



# Monitoramento de patentes envolvendo a tecnologia CRISPR-CAS9 e considerações sobre a mesma

Gustavo Henrique Santos de Carvalho<sup>1,2</sup>, Ingrid Oliveira Garrido<sup>1</sup>, Thais Stelzer Toledo<sup>1</sup>, Daniel Ramos da Costa<sup>1</sup>, Renata Angeli<sup>1,2,3</sup>

## AUTHOR AFILIATIONS

- 1 – Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste
- 2 – Núcleo de inovação tecnológica (NIT/UEZO)
- 3 - PROFINIT

## CONTACT

renataangeli22@gmail.com

## ABSTRACT

CRISPR (Short Palindromic Repetitions Grouped and Regularly Interspaced) is a technique of molecular biology that has become the protagonist in the production of scientific and applied knowledge. This technology consists of activating, deleting or inserting genes from several living organisms. This approach can assist in basic research studies, but also be applied in order to cure genetic diseases, in the generation of new cultivars in agriculture and in the production of biomolecules of industrial interest. The aim of this study was to conduct a survey of data in patent deposit banks to track the performance of the CRISPR technique using several organisms of greatest interest. As a methodology, a search for patents published on the Espacenet website was proposed, the scope strategy criteria were: 1. keywords, 2. search and 3. statistical analysis of the results. The same methodology was also used to track articles and patents at PubMed and INPI, respectively. The results demonstrate that this technology has been used in applied scientific production, mostly in universities and private corporations, and the virus is a vector most handled in patents aimed at therapy, acting on genetic modification and its treatment by the introduction of exogenous material (genotherapy). In conclusion, it is observed that this technique is in constant development and being widely used with viruses as a vector in the treatment and therapy of several diseases, currently the USA and China are competing globally in the patent filing ranking.

Keywords: CRISPR, monitoring, patents.

## RESUMO

O CRISPR (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaciaadas) é uma técnica da biologia molecular que vem se tornando a protagonista na produção de conhecimentos científicos e aplicados. Essa tecnologia consiste em ativar, deletar ou inserir genes de diversos organismos vivos. Essa abordagem pode auxiliar em estudos de pesquisa básica, como também ser aplicada a fim de curar doenças genética, na geração de novas cultivares na agricultura e na produção de biomoléculas de interesse industrial. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento de dados em bancos de

depósito de patentes para rastrear a atuação da técnica CRISPR utilizando diversos organismos de maior interesse. Como metodologia foi proposto uma busca de patentes publicadas no site Espacenet, os critérios de estratégia de escopo foram: 1. palavras-chaves, 2. busca e 3. análise estatística dos resultados. Também foi realizada a mesma metodologia para rastreamento de artigos e patentes no PubMed e INPI, respectivamente. Os resultados demonstram que esta tecnologia vem sendo utilizada na produção científica aplicada, em sua maioria em universidades e corporações privadas, e o vírus é vetor mais manuseado em patentes voltadas para terapia, atuando na modificação genética e seu tratamento pela introdução de material exógeno (geneterapia). Em conclusão, observa-se que esta técnica está em constante desenvolvimento e sendo amplamente utilizada com vírus como vetor no tratamento e terapia de diversas doenças, atualmente EUA e China disputam em âmbito global no ranking de depósito de patentes.

Palavras-chave: CRISPR. Monitoramento, patentes.

## INTRODUÇÃO

A descoberta do DNA recombinante na década de 1970 permitiu avanços na biologia, ao manipular moléculas de DNA, resultando no desenvolvimento de novos medicamentos e da biotecnologia (Hsu et.al., 2014). Recentes estudos da biologia e da biotecnologia apontam para uma fase de transformação a partir da engenharia genética em animais, plantas e microrganismos utilizando a técnica CRISPR-Cas9 (Doudna et.al., 2014). Destacando-se pela fácil utilização e manipulação *in vivo* e *in vitro*, alta especificidade e a capacidade de editar mais de um gene simultaneamente (Arend et. al, 2017). A técnica é baseada no sistema imune de bactérias, oferecendo imunidade adaptativa a vírus e plasmídeos, onde o CRISPR é formado por regiões repetidas de DNA das bactérias onde são introduzidos fragmentos de vírus invasores; a enzima Cas 9 localizada próxima a estas regiões são guiadas por RNA-guia, e clivam o DNA dos

vírus no segundo contato com a bactéria. Portanto, o primeiro passo para edição mediada por CRISPR é a obtenção de um RNA-guia ideal que irá parear com bases de uma sequência alvo (Thurtle-Schmidt., 2018); assim a enzima Cas9 cliva regiões específicas do DNA dupla fita. Após a clivagem, a maquinaria intrínseca molecular do organismo que repara erros no genoma é ativada e utilizada para alterar a sequência de DNA. Podendo ser utilizada para reparar mutações, recuperando a função gênica ou para induzir mutações, gerando um nocaute gênico. O RNA-guia e a enzima Cas 9, produzidos *in vitro*, podem ser entregues a partir de diferentes mecanismos, sendo eles o uso de vetores ou agentes químicos. Os avanços obtidos ao longo do tempo na biologia molecular a partir da obtenção da tecnologia CRISPR, impulsionou estudos com alvos terapêuticos, onde a manipulação a nível genômico pode permitir a supressão de fatores genéticos relacionados a doenças. Todo esse

desenvolvimento permite direcionar ferramentas de edição genômica com cunho terapêutico focada em fatores de riscos genéticos, como por exemplo doenças cardiovasculares (Arend et al., 2017).

