal storage diseases			2013	2012	EP3196301A1, US20140017212, US20140112896
WO 2014022702 A2	6 fev. 2014	Methods and compositions for controlling gene expression by rna processing	The Regents Of The University Of California	Jennifer A. Doudna, Adam P. Arkin, Lei S. Qi, Rachel E. Haurwitz	1 ago. 2013	3 ago. 2012	EP2880171A4, US9745610,
WO2014071219A1	8 maio 2014	Methods and products for expressing proteins in cells	Factor Bioscience Inc.	Matthew Angel, Christopher Rohde	1 nov. 2013	1 nov. 2012	EP2914728A4, US9376669, US9447395, US9464285, US9487768, US9657282, US20150267189, US20150275193, US20160251639, US20160251649, US20170015983, US20170218400
WO 2014093661 A2	19 jun. 2014	Crispr-cas systems and methods for altering expression of gene products	The Broad Institute, Inc., Massachusetts Institute Of Technolgy	Feng Zhang	12 dez. 2013	12 dez. 2012	EP2764103B1, EP2998400A1, US8697359, US8771945, US8945839, US20140170753, US20140227787, US20150184139, US20150203872, US20160281072, US20170175142

Tabela 2 – Comparativo das principais datas para os documentos de Patente para a Tecnologia CRISPR-Cas9 da Universidade da Califórnia-Berkeley/Universidade de Viena com as do Instituto Broad

Patentes da Universidade da Califórnia -Berkeley/Universidade de Viena da equipe de Jennifer Doudna e de Emanuelle Charpentier			Patentes do Instituto Broad (MIT/ Universidade Harvard) da equipe de Feng Zhang	
USPTO ⁹¹	EPO ⁹²		USPTO	EPO
61/652,086 (Depósito da primeira Prioridade)		25 de maio de 2012		
		12 de dezembro de 2012	61/736527 (Depósito da primeira Prioridade)	
Depósito de pedido PCT US 2013/032589		15 de março de 2013		
		15 de outubro de 2013	Depósito de pedido PCT US 2014/054,414 (no mesmo dia solicita Exame Acelerado)	
		15 de abril de 2014	Concessão da patente US 8697359 (The '359 Patent)	
		02 de maio de 2014		Entrada na fase nacional na Europa EP 2764103
	Entrada na fase nacional na Europa sob o número EP 2800811	07 de agosto de 2014		
		27 de julho de 2015		Decisão de EP 2764103 (B1)
		18 de agosto de 2015		Publicação da concessão no Boletim Europeu de Patentes
USPTO declara a interferência		11 de janeiro de	USPTO declara a interferência N°	

⁹¹ O histórico do pedido junto ao USPTO pode ser acessado em Patent Application Information Retrieval <<https://portal.uspto.gov/pair/PublicPair>> acesso em 13 de outubro de 2017

⁹² O histórico do pedido junto ao EPO pode ser acessado em EP Register, <https://register.epo.org/application?number=EP13793997&lng=en&tab=doclist> acesso em 12 de outubro de 2017

N° 106,048		2016	106,048	
		12 de maio 2016		Primeira notificação de oposição
		13 de maio de 2016		Segunda notificação de oposição Terceira notificação de oposição (pela CRISPR Therapeutics) Quarta notificação de oposição
		19 de agosto de 2016		Quinta notificação de oposição Sexta notificação de oposição Sétima notificação de oposição
Decisão do PTAB declarando não haver interferência		15 de fevereiro de 2017	Decisão do PTAB declarando não haver interferência	
UC-Berkeley apela ao Circuito Federal	Decisão de conceder o EP 2899811 (B1)	13 de abril de 2017		
	Publicação da concessão no Boletim Europeu de Patentes; Primeira notificação de oposição	10 de maio de 2017		
	Segunda notificação de oposição	12 de maio de 2017		
Aguardando decisão da apelação ao Circuito Federal para que o exame da patente tenha início.	Aguardando o fim do prazo para pedido de oposição – 9 meses contados da publicação da concessão – para dar início ao procedimento de oposição	30 de outubro de 2017	Aguardando decisão da apelação ao Circuito Federal para saber se suas patentes atuais são válidas	Em processo de exame dos pedidos de oposição

Tabela 3 – Quadro comparativo das reivindicações de patente dos documentos de patente da Universidade da Califórnia-Berkeley/Universidade de Viena com as do Instituto Broad no USPTO e no EPO

