



Seamaíz

XI Congreso Nacional de Maíz

**GENÉTICA Y MEJORAMIENTO
GENÉTICO VEGETAL**

METODOLOGÍA DE CRISPR, ASPECTOS LEGALES Y REGULATORIOS

Rapela, Miguel A.

Director Ejecutivo de Investigación y Consultoría, Centro de la Propiedad Intelectual,
Facultad de Derecho, Universidad Austral. Director de Vinculación, Centro Integrado
de Genómica y Mejoramiento, UBATEC SA. rapela.miguel@gmail.com

LEGAL AND REGULATORY ASPECTS OF CRISPR METHODOLOGY

ABSTRACT

The gene editing and in particular the CRISPR / Cas systems constitute a new and powerful tool available to plant breeders. The CRISPR / Cas systems are in permanent evolution with their potentialities and technical and regulatory restrictions. Within these last ones, there are points in discussion about the scope of the biosafety regulatory systems on the edited organisms, and various legal aspects such as the access and use of technology, the protection of the products and how it can affect the potential of gene editing to the doctrine on genetic resources. Whether editing techniques and in particular the CRISPR / Cas systems are considered an evolutionary cumulative step of biotechnological development, or that constitute a revolutionary change of the existing paradigm, the concrete fact is that technology has generated a challenge to all of these regulatory and legal frameworks. In order for the new edited varieties to reach the producers, it will be necessary for researchers, developers and breeders of new varieties from both the public and private sectors to have certainty regarding the regulatory status, access and use of gene editing technologies and in particular of the CRISPR / Cas systems and the intellectual protection of the developed products.

Palabras Clave

CRISPR/Cas, Edición Génica, Aspectos Regulatorios y Legales.

Key Words

CRISPR/Cas, Genetic Editing, Legal and Regulatory Aspects.

INTRODUCCIÓN

Los avances científicos pueden ocurrir mediante un proceso incremental en el cual el nuevo conocimiento o las nuevas invenciones son producto del mejoramiento evolutivo de aquello preexistente. Otras veces, estos avances ocurren mediante un cambio de paradigmas que implica en muchos casos una reinención de las teorías y las normas. A menudo también, el nuevo paradigma es tan adelantado a su época que la comunidad científica se resiste a aceptarlo hasta que la evidencia experimental resulta indiscutible. En el campo del mejoramiento genético, ejemplos concretos de esto lo encontramos en las leyes de la herencia de Gregor Mendel (1866), los transposones en maíz de Barbara McClintock (1950), y el mecanismo inmuno adaptativo en bacterias de Francisco Mojica (2005).

En este último caso, el descubrimiento de la existencia en el genoma de bacterias y arqueas de los denominados CRISPR (Secuencias Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Interespaciadas), que contienen secuencias de ADN de virus en los sectores espaciadores y de los genes Cas adyacentes que codifican para enzimas nucleasas, no solo fue difícil de divulgar por los canales tradicionales, sino que además no dejaba de ser una "curiosidad" científica relegada a los organismos procariotas. Ocho años más tarde, una serie de publicaciones casi simultáneas demostraron que el sistema inmuno adaptativo de las bacterias podía reprogramarse mediante un cambio de la secuencia de ARN del complejo y convertirlo en una precisa herramienta de edición génica, no solo para procariotas sino para todo organismo superior, incluyendo animales, plantas y seres humanos.

La edición génica consiste en realizar modificaciones precisas en el ADN para cambiar un gen o su expresión, y puede usarse para activar o desactivar genes, insertar mutaciones puntuales, hacer modificaciones en las funciones génicas y epigenéticas, mejorar un rasgo particular y también insertar genes. La edición génica no es un concepto nuevo, pero las metodologías anteriores (meganucleasas, Zinc-Fingers y TALENs) distaban de ser herramientas de factibilidad inmediata.