Os vetores virais são amplamente utilizados para a introdução de fragmentos de DNA exógeno em células primárias ou refratárias à transfecção por plasmídeos (Shui, Hernandez Matias, Guo, & Peng, 2016). Os lentivírus se integram naturalmente e de forma estável ao genoma do hospedeiro, mas de forma aleatória, o que pode gerar inserções aleatórias indesejadas no genoma do hospedeiro (Zhou et al., 2014). Desta forma, recorre-se ao uso de vetores virais não integrativos, como os adenovírus e vírus adeno-associados, cujo DNA viral desaparece durante a mitose devido à falta de um sinal de replicação (Maggio et al., 2014). Esses vetores apresentam vantagens quanto a sua utilização, como: natureza episomal, a grande capacidade de ser clonado e traduzido em inúmeras linhagens celulares, capacidade de expressão *in vivo* a longo prazo e a facilidade de produção (Mali, Esvelt, & Church, 2013; Shui et al., 2016). Em contrapartida, o reduzido tamanho desses vírus podem gerar preocupações no empacotamento do gene da Cas9, porém foi descrito que o sucesso da técnica depende das concentrações de vírus, RNA-guia e Cas9 (Maggio et al., 2014). Quando usados *in vivo*, os adenovírus podem gerar uma resposta imune no hospedeiro, com o aumento das citocinas inflamatórias, podendo levar à

destruição das células infectadas, prejudicando a eficiência da edição (Wang et al., 2015). Em contraste, os vírus adeno-associados induzem uma leve resposta imune *in vivo* e podem fornecer uma expressão a longo prazo em células não-divididas, tornando-se um método ideal para edição do genoma *in vivo* (Shui et al., 2016).

A tecnologia CRISPR também é muito utilizada para outras áreas de fronteira da biotecnologia, sendo muito utilizada na área de engenharia de biomateriais, tecnologias enzimáticas, indústria alimentícia, etc. Isso justifica o aparecimento em maior percentual nas buscas de patentes com método e terapia, mas quando se busca por diagnóstico os números se tornam mais expressivos em artigos científicos de pesquisa básica, quando se utiliza Crispr com vírus. Isto se deve a facilidade dos vetores virais se recombinarem com materiais exógenos.

O CRISPR (Conjunto de Repetições Palindrômicas Regularmente Espaçadas) foi descoberto em 1980, mas o primeiro pedido de patente foi realizado em 2012 por Jennifer Doudna, pesquisadora da Universidade da Califórnia. E no mesmo ano, ela e Emmanuelle Charpentier, do Instituto Max Planck para Biologia Infecciosa, em Berlim, publicaram um artigo pioneiro na revista *Science* descrevendo o funcionamento do CRISPR, associado a enzima Cas9, capaz de editar o DNA. Porém, ao final de 2012, o biólogo Feng Zhang, do Instituto Broad, de Boston, também havia entrado com um pedido de registro de patente, relacionando o uso da

técnica para edição do genoma de células eucarióticas. Posteriormente, o grupo formulou 11 novos pedidos de proteção, além de o Instituto Broad ter pago para que o pedido principal fosse analisado pelo USPTO em um sistema de via rápida e gerou a patente de sua técnica em 2014. (<https://revistapesquisa.fapesp.br/2018/07/19/guerra-de-patentes/>)

O objetivo deste estudo foi realizar um monitoramento tecnológico em busca de patentes e artigos que envolvam a técnica de CRISPR e relacionar os resultados obtidos com o cenário atual de produção científica ao redor do mundo.

### Metodologia

No presente estudo, foi utilizada como abordagem o levantamento de dados quantitativo, no qual foi possível explorar analiticamente a relação entre número de patentes, artigos científicos, países depositantes ao longo do tempo, as classificações internacionais mais expressivas nos depósitos de patentes e o local de origem da maioria das patentes. A metodologia de pesquisa, empregada com o objetivo de rastrear patentes da área da tecnologia, consistiu em algumas determinações de busca e foi realizado no dia 18 de junho de 2019 e primeiramente, foi definida a base de dados Espacenet, que vem a ser um sistema com cobertura mundial, o qual permite a investigação e análise de informações de patentes publicadas. Através desta base, efetuou-se o diagnóstico do assunto abordado, considerando que vantagens como: informação tecnológica mais atual, cobertura mundial e

abrangência de quase todos os campos tecnológicos, pudessem trazer resultados do cenário atual em relação à promoção da inovação para o desenvolvimento sustentável da biorremediação.

