

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica

Jéssica Maria Coutinho Roters

CRISPR: Visão científica, mercadológica, patentária e jurídica

Belo Horizonte
2024

Jessica Maria Coutinho Roters

CRISPR: Visão científica, mercadológica, patentária e jurídica

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Inovação tecnológica da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de doutora em Inovação Tecnológica.

Área de concentração: Biotecnologia e Inovação Biofarmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Aristóteles Góes Neto.

Belo Horizonte
2024

Ficha Catalográfica

R843c Roters, Jéssica Maria Coutinho.
2024 CRISPR [manuscrito] : visão científica, mercadológica, patentária e jurídica /
T Jéssica Maria Coutinho Roters. 2024.
1 recurso online (67 f. : il., gráfs., tabs., color.) : pdf.

Orientador: Aristóteles Góes Neto.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química (Programa de Pós-Graduação em Inovação Tecnológica).
Bibliografia: f. 61-67.

1. Inovações tecnológicas – Teses. 2. Biotecnologia – Teses. 3. Biofarmacêutica – Teses. 4. Patentes – Inovações tecnológicas – Teses. I. Góes Neto, Aristóteles, Orientador. II. Título.

CDU 043

Elaborada por Márcia Cavalcanti Moreira – Bibliotecária –
CRB6/3847.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIA EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 36ª TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, DA DISCENTE JÉSSICA MARIA COUTINHO ROTERS, Nº DE REGISTRO 2017713575.

Aos 31 (trinta e um) dias do mês de janeiro de 2024, às 14 horas, online, via plataforma virtual Zoom, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos Professores Doutores: Aristóteles Góes Neto do Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica da UFMG (Orientador), Rodrigo Dias de Oliveira Carvalho da Universidade Federal da Bahia - UFBA, Siomar de Castro Soares da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Francisco Vidal Barbosa do Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica da UFMG e Vasco Ariston de Carvalho Azevedo do Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica da UFMG, para julgamento da Tese de Doutorado em Inovação Tecnológica - Área de Concentração: Gestão da Inovação, Propriedade Intelectual e Empreendedorismo da discente Jéssica Maria Coutinho Roters, Tese intitulada: **“CRISPR: Visão científica, mercadológica, patentária e jurídica.”** O Presidente da Banca abriu a sessão e apresentou a Comissão Examinadora, bem como esclareceu sobre os procedimentos que regem a defesa de tese. Após a exposição oral do trabalho pela discente e arguição pelos membros da Banca Examinadora na ordem registrada acima, com a respectiva defesa da candidata. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença da discente e do público, tendo deliberado unanimemente pela sua **APROVAÇÃO**. Nada mais havendo para constar, lavrou-se e fez a leitura pública da presente Ata que segue assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora e pelo coordenador do Programa. Belo Horizonte, 31 de janeiro de 2024.

Professor Doutor Aristóteles Góes Neto (Orientador)
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professor Doutor Rodrigo Dias de Oliveira Carvalho
(Universidade Federal da Bahia - UFBA)

Professor Doutor Siomar de Castro Soares
(Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM)

Professor Doutor Francisco Vidal Barbosa
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professor Doutor Vasco Ariston de Carvalho Azevedo
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professor Doutor Francisco Vidal Barbosa

Representante do Colegiado do PPG em Inovação Tecnológica da UFMG



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Dias de Oliveira Carvalho, Usuário Externo**, em 31/01/2024, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aristoteles Goes Neto, Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2024, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vasco Ariston de Carvalho Azevedo, Professor do Magistério Superior**, em 01/02/2024, às 11:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Vidal Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 05/02/2024, às 17:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Siomar de Castro Soares, Usuário Externo**, em 05/03/2024, às 09:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Allan Claudius Queiroz Barbosa, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 05/03/2024, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3004177** e o código CRC **9EAA8ED5**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIA EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

“CRISPR: VISÃO CIENTÍFICA, MERCADOLÓGICA, PATENTÁRIA E JURÍDICA.”

JÉSSICA MARIA COUTINHO ROTERS, Nº DE REGISTRO 2017713575.

Tese **Aprovada** pela Banca Examinadora constituída pelos Professores Doutores:

Professor Doutor Aristóteles Góes Neto (Orientador)
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professor Doutor Rodrigo Dias de Oliveira Carvalho
(Universidade Federal da Bahia - UFBA)

Professor Doutor Siomar de Castro Soares
(Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM)

Professor Doutor Francisco Vidal Barbosa
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professor Doutor Vasco Ariston de Carvalho Azevedo
(PPG em Inovação Tecnológica da UFMG)

Professor Doutor Francisco Vidal Barbosa
Representante do Colegiado do PPG em Inovação Tecnológica da UFMG

Belo Horizonte, 31 de janeiro de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Dias de Oliveira Carvalho, Usuário Externo**, em 31/01/2024, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aristoteles Goes Neto, Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2024, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vasco Ariston de Carvalho Azevedo, Professor do Magistério Superior**, em 01/02/2024, às 11:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco Vidal Barbosa, Professor do Magistério Superior**, em 05/02/2024, às 17:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Siomar de Castro Soares, Usuário Externo**, em 05/03/2024, às 09:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Allan Claudius Queiroz Barbosa, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 05/03/2024, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3004183** e o código CRC **D929D9F8**.

RESUMO

O referido trabalho trata-se de uma técnica descoberta em 2012 e que, se bem aplicada, pode revolucionar vários campos da ciência, curando algumas doenças, coma alteração de sequências de DNA, descobertas de alguns novos fármacos e algumas aplicações nas áreas da agropecuária, agronomia, entre outras. O objetivo deste material é, exemplificar e discutir, com base em pesquisas científicas, a importância do CRISPR, suas consequências, curiosidades e diferentes temáticas, visto que é um assunto muito importante, que gera muitas discussões, muitas novas empresas e é tão pouco divulgado. O trabalho apresenta-se de forma instrutiva e com uma interface acadêmica, ressaltando que não há nenhum livro escrito/publicado em nosso idioma. Com esse intuito, a tese será dividida em 4 assuntos: Visão científica, mercadológica, patentária e jurídica, mostrando os diferentes lados, e salientando que diante das diferentes discussões acerca do tema, a sempre a preocupação do uso errado ou mal uso. Espera-se com essas apresentações, o público leitor consiga ter novas percepções acerca do tema.

Palavras-chave: CRISPR; patentes; mercado crispr.

ABSTRACT

The aforementioned work is a technique discovered in 2012 and which, if well applied, can revolutionize several fields of science, curing some diseases, with the alteration of DNA sequences, discoveries of some new drugs and some applications in the areas of agriculture, agronomy, among others. The objective of this material is to exemplify and discuss, based on scientific research, the importance of CRISPR, its consequences, curiosities and different themes, since it is a very important subject, which generates many discussions, many new companies and is so little publicized. The work is presented in an instructive way and with an academic interface, highlighting that there is no book written/published in our language.

With this aim, the thesis will be divided into 4 subjects: Scientific, marketing, patent and legal vision, showing the different sides, and highlighting that in the face of different discussions on the topic, there is always a concern about incorrect use or misuse. It is hoped that with these presentations, the reading public will be able to gain new insights into the topic.

Keywords: CRISPR; patents; crispr market.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sistema de funcionamento CRISPR/CAS9.....	21
Figura 2: Sistema CRISPR/CAS9	22
Figura 3: Como tomar a decisão de qual ferramenta usar na edição de genes.	23
Figura 4: Áreas de propriedade intelectual	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de patentes até 2023	24
Gráfico 2: Depósitos de patentes	24
Gráfico 3: Número de citações sobre o CRISPR de acordo com o Lens	25
Gráfico 4: Citações de CRISPR no Brasil	25
Gráfico 5: Variação de valores das ações do CRISPR	29
Gráfico 6: Principais investidores CRISPR no mundo	32
Gráfico 7: Valor das ações das principais empresas do CRISPR	33
Gráfico 8: Número de patentes requeridas CRISPR	46
Gráfico 9: Indicação dos autores com maior pedido/publicação do CRISPR	47
Gráfico 10: Número de “document count” entre os anos de 2010/2020	47
Gráfico 11: Patentes e outros ativos de propriedade intelectual	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valor das ações do CRISPR/CAS9	33
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Siglas de patentes de acordo com OMPI	46
Quadro 2: Número de patentes do CRISPR/CAS9 depositadas por regiões no mundo	48

LISTA DE ABREVIATURAS

Cas – CRISPR associated protein. Covid – Doença do coronavírus.
crDNA – DNA de ativação que se codifica em trans.
CRISPR- repetições palindrômicas curtas, agrupadas e regularmente
interpostas DNA – Ácido Desoxirribonucleico.
EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária gRNA – RNA
guia. OGE – Organismos geneticamente editados. OGM – Organismos
geneticamente modificados.
PAM – Sequência nucleotídica existente no DNA alvo RNA – Ácido ribonucleico.
RuvC – Complexo de proteínas sgRNA – Guia circular de RNA. tDNA – DNA
de transferência
TED – Série de conferências realizadas.
USPTO – Agência governamental de registros de patentes dos Estados Unidos
da América/ Escritório Americano de Patentes.
PCR – Reação em cadeia da polimerase. US\$ - Moeda americana.
USA – Estados Unidos da América. IEA – Instituto de Economia Agrícola.
TALEN – Fusões de proteínas TAL e uma nuclease FokI. USD – Dólar
americano. QRcode – Código de barras bidimensional.
chRNA – Tecnologia CRISPR chamada de próxima geração. Inc – Incorporação.
IDT – Integrated DNA Technologies.
CROs – Institutos de Pesquisas Acadêmicas e Governamentais. TMG –
Tropical Melhoria & Genética.
CTNBio-Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. PI – Propriedade
Intelectual/Industrial.
OMPI – Organização Mundial da Propriedade Intelectual.
ABAPI – Associação Brasileira dos Agentes da Propriedade Intelectual. PCT-
Tratado de Cooperação de Patentes
TRIPS – Tratado Internacional.
OMC – Organização Mundial do Comércio.
INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. RPI-Revista da Propriedade
Industrial
CPC-Classificação Cooperativa de Patentes
PI-Patente de Invenção ou Propriedade Intelectual MU-Modelo de Utilidade
IPC-Sistema Internacional de Classificação EPO-Escritório Europeu de
Patentes MI-Modelo Industrial
CUP-Convenção da União de Paris

WIPO-Sistema Internacional de Patentes, de acordo com o PCT.DPMA –Instituto Alemão de Patentes e Marcas.

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.MIT-Instituto de Tecnologia de Massachusetts

UC-Universidade da Califórnia

CMU-Universidade Médica da China P&D-Pesquisa e Desenvolvimento IPC-Índice de Preços no Consumidor.

PSY-Nome dado ao um gene de tomate

PROXY-Nome dado a uma enzima trabalhada junto ao CRISPR

UNESCO – Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura.

MP- Medida Provisória

TIMP- Técnicas inovadoras de melhoramento de precisão CTO – Chief Technology Officer/ Executivo de alto nível. USDA – Departamento de Agricultura dos Estados Unidos.

FDA – Food and Drug Administration/ Agência Federal de Comida e Drogas.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

EMA- Agência Europeia de Medicamentos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. VISÃO CIENTIFICA DO CRISPR	18
3. VISÃO MERCADOLÓGICA	27
4. PROPRIEDADE INTELECTUAL – PATENTES	35
5. VISÃO JURIDICA	53
6. CONCLUSÃO	59
7. REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

Uma das grandes preocupações de um pesquisador é a qualidade de suas pesquisas e a maneira como a mesma será apresentada a comunidade, tendo sempre em mente o melhor resultado e a compreensão adequada do tema abordado pelos leitores. Após definido o tema e sua real importância, o passo seguinte para o desenvolvimento do trabalho é a maneira como se dará a pesquisa e se a mesma é pertinente ao contexto que vivemos. O objetivo é escrever e publicar um livro que traz de maneira clara e com base científica, no nosso idioma, um assunto pulsante na área de edição gênica, e se baseia na pesquisa descritiva, no qual dados atuais foram levantados, analisados, discutidos e descritos.

A técnica CRISPR é muito estudada, e a utilização da mesma na área da saúde, da agropecuária, e biofármacos está em crescente demanda, com grandes multinacionais da área investindo no uso dessa tecnologia. Porém, há algumas demandas bibliográficas que precisam ser sanadas. Há, por exemplo, publicações em diferentes idiomas, mas no Brasil temos apenas livros específicos sobre a técnica de edição gênica e alguns capítulos sobre discussões éticas, mas nada compilado em um único livro. Portanto, este apresenta-se de forma instrutiva e com uma interface acadêmica, ressaltando que não há nenhum livro escrito/publicado em nosso idioma que abranja, além da parte técnico-científica, questões de propriedade intelectual, mercadológica, discussões éticas e jurídicas, e, por isso, a decisão em escrever um livro, abordando estes 4 eixos principais, tais como: A técnica CRIS/Cas9, Propriedade intelectual (Patentes), Potencial mercadológico, Questões éticas e jurídicas. O leitor terá uma obra leve e interessante e, ao final, se questionará sobre o tema e buscará, com certeza, informações da técnica CRISPR para saciar a curiosidade sobre o fascinante mundo das tesouras genéticas, bem como suas implicações.

É comum encontrarmos discussões acerca da engenharia genética e possível manipulação dos genes em diferentes espécies. O assunto se torna mais acirrado quando se trata de humanos e na possibilidade de tratamento e cura de doenças, ou eticamente discutível, na escolha de características de uma criança.

O sistema CRISPR (repetições palindrômicas curtas, agrupadas e regularmente interpostas) é considerada uma técnica recente de edição de genes. É

um mecanismo molecular do sistema imunológico bacteriano que permite a manipulação do genoma por clivagem do DNA através de uma endonuclease chamada CAS9, que é dirigida por uma sequência de RNA e emparelhada com as bases de uma sequência-alvo.

A técnica, considerada mais acessível (fácil e rápida) tem essa característica quando comparadas as demais e chamou a atenção do mundo a partir de 2012 quando duas pesquisadoras nomearam a enzima CAS9, junto ao CRISPR, como uma tesoura molecular, possibilitando a manipulação de genes, de uma forma mais barata, simples e confiável (comparado as técnicas já utilizadas na área da biotecnologia e genética) para a cura de doenças, em diagnósticos, do COVID-19 e tratamento de síndromes.

O CRISPR trouxe novas possibilidades na área comercial, pois com a técnica aumentou o uso e deu visibilidade a equipamentos e reagentes específicos, ampliando o catálogo de produtos de empresas mundialmente renomadas. Esse mercado é explorado por diferentes marcas, que atendem desde pequenos até grandes laboratórios. Muitas empresas multinacionais estão adquirindo e/ou desenvolvendo patentes para melhorar seus processos, tais como a Merck, Corteva, Bayer, CRISPR Therapeutics, Intellia, Editas Medicine, Allergan, entre outras, além das parcerias entre Universidades e órgãos públicos, como a EMBRAPA. Em maio de 2020, a Merck anunciou que duas de suas patentes foram concedidas nos Estados Unidos, e isso agrega novas possibilidades de desenvolver terapias gênicas.

A questão principal a ser respondida é: será que as indústrias estão realmente interessadas nessa nova tecnologia, uma vez que é relativamente nova e há um grande debate ético envolvido? Podemos responder tal questão, falando dos valores gastos com a técnica que são muito baixos e de sua relativa simplicidade. Por exemplo, empresas que trabalham com transgênicos podem gastar em média 130 milhões para fazer a desregulamentação do processo de um transgênico, e segundo especialistas, apenas quatro empresas no mundo podem fazer esse tipo de investimento (PlantProject, 2020). Caso a técnica CRISPR substitua o processo, o valor seria zero, uma vez que ele está livre de avaliações técnicas e aprovações nos países de interesse por não se tratar de OGMs.

Muito além do campo científico e mercadológico, o CRISPR levantou debates éticos e jurídicos. Uma vez que a manipulação genética é uma realidade, e que pesquisadores já fazem uso e publicam seus resultados, o interesse da comunidade

é cada vez maior. Mas, até que ponto o uso da tesoura molecular é aceitável? O fato de inserir características de interesse em plantas é menos relevante que a modificação de genes animais para a cura de uma doença? Muitos se questionam sobre o uso adequado e se a manipulação causará danos aos indivíduos no futuro.

Em meio a tantas possibilidades e tantas questões envolvidas, não é difícil acreditar que, desde que surgiu a técnica CRISPR/Cas9, há embates sobre o direito do uso de sua patente, que foi avaliada em 256 milhões de dólares. A patente do CRISPR-Cas9, é um embate ético e jurídico, visto que dois grupos de pesquisadores (Universidade da Califórnia versus Instituto Broad) estão reivindicando o uso da técnica e patente. A UC depositou antes o pedido de patente, e o Instituto Broad depositou o pedido posteriormente.

Dois grandes Institutos, Universidade da Califórnia – Berkeley (UC) e Broad Institute (Harvard e MIT) são protagonistas de um caso que se resume aos processos de patente, já que o primeiro pedido de depósito de patente foi depositada pela UC, mas a primeira patente concedida pelo USPTO foi para o Instituto Broad, pois a técnica descrevia o uso para editar o genoma de eucariontes. Ambos os Institutos sabem da importância e da força que uma patente tem e, nesse embate, a USPTO definiu que quando se trata de edição de células humanas, a pessoa que pretende usar precisa entrar em acordo com ambos os Institutos. Vale ressaltar que, de acordo com a plataforma de busca de patentes, ESPACENET, há cerca de 40653 textos citando a técnica CRISPR no mundo.

Muito além das questões patentárias e mercadológicas, estão as questões éticas e jurídicas, e essas não podem ser colocadas de lado quando se trata de Biotecnologia e suas infinitas possibilidades. Sabe-se que a biotecnologia, e seus processos envolvidos, está em acelerado desenvolvimento e isso gera conflitos que precisam de assessoria jurídica e, com isso, de profissionais que entendam de ambas as áreas. Nesse contexto judicial, os juristas sentiram a necessidade de compreender as áreas da Biotecnologia e criar discussões para as novas Regulamentações que o advento das tecnologias trás. No Brasil, por exemplo, as discussões sobre o CRISPR começaram em 2015 e apenas em 2018 teve um Projeto de Decreto Legislativo acerca do tema.