Tras la invención del sistema de edición génica CRISPR/Cas se han revolucionado todos los aspectos científicos relacionados con la materia viva y el mejoramiento vegetal. En particular, dado que los sistemas CRISPR/Cas proporcionan un nivel sin precedentes de precisión, versatilidad y control en el trabajo de edición de genes, se evita la introducción de alelos potencialmente nocivos procedentes del cruzamiento y la recombinación, eliminando la utilización de repetidas retrocruzas que demandan tiempo y esfuerzo para reconstruir el trasfondo genético de las líneas élite. En otros términos, se está transitando hacia un cambio gradual en el mejoramiento de los cultivos mediante ciclos de reproducción tradicional a ciclos de edición específica del genoma.

Los sistemas CRISPR/Cas están en permanente evolución y prometen ser metodologías de gran importancia en el mejoramiento vegetal, como así también en el tratamiento de trastornos genéticos, desarrollo de fármacos, salud animal, salud humana, sector bioindustrial, y a la par constituirse en una herramienta fundamental para incrementar significativamente los conocimientos sobre genómica funcional.

Los sistemas CRISPR/Cas disponen de potencialidades y restricciones. Dentro de las restricciones técnicas, no existen todavía métodos para introducir los sistemas CRISPR/Cas en todas las especies, y además algunas de ellas son recalcitrantes para la regeneración in vitro, sumado a la falta de genomas de referencia completos, relativo escaso conocimiento de los sitios "blanco" para la edición, y riesgo de edición en sitios "no blanco". Dentro de las restricciones regulatorias, existen puntos en discusión sobre el alcance de los sistemas regulatorios de bioseguridad sobre los organismos editados, y diversos aspectos legales, que serán tratados aquí.

SISTEMAS REGULATORIOS DE BIOSEGURIDAD

Los sistemas regulatorios que gobiernan la bioseguridad de los Organismos Genéticamente Modificados (OGM) tuvieron sus orígenes durante la década de 1990 y muchas de sus definiciones no han sufrido modificación desde hace más de 20 años.

Las técnicas de edición génica como los sistemas CRISPR/Cas representan un desafío a los marcos regulatorios de bioseguridad ya que se relacionan con las técnicas de manipulación del ADN pero, al mismo tiempo, el resultado es análogo a cualquier técnica tradicional de mejoramiento, e inclusive a lo que la naturaleza puede hacer por sí sola. ¿Cuál es entonces el nivel de regulación que deben tener los productos editados, y cuál es el criterio para definir qué se debe regular?

En el mundo existe un mosaico de regulaciones nacionales de OGM: algunos países regulan tecnologías específicas, mientras que otros regulan según las características del producto final o ambos. Además, las definiciones de "OGM", "biotecnología", "ingeniería genética" y "bioingeniería" no son consistentes. Esto, sumado a que los países cuentan con experiencia disimilar ha generado barreras comerciales, asimetrías y desventajas competitivas. Llevar al mercado un producto genéticamente modificado implica un costo prácticamente imposible de afrontar para las instituciones públicas y empresas medianas y pequeñas.

Si este mismo mosaico de regulaciones nacionales se aplicara a los productos desarrollados a través de los últimos métodos de mejoramiento de plantas, como la edición de genes, estos productos quedarían sujetos a diferentes requisitos para evaluaciones previas al mercado, reiterándose lo ya ocurrido.

La comunidad científica, los reguladores y la industria mundial de semillas reaccionaron muy tempranamente a abordar este problema y los foros de discusión se replicaron. A partir de los mismos se generaron al menos un par de conceptos que disponen de consenso en la comunidad científica internacional, entes reguladores y en algunas legislaciones:

- Las variedades vegetales desarrolladas mediante los últimos métodos de mejoramiento no deben ser reguladas de manera diferenciada si son similares o no pueden distinguirse de aquellas variedades producidas a través de métodos clásicos de mejoramiento;
- La variación genética en el producto final no debe estar alcanzada por las normativas vigentes sobre biotecnología/OGM para las plantas si no existe una nueva combinación de material genético, es decir, no existe una inserción estable en el genoma de la planta de uno o más genes que forman parte de una construcción genética definida.

