RADAR TECNOLÓGICO INPI

Edição gênica: mapeamento de patentes associadas a tecnologias CRISPR e suas aplicações na agricultura e pecuária

2024

INPI INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

Embrapa

Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Presidente: Júlio César Castelo Branco Reis Moreira

Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados – DIRPA

Diretor: Alexandre Dantas Rodrigues

Coordenação Geral de Estudos, Projetos e Disseminação da Informação Tecnológica - CEPIT

Coordenador: Alexandre Gomes Ciancio

Divisão de Estudos e Projetos - DIESP

Chefe: Irene von der Weid

Edição gênica: CRISPR na agricultura e pecuária

Autores

Silvia Souza de Oliveira	DIESP/CEPIT/DIRPA/INPI
Daniela Anhel de Paula Cidade	COREP/CGREC/INPI

Colaboradores

Aline Oliveira Zacharias	EMBRAPA
Ana Luiza Dias	EMBRAPA
Ana Paula Artimonte Vaz	EMBRAPA
Livia Pereira Junqueira	EMBRAPA
Simone Sayuri Tsuneda	EMBRAPA

Revisão

Irene von der Weid	DIESP/CEPIT/DIRPA/INPI

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca de Propriedade Intelectual e Inovação
Economista Claudio Treiguer
Bibliotecário Evanildo Vieira dos Santos - CRB7-4861

048 Oliveira, Silvia Souza de.
Edição gênica: CRISPR e suas aplicações na agricultura e pecuária. / Silvia Souza de Oliveira e Daniela Anhel de Paula Cidade. Colaboração: Ana Luiza Dias; Ana Paula Artimonte Vaz; Francisco Noé Fonseca; Livia Pereira Junqueira e Simone Sayuri Tsuneda. Rio de Janeiro: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil) – INPI, Diretoria de Patentes, Programas de Computador e Topografia de Circuitos Integrados - DIRPA, Coordenação Geral de Estudos, Projetos e Disseminação da Informação Tecnológica - CEPIT e Divisão de Estudos e Projetos - DIESP, 2024.

90 p.; figs.; tabs.
Radar Tecnológico – 2024.

1. Informação tecnológica – Patente. 2. Patente – Edição gênica. 3. Edição gênica – CRISPR. 4. Edição gênica – TALEN. 5. Edição gênica – ZFN. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil). II. Cidade, Daniela Anhel de Paula.

CDU: 347.771:57.08

Permitida a reprodução, desde que citada a fonte. Todos os direitos reservados aos autores e editores da publicação.

Resumo Executivo

Este Radar Tecnológico foi desenvolvido no âmbito do acordo de cooperação técnica firmado entre o INPI e a Embrapa, que prevê o desenvolvimento de estudos de prospecção tecnológica em áreas relevantes para o desenvolvimento da agropecuária no país.

A exploração da edição gênica, especialmente por meio do sistema CRISPR, promoveu enorme avanço na engenharia de genomas, consistindo em um elemento-chave para a inovação em uma ampla gama de setores, com potenciais impactos nas esferas social, econômica e ambiental. As aplicações incluem o desenvolvimento de novos tratamentos médicos e o melhoramento de plantas e animais de interesse agropecuário.

No setor da agricultura a utilização da biotecnologia é um elemento essencial para assegurar a competitividade, com destaque para as plantas geneticamente modificadas e bioinsumos. Nesse campo, o país se mostra com um grande potencial para a aplicação das técnicas de edição gênica, como CRISPR, para a geração de produtos inovadores.

Objetivo: identificar e analisar pedidos de patente relacionados às tecnologias de edição gênica CRISPR, TALEN e ZFN, apresentando a evolução dos depósitos efetuados, os atores envolvidos no desenvolvimento e na apropriação das tecnologias, bem como suas principais aplicações.

Parte I - *Tecnologias de edição gênica: CRISPR, TALEN e ZFN*

- O cenário tecnológico acessado por meio dos dados de pedidos de patente revela a predominância da tecnologia CRISPR entre as técnicas de edição gênica.
- As invenções associadas a tecnologias CRISPR apresentam expressiva quantidade de depósitos de pedidos de patente, que vem crescendo de forma acelerada - no período analisado foram identificadas 18.274 famílias de pedidos de patente no mundo.
- Instituições de ensino e pesquisa estão entre os principais geradores de invenções, com destaque para University of California, Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute e Harvard University.
- China e EUA lideram a geração de invenções em CRISPR, concentrando o domínio desta nova tecnologia (juntos detêm

84% das famílias de pedidos de patente). Enquanto os depositantes chineses restringem a maioria de seus depósitos ao mercado doméstico, os depositantes estadunidenses buscam proteção patentária para suas invenções em uma ampla gama de territórios além dos Estados Unidos.