Compreender o conceito de Biotecnologia permite que os juristas julguem de forma justa, sem influência de qualquer meio, as questões levantadas, considerando o interesse da Ciência e não os interesses pessoais de quem moveu a ação.

O conceito mais usado é que a biotecnologia explora processos celulares e biomoleculares para desenvolver tecnologias e produtos que ajudam a melhorar a vida e saúde das pessoas (Organização das Indústrias de Biotecnologia, 2020)

Esse conceito nos permite pensar sobre a importância de usar células (de qualquer organismo), de maneira ética, respeitando regras e Leis, confiando no conhecimento dos juristas que precisam saber sobre os conceitos básicos e poder julgar o certo e errado, percebendo até que ponto a vaidade e interesses pessoais estão envolvidos.

Abordando esses eixos, o livro trará quatros capítulos com dados informativos e atuais sobre o CRISPR de maneira que os apaixonados por leitura e curiosos pelo assunto possam compreender o cenário atual da técnica chamada de tesoura molecular e suas vertentes.

2. VISÃO CIENTÍFICA DO CRISPR

A genética molecular é um ramo da Biologia que estuda a estrutura e a função dos genes por meio de métodos da genética e da biologia molecular. Nas últimas décadas, os avanços da biologia molecular baseados em estudos com bactérias possibilitaram grandes saltos nas técnicas da engenharia genética, que vêm sendo empregadas na terapia gênica, na produção de insulina humana, hormônio de crescimento, vacinas, alimentos transgênicos e enzimas industriais em grande escala (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Em 1970, nasceu a engenharia genética com Stanley Cohen e Herbert Boyer. Em 1983, foi criada a primeira planta geneticamente modificada: uma linhagem de tabaco resistente a antibióticos. a tecnologia do DNA recombinante começou a ser estudada e classificada. Na época, usaram uma amostra com moléculas de DNA (de interesse ou de um doador) e enzimas de restrição (que permite o corte do DNA em pontos específicos) o DNA foi fragmentado/cortado em pontos de interesse, ou seja, é uma tecnologia onde genes sadios são colocados em células não saudáveis.

Em 1987, o pesquisador Yoshizumi Ishino e colaboradores da Universidade de Osaka (Japão) identificaram um loco (região) peculiar no genoma da bactéria *Escherichia coli*, que apresentava uma configuração peculiar: sequências repetidas e sequências espaçadoras intercaladas e de função desconhecida.

Na década de 90, técnicas de edição genética começaram a ter maior destaque, com o Projeto Genoma Humano, e foram desenvolvidas/aprimoradas novas metodologias.

O surgimento da primeira técnica – Zinc-finger nucleases (ZFN) – baseada em fusões de domínios capazes de clivar o DNA das endonucleases de restrição FokI com proteínas ZF, mostrou ao mundo o verdadeiro potencial das técnicas de edição de genoma. Com o passar dos anos foram desenvolvidas mais duas técnicas – TALENs e CRISPR/Cas9 (NABAIS, 2015).

As tecnologias de edição de genoma baseadas em nucleases programáveis ampliaram significativamente nossa capacidade de fazer mudanças precisas e diretas no DNA genômico de várias espécies, incluindo células humanas (ZHANG et al., 2019). Antes de descrito e patenteado, o sistema CRISPR/Cas9, já haviam técnicas que eram usadas nos laboratórios para a edição gênica. Uma dessas técnicas deu a seus descobridores o Nobel de Medicina de 2006. Os americanos Andrew Z. Fire e

Craig Mello, ao estudarem o nematoide *Caenorhabditis elegans*, descobriram que moléculas RNA de fita dupla (normalmente o RNA é de fita única) conseguem barrar a passagem da informação do DNA para o formato de proteína. A RNAi faz isso destruindo o mRNA, ou RNA mensageiro, que serviria de base para a fabricação de proteínas. É como se o DNA fosse desligado sem que fosse preciso mexer diretamente nele. O sistema parece ter surgido para que animais e plantas se protegessem contra vírus que usam moléculas RNA de fita dupla. A técnica surpreendeu a comunidade científica ao mostrar que a simples injeção de RNA de fita dupla em *C. elegans* poderia silenciar qualquer sequência de genes e produzir fenótipos que revelavam a função do gene (Fire et al., 1998)

A técnica TALEN (nucleases ativadoras da transcrição), são fusões de proteínas e uma nuclease. Proteínas TAL são compostos por 33-34 repetições de aminoácidos com duas posições variáveis que têm um forte reconhecimento para nucleotídeos específicos. TALENs permitem a alteração específica de praticamente qualquer gene em uma ampla variedade de tipos de células e organismos (Joung & Jeffry, 2013).

Em 1993, tivemos o primeiro pesquisador a identificar e caracterizar o que hoje chamamos de CRISPR, foi Francisco Mojica. Ele trabalhou com esse sistema durante toda a década de 1990, e reconheceu, em 2000, as sequências de repetição, e que estas realmente compartilhavam um conjunto comum de recursos, conhecidas por serem marcas de sequências CRISPR. Mojica descreveu, em 2005, que estas sequências de fragmentos correspondem à parte dos genomas de bacteriófagos invasores. Esta descoberta levou-o a hipótese de que CRISPR é um sistema imunológico adaptativo (BROAD INSTITUTE, 2016).

Após Mojica, muitos estudaram sobre a técnica, e em 2012 a primeira patente foi depositada (Prêmio Nobel de Química 2020 a Doudna & Charpentier), e muito se tem discutido desde então, já que o CRISPR permite ativar ou desativar genes de interesse em organismos vivos por meio de nucleases - proteínas que podem quebrar ligações entre os nucleotídeos (os blocos construtores dos ácidos nucleicos DNA e RNA). CRISPR também é usado em plantas, através da transferência de DNA por meio da bactéria *Agrobacterium tumefaciens* (T-DNA) para manipular genes. Em 2013, tivemos os primeiros vegetais in vitro desenvolvidos a partir da técnica CRISPR/Cas9. Unidades EMBRAPA trabalham com diferentes frentes de estudo para a aplicação da técnica. Em 2015, a técnica CRISPR foi usada, pela primeira vez, na

edição de embriões humanos e então começaram os embates éticos e jurídicos da aplicação da técnica. Em 2018, houve a divulgação de que a técnica foi usada para curar a cegueira em um idoso, o qual sofria de uma doença causada por uma mutação genética. A cirurgia foi financiada pelas empresas de biotecnologia Editas Medicine e Allergen. Em 2020, com o início da pandemia de COVID, CRISPR começou a ser usado no combate do novo coronavírus, com novas possibilidades de testes e diagnóstico.

Para entendermos a técnica, verificaremos as definições mais usadas. Na primeira, o CRISPR é definido como sequências repetitivas presentes no DNA das bactérias que funcionam como autovacinas, que contém o material genético dos vírus que atacaram as bactérias no passado, e isso permite reconhecer se a infecção é repetida, e a bactéria se defende contra a invasão dos mesmos cortando o DNA dos invasores. Na segunda, o CRISPR é definido como uma técnica de edição gênica, a qual permite o corte de uma região específica do DNA para depois editá-la. Laboratórios são capazes de produzir sequências curtas de RNA de forma mais rápida e barata, e isso torna o CRISPR mais acessível e versátil, perante a qualquer outra técnica já utilizada (Menck, 2020).

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaciais, são repetições que fazem parte do sistema imune adaptativo de arqueas e bactérias, e essa imunidade é adquirida após o organismo incorporar ao seu material genético as informações genéticas do seu invasor.

A técnica é trazida como uma ferramenta de edição de genes, que juntamente com a enzima Cas9, localiza e edita um trecho específico do DNA. O procedimento apresentado é muito preciso e, com isso, há como editar o material genético de trechos de interesse.

O sistema CRISPR/Cas9 combina técnicas moleculares e biotécnicas avançadas e, portanto, foi proposto para uso na edição genômica. Atualmente está disponível comercialmente para milhares de destinos. Tanto o RNA principal produzido *in vitro* quanto a proteína Cas9 produzida também *in vitro* podem ser entregues às células por vários mecanismos, com o uso de vetores ou agentes químicos.

Ele é ativado quando um invasor (vírus) entra em uma bactéria, ela reconhece o material genético do invasor e as enzimas, chamadas Cas, clivam esse material em

pedaços e os introduzem em uma região genômica específica da bactéria, chamada de locus CRISPR. Assim, nas próximas infecções virais, as bactérias que contêm esses pedaços do DNA do vírus inseridos no locus CRISPR geram um RNA a partir dessa sequência. Este RNA irá se associar à enzima Cas e, então, dirigir-se ao DNA viral, que é então clivado e, assim, inativado (HORVATH, 2010).

O sistema CRISPR é composto basicamente por um RNA guia específico para o alvo que se deseja clivar ligado à uma endonuclease, da família Cas (Proteínas Associadas ao CRISPR, ou do inglês, CRISPR Associated Protein), que será direcionada até a sequência específica do genoma de interesse, para realizar um “corte” no material genético, silenciando o DNA invasor (alvo) (Terns & Terns 2011, Bhaya et al. 2011, Jinek et al. 2012, Wiedenheft et al. 2012). Devido à possibilidade de programar este sistema para clivar sequências específicas de DNA ou RNA, inúmeras finalidades foram sugeridas para sua utilização, como observado na figura 1.

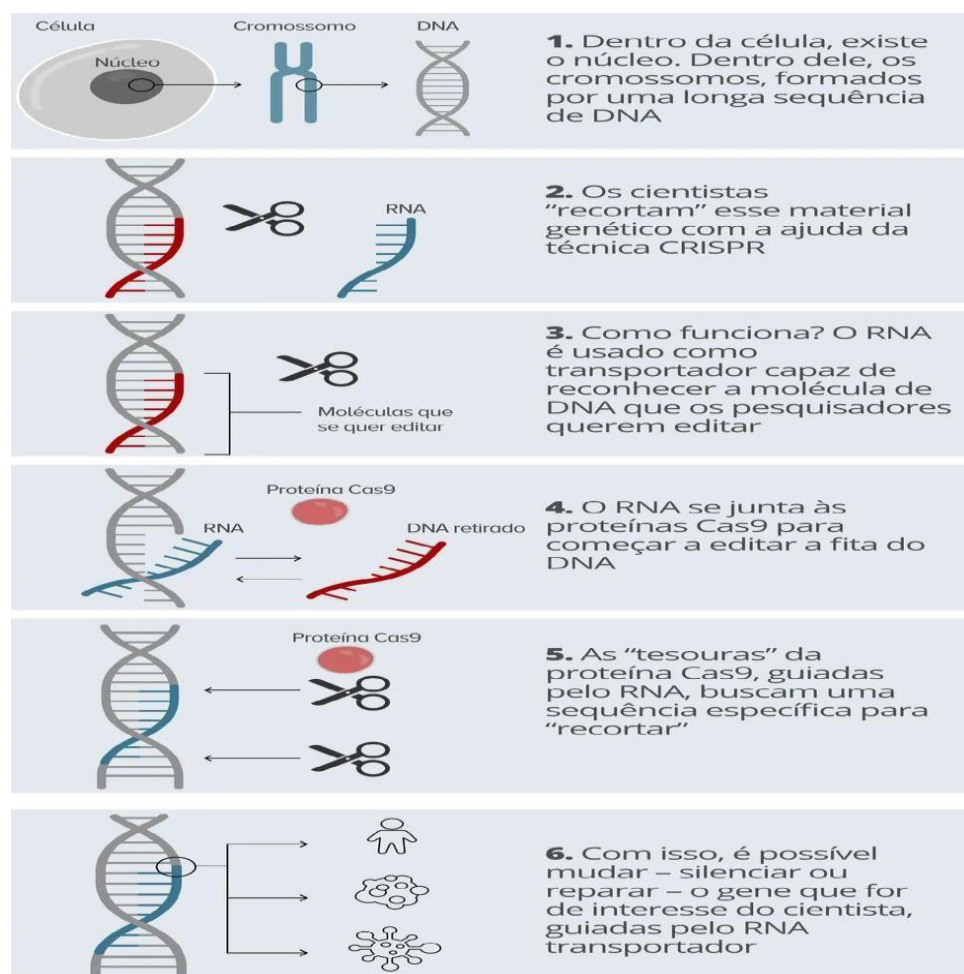


Figura 1. Sistema de funcionamento do CRISPR-Cas9. Imagem: Betta Jaworski, 2020.

O sistema CRISPR pode funcionar associado não só a Cas9, mas a outras Cas, como a Cas12, que vem trazendo muito entusiasmo aos cientistas. A enzima Cas9 possui dois domínios de nuclease, sendo que cada um é responsável por clivar uma das fitas do DNA detectado pelo sistema CRISPR-Cas. Com o auxílio dessa enzima é possível gerar uma mutação em um dos domínios para inativá-lo e produzir proteínas que clivem somente uma das fitas de DNA (CASTRIGNANO, 2017). O domínio chamado HNH possui a função de clivar a fita complementar a sequência do RNA guia (sequência alvo), e o RuvC é o domínio usado para clivar a fita não-complementar, a sequência não-alvo (OLIVEIRA, 2016). A Cas9 possui uma região rica em arginina, altamente conservada, com a função de mediar a ligação de ácidos nucleicos. CRISPR/Cas9 depende de sistemas endógenos de reparo e recombinação para completar o processo de clivagem, como íntrons de auto emenda, nucleases de dedo de zinco e nucleases efetoras (AREND et al., 2017).

Na Figura 2 é possível verificar o mecanismo de reconhecimento do sistema CRISPR/Cas9.

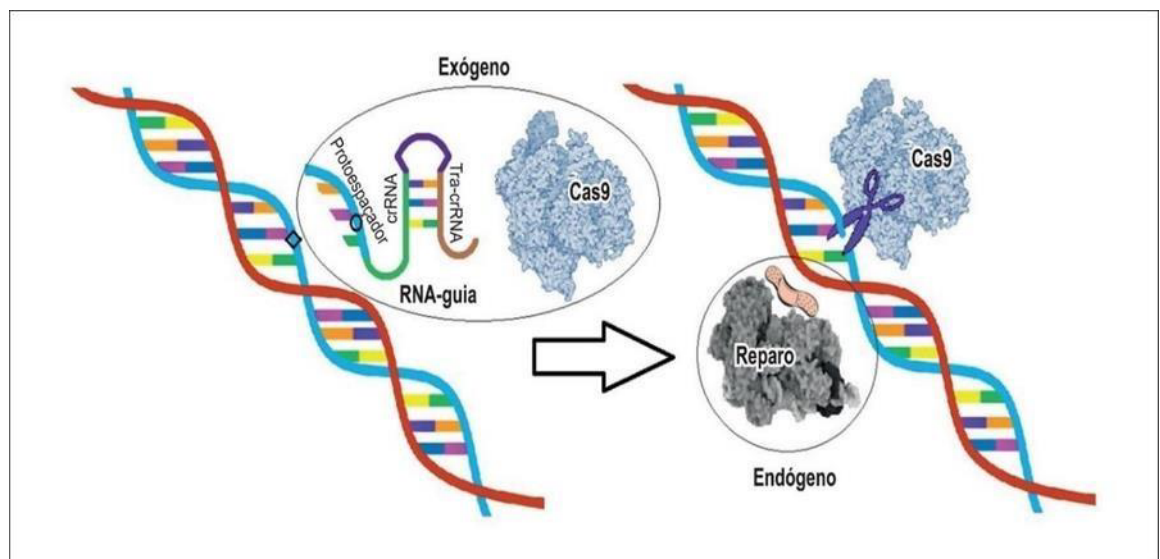


Figura 2: Sistema CRISPR/Cas9 - mecanismo de reconhecimento do alvo.
Fonte: AREND et al., 2017.

O CRISPR funciona em 3 etapas (I, II e III) que usam mecanismos moleculares distintos para obter reconhecimento e clivagem de ácido nucleico. O PAM desempenha um papel essencial nas etapas de adaptação e interferência nos sistemas tipo I e tipo II (SHAH, 2013). Os sistemas tipo I e III são muito semelhantes, sendo que suas interferências envolvem o direcionamento orientado por crRNA

(complexo de proteínas ribonucléicas) e usam um grande complexo de proteínas Cas. No entanto o tipo II é mais específico para um crRNA duplo adicional, chamado tracrRNA formando um complexo de DNA que requer apenas uma única proteína para reconhecimento e clivagem de DNA guiado por RNA (SANTOS et al., 2016).

O fato é que, após compreendido a maneira como o CRISPR/Cas9 funciona, os pesquisadores podem aprofundar, de acordo com a sua necessidade o sistema e trabalhar em diferentes frentes, e tanto no Brasil, como no restante do mundo, o CRISPR tem sido muito estudado.

Uma questão que fica é, quando devemos usar o CRISPR? Será que apenas essa técnica é eficaz? O quadro abaixo mostra como podemos sanar as dúvidas no momento da escolha das técnicas de edição genica. Com algumas perguntas, a ferramenta pode ser melhor escolhida.