	Patentes da Universidade da Califórnia - Berkeley/Universidade de Viena da equipe de Jennifer Doudna e de Emanuelle Charpentier	Patente do Instituto Broad (MIT/ Universidade Harvard) da equipe de Feng Zhang	<u>Observações da autora</u>
Estados Unidos	US20140068797 - Reivindicação 64.	US8697359 – Reivindicação 1	Os Estados Unidos concederam a patente para o Instituto Zhang, mesmo este a tendo solicitado depois que a Universidade da Califórnia-Berkeley/Universidade de Viena porque este Instituto requereu exame acelerado. Após essa concessão, a Universidade da Califórnia requereu Interferência, o que sobrestou o exame do seu pedido de patente. O USPTO, por meio do PTAB declarou não haver interferência entre ambos os documentos, haja vista a patente do Instituto Broad ser específica para eucariotos, um ensinamento que não estaria contido explicitamente na descrição do pedido da UC-Berkeley. Resta, ainda, em aberto se, partindo-se da descrição contida no pedido de patente da UC-Berkeley, um técnico no assunto chegaria de maneira óbvia à invenção do Instituto Broad.
	A method of site-specific modification of a target DNA, the method comprising: contacting the target DNA with: (i) a DNA-targeting RNA, or a DNA polynucleotide encoding the same, wherein the DNA-targeting RNA comprises: (a) a first segment comprising a nucleotide sequence that is complementary to a sequence in the target DNA; and (b) a second segment that interacts with a site-directed modifying polypeptide; and (ii) a site-directed modifying polypeptide, or a polynucleotide encoding the same, wherein the site-directed modifying polypeptide comprises: (a) an RNA-binding portion that interacts with the DNA-targeting RNA; and (b) an activity portion that exhibits site-directed enzymatic activity.	1. A method of altering expression of at least one gene product comprising introducing into a eukaryotic cell containing and expressing a DNA molecule having a target sequence and encoding the gene product an engineered, non-naturally occurring Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)—CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) system comprising one or more vectors comprising: a) a first regulatory element operable in a eukaryotic cell operably linked to at least one nucleotide sequence encoding a CRISPR-Cas system guide RNA that hybridizes with the target sequence, and b) a second regulatory element operable in a eukaryotic cell operably linked to a nucleotide sequence encoding a Type-II Cas9 protein, wherein components (a) and (b) are located on same or different vectors of the system, whereby the guide RNA targets the target sequence and the Cas9 protein cleaves the DNA molecule, whereby expression of the at least one gene product is altered; and, wherein the Cas9 protein and the guide RNA do not naturally occur together	

	EP2800811 – Reivindicação 1	EP2764103 – Reivindicação 1	
Europa	<p>A method of modifying a target DNA, the method comprising contacting the target DNA with a complex comprising:</p> <p>(a) a Cas9 polypeptide and</p> <p>(b) a single-molecule DNA-targeting RNA comprising:</p> <p>(i) a DNA-targeting segment comprising a nucleotide sequence that is complementary to a sequence in the target DNA, and</p> <p>(ii) a protein-binding segment that interacts with said Cas9 polypeptide, wherein the protein-binding segment comprises two complementary stretches of nucleotides that hybridize to form a double stranded RNA (dsRNA) duplex, wherein said two complementary stretches of nucleotides are covalently linked by intervening nucleotides, wherein said contacting is in vitro or in a cell ex vivo; and</p> <p>wherein said modifying is cleavage of the target DNA.</p>	<p>An engineered, non-naturally occurring Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats (CRISPR)-CRISPR associated (Cas) (CRISPR-Cas) vector system comprising one or more vectors comprising:</p> <p>a) a first regulatory element operably linked to one or more nucleotide sequences encoding one or more CRISPR-Cas system guide RNAs that hybridize with target sequences in polynucleotide loci in a eukaryotic cell, the guide RNA comprising a guide sequence, a tracr sequence, and a tracr mate sequence,</p> <p>b) a second regulatory element operably linked to a nucleotide sequence encoding a Type II Cas9 protein, said protein comprising a nuclear localization signal (NLS);</p> <p>wherein components (a) and (b) are located on same or different vectors of the system, wherein the tracr sequence is 30 or more nucleotides in length, and</p> <p>whereby the one or more guide RNAs target the polynucleotide loci in a eukaryotic cell and the Cas9 protein cleaves the polynucleotide loci, whereby sequence of the polynucleotide loci is modified; and, wherein the Cas9 protein and the one or more guide RNAs do not naturally occur together.</p>	<p>Note que na Europa foram concedidas duas patentes para a tecnologia CRISPR: uma primeira, para a Universidade da Califórnia – Berkeley/Universidade de Viena, sem restrição a qualquer tipo celular e uma segunda, para o Instituto Broad, restrita a células eucarióticas. Ambas estão ainda em fase de Oposição junto ao EPO. Permanecendo ambas as patentes válidas, é possível que terceiros interessados em explorar a tecnologia em eucariotos tenham que obter licença de ambos os titulares.</p>
<u>Observações da autora</u>	<p>Note que a reivindicação 1 concedida pelo EPO corresponde à reivindicação 64 do pedido no USPTO que ainda está aguardando exame; as reivindicações 1 a 63 são referentes a moléculas, vetores, células e composições. Em</p>	<p>Note que ambas as reivindicações do Instituto Broad concedidas tanto pelo USPTO quanto pelo EPO estão restritas a células eucarióticas</p>	

	ambos os territórios, não há restrição a qualquer tipo celular para a metodologia.		
--	--	--	--

*Pedido de patente ainda não concedido

** Patentes Concedidas