- O Brasil figura como o 9º mercado onde os desenvolvedores de tecnologias associadas a CRISPR buscam proteção patentária para suas invenções. Por outro lado, o país aparece na 28º posição na lista dos países desenvolvedores dessas tecnologias.
- O setor de saúde concentra a maior parte dos pedidos de patente em CRISPR, seguido pela agricultura.

Parte II - *Tecnologia de edição gênica CRISPR na agricultura e pecuária*

- A agricultura figura como um dos principais campos de interesse para aplicação da tecnologia CRISPR.
- A China figura como o país líder na geração de invenções em CRISPR no mundo, sendo a agricultura um importante foco de interesse das aplicação dessa tecnologia.
- Os EUA é o país gerador de invenções que alia o maior número de famílias de pedidos de patentes relacionadas à tecnologia CRISPR na agricultura depositadas com ampla proteção territorial.
- Grande parte dos depósitos está associada às instituições de ensino e pesquisa, especialmente as de origem estadunidense.
- As empresas em destaque no desenvolvimento de invenções relacionadas às aplicações da tecnologia CRISPR na agricultura, são Corteva, Bayer, Limagrain Group, Sakata Seed, Syngenta e KWS.
- Limagrain Group, Sakata Seed, Syngenta e KWS detêm importantes porções das invenções contabilizadas por seus respectivos países de origem: França, Japão, Suíça e Alemanha.
- Entre os principais depositantes na área, nota-se também uma expressiva atividade de desenvolvimento de invenções realizada por empresas de menor porte, a exemplo de Benson Hill, Inari Agriculture Technology, Pairwise Plants Services e Shandong Shunfeng Biotechnology.

- Entre as culturas vegetais analisadas, o maior alvo de invenções é o arroz, em sua maioria com depositantes chineses, seguido de milho, soja, trigo, algodão, cana-de-açúcar, café e eucalipto.
- Em relação a finalidade associada à modificação genética, as empresas concentram suas atividades em invenções relativas aos estresses biótico e abiótico, além da resistência a herbicidas.
- O cenário dos pedidos de patente de tecnologias CRISPR associados à pecuária evidencia que este é um campo com desenvolvimento ainda incipiente, com invenções voltadas para utilização de animais de interesse pecuário na área da saúde (para transplante de órgãos e tecidos e como modelos para o estudo de doenças).
- O Brasil é um importante mercado para as organizações que desenvolvem tecnologias relacionadas ao emprego do sistema CRISPR na agricultura e pecuária.
- A maior parte dos pedidos de patente depositados no Brasil é proveniente dos EUA (57%), com destaque para a empresa Corteva. As empresas KWS, Syngenta, Bayer, Pairwise Plants Services, Inari Agriculture Technology e Tropic Biosciences UK também buscaram proteger no Brasil boa parte do seu portfólio de invenções.
- O Brasil figurou como país depositante em nove pedidos de patente relativos à tecnologia CRISPR, sendo somente quatro voltados para a agricultura, ocupando uma posição marginal no panorama global de geração de invenções na área.

O país é um mercado relevante para uso dessas tecnologias, tendo em vista o grande interesse na solicitação de patentes no país pelas organizações estrangeiras, o que evidencia o potencial de absorção, pelo mercado brasileiro, da biotecnologia produzida nessa área. No entanto, o Brasil ainda não aparece com destaque no desenvolvimento de invenções em edição gênica, com poucas patentes relacionadas a essa tecnologia depositadas por instituições brasileiras.

Todo o conjunto de famílias de pedidos de patente de edição gênica está disponível para *download* e visualização no Painel de Dados interativo. Os dados e visualizações do Painel de Dados podem ser customizados utilizando todos os parâmetros empregados neste estudo, o que permite análises focadas em grupos específicos de interesse.