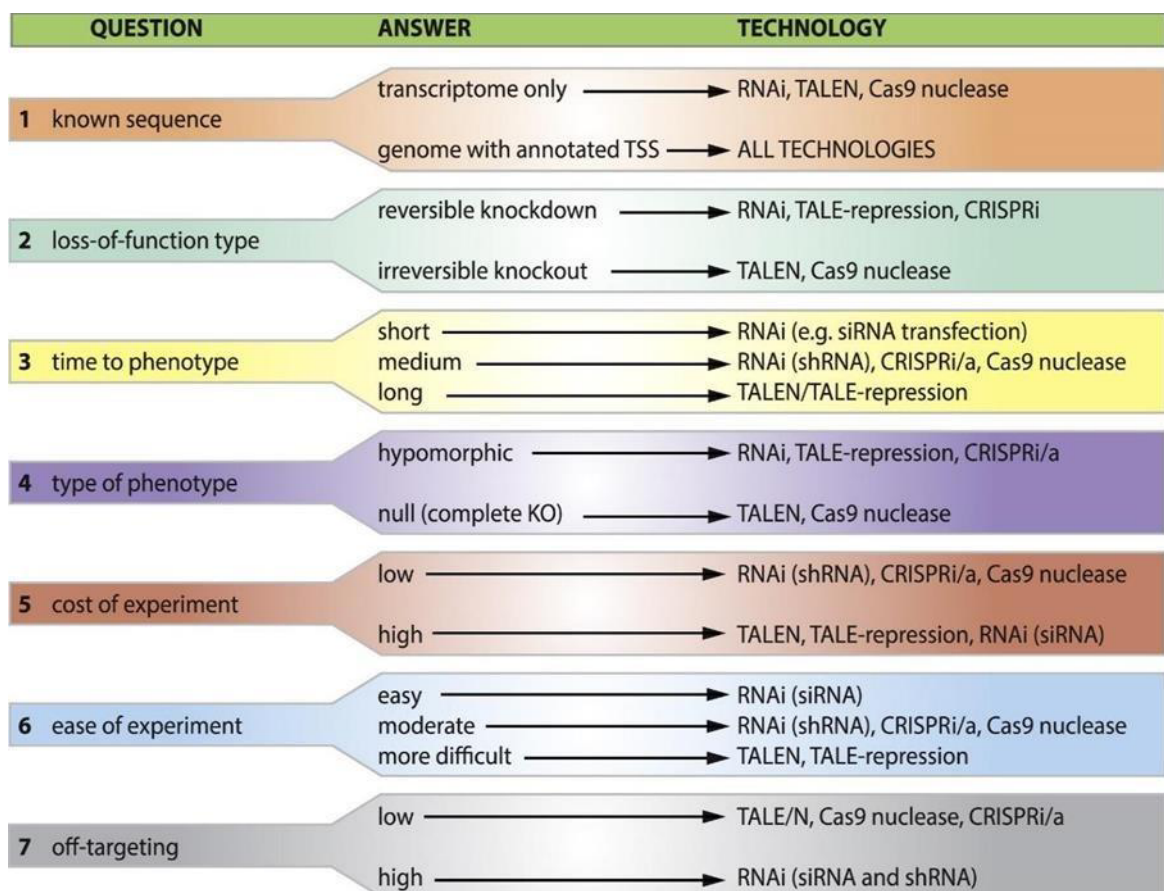


Figura 3: Árvore de decisão para definir a melhor ferramenta de edição genica.

Fonte: Boettcher & McManus, 2015.

Dados mostram (Figura 3), que há muitos bancos (plataformas) de dados para pesquisa. Podemos observar, que se realizada uma pesquisa no Scholargoogle, usando o termo CRISPR/ Cas9 (sem contar as derivações) encontramos quase

420 mil publicações e essas vão desde conteúdos mais simples até links de direcionamento para artigos mais específicos. Chamo atenção para esse dado, para mostrar que o interesse pelo tema é amplo e de pessoas de todas as áreas.

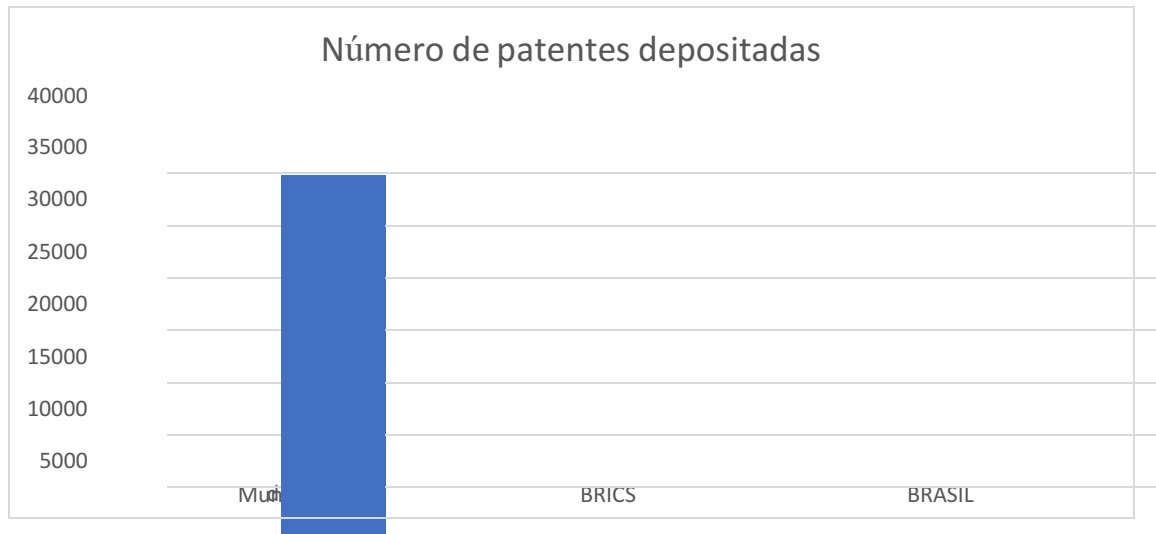


Gráfico 1: Número de patentes depositadas até o momento atual (set/2023) de acordo com site lens.org (Termo procurado CRISPR/Cas9).

Notamos que o CRISPR/Cas9 é um termo buscado em várias áreas de pesquisa, sejam elas biológicas, sociais, jurídicas (discussões éticas). No Lens (<https://www.lens.org/>) vimos 5 termos associados ao CRISPR desde que teve a primeira patente depositada (Doudna e Charpentier) até 2022, entre eles estão CRISPR/animais, CRISPR/plantas, CRISPR/ética, CRISPR/Leis, CRISPR/humanos. No gráfico 2, se percebe que os depósitos vêm de grandes instituições e quando pesquisado nota-se que há diferentes termos pesquisados, como já citado.

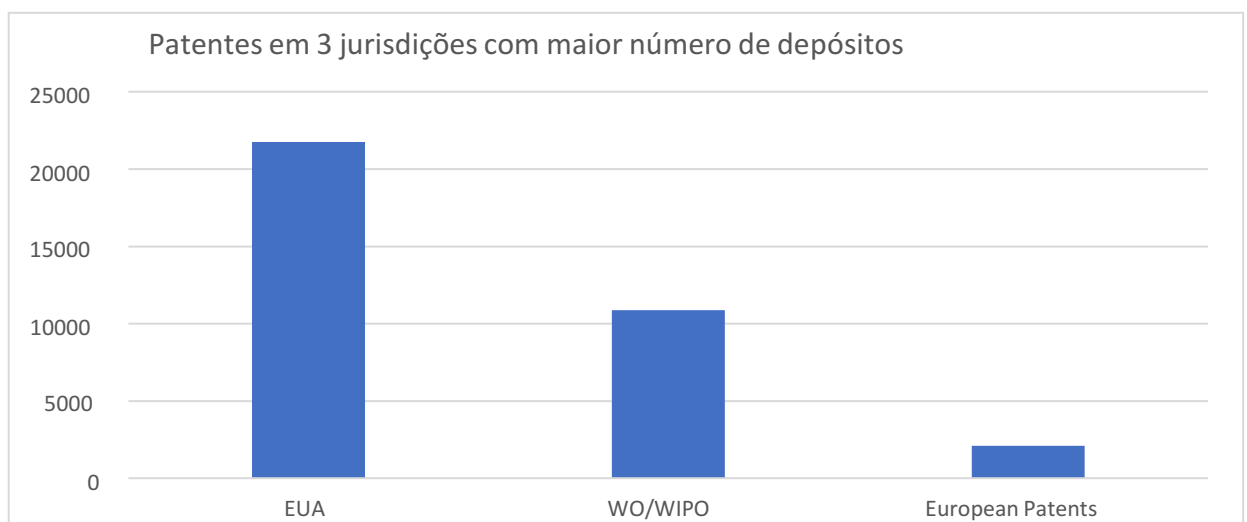


Gráfico 2: Depósitos de patentes CRISPR/Cas9.

Fonte: Lens/2023.



Gráfico 3: Número de citações no Lens mostrando o número de citações no Brasil (5.691), América do Sul (7.363) e Mundo (864.283).



Gráfico 4: Número de citações no Lens mostrando o número de citações de trabalhos gerais citados no Brasil (190 mil) e CRISPR/Cas9.

A aplicabilidade mais simples do sistema CRISPR é a que está relacionada à modificação poucas bases em genes com relação alélica bem definida. É importante ainda salientar a relação de dominância mendeliana deve ser considerada para que se atinja a função gênica, e nesse contexto, o sistema CRISPR/Cas9 está sendo rapidamente adotado para a edição e modificação de genomas em vários tipos celulares, incluindo células-tronco, e mostrando bons resultados na edição de genes humanos. A imprensa reportou que pesquisadores da Universidade da Pensilvânia receberam aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para conduzir um

estudo clínico iniciado em 2017, tendo como alvo 3 genes envolvidos em câncer. Mesmo com o otimismo dos pesquisadores, o estudo não se mostrou positivo neste caso, pois o número de pacientes era pequeno e os cânceres já estavam em estágio avançado, e segundo notícias, em 2023 o estudo foi finalizado. A pergunta que fica é: como saber quais sequências são passíveis de serem cortadas e como fazer isso? Existem plataformas que auxiliam nesse processo, entre elas estão:

- Synthego CRISPR Design Tool: Ela é gratuita e é uma das mais rápidas e mais eficientes. A ferramenta oferece design fácil de sgRNAs sintéticos com até 97% de eficiência e os menores efeitos fora do alvo. Inclui uma biblioteca de mais de 100.000 genomas e 9.000 espécies. Você pode usar a ferramenta para validar gRNAs projetados usando outras plataformas.

- MIT CRISPR Designer: É outra plataforma gratuita que ajuda usuários a projetar gRNAs com alta seletividade e baixo efeito fora do alvo.

- sgRNA Scorer 2.0: Identifica os locais para o gRNA quando é adicionado uma sequência de DNA. A ferramenta permite a seleção de seis diferentes nucleases e prevê a atividade de nucleases Cas9 derivadas de *S. aureus* e *S. thermophilus*.

- Benchling: Integra-se convenientemente com outras ferramentas, como Gibson, Type IIS e Digestion e Clonagem Ligation. Isso permite que os cientistas usem uma única plataforma para projetar seus experimentos. Enquanto o plano básico é gratuito, para acessar seu plano Enterprise os usuários precisam pagar taxas.

Apesar de seus benefícios, o sistema CRISPR traz discussões acerca de seu uso, como, por exemplo, tentativas e modificação de linhagens germinativas na aplicação clínica em humanos (Ziegler, 2018). Muito se diz que o CRISPR, com suas enzimas orientam a mudança (edição gênica), mas a questão ética e as Leis sempre questionam. Por exemplo, se o cientista mudar uma parte do genoma, como fica o restante da célula? (Hebmuller, 2015).

A própria Doudna, em palestras e TEDs (TED Global, London 2015), alerta sobre o uso ambicioso e descontrolado do CRISPR, temendo a eugenia e o uso errado do CRISPR.

3. VISÃO MERCADOLÓGICA

A lista de descobertas científicas nas últimas décadas impressiona qualquer pessoa, há descobertas que vão desde a apresentação da estrutura do DNA (1953), técnica de PCR (1985), sequenciamento de um genoma bacteriano (1995) e enfim, o pedido de patente do CRISPR/Cas9 (2012). Em 2023, o Tribunal de Justiça Europeu tomou uma importante decisão a favor do avanço da ciência, ao deliberar que as técnicas de mutagênese in vitro, a exemplo de CRISPR, não estão sujeitas à Diretiva dos Organismos Geneticamente Modificados (OGMs). Além de vir ao encontro do que já vem ocorrendo nos demais países do mundo, a possibilidade de uso dessas tecnologias com uma regulamentação não-restritiva, mas que ainda preserva a biossegurança, permite a democratização no uso da biotecnologia para geração de novas tecnologias, não somente na agricultura, mas também em áreas como medicina e indústria.

Com esse crescente aumento da tecnologia e o interesse por novas técnicas para solucionar questões que afetam a humanidade, vieram os interesses comerciais/mercadológicos. Novas empresas surgiram e muitas começaram a realizar parcerias junto as Universidades e Centros de Pesquisa, como EMBRAPA, para impulsionar os estudos. Para se ter uma ideia da dimensão do crescimento, apenas na área agropecuária, o mercado global foi avaliado em US\$ 18,15 bilhões em 2018 e estimava-se um crescimento de 10%, ou seja, US\$ 100 bilhões para 2021, mas com a pandemia do COVID-19 essa previsão não se cumpriu. Até 2027, há a projeção de que o mercado de culturas biotecnológicas atinja US\$ 37,46 bilhões e que, na agropecuária, o crescimento será de cerca de 35% no mundo, em valores próximos aos US\$ 100 bilhões (Coherent Market Insights, 2020). De acordo com a Select USA, apenas nos Estados Unidos, há mais de 800 mil empregos diretos ligados à área de biotecnologia e mais de 3 milhões de empregos indiretos (IEA, 2020).

Uma das maiores contribuições das técnicas de edição de genes na área agrícola talvez seja a possibilidade de melhoramento de múltiplas características, agindo diretamente em linhagens elite, agilizando o desenvolvimento de produtos comerciais, o que geralmente é impraticável por meio de técnicas convencionais de melhoramento genético (Gao et al., 2020b).

A técnica de edição de genes poderá gerar tanto variedades de plantas que não são consideradas OGMs quanto plantas transgênicas. Essa classificação em

parte depende do quadro regulatório do país. Criação de OGMs tem maior valor final na sua produção e uma resistência por parte de muitos consumidores, o CRISPR, por sua vez, é uma técnica mais econômica, quando se comparada a outras e que não insere DNA heterólogo, sendo mais aceita atualmente (Carneiro & Carneiro, 2020).

O mercado de biotecnologia movimenta milhões de dólares anualmente, não apenas na área da agropecuária, mas também nas empresas farmacêuticas, que são as maiores responsáveis por esse mercado. A Merck & Co. ou Merck Sharp & Dohme é uma empresa farmacêutica, química e de ciências biológicas global presente em 70 países, uma das mais antigas no ramo. Sua receita gira em torno de 50 bilhões de dólares por ano e ela investe parte de seus recursos na tecnologia CRISPR, desenvolvendo grande expertise na área de edição de genomas. Possui o maior número de patentes em relação as outras empresas do ramo e garantem, segundo ela, um amplo portfólio de tesouras genômicas.

A farmacêutica Merck está na linha de frente da inovação de edição de genes há 15 anos, com experiência que vai desde a descoberta até à fabricação. Além de patentes convencionais, agências de patentes na Europa, Israel, Coreia do Sul e Reino Unido emitiram concessões adicionais para a tecnologia CRISPR de edição de genoma dessa farmacêutica (Merck). A empresa já tem mais de 20 patentes concedidas para a CRISPR, em nove localidades geográficas diferentes, entre elas o Brasil. Com isso, ela cresceu em média 10% nos últimos 10 anos.

A Bayer, ao adquirir a Monsanto (2016), por US\$ 66 bilhões, criando a maior companhia integrada de bioinseticidas e sementes do mundo investe na tecnologia CRISPR, e possui uma equipe de P&D para projetar e desenvolver novas sementes e plantas.

Desde 2016, a DuPont Pioneer anunciou que vai usar a tecnologia CRISPR para comercializar uma nova versão de híbridos de milho ceroso, investindo parte de seus investimentos na pesquisa (valor não foi divulgado).

A empresa Collectis (TALENR) tem desde 2019 uma patente na Europa em que aplica um método usando o CRISPR-Cas9 para edição de genes em células T e ainda há um grande investimento em CRISPR pela empresa, mesmo com uma queda em suas ações neste ano de 2023, valendo em média, no mês de outubro US\$1.45.

Outra empresa é a CRISPR Therapeutics, que apesar de ter registrado perdas de dois dígitos no ano de 2022 (desempenho inferior ao Dow Jones Industrial

Average), a empresa de biotecnologia sabe que tem uma grande oportunidade pela frente, pois possuem patentes e podem lançar o que pode se tornar o primeiro produto da CRISPR, e isso pode trazer muitas notícias positivas que podem fazer as ações dispararem. No mês de outubro (ano de 2023) a ação da CRISPR Therapeutics valia em média de US\$42,30. Como visto a seguir, observa-se os valores das ações da empresa nos últimos 5 anos, em janeiro de 2019 foi calculado o menor valor, em

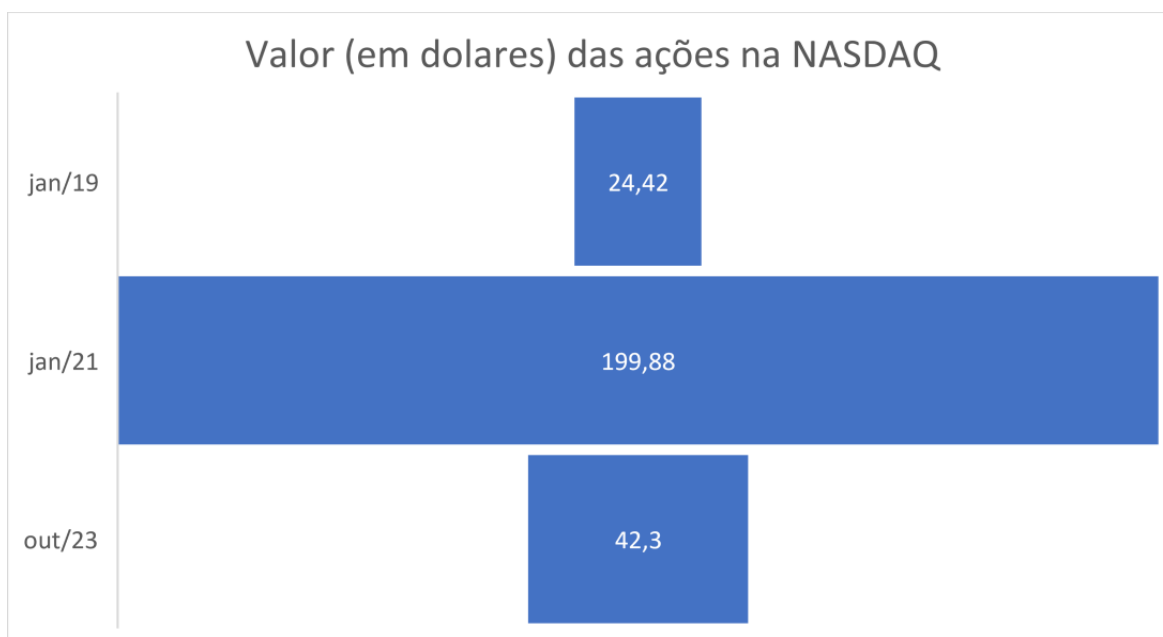


Gráfico 5: Variação dos valores das ações da empresa nos últimos 5 anos, mostrando o menor valor, o maior valor e o preço em 09 de outubro de 2023. Valores aplicados na NASDAQ.