Argentina fue el primer país en el mundo en llevar esta definición a un cuerpo normativo legal, seguido por Chile, Israel y Brasil. Por su parte, Colombia, Estados Unidos, Japón, Australia, Sudáfrica, Nueva Zelanda, para nombrar algunos casos, están en vías de elaboración de normativas similares conceptualmente a la de Argentina. En cuanto a la Unión Europea, en enero de 2018, el abogado general del Tribunal de Justicia consideró que la edición génica –como CRISPR/Cas9– integra la categoría de técnicas de mutagénesis y que, por lo tanto, los productos no deben ser regulados como transgénicos. La opinión no es vinculante para el fallo del tribunal (que sucederá en el 2018), pero marca una posición importante. En los restantes países, la discusión está en desarrollo o inclusive ni se ha iniciado.

ASPECTOS LEGALES

En esta restricción convergen al menos tres problemas: **1)** cómo se accede al uso de la tecnología; **2)** cómo se protegen los productos editados desarrollados, y; **3)** cómo afecta el potencial de la edición génica a la doctrina sobre recursos genéticos.

En lo referente al primer punto, para acceder al uso de una tecnología existen dos alternativas; la tecnología es libre de ser usada (porque no tiene protección mediante propiedad intelectual o porque la misma ha caducado), o a la tecnología se accede mediante una licencia. Para que una tecnología sea licenciada, debe haber un licenciante, o sea una persona física o jurídica que dispone de un derecho intelectual concedido por la legislación que le permite usar, licenciar, etc, en este caso un método de edición génica.

Este es el punto central del conflicto: ¿quién inventó la técnica? O, en términos legales, ¿quién es el licenciante? Tres universidades norteamericanas han entrado en una disputa sobre la propiedad intelectual del desarrollo de la tecnología CRISPR/Cas que comenzó en los tribunales de Estados Unidos y se ha replicado en los tribunales de la Unión Europea: la Universidad de California-Berkeley, el Broad Institute (perteneciente al MIT y a la Universidad de Harvard) y la Rockefeller University.

Inicialmente, el Broad Institute se adelantó mediante una activa estrategia frente a la Oficina de Patentes de los Estados Unidos (USPO) la cual le concedió la patente respectiva en tiempo récord, aunque la patente de la Universidad de California había sido presentada con anterioridad. El Broad también fue exitoso al lograr que no prosperara en la USPO un procedimiento de interferencia de patente iniciado por la Universidad de California. Sin embargo, el avance de la estrategia del Broad en la Unión Europea corrió suerte diferente y, en enero 2018, la Oficina de Patentes de la Unión Europea revocó las patentes concedidas al Broad por inconsistencias con el principio de unidad legal ya que la prioridad que solicitó el Instituto fue con invenciones firmadas conjuntamente con la Rockefeller University.

El panorama internacional de las patentes

sobre los sistemas CRISPR/Cas está inmerso en un negocio que se calcula en miles de millones de dólares, y se hace más complejo día a día. Como referencia, a mediados del año 2017 se estimaba que existían 1.146 familias de patentes solicitadas a nivel mundial cubriendo a la edición mediante CRISPR/Cas en todo tipo de campo biológico, constituyendo otro hecho notable que el 62% provino de universidades. Esto es otro cambio no menor; la academia ha vuelto a tener un fuerte protagonismo en el desarrollo biotecnológico, pero ahora los académicos son también estrellas centrales de los aspectos de comercialización de sus tecnologías.

No es la primera vez que en el campo biológico ocurren hechos de esta naturaleza; la propiedad del onco-ratón o el desarrollo de la PCR (Polymerase Chain Reaction), fueron sujetos de disputa de similares características, resueltos finalmente mediante una solución negociada entre todas las partes. Si estos ejemplos se toman como experiencia, es imaginable suponer que para los sistemas CRISPR/Cas pueda ocurrir algo parecido y ya se ha propuesto un modelo coordinado por una entidad independiente para establecer mecanismos de licencias no exclusivas, invitando a todos los que han solicitado u obtenido patentes a crear una Plataforma Conjunta de Licencias CRISPR accesible a todo aquel interesado. Otro cambio de paradigma.