Sumário

1 Introdução 10

1.1 Objetivo 10

1.2 Contexto do estudo 11

Este estudo foi desenvolvido no âmbito do acordo de cooperação técnica firmado entre o INPI e a Embrapa, e, por este motivo, conta com uma análise mais aprofundada no que se refere aos temas da agricultura e da pecuária (Parte II do Radar). 11

1.2.1 CRISPR na agricultura 12

1.2.2 As patentes como fonte de informação tecnológica 13

2 Metodologia 15

Parte I: Tecnologias de edição gênica CRISPR, TALEN e ZFN 16

3 Tecnologias de edição gênica 17

3.1 ZFNs e TALENs 17

3.2 CRISPR 19

3.2.1 Mecanismo molecular de CRISPR 19

3.2.2 Aplicações da tecnologia CRISPR 21

4 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica 22

4.1 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica: CRISPR, TALEN e ZFN 22

4.2 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR 24

5 Considerações 35

Parte II: Tecnologia de edição gênica CRISPR na agricultura e pecuária 37

6 Edição gênica na agricultura 38

6.1 Edição gênica na agricultura no Brasil 40

7 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na agricultura 43

8 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na pecuária 61

9 Panorama no BRASIL 67

9.1 Panorama no BRASIL de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR: depositantes brasileiros 71

9.2 Panorama de depósitos no Brasil relacionados à agricultura 72

9.3 Panorama no BRASIL de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na pecuária 77

10 Considerações finais 78

Apêndice: Metodologia 82

Levantamento dos Documentos de Patentes de Edição Gênica 82

Caracterização dos Pedidos de Patente 84

Referências 89

1 Introdução

A exploração da edição gênica, especialmente por meio do sistema CRISPR, promoveu enorme avanço na engenharia de genomas, permitindo avanços em diversos campos da biotecnologia. Tendo em vista a relevância destas novas tecnologias, o presente estudo objetiva apresentar uma análise dos pedidos de patente relacionados à edição gênica, incluindo CRISPR, TALEN e ZFN, depositados no mundo e no Brasil.

O estudo está dividido em duas partes: a Parte I - *Tecnologias de edição gênica: CRISPR, TALEN e ZFN* - apresenta um panorama geral dos pedidos de patente sobre edição gênica depositados no mundo, com análise mais detalhada da tecnologia CRISPR; e a Parte II - *Tecnologia de edição gênica CRISPR na agricultura e pecuária* - traz um levantamento dos pedidos de patentes de CRISPR associados à agricultura e à pecuária, com a análise do perfil de depósitos no mundo e no Brasil.

1.1 Objetivo

O objetivo deste Radar Tecnológico é identificar e analisar pedidos de patente relacionados às tecnologias de edição gênica CRISPR, TALEN e ZFN, apresentando a evolução dos depósitos efetuados, os atores envolvidos no desenvolvimento e na apropriação das tecnologias, bem como suas principais aplicações. O panorama obtido permitirá a disseminação desse conhecimento aos setores interessados em pesquisar, desenvolver e produzir estas tecnologias no Brasil, favorecendo o sistema nacional de inovação.

Além de apresentar um panorama da informação tecnológica contida em documentos patentários para pesquisadores e para a sociedade em geral, este Radar tem também como objetivo subsidiar o debate e a elaboração de políticas públicas relacionadas ao desenvolvimento tecnológico e inovação na área de edição gênica, tais como aquelas estabelecidas no âmbito do Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial.

1.2 Contexto do estudo

A inovação não é apenas um motor de crescimento econômico, mas também uma fonte de soluções para problemas que afligem a sociedade. Nesse sentido, as novas soluções em edição gênica proporcionadas pela biotecnologia são um elemento-chave para a inovação em uma ampla gama de setores, com potenciais impactos nas esferas social, econômica e ambiental.

A exploração da edição gênica, especialmente por meio do sistema CRISPR, promoveu enorme avanço na engenharia de genomas. As tecnologias atualmente disponíveis diferenciam-se das anteriores, baseadas em transgenia, por oferecerem um elevado nível de precisão e previsibilidade da modificação genética realizada. As pesquisas em CRISPR desenvolveram-se rapidamente e a tecnologia se mostrou revolucionária e disruptiva, por ser uma ferramenta mais precisa, rápida e barata. Por estas razões, essa tecnologia passou a ser adotada para diversas aplicações, como saúde humana, agricultura e pecuária.