Os critérios e estratégias do escopo foram tema: 1. palavras-chave, 2. buscas e 3. análises. Para uma busca consistente, fez-se um estudo sobre o tema e selecionou-se um conjunto de palavras-chave e Códigos Internacionais de Patentes (CIP), configurando uma análise segura e confiável.

Como em outros sites e softwares de busca, o Espacenet utiliza um sistema de operadores booleanos ‘AND’ e ‘OR’, por exemplo, que funcionam como conectores de palavras ou grupos de palavras, permitindo diferentes combinações para modificar o resultado da busca, tornando-a mais abrangente ou mais limitada, de acordo com a estratégia definida.

### Resultados

Tabela 1 - Tabela de Escopo montada no dia 18 de junho de 2019 com base em busca de patentes no site espacenet.com. Na busca apenas de ‘CRISPR’ foram encontradas 2632 patentes.

TABELA DE ESCOPO							
	PLANTA	VIRUS	BACTERIA	FUNGO	MICROALGA	EUCARIONTE	BIOTECNOLOGIA
CRISPR	148	186	11	2	1	3	21
MÉTODO CRISPR	104	60	9	2	1	2	10
TERAPIA CRISPR	0	9	0	0	0	0	0
DIAGNÓSTICO CRISPR	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	252	255	20	4	2	5	31

Tabela 2 - Tabela de Escopo montada no dia 18 de junho de 2019 com base em busca de artigos no site pubmed.com. Na busca apenas de 'CRISPR' foram encontrados 14248 artigos

TABELA DE ESCOPO							
	PLANTA	VIRUS	BACTERIA	FUNGO	MICROALGA	EUCARIONTE	BIOTECNOLOGIA
CRISPR	1551	1795	2312	346	5	8019	1638
MÉTODO CRISPR	651	595	792	217	3	3816	661
TERAPIA CRISPR	74	465	191	17	0	1909	202
DIAGNÓSTICO CRISPR	44	183	233	16	0	1107	84
TOTAL	2320	3038	3528	596	8	14851	2585

Tabela 3 - Tabela de Escopo montada no dia 18 de junho de 2019 com base em buscas de patentes no site inpi.com.br. Na busca apenas de 'CRISPR' foram encontradas 24 patentes.

TABELA DE ESCOPO							
	PLANTA	VIRUS	BACTERIA	FUNGO	MICROALGA	EUCARIONTE	BIOTECNOLOGIA
CRISPR	1	0	0	0	0	0	0
MÉTODO CRISPR	0	0	0	0	0	0	0
TERAPIA CRISPR	0	0	0	0	0	0	0
DIAGNÓSTICO CRISPR	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	1	0	0	0	0	0	0

Na figura 1, é possível verificar que apenas o Método CRISPR e CRISPR utilizando vírus possuem os maiores percentuais de depósito de patentes. Porém, esses dados podem se complementar e englobar o método CRISPR utilizando os vírus em sua metodologia. Enquanto a Terapia CRISPR utilizando vírus é mais expressiva do que patentes com Diagnóstico CRISPR utilizando vírus.

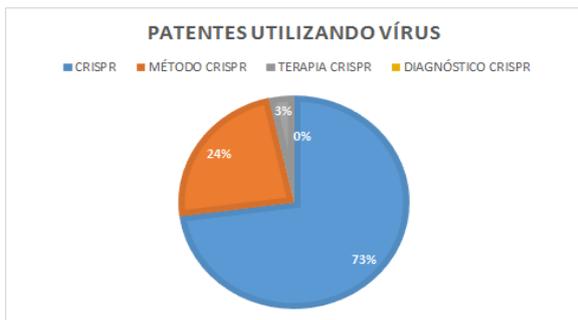


Figura 1 - Percentual de patentes que utilizam em sua metodologia a técnica CRISPR com vírus.

A figura 2 reflete o percentual de artigos científicos publicados até a data do presente

estudo. Se comparada com a figura 1, pode-se observar o aumento consideravelmente expressivo de estudos utilizando a técnica CRISPR com vírus para diagnóstico.

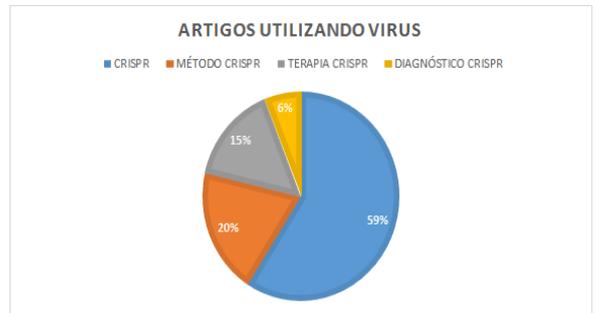


Figura 2 - Percentual de artigos que utilizaram em sua metodologia a técnica CRISPR com vírus.

Na figura 5 é possível analisar ao longo de dez anos o depósito de patentes utilizando a técnica CRISPR com vírus. A primeira patente foi depositada em 2012, na Dinamarca pela empresa Danisco. Desde então, houve um aumento ao longo do tempo, tendo um pico maior no período entre 2016 a 2017 com a China (24 patentes) e Estados Unidos (20), respectivamente.