Fonte: Status Invest.

A CRISPR Therapeutics foi fundada em Zugo, na Suíça, 2013. As cofundadoras são Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna, que em 2020 ganharam o Prêmio Nobel de Química. Fundaram a empresa de Biotecnologia com o objetivo de fabricar medicamentos baseados em genes. Como parte de um grupo de trabalho, ela forneceu a primeira documentação científica sobre o desenvolvimento e uso da edição genética CRISPR. O valor máximo das ações na bolsa de valor Nasdaq foi de \$58,40 sendo que o valor mínimo foi de \$25,29 (valores calculados nos últimos 5 anos) e, em 09/10/23, a ação foi vendida a U\$ 26,91. Até o ano de 2016 suas ações valiam menos de 20 dólares, após esse período começou a ter um crescimento significativo, alcançando seu pico em 22 de janeiro de 2021, com valor de 188,49 dólares. A receita em 2022 chegou a 400 milhões USD. Notamos as variações (alta e baixa) nos valores

das ações da empresa e seu pico até 2021 e com prospecção menor em 2023, com ações variando, em set/23 de 43 a 52 dólares.

A CRISPR Therapeutics (QRcode) é uma empresa que trabalha diretamente com a produção de medicamentos ligadas a manipulação gênica, possui parcerias com mais de 15 outras empresas, entre elas a Bayer, a qual é uma organização global com competências centrais nas áreas da saúde e nutrição.



A Bayer (“Leaps by Bayer”) em 2019 investiu 50 milhões de dólares em uma rodada de financiamento da eGenesis, empresa de biotecnologia que utiliza tecnologias de edição de genes para o desenvolvimento de órgãos compatíveis com humanos para lidar com a escassez global de órgãos e a empresa anunciou que, até 2024, investirá mais de 100 milhões de dólares e que este financiamento já foi garantido. No entanto, o maior impacto da edição de genes, nos próximos anos, provavelmente ocorrerá na agricultura. A pegada ambiental da agricultura deve diminuir e a agricultura deve se adaptar às rápidas mudanças climáticas. O CRISPR poderia dar uma contribuição substancial para uma agricultura mais sustentável (Eckhardt, 2021). Em maio de 2020, a empresa Sherlock Biosciences teve a autorização da FDA para fabricar um teste que gera um diagnóstico mais eficiente do COVID-19 antes mesmo dos sintomas se manifestarem. Vemos que o CRISPR está cada vez mais presente nas pesquisas e aplicabilidade de OGE, organismos geneticamente editados, e cada vez mais movimentando valores substanciais.

A Caribou Biosciences é uma empresa biofarmacêutica de edição de genoma CRISPR em estágio clínico dedicada ao desenvolvimento de terapias transformadoras para pacientes com doenças devastadoras. Está com suas ações em aproximadamente USD 4 atualmente (outubro/23). Ela desenvolveu uma tecnologia CRISPR de próxima geração chamada chRDNA (CRISPR hibrid. RNA-DNA). A tecnologia foi projetada para melhorar a precisão da edição do genoma, aumentando a especificidade, que tem sido um gargalo fundamental no uso da CRISPR de primeira

geração nas pesquisas terapêuticas. Desde a invenção da edição genômica mediada por CRISPR, um gargalo-chave para um uso mais amplo de CRISPR de primeira geração em terapêutica tem sido a especificidade. Os cientistas da Caribou aceitaram o desafio de melhorar a precisão da edição do genoma CRISPR e inventaram o chRDNA (RNA-DNA híbrido CRISPR, pronuncia-se "Chardonnay"). Descobriram que a adição de DNA aos guias CRISPR (que são geralmente de RNA) melhora significativamente a precisão das edições do genoma.

A Creative Biolabs, situada nos Estados Unidos da América, prestam serviços relacionadas às doenças que o CRISPR pode tratar, oferecem como características um melhor custo-benefício, alta eficiência, alta especificidade, rapidez e melhor serviço pós-venda. Como vemos, a Creative presta atendimento a pessoas.

Como podemos ver a ferramenta CRISPR, como foi dita na sua descoberta, é uma ferramenta revolucionária. Desperta o interesse em diferentes áreas e diferentes tamanhos de empresas e indústrias. Além das patentes e produtos criados empresas representantes, como a New England BioLabs, Uni Science, Santa Cruz Biotecnologia, Promega, Eppendorf, Bio-rad, Shyntego, Synapse Biotecnologia, Dharmacon, Horizon Descoberta Group Co., Collecta Inc., Agilent Technologies, Aplicada StemCell, Inc., Thermo Fisher Scientific, Inc., Addgene, GenScript, Merck KGaA (Sigma- Aldrich), Integrated DNA Technologies, Inc. (que é representada no Brasil pela Síntese Biotecnologia), Transposagen Biopharmaceuticals Inc., Origene Technologies Inc. comercializam kits para realização da técnica de CRISPR.

No Brasil há empresas com estreitas relações comerciais, sendo representantes ou distribuidores autorizados de grandes marcas, como já citadas. Essas empresas trabalham com pesquisas e/ou vendas de materiais, como reagentes, kits, pools, clones, equipamentos, para que a técnica seja realizada. Como exemplo, podemos citar a Merck/ Sigma-Aldrich® que disponibiliza no seu site, a compra de diferentes Cas, e oferecem os guias de aplicação e protocolos, e seus preços variam de acordo com a necessidade do cliente e a Síntese Biotecnologia (com sede em Belo Horizonte MG) que é representante exclusiva e comercializa kits de CRISPR da IDT – Integrated DNA Technologies.

Os maiores mercados CRISPR/Cas são Estados Unidos, Europa, China, Japão e Índia (Gilbert, 2021) e a grande certeza é que o mercado é extremamente promissor e que há uma alta demanda para os produtos que garante o corte específico dos

genes.

A comercialização do CRISPR, por milhão de dólares, é dividida em produtos (enzimas, kits e reagentes, RNAs guias); Aplicações (biomédicas, agrícolas, industriais); por usuários (Empresas Farmacêuticas e Empresas de Biotecnologia; e Institutos de Pesquisa Acadêmicas e Governamentais, CROs).

O tamanho do mercado de tecnologia CRISPR deverá atingir US\$ 3.145,05 milhões no final de 2023 e crescer cerca de 19,89% para atingir US\$ 7.790,08 milhões até 2028. ThermoFisher Scientific, Merck KGaA, GenScript, Danaher Corporation (grupo que controla a Integrated DNA Technologies (IDT) e PerkinElmer Inc. (Horizon Discovery Group) são as principais empresas que operam no mercado de tecnologia CRISPR, independentemente da área de pesquisa, como mostrado abaixo.

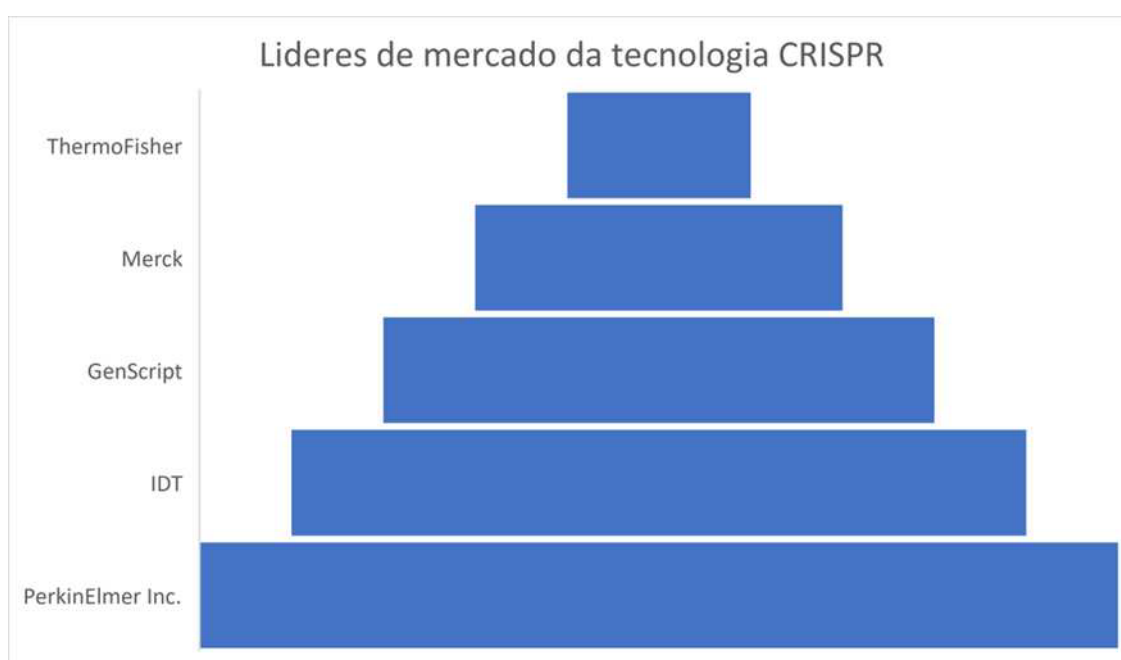
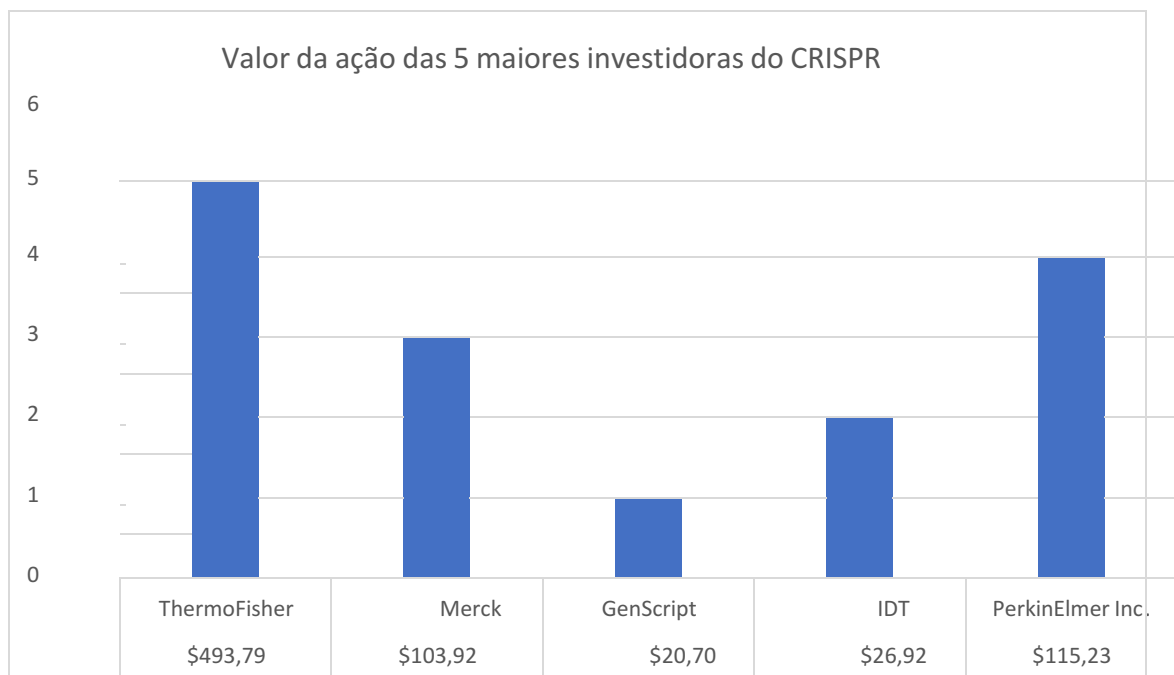


Gráfico 6: Principais investidores de mercado da tecnologia CRISPR no mundo.

A ThermoFisher vale atualmente, em patrimônio líquido, U\$43.978.000.000,00 e valor de mercado de U\$190.234.656.420,00. A PerkirElmer está avaliada (patrimônio líquido) U\$ 7.167.155.000,00 e o seu valor de mercado gira em torno de U\$14.566.454.760,00. Com isso, vemos que há uma grande diferença nas empresas que mais investem em CRISPR. Abaixo, pode-se analisar a tabela com o valor atualizado das ações das empresas em bolsa de valores, variando de acordo com o mercado.

Tabela 1: Valor das ações (valor em 10/10/23), segundo a Status Invest.

ThermoFisher	\$493,79
Merck	\$103,92
GenScript	\$20,70
IDT	\$26,92
PerkinElmer Inc.	\$115,23

**Gráfico 7:** Valor da ação das 5 maiores empresas investidoras na tecnologia CRISPR. Observa-se uma variação nos valores, devido as variações de mercado(outubro/23)

As ações das empresas que trabalham com a tecnologia CRISPR variam de acordo com as condições mercadológicas e os interesses de cada área. Por exemplo, no Brasil, a Embrapa trabalha muito com a ferramenta para melhorar as culturas de soja, milho, sorgo, arroz e feijão e a disponibiliza para os produtores, levando os resultados de suas pesquisas para todos os interessados. Como é um órgão público, a Embrapa não tem ações na bolsa de valores e/ou valores recebidos, apenas parcerias em estudos e aplicações técnicas.

No Brasil, existem multinacionais que atuam nas diferentes áreas de pesquisas, mas entre elas há a TMG, que é uma empresa Brasileira com sede em Cambe-PR, com o propósito de inovar na área da agricultura. Embora não haja divulgação dos

valores investidos, a empresa informa que, em 2024, será inaugurado um laboratório de pesquisa em edição gênica.

Em 2018, entrou em vigor a Instrução Normativa N.º 16/2018, da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), que deu ao Brasil o arcabouço legal para trabalhar com edição gênica, assim, os órgãos reguladores podem considerar os eventos que utilizam CRISPR/Cas9 (SDN-1 e SDN-2) como não-transgênicos, o que diminui consideravelmente os custos regulatórios, e isso faz com que as pesquisas e investimentos sejam maiores (CTNBio, 2023).

Em suma, em 2023, a tecnologia CRISPR apresenta-se como um mercado global altamente competitivo e consiste em vários players importantes, mas esse cenário pode mudar, principalmente pela inconstância do cenário mundial com guerras em curso na Europa (Ucrânia) e Ásia (Faixa de Gaza).

4. PROPRIEDADE INTELECTUAL – PATENTES.

Quando falamos de Propriedade intelectual (PI) pensamos em vários aspectos jurídicos e disputas sobre direitos a patentes, mas o universo da PI é muito mais abrangente, esclarecedor e com grande contexto histórico.

Para começarmos a entender propriedade intelectual, precisamos conhecer a sua definição que, segundo a OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual) é a soma dos direitos relativos às obras literárias, artísticas e científicas, às interpretações dos artistas intérpretes e às execuções de radiofusão, às invenções em todos os domínios da atividade humana, às descobertas científicas, aos desenhos e modelos industriais, às marcas industriais, comerciais e de serviço, bem como às firmas comerciais e denominações comerciais, à proteção contra a concorrência desleal e todos os outros direitos inerentes à atividade intelectual nos domínios industrial, científico, literário e artístico.

A Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) é uma entidade internacional de Direito Internacional Público e uma instituição especializada em propriedade intelectual nas Nações Unidas. A OMPI foi criada em 14 de julho de 1967, após muitos Tratados já terem sido fechados para organizar e facilitar o direito de cada inventor.

Para compreender um pouco mais a importância da Propriedade intelectual, devemos lembrar que, já na Idade Média, com a Europa mergulhada nas sombras, os autores de livros e demais produções não se preocupavam em registrar suas obras, uma vez que não se dava a mesma importância a isso como atualmente, ficando assim no anonimato. Já nos meados do século XV, a produção de obras na forma manuscrita já não atendia mais a demanda, e, com o advento da imprensa móvel, se origina uma nova forma de ver o mundo e os autores, surgindo privilégios que logo começaram a ser questionados. Data-se que o primeiro privilégio autoral foi em 1486, na cidade de Veneza, envolvendo a obra “História da Cidade de Veneza”.

A primeira patente emitida foi assinada em 31 de julho de 1790. Ela foi dada pelo presidente George Washington ao seu inventor Samuel Hopkins, que desenvolveu um processo de produção de potássio, ingrediente usado em fertilizantes. Muitos questionam sobre a existência anterior de patentes, já que em tempos medievais existia o monopólio e este é/foi considerado por muitos um tipo de

patente, mas até o momento isso é apenas especulação. Em pouco mais de 230 anos, os Estados Unidos já contabilizaram mais de 10 milhões de patentes (USPTO, 2018), e, dentre essas, 3 milhões ainda estão em vigor.

Os Estados Unidos sempre foram os grandes depositantes de patentes, mas o cenário está mudando e outros países como China e Japão estão em constante crescimento no número de patentes depositadas. A realidade é que atualmente existem 13,7 milhões de patentes vigorando no mundo, sendo 2 milhões na China e outros 2 milhões no Japão. A China também passou a ser um destaque no registro de marcas. Em 2017, foram 9,1 milhões de novas solicitações mundiais.

No Brasil, a primeira patente foi uma máquina para descascar café, concedida em 1822, pedido feito por Luiz Louvain e Simão Clothe, com base no alvará de 1809. A informação é encontrada no livro *Propriedade Industrial no Brasil – 50 Anos de História*, da Associação Brasileira dos Agentes da Propriedade Industrial (Abapi).