Em razão dessas características, o desenvolvimento tecnológico e a inovação associados à edição gênica têm potencial de impactar diferentes setores da economia, fomentando a produtividade e a competitividade, sem perder de vista a sustentabilidade. A transversalidade e a versatilidade das tecnologias de edição gênica podem impactar a capacidade de competição e de liderança brasileiras em diversos segmentos estratégicos elencados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial (CNDI) na nova política industrial – Nova Indústria Brasil (NIB) – tais como: cadeias agroindustriais sustentáveis e digitais para a segurança alimentar, nutricional e energética; Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) resiliente para reduzir as vulnerabilidades do Sistema Único de Saúde (SUS) e ampliar o acesso à saúde; e bioeconomia, descarbonização e transição e segurança energéticas para garantir os recursos para as futuras gerações.

Este estudo foi desenvolvido no âmbito do acordo de cooperação técnica firmado entre o INPI e a Embrapa, e, por este motivo, conta com uma análise mais aprofundada no que se refere aos temas da agricultura e da pecuária (Parte II do Radar).

1.2.1 CRISPR na agricultura

A demanda mundial por alimentos melhorados – em qualidade ou em quantidade – vem se intensificado nos últimos anos, sendo projetado um crescimento de 35% até 2030. No âmbito internacional, há pressão por parte dos consumidores e dos governos por uma relação mais equilibrada entre proteção ambiental e produção de alimentos, esteja esta pressão atrelada à busca por alimentos mais nutritivos e menos processados/modificados ou às barreiras comerciais e protecionistas dos países.

Conciliar a crescente demanda global por gêneros agrícolas e por proteína animal com uma conjuntura de aumento populacional, mudança climática, redução de terras agricultáveis disponíveis e preocupação com o impacto ambiental exige a implementação de novas soluções para a produção agropecuária, com maior produtividade, menor impacto ambiental, resiliência climática, resistência às doenças e melhor perfil nutricional. A busca por estas soluções está elencada nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), uma agenda definida pela Organização das Nações Unidas (ONU) e projetada para guiar os países rumo a um futuro melhor e sustentável para todos até o ano de 2030.

Nesse contexto, a agropecuária brasileira possui um papel central. Nas últimas cinco décadas, o país passou de importador de alimentos para um dos mais importantes produtores e exportadores mundiais, alimentando aproximadamente 1,5 bilhão de pessoas no mundo, o que tornou o setor um segmento de grande relevância na economia do país (EMBRAPA, 2018).

A utilização da biotecnologia mostrou-se essencial para assegurar a competitividade do Brasil no mercado internacional, destacando-se nesta jornada o uso de plantas transgênicas - produzidas por métodos tradicionais de transformação -, que contribuíram para a redução dos custos de produção e para a elevação dos índices de produtividade. Outros fatores, como a disponibilidade de recursos naturais, as políticas públicas, as competências técnico-científicas e o empreendedorismo dos agricultores brasileiros, completam os eixos fundamentais para o desenvolvimento agrícola do país (EMBRAPA, 2018).

O Brasil tem se destacado na utilização da biotecnologia para o desenvolvimento de ativos úteis para a agricultura, tanto no desenvolvimento

de plantas transgênicas, quanto no de bioinsumos. O tema dos bioinsumos foi explorado em profundidade no Radar Tecnológico 'Bioinsumos na Agricultura: Inoculantes'[1], publicado em 2023. Nesse campo, o país se mostra com um grande potencial para a aplicação das técnicas de edição gênica, como CRISPR, para a geração de produtos inovadores no agronegócio, alinhados a maior produtividade, aumento no valor agregado e adequação às exigências do mercado consumidor. A adoção destas novas tecnologias é hoje entendida como um fator relevante para uma maior competitividade na oferta de serviços, produtos e processos do setor agro para a sociedade.

1.2.2 As patentes como fonte de informação tecnológica

As bases de dados de patentes são uma fonte valiosa de informações, pois funcionam como um repositório de informação tecnológica pública e gratuita, que, em alguns campos técnicos, pode chegar a compreender até 70% dos dados tecnológicos do mundo.

Para obtenção de uma patente, exige-se a divulgação da tecnologia para a qual se busca proteção, o que resulta, muito frequentemente, na publicação de seu conteúdo anos antes de os produtos comerciais correspondentes chegarem ao mercado. Os dados de patentes oferecem, portanto, uma janela única para direcionar os esforços de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos, visto que tornam públicas as informações sobre as tecnologias protegidas e apontam as tendências globais de inovação. As patentes podem ser, portanto, utilizadas como indicadores quantitativos de fenômenos relacionados à inovação, especialmente em setores que necessitam de grande investimento em pesquisa para se desenvolverem.