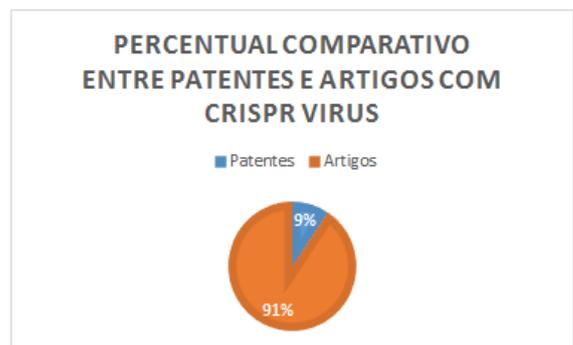


Figura 3 - Percentual comparativo entre patentes e artigos publicados que utilizaram em sua metodologia a tecnologia CRISPR com vírus.

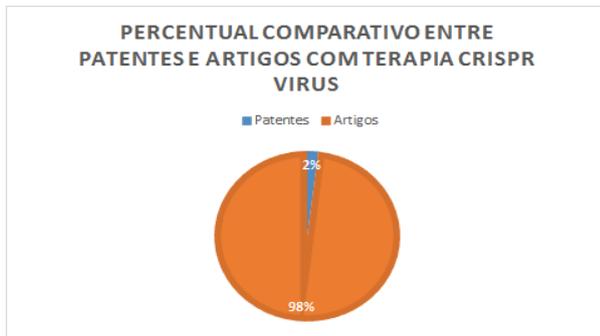


Figura 4 - Percentual comparativo entre patentes e artigos publicados que utilizaram em sua metodologia a tecnologia CRISPR com vírus para terapias.

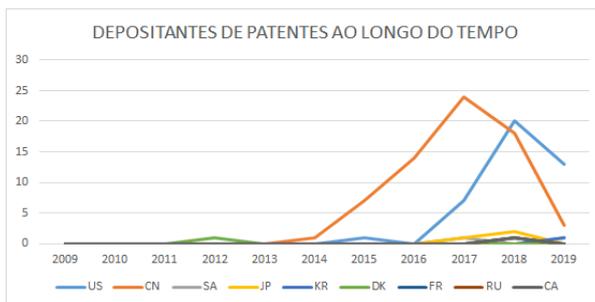


Figura 5 - Número de patentes com a tecnologia CRISPR utilizando vírus e seus respectivos países depositantes ao longo do tempo.

Quanto à classificação internacional das patentes deste estudo, a figura 6 ilustra as seis classificações mais expressivas dentro de terapia utilizando a técnica CRISPR com vírus. C12N15 (modificação a partir da introdução de material genético exógeno), A1K38 (preparos medicinais com material genético inserido ao corpo para tratamento de doenças, geneterapia), A61P31 (anti-infecciosos e quimioterápicos), C12N9 (processos de produção quanto a inibição, ativação ou purificação de enzimas), A61K35 (preparos medicinais contendo materiais de constituição indeterminada ou seus produtos de reação) e A61K31 (preparos medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos).

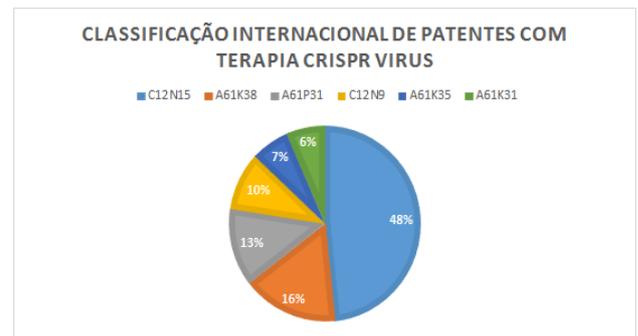


Figura 6 - Classificação internacional de patentes utilizando CRISPR vírus como terapia.

No que se refere à classificação internacional de patentes utilizando apenas a técnica CRISPR com vírus, é possível observar a presença de C12N15 (modificação a partir da introdução de material genético exógeno), A1K38 (preparos medicinais com material genético inserido ao corpo para tratamento de doenças, geneterapia), C12N9 (processos de produção quanto a inibição, ativação ou purificação de enzimas), C12N7 (preparos ou purificações utilizando vírus), C12N5 (cultura de células não diferenciadas de seres humanos, animais ou plantas e sua manutenção), A61P31 (anti-infecciosos e quimioterápicos).

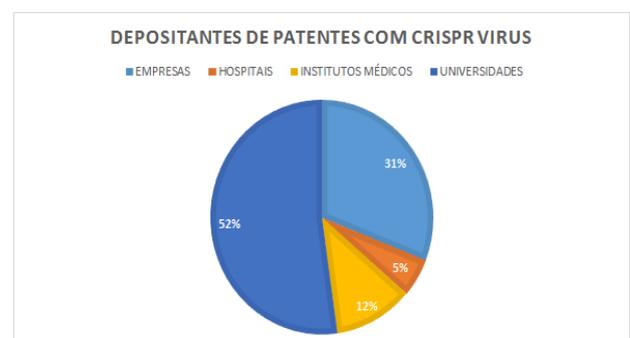


Figura 7 - Classificação internacional de patentes que utilizam em sua metodologia a técnica CRISPR com vírus.