Podemos ver, com isso, que mesmo com o passar dos séculos, as disputas ocorrem e sempre ocorreram, forçando as Instituições a criar Leis cada vez mais claras, abrangendo o maior número de Nações e tornando essas leis cada vez mais globalizadas. Com base nessas necessidades, foram surgindo os Tratados Internacionais. Os principais tratados são: Convenção da União de Paris (1883), Convenção de Berna (1886), Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes ou Patent Cooperation Treaty – PCT (1970) e o Acordo TRIPS (1994).

O Brasil tem se adequado as Leis internacionais, celebradas pela OMC. A Lei de Propriedade Industrial nº 9.279, de 14 de maio de 1996, em seu segundo artigo, elenca os direitos relativos à propriedade industrial, e a Lei de Direitos Autorais nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, traz em seu artigo sétimo a relação das obras intelectuais protegidas. Vale ressaltar que cada país possui uma legislação específica sobre o assunto e não é incomum que verdadeiras batalhas jurídicas se formem em uma disputa.

Nosso País tem feito muitas campanhas junto a órgãos e à academia para popularizar o termo Propriedade Intelectual, uma vez que a PI é geralmente desconhecida e geram dúvidas e, além disso, não é incomum pessoas acharem que a Propriedade Intelectual, patente e segredo são as mesmas coisas. Para simplificar, podemos usar o esquema abaixo para exemplificar os ramos que envolvem a PI.

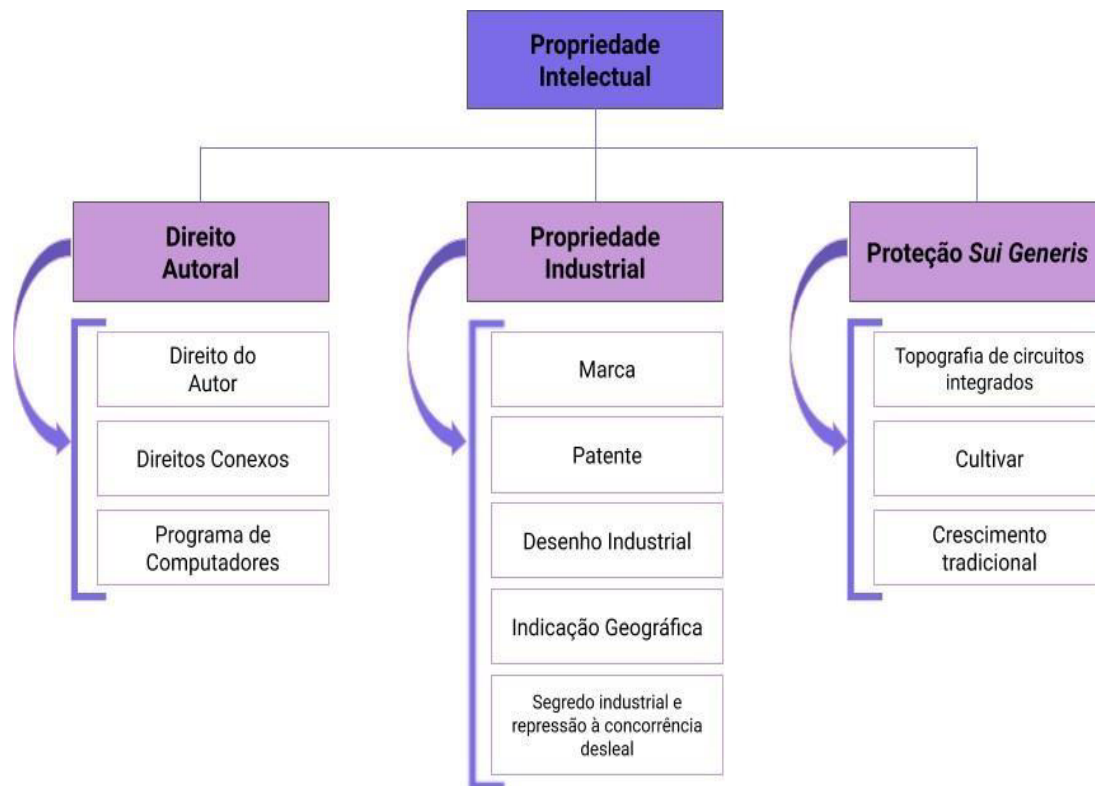


Figura 4: Esquema indicando áreas da Propriedade Intelectual (Fonte: INPI, 2019).

Observamos que a Propriedade intelectual se divide em 3 áreas principais, e essas se dividem em subáreas. Patentes estão alocadas em Propriedade Industrial sobre ela que vamos explicar nesse capítulo.

A palavra Patente vem do latim *patens*, -entis, e significa estar aberto, ser acessível, estar à disposição de ser visível, aquele que confere título de propriedade e exploração exclusiva ao autor de uma invenção, inovação, modelo ou técnica, como exemplo, patente farmacêutica, patente industrial.

Apenas um órgão público oficial pode conceder uma Patente e essa dá o direito exclusivo sobre uma invenção ou criação industrializável. Uma patente confere exclusividade sobre o que é patenteável desde que haja um projeto, que consiste em documentos que explique a invenção e sua execução. Esse projeto não se confunde, portanto, com um protótipo. É através da patente que o autor/inventor protege seu trabalho, sem que terceiros reproduzam, produzam, usem, coloquem à venda, vendam ou importem o produto patenteado ou produto resultante de processo patenteado sem a sua autorização.

O Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI é o órgão responsável por expedir patentes no Brasil e a patente só possui validade em território nacional, conferindo um título de propriedade temporária, com prazo determinado, variando de

acordo com o tipo da patente. O titular de uma patente fica obrigado a explorar o objeto patenteado. Caso não o faça, a patente pode ser licenciada compulsoriamente, permitindo que outros produtores façam uso da mesma. As regras relacionadas às patentes estão previstas na Lei nº 9.279/96 (Lei da Propriedade Industrial). E de acordo com o INPI, os pedidos de patente são classificados conforme as tecnologias a qual pertencem, como já exemplificado e, desde 2014, utiliza-se a Classificação Cooperativa de Patentes (CPC) para classificar os pedidos.

Para ter maior conhecimento de como estão os processos, mensalmente é publicado no Brasil um Boletim de Propriedade Industrial, uma publicação que tem como principal objetivo fornecer uma visão geral sobre os serviços prestados pelo INPI. São apresentados dados preliminares, obtidos a partir dos pedidos protocolados no Instituto e algumas decisões – eventos que encerram a tramitação do pedido, sejam elas de caráter técnico ou administrativo –, a partir de despachos publicados na Revista da Propriedade Industrial (RPI).

Os tipos de patentes de acordo com Instituto Nacional de Propriedade Intelectual são: Patente de Invenção (PI), produtos ou processos que atendam aos requisitos de atividade inventiva, novidade e aplicação industrial. Sua validade é de 20 anos a partir da data do depósito. Patente de Modelo de Utilidade (MU), objeto de uso prático, ou parte deste, suscetível de aplicação industrial, que apresente nova forma ou disposição, envolvendo ato inventivo, que resulte em melhoria funcional no seu uso ou em sua fabricação. Sua validade é de 15 anos a partir da data do depósito. E, por fim, Certificado de Adição de Invenção (C), Aperfeiçoamento ou desenvolvimento introduzido no objeto da invenção, mesmo que destituído de atividade inventiva, porém ainda dentro do mesmo conceito inventivo. O certificado será acessório à patente e com mesma data final de vigência desta.

A cada ano aumenta o número de patentes depositadas e isso exige que ferramentas eficazes sejam criadas para a busca das mesmas, já que, uma vez depositada uma patente, o objeto está protegido, mas vale ressaltar que um depósito de patente não é universal. Essa busca eficaz gera a recuperação de documentos de escritórios de propriedade intelectual e demais usuários, a fim de estabelecer a novidade e avaliar a atividade inventiva de divulgações técnicas em pedidos de patente.

Em 1971 foi criado um acordo em Estrasburgo o IPC, um Sistema Internacional

de classificação, em que áreas tecnológicas são divididas de A à H, através de hierarquia. Baseado no IPC, tem-se a CPC, sistema criado pelo EPO/USPTO, com mais detalhes. Quando se faz uma busca no IPC, por exemplo, há cerca de 70 mil grupos e na CPC em torno de 200 mil. Com esses sistemas fica mais fácil encontrar uma patente, já que basta identificar o(s) grupo(s) pedido(s) e enfim o objeto pesquisado. O IPC é anualmente revisado e é publicado no mês de janeiro.

No mesmo ano da criação do IPC, foi criada a Lei Nº 5.772, de 21 de dezembro de 1971 (Código da Propriedade Industrial), revogada pela Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que incluía a concessão de privilégios de Modelos Industriais (MI).

Em meio ao crescimento das relações comerciais internacionais de meados do século XIX, surge o CUP (Convenção da União de Paris), o qual foi o primeiro acordo internacional relacionado à PI, assinado em 1883 em Paris, para Proteção da Propriedade Industrial e com prioridade unionista, que ainda continua em vigor na versão de Estocolmo, por força do Acordo TRIPs (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights). A prioridade unionista significa que, se for depositado um pedido de patente de invenção, por exemplo, em um país da União, o invento dessa patente terá o direito de reivindicar prioridade, ou um período de tempo, em todos os países da União.

O Acordo TRIPs é um tratado Internacional, que integra o conjunto de acordos assinados em 1994, no Uruguai. Na rodada uruguaia, foi inclusive criada a Organização Mundial do Comércio (OMC). O Tratado tem fundamental importância já que buscou reparar as limitações e deficiências dos modelos de PI anteriores, e dar subsídio às novas demandas desse direito.

O Brasil assinou o acordo TRIPs em janeiro de 2000 e, para muitos, isso significou uma luz ao crescimento da Inovação Tecnológica. Nesse mesmo ano, o Brasil depositou 17.444 patentes e esse número chegou a 27.555 no ano de 2018.

Os últimos dados anuais sobre patentes no mundo foram publicados em 2023, e estão relacionados ao ano de 2020, 2021 e 2022. De acordo com o Lens Patents (julho/ 2023) há cerca de 123.591.971 milhões de patentes no mundo (pesquisa realizada “sem filtro” e “em todos os documentos”).

De acordo com os dados da Patent Cooperation Treaty Yearly Review 2023 (The International Patent System), publicado em 2023. Houve 647.700 mil (+2,6%) de entradas na fase nacional do PCT, 265.800 mil (+ 5,2%) pedidos de PCT arquivados, 127 (inalterado) de países nos quais os pedidos de PCT foram depositados, 56,9 %

percentual de participação das entradas da fase nacional do PCT em registros internacionais de não-residentes e um no dado acrescentado foi o da participação de mulheres entre inventores de PCT.

Para ter o direito de uma invenção é necessário depositar um pedido de patente, o qual será analisado por um examinador de patentes e poderá se tornar uma patente válida no território nacional.

No mês de janeiro de 2020 foram depositados 2.238 pedidos de patentes: 2.041 de patentes de invenção, 191 de modelos de utilidade e 6 de certificados de adição. No total, clientes de 44 países solicitaram proteção de patentes. Entre os 10 países que mais depositaram pedidos de patentes de invenção, estiveram os Estados Unidos (31%), Brasil (16%), Alemanha (9%), Japão (8%), China (5%), França, Suíça e Holanda (4% cada), Itália (3%) e Coreia do Sul (2%). Entre os depósitos de modelo de utilidade, depositantes residentes do Brasil foram responsáveis por 97% dos pedidos. Em janeiro de 2020, dentre o total de pedidos de patentes de invenção, 68% representaram a entrada na fase nacional de pedidos PCT. Nesse período, dentre os 10 países que mais depositaram pedidos de patentes de invenção, todos depositaram mais de 72% dos seus pedidos via PCT, à exceção do Brasil, com apenas 3,3% desses pedidos via PCT.

Conseguimos identificar e procurar patentes em grandes bancos de dados, sendo os 2 internacionais mais usados, o Latipat, que começou em 2003 entre uma cooperação dos escritórios de Patente da Espanha, o Mundial de Propriedade Intelectual e o Europeu de Patentes, com foco na Espanha e América Latina; e o ESPACENET, o qual pertence ao EPO (Escritório Europeu de Patentes) e abrange mais de 90 países. O WIPO/PCT (Sistema Internacional de Patentes) é uma plataforma que auxilia as pessoas a encontrarem informações de busca de possíveis depósitos. O Patentscope pertence ao WIPO e desde 2005 mostra patentes do mundo. A DEPATISnet é uma plataforma alemã, pertence ao DPMA, e possui mais de 100 milhões de documentos. Os bancos de dados acima citados possuem tutoriais de como realizar buscas, desde as mais simples até as mais complexas, e são gratuitas. No Brasil podemos encontrar informações sobre patentes com o sistema Busca Web no INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual).

Como já comentado anteriormente, a indústria farmacêutica (healthcare) é a maior interessada pela tecnologia CRISPR, seguida do setor agropecuário. Em uma busca pela USPTO, usando termos CRISPR e Merck apareceram 198 resultados,

ressaltando que a Merck é uma das maiores detentoras de patentes na área e em diferentes regiões do mundo. Esse número é alto, e ao pesquisar mais detalhadamente as patentes, foi possível observar que eram de diferentes depositantes e autores, e que a palavra Merck era apenas citada. Então, antes de qualquer publicação de dados, é necessário aprender a garimpar as informações e encontrar sites confiáveis.

Não é novidade para todos nós que a humanidade é fascinada pela ideia de poder criar, manipular e até mesmo gerenciar novos organismos. Na década de 70, os cientistas “criaram” o primeiro bebê de proveta, após 12 anos de pesquisa e com grande repercussão mundial, despertando a curiosidade, interesse e crítica de como poderia ser possível e se a criança nasceria normal. Nascia ali, novas possibilidades para a infertilidade, por exemplo, e hoje a técnica é amplamente usada.

No mesmo período, Paul Berg, Herbert Boyer e Stanley Cohen assentaram os fundamentos do DNA recombinante e da clonagem molecular (inserção no genoma de um organismo receptor de genes pertencentes a um outro organismo vivo), mas, com pouca tecnologia e muitas incertezas sobre a técnica, muitas dúvidas ficaram pairando no ar e, mesmo assim, essa técnica serviu para recombinar genes e modificar o genoma, e foi uma revolução na área de Biotecnologia. Já na década de 90, foi anunciada a primeira clonagem de um mamífero a partir de uma célula adulta, e a ovelha Dolly virou notícia em todos os meios de comunicação. Com todas essas questões levantadas surgiram também novos questionamentos sociais e científicos. As discussões sobre esses assuntos começaram no campo da religião, percorreram a ciência e as Leis que deveriam ser aplicadas em casos suspeitos.

Na década de 90, um grupo de pesquisadores apresentaram resultados das proteínas desenhadas que podiam cortar o DNA em pontos específicos. E em 2012 foi publicado o trabalho central de J. Doudna e E. Charpentier e colaboradores sobre a técnica denominada CRISPR/Cas9. O trabalho causou um grande furor na comunidade científica, mas foi pouco divulgado para a população leiga. Mesmo com uma vasta gama de possibilidades, é fácil encontrar pessoas que nunca ouviram falar sobre o assunto. A técnica sobre a edição de genes possibilita corrigir falhas que causam síndromes, habilitar ou desabilitar o DNA e evitar doenças genéticas, imunizar organismos úteis, alterar o sexo (teste realizado em ratos), entre outros. Muitos pesquisadores acreditam que estamos à beira de uma nova revolução com um poder assombroso. A revolução da biologia molecular nos dará um alcance sem

precedentes.

As patentes que envolvem a técnica de CRISPR são as mais discutidas dos últimos anos, e geraram um grande impacto e evolução na área da edição de genes como também discussões sobre questões éticas, uma vez que a técnica é mais precisa no material genético que outras técnicas já utilizadas, e isso possibilita seu uso mais generalizado.

Em 2008, Erik Sontheimer e Luciano Marrafini da Northwestern University, Evanston, Illinois, EUA, identificaram o CRISPR pela primeira vez como uma “ferramenta de edição de genes de uso geral” em um artigo científico publicado, mas tiveram seu pedido de patente negado pois não foram capazes de reduzi-lo a qualquer aplicação prática.

O CRISPR só passou a ser uma invenção patenteável quando duas pesquisadoras propuseram e testaram o uso desta poderosa ferramenta como algo manipulável, controlável e capaz de editar DNA de seres eucariotos no laboratório. Isso ocorreu em 2012, quando as cientistas Jill Banfield, Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier demonstraram que o CRISPR era capaz de orientar o corte (clivagem) de alvos específicos de qualquer gene, e, com isso, surgiram milhares de trabalhos publicados e elas entraram, em 2015, para a lista das 100 pessoas mais influentes do mundo pela revista “TIME”.

Tendo em vista todo o potencial de aplicação do CRISPR, não nos causa espanto que há uma briga de patentes, que a descoberta da técnica rendeu a duas pesquisadoras o Nobel de Química em 2020 e que cada vez mais patentes estejam sendo depositadas e que novas enzimas estejam sendo aplicadas, em todos os campos da ciência.

O CRISPR é motivo de disputa de patentes entre renomados Institutos dos Estados Unidos (Broad Institute, Harvard e Massachusetts Institute of Technology versus University of California, Berkeley). A disputa deu início a um debate sobre quem realmente merece crédito e titularidade sobre esse avanço científico. A seguir alguns fatos, segundo a revista FAPESP (2018):

(A) - O primeiro pedido de patente envolvendo a ferramenta CRISPR foi depositado em maio de 2012 pelas pesquisadoras Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier pela University of California, Berkeley (documento número US20140068797). Ao elaborar o pedido de patente, a UC pediu que fosse incluída a

cobertura de edição de genoma por CRISPR em qualquer situação, incluindo edição de células eucarióticas e outros tipos celulares. E isso foi feito. Porém, os dados usados para proteção da invenção pelas pesquisadoras e equipe, e posteriormente publicados pelas próprias inventoras, demonstraram que a edição por CRISPR desenvolvida até então conseguia somente cortar o DNA em um tubo de ensaio, não havendo evidências de edição de DNA dentro de células de organismos vivos, muito menos do genoma de células de eucariotos.