El segundo aspecto, se refiere a la protección intelectual del producto editado. Bajo el paradigma actual coexisten dos formas de protección; **a)** las variedades vegetales nuevas, distintas, uniformes y estables, pueden protegerse mediante el Derecho del Obtentor, derivado de las distintas Actas de UPOV, y; **b)** las invenciones biotecnológicas nuevas, con altura inventiva y aplicación industrial, pueden protegerse mediante la Ley de Patentes.

Derecho del Obtentor. En el derecho internacional se entiende que una variedad es un conjunto de plantas que se define por la expresión de un genotipo o un conjunto de genotipos. Este axioma proveniente de las Actas de UPOV a principios de los años 60,

establece que es el fenotipo y no el genotipo lo que caracteriza a una variedad. La definición (lógica, teniendo en cuenta el desarrollo de la técnica en ese momento), establece que dos variedades de genotipo diferente, pero de idéntico fenotipo, no pueden recibir simultáneamente un título de propiedad.

La aparición de las técnicas de edición génica genera dudas sobre la efectividad de este paradigma. El mismo idéntico fenotipo de una variedad podría lograrse mediante retrocruzamientos convencionales, transgénesis o edición génica. El análisis genotípico de los tres productos permitiría identificar la metodología usada y precisar detalladamente los cambios genéticos introducidos a nivel de bases de ADN ya que las posibilidades de una identidad genética del 100% son extremadamente bajas. Pero, de hecho, los tres productos son fenotípicamente iguales y solo uno de ellos puede protegerse. Algo claramente no funciona.

Patentes. En la mayor parte de las legislaciones se establece que nada preexistente en la naturaleza puede ser objeto de una protección mediante una patente. La lógica de este principio se basa en que una patente solo puede ser concedida a aquel que genuinamente ha inventado algo nuevo, estableciéndose una clara delimitación entre descubrimiento (no patentable) e invención (patentable). En el paradigma de la biotecnología transgénica este principio fue adoptado casi universalmente; una construcción genética desarrollada en un laboratorio y no preexistente en la naturaleza es considerada materia patentable en tanto se cumplan los demás supuestos de patentabilidad.

¿Pero qué pasa si se edita un gen preexistente en la naturaleza? ¿El gen editado es patentable? No hay aún respuestas a este problema.

El resumen de este punto es que es posible imaginar que podrían existir en breve lapso productos desarrollados mediante los sistemas CRISPR/Cas que difícilmente puedan protegerse mediante ningún instrumento actual de propiedad intelectual.

El tercer aspecto es el referente a cómo afectan los métodos de edición génica a la doctrina de recursos genéticos. Existen dos instrumentos internacionales que regulan

este tema; el primero de ellos es el Convenio sobre la Diversidad Biológica que entró en vigor el 29 de diciembre de 1993 y que fue actualizado con la puesta en vigencia el 12 de octubre de 2014 del "Protocolo de Nagoya". El segundo instrumento es el Tratado Internacional de la FAO sobre los recursos genéticos vegetales para la Alimentación y la Agricultura que entró en vigor el 29 de junio de 2004.

Los dos Tratados y el Protocolo han sido ratificados por Argentina y muchos otros países y fueron redactados bajo la premisa que el acceso a un recurso genético implica acceso físico al mismo. Con el incesante avance de las técnicas de edición, el conocimiento de los mecanismos de genómica funcional y las crecientes capacidades computacionales para procesar una inmensa cantidad de datos, el acceso físico al recurso genético ha comenzado a ser paulatinamente menos importante que la información. A este proceso se lo denomina la "desmaterialización" del uso de los recursos genéticos. Los avances de la genómica vegetal, en particular, han cambiado el equilibrio del valor del material y el conocimiento, generando un vacío legal que será necesario abordar.

Como conclusión, la edición génica y en particular los sistemas CRISPR/Cas constituyen una nueva y poderosa herramienta para el mejoramiento vegetal. Pero, para que las nuevas variedades editadas lleguen a los productores, será necesario que los investigadores, desarrolladores y obtentores dispongan de certidumbre en cuanto al estatus regulatorio, acceso y uso de las tecnologías y la protección intelectual de los productos obtenidos.