Na figura 8 e 9 pode-se comparar o percentual dos depositantes e a origem do estudo que gerou a patente. Demonstrando que as universidades são as maiores depositantes de patentes no mundo ao longo do tempo desde o início dos experimentos utilizando CRISPR com vírus, seja para metodologia de preparos medicinais e terapias. Empresas no geral (LTDA, SA, incorporações ou corporações) também demonstram expressividade nos gráficos.

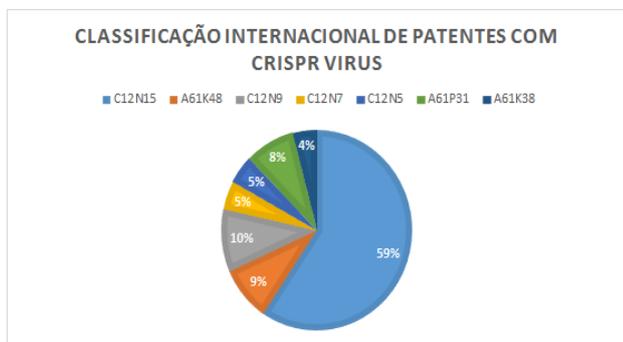


Figura 8 - Percentual dos maiores depositantes de patentes utilizando em sua metodologia a técnica CRISPR com vírus.

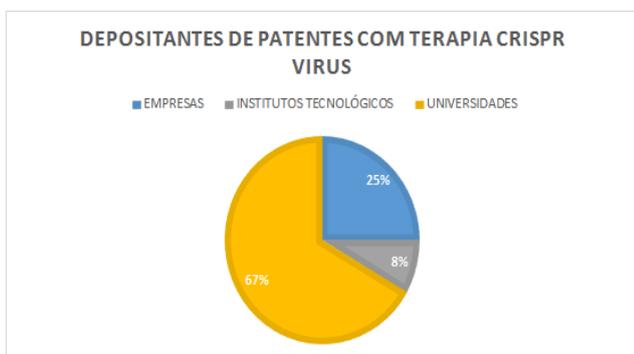


Figura 9 - Percentual dos maiores depositantes de patentes utilizando a técnica CRISPR com vírus para terapia.

Tabela 4 - Ranking das corporações depositantes de patentes que utilizaram a técnica CRISPR com vírus em sua metodologia.

EXCISION BIOTHERAPEUTICS INC	6
EDITAS MEDICINE INC	5
BROAD INST INC [US]	3
WUHU INNO BIOTECHNOLOGY CO LTD	3
BEIJING RUICY GENE THERAPY INST FOR RARE DISEASES	2

## DISCUSSÃO

Ao longo das últimas décadas é possível notar o crescente avanço da ciência e tecnologia ao redor do mundo. Esse estudo visou explorar a aplicação de uma técnica recente e seu impacto no depósito de patentes ao longo do tempo. Nota-se que apesar de ser uma área em constante avanço, no que se refere ao Brasil, apesar de ter bastante publicações em revistas científicas, segundo as buscas no INPI, o país não é protagonista no depósito de patentes relacionadas a tecnologia de CRISPR.

No ano de 2012, iniciou-se a maior briga acadêmica que envolveu duas grandes instituições, elas disputavam o direito à propriedade intelectual da técnica hoje conhecida como CRISPR-Cas9, essa disputa ficou famosa e foi matéria de muitas revistas e jornais voltados para área da ciência ao redor do mundo, a disputa foi travada pelo Instituto Broad que é filiado a Harvard e ao MIT e pela Universidade da Califórnia. A pesquisadora da Universidade da Califórnia, no campus de Berkeley, Jennifer Doudna, entrou com um pedido de patentes no mês de maio, reivindicando a utilização da técnica em bactérias, como uma forma para

modificar genomas, porém já era conhecido desde os anos 80 que o sistema CRISPR estava presente no sistema de defesa das bactérias. Posteriormente, no mês de dezembro, o Biólogo Feng Zhang, do Instituto Broad, em Boston, entrou com um pedido de patente referente a utilização da técnica para modificação de células eucarióticas e em seguida acrescentou ao pedido principal novos pedidos de patente, onde descreveu todos os processos para a utilização da técnica em seres eucariontes. Segundo o artigo de Fabrício Marques(2018) na revista Pesquisa Fapesp, o pedido de patente do instituto Broad foi analisado pelo United States Patent and Trademark Office (USPTO), que é o escritório de patentes americano, e a equipe do Broad optou por pagar para que a análise fosse realizada em um sistema mais ágil conseguindo o direito da técnica no ano de 2014.

Com o resultado negativo para Berkeley, recorreram ao comitê de apelações do USPTO, segundo eles a técnica da Broad poderia afetar o seu pedido de patente. Entretanto, a decisão foi favorável ao Instituto Broad. Segundo o artigo de Fabrício Marques (2018) o comitê da USPTO entendeu que a técnica realizada por Feng Zheng e sua equipe é diferente da realizada em Berkeley não interferindo no trabalho da equipe de Jennifer Doudna.