(B) Quem conseguiu demonstrar formas de editar células de eucariotos foram os cientistas do Broad Institute (ligado ao Massachusetts Institute of Technology, MIT, e a Harvard), liderados por Feng Zhang, utilizando-se de células humanas e de camundongos (vide artigo), e pelo ex-supervisor de pós-doutoramento deste último, George Church, utilizando células humanas (vide artigo). Com isso, algumas patentes (ex. US8795965B2 e US8697359B1) sob titularidade do Broad Institute foram concedidas nos idos de 2014.

(C) Debates entre especialistas de propriedade intelectual tentaram definir depois de anos de discussão se a invenção de Zhang deveria ser considerada óbvia ou não- óbvia a um técnico no assunto, um pré-requisito fundamental à concessão de qualquer patente.

(D) Outro ponto de debate: Institutos de Pesquisa Científica precisariam licenciar o CRISPR para uso acadêmico? Seria justo privar à comunidade científica do uso de CRISPR até para aplicações mais básicas e simples? A resposta para isso dependeria da interpretação de que os fins da pesquisa acadêmica não são comerciais bem como o local da pesquisa (no Brasil, por exemplo não haveria qualquer problema à luz da nossa lei de propriedade industrial, vide art. 43 -II da Lei 9279 de 1996). Porém, em alguns locais, nos EUA, por exemplo, a pesquisa acadêmica poderia estar sujeita a alegações de violação de patente já que invenções podem surgir a partir do uso do CRISPR e do desenvolvimento de produtos comerciais, a partir disso, podem prosseguir sem controle. Há quem pense que o ideal seria que os Institutos acadêmicos tivessem feito um acordo de cross-licensing, evitando tanto desgaste em Tribunais. A decisão mais recente nesse caso ocorreu em 10 de setembro de 2018, quando o Patent Trial and Appeal Board manteve o entendimento do USPTO (o escritório Americano de patentes) acerca da presença de atividade inventiva dos objetos reivindicados nos pedidos de patente do Broad Institute em comparação com toda a pesquisa dos cientistas da UC.

Apesar da recente vitória do Broad Institute, é quase um consenso na área de propriedade industrial que o documento do Broad é uma patente dependente ao documento da Universidade da Califórnia e, com isso, foi sugerido em 2017 pelos proprietários do Broad Institute, a criação de um fundo patentário, mas até o momento esse fundo não conta com presença da Universidade da Califórnia.

Embora Jennifer Doudna, de Berkeley, e Emanuelle Charpentier, do Instituto Max Planck, tenham apresentado seus pedidos de patente primeiro ao USPTO, o Broad Institute pagou para que seus pedidos fossem expedidos. Desde então, o USPTO mudou para um sistema de primeiro a arquivo, mas não entrou em vigor até 2013. Como resultado, as patentes do Broad foram concedidas primeiro e a tempestade legal começou logo depois.

Sobre as publicações sobre o CRISPR, a Universidade de Harvard é a que mais teve publicações com mais de 1100, seguida da China Medical University – CMU e outras renomadas instituições.

Dentre as 7427 famílias de patentes CRISPR depositadas entre 2012 e 2023 (agosto/23), 3078 abordam aplicações terapêuticas, 996 modificações animal, 1232 modificação de plantas e 541 bioprodução. Mais de 1850 institutos e empresas em todo o mundo depositaram pelo menos um pedido de patente em sua CRISPR R&D. Há alegações que as patentes são um obstáculo à inovação. A partir dele, podemos contar centenas de histórias de P&D, a partir da evolução de seu posicionamento de reivindicações de patentes ao longo do tempo. Estas inovações irão se tornar de domínio público nas próximas duas a três décadas. Por exemplo, o primeiro depósito de patente CRISPR foi em 2012, junto a endonuclease Cas9, e nos últimos 5 anos, houve melhorias para a descoberta inicial da Cas9, e descoberta de novas enzimas, gerando assim novas patentes.

Ao usarmos o termo “Patentes de CRISPR no mundo” o resultado encontrado foi de mais de 14.000 pedidos de patente CRISPR depositados em todo o mundo desde 2012 (consultoria suíça IPStudies).

Quando uma patente é depositada, ela possui uma classificação. Há aproximadamente 250.000 mil itens de classificação (CPC) versus 70.000 itens (IPC), e há mais de 46 milhões de documentos de patente no mundo já possuem classificação CPC.

A estrutura da Classificação Cooperativa de Patentes (CPC) divide o

conhecimento tecnológico em nove grandes áreas (Seções):

Seção A - Necessidades Humanas

Seção B - Operações de Processamento; Transporte Seção C - Química e Metalurgia

Seção D - Têxteis e Papel Seção E - Construções Fixas

Seção F - Eng. Mecânica; Iluminação; Aquecimento; Armas; Explosão

Seção G – Física

Seção H – Eletricidade

Seção Y - Novos Desenvolvimentos Tecnológicos.

Depois das patentes organizadas por seções, elas são classificadas por classes e subclasses. Essa classificação facilita a pesquisa e a universalização das informações. As patentes CRISPR são da seção A e C. Vejamos o exemplo a seguir: A patente intitulada Modificação e regulação do genoma com base em CRISPR (Chen, et al.), de 04 de agosto de 2020, Estados Unidos (cabe ressaltar que essa patente possui documentos anteriores).

A classe atual de CPC é:

C07K 14/463 (20130101); C12N 15/102 (20130101); C12N 9/96 (20130101); C12N 7/00 (20130101); C07K 7/06 (20130101); C12N 15/86 (20130101); C12Y 301/21004 (20130101); C12Y 301/00 (20130101); C12N 15/85 (20130101); C12N15/63

(20130101); C12N 9/22 (20130101); C12N 15/907 (20130101); C12N 15/67 (20130101); C12N 15/11 (20130101); C12N 2800/80 (20130101); C07K 2319/81

(20130101); A61K 38/00 (20130101); C07K 2319/09 (20130101); C12N 2750/14143

(20130101); C12N 2310/20 (20170501); C07K 2319/10 (20130101); C12N 2800/22

(20130101); C12N 2310/3513 (20130101).

A classe atual internacional é: C12N 15/10 (20060101); C12N 9/22 (20060101); C12N 15/63 (20060101); C07K 7/06 (20060101); C12N 15/90 (20060101); C12N 7/00 (20060101); C12N 15/67 (20060101); C12N 15/85 (20060101); C12N15/11 (20060101); C12N 9/96 (20060101); C07K 14/46 (20060101); C12N15/86 (20060101); A61K 38/00 (20060101).

As patentes CRISPR pertencem a seção A e C e são divididas em diferentes classes e subclasses. No quadro 1, podemos ver por escala de cores o número de patentes relacionadas a técnica CRISPR e suas classificações.

397 A01H1 / 02	1.138 A01H5 / 10	374 A01H6 / 4684	390 A01H6 / 542	263 A61K45 / 06
221 A61P35 / 00	428 C12N15 / 102	346 C12N15 / 11	242 C12N15 / 111	449 C12N15 / 113
244 C12N15 / 63	224 C12N15 / 8245	227 C12N15 / 8247	302 C12N15 / 8274	219 C12N15 / 8279
222 C12N15 / 8286	228 C12N15 / 85	333 C12N15 / 907	726 C12N2310 / 20	753 C12N9 / 22

Quadro 1: Siglas com as classificações de patentes. Fonte: Lens, 2023.

Quadro 1: Siglas com as classificações de patentes. Fonte: Lens, 2023.

O Brasil é um país que nos últimos 24 meses não depositou patentes CRISPR, isso não significa ou que não há interesse ou que a técnica seja uma realidade ainda distante, mas os pedidos podem estar dentro do prazo de análise do INPI e como existe sigilo ainda não aparecem nos bancos de dados, ou seja, nenhuma Universidade, Empresa e/ou pesquisadores de empresas Privadas pelo menos não nos últimos 30 meses, visto que podem ter pedidos depositados em sigilo. O que se tem são patentes por Jurisdição, ou seja, patentes pedidas sobre a técnica CRISPR que são validas também para o Brasil. De acordo com o site Lens Patent Search são ao total 57 patentes, sendo elas de empresas/requerentes como Dupont, Sigma, entre outros. No gráfico abaixo é possível ver o número de pedidos requeridos e os seus requerentes.

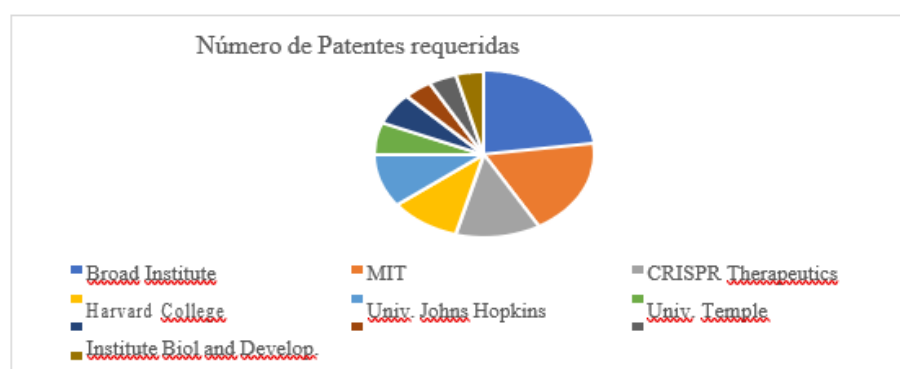


Gráfico 8: Número de patentes requeridas sobre CRISPR de 01/01/2013 até julho/2023.

Fonte: autoria própria.

Além das principais Universidades e Empresas que depositaram pedidos de patentes, temos os profissionais que mais publicaram.

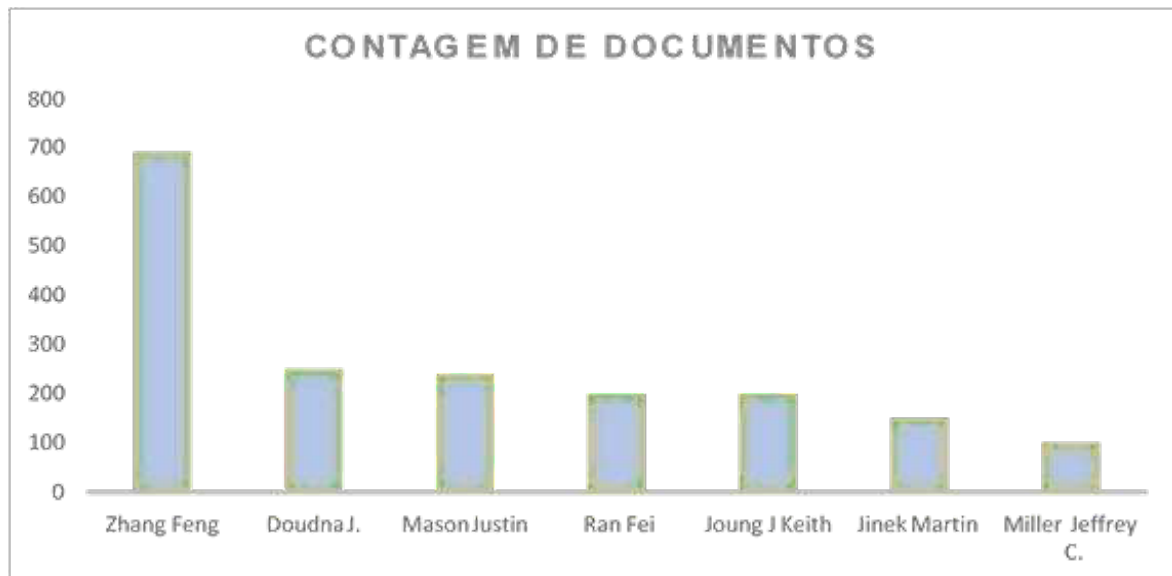


Gráfico 9: Indicação dos autores com maior pedido/ publicação. Zhang Feng, (Instituto de Tecnologia de Massachusetts) lidera o número de publicações. Esta figura traz os principais autores de patentes, citados no Lens Patent Research.

Fonte: Lens, 2023.

Apesar das constantes publicações sobre o CRISPR, enzimas Cas9 e outras que estão sendo pesquisadas, o número de documentos publicados tem caído, como observado na figura abaixo.



Gráfico 10: Número de “Document count” entre 2010 e 2022. Pico em 2018.

Fonte: Lens, 2020.

Vale ressaltar que “Document count” é a contagem baseada na lista de códigos IPC que são dados a cada documento de patente, na figura acima temos um total de 25.827 mil.



Quadro 2: Número de patentes depositadas por região.

Observa-se no texto a corrida pelas patentes CRISPR/Cas9 das Empresas privadas/ Multinacionais e Universidades/Institutos.

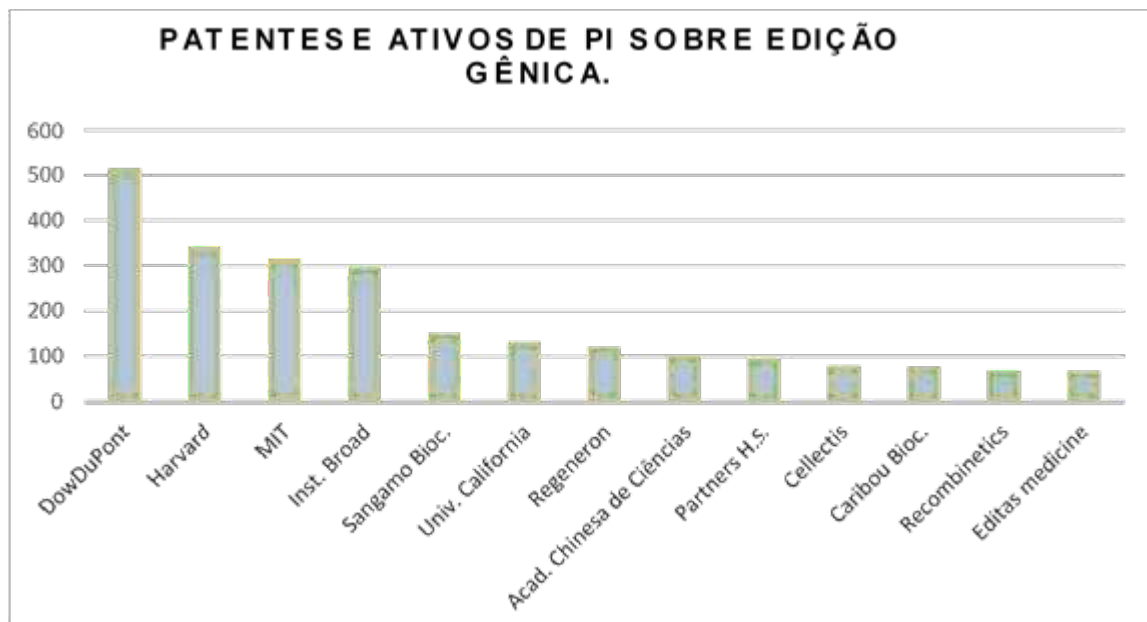


Gráfico 11: Patentes e outros ativos de propriedade intelectual sobre edição gênica requeridos nos últimos anos por universidades e empresas no mundo.

Fonte: CRISPR: Global Patent Landscape/ iRunway, 2022.

A técnica CRISPR não é usada apenas em animais, ela é aplicada também em plantas. Em uma pesquisa realizada no banco de busca de patentes ESPACENET, usando termos como CRISPR e plantas, usando o filtro “por ordem de relevância” e “data mais antiga”, apareceram 2885 e a primeira com data de 21 de outubro de 2016. A classificação da mesma é CN106636182A, intitulada Construção do sistema CRISPR- Cas9 do gene PSY 1 do tomate e sua aplicação. Mas em buscas usando nomes específicos de multinacionais como Monsanto, apareceram 955 pedidos de patentes para a mesma, a primeira datada de 15 de março de 2013.

No quesito patentes, é fundamental falar sobre transferência de tecnologia, o qual se trata do processo de transferência do conhecimento científico e tecnológico, protegido ou não, desenvolvido por Instituições Científicas, Tecnológicas e de Inovação para empresas. Visa a dar acesso àquelas tecnologias desenvolvidas em escala laboratorial às empresas que têm o interesse em desenvolver e explorar comercialmente a tecnologia, seja por meio de novos produtos, processos ou aplicação em materiais e/ou serviços. O objetivo principal da transferência de tecnologia é alavancar a economia do Estado e do País por meio de novos produtos e processos acessíveis ao consumidor. Por exemplo, no Brasil, a EMBRAPA fechou uma parceria com a Corteva AgroSciences para a transferência da tecnologia CRISPR. Segundo a pesquisadora Sandra Milach, diferente dos transgênicos, a tecnologia CRISPR melhora geneticamente as plantas sem a introdução de outros organismos e a técnica já está sendo usada em leveduras da cana-de-açúcar. Ressalta-se ainda que os custos e a burocracia em relação ao CRISPR são menores que os transgênicos (Informativo EMBRAPA, 2019).

O maior número de Patentes concedidas da tecnologia CRISPR pertence a MERCK e estão no Japão, Singapura, Austrália, Canadá, China, Europa, Israel, Coreia do Sul e EUA. A empresa recebeu sua primeira patente fundamental na Austrália, que cobriu a integração da CRISPR em 2017, e sua primeira patente da CRISPR nos EUA para a proxy-CRISPR em 2019.

Atualmente, não há fim à vista sobre a disputa em relação à propriedade e validade das principais patentes atuais que protegem o CRISPR. Dado o cenário quadruplicado de patentes, é provável que diferentes grupos terminem com posições de monopólio em diferentes partes do mundo. No entanto, a aplicação da tecnologia à corrida para desenvolver terapias que tenham valor clínico real e imediato, e sem

dúvida comercial, pode usurpar essa batalha.

Com base nessa descrição, podemos fazer várias perguntas que vão percorrer novamente as questões religiosas, éticas, científicas e jurídicas, uma vez que as alterações serão no genoma humano. Será que já podemos escolher características dos nossos filhos, aptidões musicais e esportivas? Ou a técnica apenas será usada para corrigir erros? Até que ponto, todos serão éticos para realizar pesquisas e experimentos controlados, sem risco e dentro da Lei? Qual Lei rege as mudanças no genoma? As próprias Doudna e Charpentier disseminam em suas palestras, TEDs e artigos, o cuidado e os critérios éticos que se deve ter ao usar a técnica CRISPR/Cas9. As discussões sobre esses assuntos começaram na religião, percorreram a ciência e as Leis que deveriam ser aplicadas em casos suspeitos.