A coleta e a interpretação das informações patentárias permitem identificar os principais países geradores dessas tecnologias (países de origem dos depositantes), bem como os principais mercados de interesse (países onde elas estão sendo depositadas). Além disso, é possível identificar áreas de concentração e características técnicas atreladas às tecnologias, permitindo acompanhar seu progresso e identificar eventuais lacunas existentes. Nesse contexto, a compreensão do cenário de depósito de pedidos de patente nas áreas tecnológicas é fundamental, em razão de potenciais

[1] O Radar Tecnológico está disponível no endereço: https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/13_12_2023_RadarInoculantesfinal.pdf

impactos das tecnologias protegidas em desenvolvimentos tecnológicos subsequentes, bem como para nortear a possibilidade de utilização pela sociedade.

Parte fundamental do planejamento estratégico das organizações públicas e privadas baseadas em tecnologia e inovação consiste em analisar os principais sinais e tendências, a fim de antever as transformações e contribuir para seu posicionamento de mercado e para a alocação de recursos em pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I). Sob esta perspectiva, as informações obtidas a partir do refinamento analítico dos dados extraídos dos documentos de patente permitem que os tomadores de decisão, formuladores de políticas públicas, investidores, desenvolvedores e compradores de tecnologia possam embasar suas estratégias e fazer escolhas esclarecidas para voltadas para as áreas em que as contribuições inventivas são mais necessárias.

2 Metodologia

Os pedidos de patente relativos à edição gênica que compõem o banco de dados deste estudo foram selecionados por meio de estratégias de busca, utilizando palavras-chave e classificações de patente relacionadas ao tema do estudo, realizadas na base de dados de patente Derwent Innovation. O levantamento dos pedidos de patente foi realizado em nível mundial, incluindo somente pedidos de patente com ano de depósito a partir de 2010.

O conjunto de documentos foi agrupado em famílias de pedidos de patente e, ao longo do estudo, cada família de pedidos foi tratada como representativa de uma invenção. Buscando incorporar o mais amplo cenário de informação tecnológica e produção de conhecimento, todos os pedidos depositados foram incorporados e tratados, independentemente do seu *status* legal atual nos respectivos países de depósito.

Foram realizadas a limpeza e a harmonização dos dados bibliográficos dos pedidos de patente, bem como a categorização dos documentos de acordo com a tecnologia descrita e/ou com sua aplicação . Quanto aos depositantes associados às invenções, as empresas afiliadas, subsidiárias e adquiridas foram agrupadas sob a mesma identificação, juntamente com a empresa principal, incluindo tanto as ativas quanto as extintas no processo de fusões e aquisições, por exemplo: Bayer/Monsanto. Todos os atributos de uma mesma invenção foram considerados na análise, dentre estes, todos os seus depositantes, classificações e categorizações. Por exemplo, um pedido de patente co-depositado por Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute e Harvard University é contado uma vez para cada um dos três depositantes.

Por fim, foi construído um Painel de Dados interativo, por meio do qual é possível visualizar todo o conjunto de dados levantado no estudo. O Painel de Dados consolida as informações extraídas dos pedidos de patente e oferece visualizações dos dados, que podem ser customizadas, utilizando-se os parâmetros empregados neste estudo.

A metodologia aqui empregada encontra-se detalhada no Apêndice.

Parte I:

Tecnologias de edição gênica CRISPR, TALEN e ZFN

3 Tecnologias de edição gênica

A capacidade de manipular com precisão o material genético dos organismos vivos sofreu uma transformação revolucionária com o advento de ferramentas moleculares versáteis de edição de genomas. Nessa perspectiva, a pesquisa básica vem investindo há anos nessas ferramentas, dada a promessa de aplicabilidade a uma ampla gama de campos tecnológicos, incluindo o desenvolvimento de novos tratamentos médicos e o melhoramento de plantas de interesse agronômico. Assim, quatro diferentes sistemas de edição gênica envolvendo nucleases sítio-dirigidas foram desenvolvidos, a saber: *Zinc Finger Nucleases* (**ZFNs**), Meganucleases, *Transcription Activator Like Effector Nucleases* (**TALENs**) e *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat* (**CRISPR**).