A maior disputa de propriedade intelectual sobre a técnica CRISPR-Cas9, que por sua vez é considerada a técnica mais revolucionária ao que se refere a edição de genes,

gerou visibilidade a técnica o que fez com que muitos pesquisadores da área de edição genética iniciassem suas próprias pesquisas com de CRISPR-cas9 sendo elas por vias públicas ou privadas.

Um estudo realizado por Michael et al (2018) e publicado pela revista *Nature*, aponta que as técnicas CRISPR podem causar alterações no local ou próximo do genoma alvo, podendo gerar mutações e modificações pós-traducionais. Com isso, o mercado sofreu instabilidade, gerando uma queda nas ações de muitas empresas de edição genética. A EDITAS MEDICINE INC teve uma das maiores quedas no valor de suas ações, caindo de U\$ 44,08 para U\$ 27,65, após a publicação do artigo citado, porém, nas buscas recentes é possível notar que ao longo do tempo essa empresa conseguiu ser umas das maiores depositantes de patentes.

Ao longo do tempo nota-se como essa tecnologia gerou um impacto no depósito de patentes ao redor do mundo, de 2014 até atualmente. A primeira patente depositada utilizando a tecnologia CRISPR foi na Dinamarca, em 2012 pela empresa alimentícia Danisco. A China vem sendo a maior depositante de patentes ao redor do mundo, tendo somente, em 2017, cerca de 25 patentes depositadas. Em seguida, encontram-se os Estados Unidos e Japão. A origem dessas patentes e artigos científicos em maior proporção são de universidades e em alguns casos consórcios entre empresas e universidades.

Como foi visto nas figuras 6 e 7, áreas de conhecimento voltadas à modificação genética e tratamento genético pela introdução de material exógeno (C12N15) é a área tecnológica mais procurada para o depósito de patentes, isso se deve ao desenvolvimento de kits e testes em laboratório que possibilitam novas técnicas para o tratamento ou cura de doenças, que até então eram vistas como sem cura. A empresa CRISPR Therapeutics realizou o seu primeiro processo terapêutico em humanos. O intuito da terapia foi tratar pacientes com  $\beta$ -talassemia dependentes de transfusão de sangue e doença falciforme. Segundo a empresa, com o auxílio do CRISPR, desenvolveram uma técnica que possibilitou a produção elevada de hemoglobina fetal nos glóbulos vermelhos por meio de células-tronco hematopoiética, dessa forma diminui a necessidade de transfusão sanguínea em pacientes com tal anomalia genética.

Atualmente foi publicado por Fábio Reis (2019) na revista Pfarma, um artigo que trata de um recente acordo firmado entre Merck, uma empresa de ciência e tecnologia e Broad Instituto de Ciência e Tecnologia do MIT e Harvard, esse acordo visa facilitar o acesso à propriedade intelectual relacionada ao CRISPR, com o intuito de desenvolver novas pesquisas e também o desenvolvimento de produtos. Neste artigo foi citado um comentário de um membro do conselho executivo, Udit Batra em que segundo Fábio Reis (2019) se pronunciou sobre o acordo, dizendo: "Buscamos simplificar o licenciamento de

tecnologias relacionadas ao CRISPR, o que ampliará muito o acesso à comunidade mundial de pesquisas e descobertas." e ele finalizou dizendo: "Através deste acordo, ficará mais fácil para que os nossos clientes tenham êxito em suas pesquisas que visam reduzir o tempo para o desenvolvimento de medicamentos para doenças para as quais, antes, não havia tratamento." Com isso as instituições elaboraram um *framework* para disponibilizar seus avanços sobre pesquisas já realizadas e em processo, facilitando assim o acesso ao material de todos os participantes envolvidos no projeto, segundo o artigo de Fábio Reis(2019), Issi Rozen, o diretor de negócios da Broad instituto, comentou sobre as colaborações dizendo: "Acreditamos que os principais detentores de patentes relacionadas ao CRISPR devem unir-se para simplificar e expandir o acesso e este acordo é um exemplo de parceria que ajuda a maximizar e promover o acesso a essas importantes ferramentas científicas". Assim com o passar do tempo, será possível observar um aumento nas pesquisas envolvendo CRISPR, o que traz um impacto positivo, pois agiliza todos os processos, desde pesquisas a criação de novas técnicas que poderão ser utilizadas em diversas áreas, como saúde, indústria e agrícola, o que também poderá gerar impactos positivos na economia.

É possível entender o motivo pelo qual diversas pesquisas surgem a cada ano e novas técnicas são oferecidas por essas empresas, a técnica de CRISPR-Cas9 traz inovação

tecnológica, agregando não só na área da saúde, sendo aplicada em indústrias, mercado agrícola e em diversos segmentos. Abaixo vemos uma tabela que foi desenvolvida pela IRunway, que é uma empresa de consultoria em tecnologia e suporte a litígios, com foco em propriedade intelectual, especificamente patentes. Segundo o artigo de Fabrício Marques (2018) no gráfico ela detalha empresas e universidades que estão patenteando novas técnicas envolvendo CRISPR.