No mundo há várias frentes que defendem e que condenam a manipulação de genomas. A UNESCO declarou que o genoma humano é um patrimônio comum da humanidade, e que a manipulação não pode ferir o respeito e a dignidade humana. Mas até que ponto isso deve ser uma regra? Sabendo que muitas doenças podem ser curadas, como os procedimentos serão regulamentados e devidamente realizados sem causar danos para as futuras gerações e ao ambiente?

No Brasil as políticas públicas de incentivo à inovação estão inseridas na aplicação de mecanismos legais para a proteção efetiva dos resultados da pesquisa aplicada, que resultam em produtos e processos - o objeto de uma patente. Devido à biodiversidade que caracteriza os vários biomas espalhados pelo território brasileiro, a Biotecnologia é reconhecida pelo governo como uma área de pesquisa estratégica (BRASIL, 2002; 2015).

Porém, a área tem enfrentado significativos desafios, pois, se representa expressivas oportunidade de desenvolvimento nos campos científico, tecnológico, econômico, social e ambiental, também é objeto de polêmicas relativas à biossegurança, acesso ao patrimônio genético e ao conhecimento tradicional. A legislação brasileira, a título de resguardar a biodiversidade e o conhecimento de populações sobre o uso desses recursos, impôs aos pesquisadores, até 2015, a necessidade de obtenção de autorizações para uso dos recursos naturais em suas investigações, via Medida Provisória (MP) nº 2.186-16. A Biotecnologia, no contexto dos Fundos Setoriais, envolve diferentes áreas do conhecimento, tais como: as ciências da vida (genética, biologia molecular, bioquímica, ecologia, microbiologia,

parasitologia e imunologia); as ciências humanas (direito, economia e administração); e as exatas e engenharias (informática e engenharia química). Tais áreas transpassam diferentes setores, como por exemplo, de alimentos e bebidas, químico e farmacêutico, agroindústria, saúde, dentre outros.

Como qualquer outra técnica/ pesquisa que envolve organismos vivos, há um cuidado sobre as possibilidades do CRISPR, e inclusive essa é uma preocupação explícita da pesquisadora Doudna, que usa seu tempo nas palestras e TEDs falando sobre o cuidado, sobre a ética e a responsabilidade. Para isso, existem ao redor do mundo os Conselhos, comitês órgãos responsáveis pela fiscalização do uso adequado de novas tecnologias e mesmo validação das mesmas.

No Brasil, há um Projeto de Decreto Legislativo com número 889, 2018, que de acordo com o Artigo 1º e seu anexo bem como o § 4º do artigo 2º Resolução Nº 16, de 15 de janeiro de 2018 da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, CTNBio, que estabelece os requisitos técnicos para apresentação de consulta à CTNBio sobre as Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão. O decreto declara(erroreamente) que a técnica surgiu em 2015 e ainda é o único documento que cita CRISPR/CAS9. Mesmo após anos de manipulação gênica em plantas, apenas em janeiro de 2018, o Brasil regulamentou o uso de técnicas de edição de genomas, por meio da Resolução Normativa Nº 16, de 15 de janeiro de 2018. Ao observar esse cenário e a rapidez dos avanços científicos, fica a dúvida de como os juristas brasileiros irão julgar casos envolvendo a engenharia genética.

Em 2013, a Corte Norte Americana se viu a frente do que ficou conhecido como caso Myriad, que se referia à proteção e apropriação de seres vivos, especificamente do código genético humano. A Suprema Corte julgou, naquela data, o caso envolvendo a validade e a eficácia do patenteamento outorgado pelo United States Patent Office (USPTO) às sequências genéticas da Myriad Genetics Inc. (Myriad). E a decisão dos juízes foram o oposto aos preceitos da USPTO e houve, e ainda há, dúvidas sobre quais os fatores que levaram a Corte a tomar essa decisão. O questionamento justifica-se pelo fato de a biotecnologia ser reconhecidamente um instrumento para diversas soluções que atingem a saúde humana, animal e o aumento da produção agrícola. As perspectivas mercadológicas e de negócios são inúmeras. Deve-se ainda lembrar que há argumentos de natureza ética contrários à patenteabilidade de seres vivos, não podendo assim ser objeto de propriedade desses argumentos frequentemente são trazidos à tona como contraposição à liberdade de

criação na área biotecnológica (Naves & Gojata, 2016).

Mas esse não foi o único caso, e, desde 1980, os Estados Unidos se vêem mediante a questões sobre patenteabilidade, ética e processos jurídicos. Atualmente o termo Biodireito está sendo utilizado.

Mas como agir diante de tanta tecnologia e revoluções biotecnológicas que estão surgindo? É sabido que a edição de genes tem seu lado positivo e seus riscos futuros. Quanto a questão ética, a discussão é muito pessoal e a grande maioria acredita que o melhor a seguir são as recomendações da UNESCO. Em relação ao judiciário, cabe o discernimento dos juristas e, portanto, a melhoria na formação dos mesmos em relação a biotecnologia e órgãos competentes e Leis claras e rígidas, para que não ocorram danos futuros e retrocesso nas pesquisas.

5. VISÃO JURIDICA

A seguir serão discutidas as questões que envolvem a ética e, posteriormente, a bioética, bem como as questões jurídicas. Após várias manifestações, foi no séc. XX, que, com o advento da Bioética, teve-se como alicerce a legitimidade do ser humano como parte da natureza. Pode-se dizer que a Bioética foi moldada num ambiente de grande desenvolvimento científico e tecnológico e de profundas mudanças sociais, políticas e culturais. Ao lado de progressos importantes, grandes abusos, especialmente nas pesquisas envolvendo seres humanos ocorreram.

A bioética surgiu pela primeira vez em 1927, quando Fritz Jahr utilizou, pela primeira vez, a palavra “bioética” (bio+ethik) publicando um artigo em um periódico alemão chamado “Kosmos”. Fritz cunhou o conceito desta palavra como sendo o reconhecimento de obrigações éticas, não apenas com relação ao ser humano, mas para com todos os seres vivos.

Muitos cientistas atribuem o Tribunal de Nuremberg (1946/1946) como um marco, já que foi o primeiro a julgar crimes relacionados a humanidade, uma vez que julgou personagens importantes da Segunda Guerra Mundial, apesar de apresentar algumas controvérsias quanto ao seu objetivo.

Outra passagem marcante foi quando implementaram um estudo na cidade de Tuskegee, nos Estados Unidos, tratando a sífilis com placebo e que levantou várias questões de aplicações e experimentos duvidosos na medicina.

Várias demandas éticas decorrem, assim, da Biotecnologia, se relacionando à vida, a personalidade, individualidade, imagem, idoneidade e incolumidade física e moral, saúde, livre manifestação de vontade e intimidade, ao se tratar de inseminação artificial, clonagem, transplantes de órgãos, células tronco, sexagem, eugenia, CRISPR, transgênicos, dentre outros instrumentos que se constituem em objetos de sua área de atuação conexa com os bens jurídicos tutelados pelo Direito. Diante do exposto, em uma única área de atuação da Biotecnologia temos várias situações conflituosas que, por estarem no campo da moral e da ética, geram grandes repercussões em busca da aplicação do Direito.

Além de vários relatos que se encontram na bibliografia sobre as questões de pesquisas em humanos e animais, temos também as questões que envolvem a agropecuária, como exemplo temos os organismos geneticamente

modificados(OGM), datado pela primeira vez em 1992 e que, ainda hoje, geram discussões, assim como o caso da famosa ovelha Dolly, que em 1997 sacudiu o mundo com a clonagem de organismos inteiros na classe dos mamíferos.

A Bioética começou a surgir no Brasil em meados da década de 90 como um novo campo de conhecimento, além de se desenvolver, como uma corrente de pensamento. Entretanto, ainda é permeada por uma abordagem religiosa, muito associada com a também, abordagem moral, porém essas não são as únicas. Ela pode ser global na medida em que inclui tomadas de decisões por parte de profissionais da saúde, do paciente e da família, construindo-se, então, uma relação médico-paciente. Ela é tratada no Brasil em diferentes assuntos, contudo, tem como os principais temas abordados relacionados com os temas: Aborto; Clonagem; Eutanásia; Ética médica; Transgênicos; Células-tronco; Consentimento informado.

As leis são necessárias e que isso deve ser dinâmico e precisa acompanhar a evolução da sociedade, mas, infelizmente, nem sempre se consegue estabelecer a solução para todas as possibilidades de litígio em potencial, as quais afligem as relações entre a humanidade. Na era da tecnologia, o Direito ainda está engatinhando e necessita se renovar para poder solucionar os conflitos que decorrem da tecnologia, pois estes ainda não são conhecidos em toda a sua plenitude e estão em constante mudança. Assim, surgem as novas leis como, por exemplo, no Brasil, a de Biossegurança.

A lei de Biossegurança é com certeza uma das mais importantes da biotecnologia no Brasil, sendo responsável por diversas medidas de prevenção que estão presentes nos dias atuais. A princípio, as regras de biossegurança foram aplicadas em 1995 através da lei 8.974/95, e ajudou a estabelecer normas de segurança, principalmente quando envolve algum produto geneticamente modificado. Mas essa lei acabou sendo alterada e atualizada para suprir as atuais necessidades de segurança, logo, atualmente a legislação de biossegurança em vigor é regida pela lei nº 11.105.05.

A Lei Brasileira de Biossegurança (11.105/05), que regula as atividades com transgênicos, edições genéticas e de Biotecnologia em geral, está entre as leis mais rigorosas do mundo. Essa legislação determina que, desde a sua descoberta até chegar a ser um produto comercial, um transgênico é obrigado a passar por muitos estudos, que levam aproximadamente 10 anos de pesquisa. Esses estudos buscam

garantir a segurança alimentar e ambiental do produto final. Somente depois de analisado e aprovado pela CTNBio é que o produto vai para o mercado. Ou seja, a produção de transgênicos é uma atividade legal e legítima, regida por legislação específica e pautada por rígidos critérios de biossegurança. Segundo os artigos presentes, as restrições de segurança ficaram mais rígidas de modo a proteger a população de problemas futuros. Isso já é regulamentado no caso dos OGM, mas ainda tem muito o que se fazer com procedimentos novos e específicos, como os OGEs.

Assim, os comitês de bioética e biossegurança no Brasil tem como referência a Lei de Biossegurança, n. 11.105/2005, que aborda as questões da manipulação e engenharia genéticas, tanto em células humanas quanto de outros organismos vivos. No contexto da Bioética, entretanto, há debates originados a partir de temas e de situações que são decorrentes diretamente do progresso científico e tecnológico e a continuidade de outros processos que ainda persistem desde tempos passados.

Há também no Brasil, a CNTBio (Comissão Técnica Nacional de Biossegurança), Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. Vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia. Essa comissão envolve especialistas em várias áreas do conhecimento científico que se reúnem mensalmente para analisar todas as propostas de pesquisas com OGMs, em todas as áreas, não só na agricultura. Esse grupo avalia cada produto geneticamente modificado, considerando possíveis impactos ao meio ambiente, à saúde humana e animal, e à agricultura. Ao final de todas as análises, a CTNBio emite um parecer conclusivo, liberando ou não o referido produto para a comercialização. Mais de 120 instituições públicas e privadas já foram credenciadas junto ao órgão para desenvolver pesquisas com organismos geneticamente modificados. O uso do CRISPR, que faz parte das TIMP (Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão), é analisado e liberado por esse comitê.

Portanto, existem, no Brasil, leis, resoluções, artigos e incisos sobre os assuntos que envolvem indiretamente o CRISPR, como lei de Biossegurança e a Lei de Biotecnologia. Além destas Leis, diversas outras servem como complementares para a lei de biotecnologia. Entretanto, elas não são necessariamente aplicadas somente para a biotecnologia. Entre elas estão a lei de Proteção ao consumidor final

– Lei nº 8.078/1990, Lei dos Direitos e obrigações sobre a propriedade rural – Lei nº 9.279/1996, Lei do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária – Lei nº 9.782/1999 e a lei da Aprovação da comercialização – Lei nº 10.603/2002. No entanto, as Leis

acima citadas são anteriores as datas das patentes do CRISPR.

No Brasil há uma grande preocupação e muitas controvérsias na edição de genes com a técnica CRISPR, pois há muito receio de que sejam aprovadas resoluções dos chamados “designer babies”, e testes com a finalidade de eugenia.

Do ponto de vista ético, há muitas preocupações com a segurança dos dados das pessoas envolvidas e, sob o olhar jurídico, há interpretações dúbias quando a Legislação e à submissão às técnicas do CRISPR. O que é certo é que a tecnologia CRISPR está sendo aplicada nas pesquisas científicas, em todas as áreas, sejam na Ciência do Desenvolvimento (envolvendo embriões), na agricultura, em novos fármacos, etc.

Logo, a questão mais relevante dentro da Bioética é se é possível verificar se existe carência de jurisdição sobre o assunto da edição germinativa do genoma humano frente às possibilidades colocadas pela ferramenta CRISPR. O problema de pesquisa pressupõe a ideia de ‘carência’ de jurisdição no sentido de verificar se há motivos para que o sistema jurídico opere no sentido de criar jurisdição, e não na simples verificação de ‘não-existência’ de jurisdição.

Para além dos enormes benefícios que a tecnologia de edição gênica pode trazer, também tem enormes riscos. Contrariamente aos riscos técnicos gerais, a tecnologia de edição gênica humana constitui atualmente uma alteração fundamental das características fisiológicas humanas e os seus riscos podem ser graves para os seres humanos de modo que a edição gênica humana tem também uma dimensão ética. A discussão dos riscos da aplicação desta tecnologia e se existem caminhos possíveis de mitigação desses riscos são questões fundamentais de pesquisa atual dentro de Bioética em relação à técnica de CRISPR e seus usos em humanos.

À medida que a tecnologia CRISPR avança, é importante esclarecer a população, visto que a técnica não é uma mudança de um ou mais genes em que se pode escolher uma determinada característica em um bebê, é a possibilidade de curar doenças, que até agora são incuráveis, de garantir alimentos resistentes e mais saudáveis, entre outras possibilidades.

Em julho de 2021, foram divulgados pela OMS, dois novos relatórios que alertam para a utilização do CRISPR na saúde pública. Os relatórios publicados oferecem recomendações sobre a governança e supervisão da edição do genoma humano em nove áreas distintas, incluindo registros de edição do genoma humano; pesquisa internacional e viagens médicas; pesquisa ilegal, não-registrada, antiética

ou insegura; propriedade intelectual; e educação, engajamento e empoderamento. As recomendações focam nas melhorias do nível dos sistemas necessárias para desenvolver a capacidade em todos os países para garantir que a edição do genoma humano seja usada com segurança, eficácia e ética.

Em 2021, um CTO de uma empresa agropecuária informou que o CRISPR nada mais é que a solução para alguns problemas na agricultura, e que é apenas a edição de genes, visando à variabilidade genética e que a regulamentação deve ser leve, pois em excesso, pode barrar o estudo/desenvolvimento da técnica. Esse tipo de informação simplista é demasiadamente perigoso.

Na agricultura, tivemos em 2020, a USDA e a CNTBio avaliando cultivares (Brasil e EUA) que passaram pela edição gênica, e os pesquisadores envolvidos conseguiram o que planejavam. No entanto, salientaram que, antes de começar o processo, há a necessidade de escolher previamente a região trabalhada na planta, assim, algoritmos estão sendo desenvolvidos para prever as probabilidades de edição no genoma de plantas para cada sistema CRISPR construído.

Esse tipo de sistema ajudará os cientistas a otimizar cada ferramenta e evitarem desperdícios de recursos, uma vez que esse processo irá aumentar as chances de acerto nas construções. Vários tem sido as demonstrações em revistas acadêmicas de apelo à discussão de uma maior regulamentação legal do tema como por exemplo: em 2016, o jornal Food Drug Law., publicou o texto que discutia a “Regulamentação da FDA de Aplicações Clínicas da Tecnologia de Edição de Genes CRISPR-CAS”; em 2018 a revista Fordham Law, publicou o texto “Crispr Future for Gene-Editing Regulation: a Proposal for an Updated Biotechnology Regulatory System in an Era of Human Genomic Editing”, em que pede a regulamentação de edição de genes; e, em 2020, o Jornal Plant Biotechnology, publicou “Genome editing with the CRISPR-Cas system: an art., ethics and global regulatory perspective”. Além destas fontes citadas, há outras publicações no meio acadêmico, discutindo ativamente sobre a regulamentação do CRISPR e suas CAS, mas o que dificulta uma Lei específica são os debates e polêmicas que a técnica trás, além dos diferentes órgãos distribuídos, como exemplo, temos a FDA (EUA), ANVISA (Brasil) e EMA (Agência Europeia de Medicamentos).

Assim, o tema de edição gênica em humanos ainda é controverso dentro do contexto da Bioética e espera-se que futuras regulamentações ocorram à medida que

são formadas empresas que pretendem usar e comercializar produtos na área de saúde Humana.

CONCLUSÃO

O Crispr/Cas9 permite à ciência mudar parte do código genético de uma célula, com a técnica e a enzima Cas9 é possível, por exemplo, "cortar" uma parte específica do DNA, fazendo com que a célula produza ou não determinadas proteínas. Espera-se que ao ler este trabalho, o leitor, seja ele de qual área for, entenda a técnica CRISPR, e reflita sobre os benefícios que o mesmo, bem utilizado pode ter, já que muitas pessoas resistem à ciência simplesmente porque não entendem e se sentem intimidados pelo conhecimento.

O método, como já dito, é uma ferramenta de edição gênica que pode revolucionar os campos em que o mesmo é aplicado, em 2023 há pesquisas envolvendo áreas da saúde, agricultura, pecuária, biotecnologia em geral, movimentando milhões de dólares em pesquisa e levando a disputas acirradas de patentes e de opiniões.