Podemos observar que os números de patentes desenvolvidas utilizando CRISPR-Cas9 estão progredindo com o passar dos anos. Segundo a matéria da IRunway entre os anos de 2013 e 2017, foram feitos mais de 13 mil pedidos de patentes sobre edição gênica, a matéria prevê que empresas do setor de modificações genéticas irão movimentar US\$ 6.28 bilhões em 2022. A empresa DowDuPont que por sua vez é uma empresa que atua em diversos setores e um deles é o mercado de modificação agrícola, tem um total de 514 solicitações de patentes utilizando a técnica CRISPR, sendo assim, como podemos ver no gráfico da IRunway disponibilizado na matéria de Fabrício Marques(2018) é possível observar que a técnica CRISPR já está sendo usada em diversos setores.

Com a combinação dos avanços tecnológicos e pesquisadores com a sua bússola moral e ética questionáveis existem trabalhos que não são muito bem vistos. Por se tratar de uma técnica recente e em um campo de atuação também recente, não são todos os países que

possuem leis claras e definitivas quanto a modificação de genes, alguns pesquisadores se aproveitam dessas brechas, para ir a países com leis mais brandas ou inexistente.

No ano de 2018, houve o caso do cientista chinês He Jiankui, que afirmou durante um congresso sobre edição de genes em Hong Kong ter editado os genes de embriões humanos, sendo um dos casos, as gêmeas já nascidas e conhecidas como Nana e Lulu. Segundo o artigo de Marilyn Marchione(2018), a equipe liderada por He Jiankui modificou os genes dos embriões com a técnica CRISPR e supostamente as deixaram imunes ao vírus HIV. Embora a primeira vista isso seja algo benéfico, nada se sabe sobre como as modificações poderão afetar essas irmãs futuramente. Não existem registros da realização desse trabalho e o pouco que se sabe é insuficiente para possibilitar uma análise clara, que possibilite chegar a um consenso se a edição de genes foi um sucesso ou se as modificações realizadas afetaram outros genes dessas crianças, podendo trazer complicações graves.

Com isso, nos remetemos a um questionamento, será que eles abriram a porta para um caminho sem volta?! Não é difícil imaginar pois procurando laboratórios tentando decidir qual será a aparência de seus filhos ou a que doenças eles não serão suscetíveis, acarretando em problemas sérios como uma possível criação de pessoas geneticamente modificadas, voltando com as discussões já levantadas anteriormente, como o primeiro bebê

de proveta, alimentos geneticamente modificados e animais geneticamente modificados. No caso das gêmeas Nana e Lulu os cientistas que trabalharam no projeto ignoraram as questões éticas, não informaram ao comitê de direitos humanos, não informaram nem mesmo ao governo chinês sobre a existência da pesquisa, o projeto também não foi bem visto pela comunidade científica, a divulgação desse projeto pegou todos de surpresa, deixando para nós questionamentos sobre todas as questões que poderão afetar a sociedade como a conhecemos. Não se sabe ao certo se deixaram claro aos casais envolvidos os reais riscos desse procedimento ou se eles simplesmente aproveitaram-se desses casais portadores do HIV, esperançosos por uma chance de ter um filho não portador. Diz He Jiankui, que deixou claro os objetivos e disse aos participantes que a edição de genes de embriões nunca foi tentada antes e com isso trazia riscos. Porém segundo a reportagem da agência Associated Press nos formulários de consentimento o projeto foi intitulado de "desenvolvimento de vacinas contra a AIDS", o que não deixa claro o real objetivo dos pesquisadores.

Por isso, são necessárias leis mais rígidas para cientistas que buscarem meios para acelerar suas pesquisas colocando em risco os voluntários, além de maior fiscalização para os cientistas que tentaram colocar suas pesquisas em prática em outros países, se aproveitando de brechas nas leis ou da cultura étnica/moral dos países ao redor do mundo. O intuito das leis seria para tentar gerar

maior sensatez na utilização de técnicas, que trazem pouca segurança por possuir pouca informação sobre os riscos que elas podem gerar e também para trazer maior transparência ao aplicá-las em seres humanos, oferecer protocolos claros sobre a utilização dessas técnicas e de como poderão afetá-las, além de registros claros de todos os processos executados.

Ainda há um longo caminho para que haja maior segurança ao lidar com as técnicas de CRISPR-Cas9. É um campo de atuação de muitas dúvidas e incertezas, e são necessários estudos para oferecer uma garantia de que a técnica não causará efeitos adversos no indivíduo. Em contrapartida, é uma área promissora com diversas empresas dedicadas a encontrar um tratamento e cura para doenças, possibilitando uma possível melhoria de vida para portadores de doenças genéticas. Com um melhor entendimento sobre as técnicas de CRISPR é possível observar que empresas do setor de modificações genéticas estão ganhando espaço no mercado, chegando até a ser utilizado em outros setores, trazendo melhoria dos produtos geneticamente modificados e muito mais dinheiro sendo investido para futuras pesquisas utilizando CRISPR.

## **CONCLUSÃO**

A tecnologia CRISPR é uma das aplicações na ciência moderna mais promissora para o futuro, e vem sendo foco em universidades

e empresas na produção de conhecimentos teórico-científicos ou aplicação em forma de produtos. Visando ser a solução para doenças genéticas, edição genômica e na produção industrial a nível molecular. Pela facilidade dos vírus se integrarem com materiais exógenos, o mesmo vem sendo um dos principais microrganismos usados na técnica CRISPR para terapias genéticas e produção de vacinas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SHUI, B. et al. The Rise of CRISPR/Cas for Genome Editing in Stem Cells. **Stem Cells Int**, v. 2016, 2016. ISSN 1687-966X (Print)1687-9678 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8140168> >.
- ZHOU, Y. et al. High-throughput screening of a CRISPR/Cas9 library for functional genomics in human cells. **Nature**, v. 509, n. 7501, p. 487-91, May 22 2014. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature13166> >.
- MAGGIO, I. et al. Adenoviral vector delivery of RNA-guided CRISPR/Cas9 nuclease complexes induces targeted mutagenesis in a diverse array of human cells. In: (Ed.). **Sci Rep**, v.4, 2014. ISBN 2045-2322 (Electronic).
- MALI, P.; ESVELT, K. M.; CHURCH, G. M. Cas9 as a versatile tool for engineering biology. **Nat Methods**, v. 10, n. 10, p. 957-63, Oct 2013. ISSN 1548-7091. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.2649> >.
- WANG, D. et al. Adenovirus-Mediated Somatic Genome Editing of Pten by CRISPR/Cas9 in Mouse Liver in Spite of Cas9-Specific Immune Responses. **Hum Gene Ther**, v. 26, n. 7, p. 432-42, Jul 2015. ISSN 1043-0342. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1089/hum.2015.087> >.
- AREND, M. et al. The CRISPR/Cas9 System and the Possibility of Genomic Edition for Cardiology. **Arq. Bras. Cardiol.** v.108 n.1 São Paulo Jan. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160200> >.
- THURTLER, D. et al. Molecular Biology at the Cutting Edge: A Review on CRISPR/CAS9 Gene Editing for Undergraduates. **Journals IUMBM**, Jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/bmb.21108>>
- DOUDNA, J.; CHARPENTIER, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, 28 Nov 2014. V. 346. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.1258096>>
- HSU, P.; LANDER, E.; ZHANG, E. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. **Elsevier**, V. 157, I. 6, 5 Jun. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>>

RAN, S. et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. **Nature**, V. 8 , Oct. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143>>

KOSICKI, Michael *et al.* Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. **Nature Biotechnology**, [S. l.], p. 36, 765-771 (2018), 16 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>. Acesso em: 19 jul. 2019.

PHILIPPIDIS, Alex. Top 10 Companies Leveraging Gene Editing. **Genetic Engineering & Biotechnology News (GEN)**, [S. l.], 27 ago. 2018. Disponível em: <https://www.genengnews.com/a-lists/top-10-companies-leveraging-gene-editing/>. Acesso em: 19 jul. 2019.

CRISPR THERAPEUTICS. Ações de empresas biotecnológicas despencam depois de estudo preocupante sobre o CRISPR. **Gizmodo**, [S. l.], p. 1-2 (2018), 10 jan. 2018. Disponível em: <https://gizmodo.uol.com.br/estudo-preocupante-crispr/>. Acesso em: 20 jul. 2019.

CRISPR THERAPEUTICS. CRISPR Therapeutics Submits First Clinical Trial Application for a CRISPR Gene-Edited Therapy, CTX001 in  $\alpha$ -thalassemia. **CRISPR**

**Therapeutics**, [S. l.], p. 1-2 (2017), 7 dez. 2017. Disponível em: <http://ir.crisprtx.com/news-releases/news-release-details/crispr-therapeutics-submits-first-clinical-trial-application?ID=2321577&c=254376&p=irol-newsArticle>. Acesso em: 19 jul. 2019.

REIS, Fábio. Merck anuncia oferta de licenças CRISPR para uso em pesquisa e inovação. **Pfarma.com.br**, [S. l.], p. 1-3 (2019), 19 jul. 2019. Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/mercado/4229-merck-anuncia-oferta-de-licencas-crispr-para-uso-em-pesquisa-e-inovacao.html>. Acesso em: 23 jul. 2019.

MARQUES, Fabrício. Guerra de Patentes. **Pesquisa FAPESP**, [S. l.], p. 269 41-34, 10 jan. 2018. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2018/07/19/guerra-de-patentes/>. Acesso em: 20 jul. 2019.

MARCHIONE, Marilynn. Chinese researcher claims first gene-edited babies. **Associated Press**, [S. l.], p. 1, 26 nov. 2018. Disponível em: <https://www.apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d>. Acesso em: 30 jul. 2019.