Em 2012 começou a disputa pela patente CRISPR/CAS9 entre duas Instituições, e em 28 de fevereiro, o Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (USPTO) decidiu que as patentes da ferramenta CRISPR/CAS9 para a edição de genes em células de plantas e animais (eucariotas) pertencem ao Instituto Broad, ligado à Universidade Harvard e ao Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT).

A deliberação tenta pôr fim a anos de disputa entre a equipe do Broad, de um lado, e, de outro, o grupo da Universidade da Califórnia em Berkeley e da Universidade de Viena, na Áustria, onde trabalhavam, respectivamente, a bioquímica norte-americana Jennifer Doudna e a geneticista francesa Emmanuele Charpentier (hoje no Instituto Max Planck, na Alemanha). As pesquisadoras apresentaram em março de 2012 a ideia de que uma enzima (Cas9) podia ser guiada por uma fita simples de RNA para editar o DNA das células, o que lhes valeu o Nobel de Química de 2020. Mas foi o bioquímico Feng Zhang, do Broad, quem primeiro demonstrou, em outubro daquele ano, que a estratégia funcionava em células de mamíferos.

Na época, o USPTO considerava autor da invenção quem concebia a técnica e provava ser possível colocá-la em prática. Como é uma técnica que modifica os genes, há uma preocupação de que alguns pesquisadores possam usa-la para a eugenia e há alguns "gaps" nas legislações pelo mundo, uma vez que as Leis não estão sendo atualizadas na mesma rapidez que as tecnologias que estão sendo descobertas atualmente.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, Paulo de Bessa. Exportação de grãos. A comercialização de soja transgênica no Brasil. **Revista Consultor Jurídico**, São Paulo, 25 jul. 2003. 2017. Acesso em: 28/02/2023.

Autor. As disputadas patentes de CRISPR. **Revista Pesquisa FAPESP**, 2022. Disponível em: 'https://revistapesquisa.fapesp.br/as-disputadas-patentes-da-crispr/' target='_blank'>original aqui. Acesso em: 01 maio 2023.

Autor. **Por dentro da biotech que edita DNA dentro de seres humanos vivos**. FORBES, 2022. Disponível em: https://forbes.com.br/forbessaude/2022/06/. Acesso em: 10 out. 2023.

Autor. **Stem cell therap**. Creative Biolabs, 2023. Disponível em: https://www.creative-biolabs.com/stem-cell-therapy/crisprservice.htm?msclkid=c30c8c19ae4b11ee5f93e93b66338fe2&utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=S

T-Service&utm_term=crispr%20technology&utm_content=1-1-4-1%20CRISPR%20Service. Acesso em: 10 out. 2023.

Autor. **CRISPR. The Lens**, 2023. Disponível em: https://www.lens.org/lens/search/patent/list?q=crispr. Acesso em: 02 set. 2023.

Autor. **CRISPR associate genes market**. Mordor Intelligence, 2023. Disponível em: https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/crispr-and-crispr-associated-genes-market. Acesso em: 05 out. 2023.

Autor. **CRISPR: A surpreendente técnica de edição genética**. CROPLife Brasil, 2019. Disponível em: https://croplifebrasil.org/conceitos/crispr-a-surpreendente-tecnica-de-edicao-genetica/. Acesso em: 03 jul. 2023.

Autor. **CRISPR**. ESPACENET, 2023. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=crispr. Acesso em: 01 out. 2023.

Autor. **Gráfico de CRISPR Therapeutics**. Investing, 2023. Disponível em: https://pt.investing.com/equities/crispr-therapeutics-ag-chart. Acesso em: 15 nov. 2023.

Autor. **Instituições e Leis**. Agência Europeia de Medicamentos, 2022. Disponível em: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_pt. Acesso em: 05 out. 2023.

Autor. TMG celebra 20 anos e investe mais de 1 milhão de dólares em pesquisa edesenvolvimento. **Revista Cultivar**, 2021. Disponível em: <https://revistacultivar.com.br/noticias/tmg-celebra-20-anos-e-investe-mais-de-rdollar-1-bilhao-em- pesquisa-e-desenvolvimento>. Acesso em: 01 out. 2023.

Autor. **Evotec utilizará** tecnologia de edição genética CRISPR para desenvolvimento de novos medicamentos Fonte: PFARMA - <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/mercado/4775-evotec-utilizara-tecnologia-de-edicao-genetica-crispr-para-desenvolvimento-de-novos-medicamentos>. Pfarma, 2019. Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/mercado/4775-evotec-utilizara-tecnologia-de-edicao-genetica-crispr-para-desenvolvimento-de-novos-medicamentos.html>. Acesso em: 02 out. 2023.

Autor. **C2RS34 - CRISPR THERAPEUTICS AG**. Status Invest, 2023. Disponível em: <https://statusinvest.com.br/bdrs/c2rs34>. Acesso em: 30 set. 2023.

Autor. **Genscript Biotech Corp. Investing**, 2023. Disponível em: <https://br.investing.com/equities/genscript-biotech-corp>. Acesso em: 30 set. 2023.

Autor. **IDT - IDT CORPORATION**. Status Invest, 2023. Disponível em: <https://statusinvest.com.br/acoes/eua/idt>. Acesso em: 30 set. 2023.

Autor. **MRK - MERCK & COMPANY INC..** Status Invest, 2023. Disponível em: <https://statusinvest.com.br/acoes/eua/mrk>. Acesso em: 30 set. 2023.

Autor. **PKI - PERKINELMER INC..** Status Invest, 2023. Disponível em: <https://statusinvest.com.br/acoes/eua/pki>. Acesso em: 30 set. 2023.

Autor. **TMO - THERMO FISHER SCIENTIFIC INC COMMON STOCK**. Status Invest, 2023. Disponível em: <https://statusinvest.com.br/acoes/eua/tmo>. Acesso em: 30 set. 2023.

AZEVEDO, Vasco Ariston de Carvalho. **A importância da biotecnologia na área animal**. Conselho de Informações sobre Biotecnologia, São Paulo, nov. 2016. Disponível em: . Acesso em: 01/07/2023.

BARBOSA, Denis Borges. **A legislação de propriedade intelectual em vigor**. Florianópolis, 2002. Disponível em: . Acesso em: 10/02/2023.

BASSO, Maristela. A proteção da propriedade intelectual e o direito internacional atual. **Revista de Informação Legislativa**, Brasília, a. 41, n. 162, p. 287-310, abr./jun. 2004. . Acesso em: 10/02/2023.

BASSO, Maristela. O **regime internacional da proteção da propriedade intelectual da OMC/TRIPS**. In: AMARAL JÚNIOR, Alberto do (Coord.). OMC e o comércio internacional. São Paulo: Aduaneiras, 2002. p. 113-160. Acesso em: 10/02/2023.

BASSO, Maristela. **Os fundamentos atuais do direito internacional** . E-Gov UFSC, 2011. Disponível em: <https://egov.ufsc.br/porta1/conteudo/os-fundamentos-atuais-do-direito-internacional-da-propriedade-intelectual>. Acesso em: 01/03/2023.

BERGMAN, Jonathan; AARON, Sams. **Sala de aula invertida: uma metodologia ativa de aprendizagem**. Rio de Janeiro: LTC, 2017.

https://www.academia.edu/34507320/Sala_de_Aula_Invertida_uma_metodologia_ativa_de_aprendizagem. Acesso em: 01/03/2023.

BISWAS, Sukumar et al. **CRISPR/Cas systems: opportunities and challenges for crop breeding. Plant cell reprod.**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33977326/>. Acesso em: 02 set. 2023.

CABALLERO, Luiza. **Por dentro da biotech que edita DNA dentro de seres humanos vivos**. Ecycle, 2022. Disponível em: CRISPR-Cas: o sistema de alteração genética. Acesso em: 10 out. 2023.

CHAN J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K., Yuan S., et al. **Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan**. Emerging Microbes & Infections. 2020;9(1):221–236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. Disponível em: . Acesso em: 22/01/2022.

CHOI, Kyeong Rok et al. **CRISPR technologies for bacterial systems: Current achievements and future directions**. Biotechnology adv., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27566508/>. Acesso em: 02 jul. 2023.

CRUZ, Lucas Mendes Coelho. A ciência, tecnologia e inovação no ordenamento jurídico brasileiro. **Revista Jus Navigandi**, Teresina, ano 22, n. 4980, 18 fev. 2017. Disponível em: . Acesso em 02/02/2023.

CZELUSNIAK, Vivian Amaro. **Trabalho de conclusão de curso e inovação tecnológica em instituição de ciência e tecnologia: aspectos jurídicos e fáticos**. 2010. 165 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2010. Disponível em: Acesso em:10/12/2022.

Decreto nº 9.283, de 07 de fevereiro de 2018. Regulamenta a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016, o art. 24, § 3º, e o art. 32, § 7º, da Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, o art. 1º da Lei nº 8.010, de 29 de março de 1990, e o art. 2º, caput, inciso I, alínea “g”, da Lei nº 8.032, de 12 de abril de 1990, e altera o Decreto nº 6.759, de 5 de fevereiro de 2009, para estabelecer medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional. **Diário Oficial da União**, Brasília, 08 fev. 2018. Disponível em: . Acesso em: 22/01/2021.

DEOL. P, Madhwal A, Sharma G, Kaushik R, Malik YS. **CRISPR use in diagnosis and therapy for COVID-19**. Methods Microbiol. 2022;50:123-150. doi: 10.1016/bs.mim.2022.03.002. Epub 2022 May 6. PMID: 38013928; PMCID: PMC9073596. Acesso em: 20/08/2022.

DING X., Yin K., Li Z., Lalla R.V., Ballesteros E., Sfeir M.M., et al. **Ultrasensitive and visual detection of SARS-CoV-2 using all-in-one dual CRISPR-Cas12a assay**. Nature Communications. 2020;11(1):4711. doi: 10.1038/s41467-020-18575-6. Acesso em: 20/08/2022.

EAST-Seletsky A., O'Connell M.R., Burstein D., Knott G.J., Doudna J.A. **RNA targeting by functionally orthogonal type VI-A CRISPR-Cas enzymes**. Molecular Cell. 2017;66(3):373–383. doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.008. e373. Acesso em: 21/08/2022.

ENGEL, E.M. **O desafio das biotécnicas para a ética e a antropologia**. Veritas. 2004;50 (2):205 - 28. Acesso em: 01/04/2023.

EVITA, Grant. **Regulation of Clinical Applications of CRISPR-CAS Gene-Editing Technology**. Food drug law, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140647/>. Acesso em: 02 abr. 2023.

FACCO, Fernando Alberto; SCHNAIDER, Taylor Brandão; SILVA, José Vitor. **“A BIOÉTICA: HISTÓRICO E PRINCÍPIOS”**. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2010c/a%20bioetica.pdf>. Acesso em: 05/10/2022.

FARIA ABI-ACKEL, Kátia Maria Ferreira; COELHO, Naira Cenachi. **Sistema nacional de inovação e o desenvolvimento da nanotecnologia com o elemento químico carbono: uma comparação entre Coréia do Sul e Brasil**. Belo Horizonte: Programa de Pós-graduação em Inovação Tecnológica e Biofarmacêutica Mestrado Profissional da UFMG, 2017. Acesso em:20/01/2022.

FARIA, Alexandra Clara Ferreira. **O corpo como patrimônio genético: uma (re)leitura do instituto da doação no consentimento em biobancos**. 2015. 166 f. Tese (Doutorado em Direito) - Programa de Pós-Graduação em Direito, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. Acesso em:20/01/2022.

FERREIRA, Raphael et al. **Advancing biotechnology with CRISPR/Cas9: recent applications and patent landscape**. Epub- PubMed, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29362972/>. Acesso em: 30 abr. 2023.

GOLDIN, José Roberto. **“BIOÉTICA: ORIGENS E COMPLEXIDADE”**. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/complex.pdf>. Acesso em: 05/09/2023.

GOOTENBERG J.S., Abudayyeh O.O., Kellner M.J., Joung J., Collins J.J., Zhang F. **Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6**. Science. 2018;360(6387):439–444. doi: 10.1126/science. Acesso em: 23/07/2023.

GOTEMMS, Leonardo. **CRISPR: maior precisão e menos regulamentação**. Agrolink, 2021. Disponível em: https://www.agrolink.com.br/noticias/crispr--maior-precisao-e-menos-regulamentacao--entenda_454257.html. Acesso em: 30 set. 2023.

ISAACSON, Walter. **A pandemia acelerou o avanço da revolução da genética.** Veja, 2021. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/paginas-amarelas/walter-isacson-a-pandemia-acelerou-o-avanco-da-revolucao-da-genetica/>. Acesso em: 28/08/2023.

KELNNER, Max et al. **SHERLOCK: nucleic acid detection with CRISPR nucleases.** Nat protocol., 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548639/>. Acesso em: 02 set. 2023.

LEE C. **CRISPR/Cas9-based antiviral strategy: Current status and the potential challenge.** *Molecules*. 2019;24(7) doi: 10.3390/molecules24071349. Acesso em: 15/06/2023

Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados - OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança - PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 28 mar. 2005. Disponível em: . Acesso em: Acesso em: 05/05/2022.

Lei nº 11.419, de 19 de dezembro de 2006. Dispõe sobre a informatização do processo judicial; altera a Lei nº 5.869, de 11 de janeiro de 1973 - Código de Processo Civil; e dá outras providências. **Diário Oficial União**, Brasília, 20 dez. 2006. Disponível em: . Acesso em: 05/05/2022.

Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016. Dispõe sobre estímulos ao desenvolvimentocientífico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação e altera a Lei nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, a Lei nº 6.815, de 19 de agosto de 1980, Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993, a Lei nº 12.462, de 4 de agosto de 2011, a Lei nº 8.745, de 9 de dezembro de 1993, a Lei nº 8.958, de 20 de dezembro de 1994, a Lei nº 8.010, de 29 de março de 1990, a Lei nº 8.032, de 12 de abril de 1990, e a Lei nº 12.772, de 28 de dezembro de 2012, nos termos da Emenda Constitucional nº 85, de 26 de fevereiro de 2015. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 jan. 2016. Disponível em: . Acesso em: Acesso em: 05/05/2022.

LINXIAN, Li et al. **CRISPR-Cas12-Based Diagnostic Applications in Infectious and Zoonotic Diseases.** *Methods Biol. Mol.*, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37041450/>. Acesso em: 03 set. 2023.

MACHETTO, Patrícia Borba. **“A importância da bioética e do biodireito na sociedade atual”.** Disponível em: http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=6606. Acesso em: 05/10/2022.

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **MCTI lança estratégia nacional de**

ciência, tecnologia e inovação 2016-2019. Brasília, maio 2016. Disponível em: . Acesso em: 30/02/2023.

MOJICA, Francisco et al. **On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals.** Trend Microbiol., 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401123/>. Acesso em: 03 dez. 2023.

MOLINARI, Hugo Bruno Correa et al. **Tecnologia CRISPR na edição genômica de plantas: biotecnologia aplicada à agricultura.** EMBRAPA, 2020. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/1126157>. Acesso em: 30 set. 2023.

PIERGENTILI, Roberto et al. **CRISPR-Cas and Its Wide-Ranging Applications: From Human Genome Editing to Environmental Implications, Technical Limitations, Hazards and Bioethical Issues.** Cells, 2021. URL. Acesso em: 02 set. 2023.

REINOSO, Miguel Gutierrez et al. **Genomic Analysis, Progress and Future Perspectives in Dairy Cattle Selection: A Review.** PubMed- Animals, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668747/>. Acesso em: 02 set. 2023.

SANTANA, Irene. **Tecnologia CRISPR na edição genômica de plantas disponível para todos.** EMBRAPA, 2020. Disponível em: <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/57220416/tecnologia-crispr-na-edicao-genomica-de-plantas-disponivel-para-todos>. Acesso em: 26 set. 2023.

SCHRAMM, Fermin Roland; BRAZ, Marlene. **“Introdução á bioética”.** Disponível em: <http://www.ghente.org/bioetica/index.htm>. Acesso em: 05/09/2023.

SEDEEK, K. E. M.; Mahas, A.; Mahfouz, M. **Plant Genome Engineering for Targeted Improvement of Crop Traits.** Frontiers in Plant Science, 2019. 01/04/2023.

SWIFT, Jackie. **Discussão sobre o CRISPR Cas 3 no DNA.** PHYS ORG, 2023. Disponível em: <https://phys.org/news/2023-10-discusses-crispr-cas3-dna-shredder-gene.html>. Acesso em: 12/10/2023.

TOMLINSON, Tracey. **A Crispr Future for Gene-Editing Regulation: a Proposal for an Updated Biotechnology Regulatory System in an Era of Human Genomic Editing.** PubMed - Fordham Law Rev, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296034/>. Acesso em: 03 jul. 2023.

VASODAVAN, Kalidasan; DAA, Kumitaa Theva . **Is Malaysia Ready for Human Gene Editing: A Regulatory, Biosafety and Biosecurity Perspective.** Frontiers, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.649203/full>. Acesso em: 02 set. 2023.

ZHANG, D et al. **Genome editing with the CRISPR-Cas system: an art, ethics and global regulatory perspective.** Plant Biotechnology, 2020. Disponível em: • Genome editing with the CRISPR-Cas system: an art, ethics and global regulatory perspective.

ZHANG, D, Hussain A, Manghwar H, Xie K, Xie S, Zhao S, Larkin RM, Qing P, Jin S, Ding F. **Plant Biotechnol J**. 2020 Aug;18(8):1651-1669. doi: 10.1111/pbi.13383. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32271968 Free PMC article. Review. Acesso em: 01 out. 2023.

ZHANG, Y. et al. **The emerging and uncultivated potential of CRISPR technology in plant science**. Nature Plants, 2019. Acesso em 02/04/2023.

ZHU Y., Feng F., Hu G., Wang Y., Yu Y., Zhu Y., et al. **A genome-wide CRISPR screen identifies host factors that regulate SARS-CoV-2**. Nature Communications. 2021;12(1):961. Doi: 10.1038/s41467-021-21213-4. Acesso em 02/04/2023.