Essas tecnologias se baseiam na possibilidade de escolha da localização em que ocorrerá a quebra da dupla hélice de DNA, ativando os mecanismos de reparo endógenos - direcionado por homologia (HDR, do *inglês homology-directed repair*) ou direcionado à união de extremidades não-homólogas (NHEJ, do inglês *non-homologous end joining*). Dessa forma, determinados genes podem ser desligados, introduzidos ou modificados, no genoma dos organismos vivos (Menz, et al., 2020).

3.1 ZFNs e TALENs

As ZFNs consistem em proteínas quiméricas produzidas pela combinação de proteínas dedo de zinco[2] com endonucleases[3]. Enquanto a porção dedo de zinco tem a propriedade de interagir com o DNA, reconhecendo e se ligando a sequências polinucleotídicas específicas, a região endonuclease – geralmente o domínio de clivagem da enzima de restrição FokI – é capaz de quebrar a dupla fita de DNA, levando à modificação molecular. Essa tecnologia foi desenvolvida com base nos trabalhos de Kim e colaboradores (Kim, et al., 1996), os primeiros a demonstrar a possibilidade da utilização de endonucleases de restrição do tipo II em associação com domínios proteicos de pareamento ao DNA para a clivagem da dupla hélice

[2] Os dedos de zinco são domínios proteicos que têm a propriedade de se ligarem ao DNA. Um dedo de zinco é composto por duas folhas-beta antiparalelas e uma alfa-hélice. O íon de zinco é fundamental para garantir a estabilidade deste tipo de domínio.
[3] As endonucleases de restrição são enzimas que cortam a molécula de DNA através do reconhecimento de sequências nucleotídicas específicas.

em locais de interesse. O sistema ZFN vem sendo utilizado em diversos estudos clínicos para terapia gênica humana em doenças como câncer, hemofilia e HIV (Chandrasegaran, 2017; Li, et al., 2020). Além disso, também tem sido aplicado na modificação genética de plantas, como soja, tabaco, arroz e milho (Iqbal, et al., 2020).

As TALENs, por sua vez, são enzimas de restrição artificiais resultantes da fusão entre o domínio de ligação ao DNA de efetores TAL, isolados da bactéria fitopatogênica *Xanthomonas*, e um domínio de clivagem de DNA. Essas enzimas compreendem uma região de interação com o DNA, composta por aproximadamente 35 aminoácidos, e uma região nuclease, que efetua a quebra da dupla hélice. A edição de genomas baseada em TALEN é semelhante à mediada por ZFNs, no entanto, as TALENs são compostas por proteínas modulares mais simples de projetar. Além disso, TALENs possuem características específicas relevantes, como a grande precisão, a capacidade de ter como alvo qualquer sequência de DNA, de discriminar alvos de DNA metilados e não metilados, e de modificar o DNA dentro das mitocôndrias (Bhardwaj & Nain, 2021).

A tecnologia TALEN já foi utilizada na preparação de células CAR-T[4] geneticamente modificadas, aplicadas ao tratamento bem-sucedido de dois bebês com leucemia mieloide aguda (Qasim, et al., 2017). Também foi utilizada no melhoramento genético de plantas, tais como arroz, batata, milho, trigo, cana-de-açúcar e soja. Uma variedade de soja geneticamente editada com TALEN, para produzir óleo de soja com alto teor de ácido oleico, tornou-se o primeiro produto comercializado a partir de uma planta geneticamente editada nos EUA pela empresa Calyxt[5] em 2019[6] (Becker & Boch, 2021).

Entretanto, cabe observar que tanto as ZFNs quanto as TALENs necessitam do desenho de sequências proteicas específicas para a interação com o DNA alvo, ou seja, aquele que se deseja modificar. Isso porque a parte que interage com o DNA é a própria proteína, que deve ter sua sequência primária modificada de acordo com a sequência polinucleotídica de referência.

---

[4] As células CAR-T são células T que foram geneticamente modificadas para produzir um receptor modificado (*chimeric antigen receptors* - CARs) de células T para uso em imunoterapia

[5] Subsidiária da empresa Cellectis

[6] Pocket K No. 59: Plant Breeding Innovation: TALENs Transcription Activator-Like Effector Nucleases https://www.isaaa.org/resources/publications/pocketk/59/default.asp

As ferramentas de edição genética baseadas em ZFN ou TALEN comumente apresentavam dificuldades de design, síntese e eficiência. Assim, apesar de já terem sido utilizadas com sucesso, tais metodologias nunca se popularizaram, devido ao alto grau de complexidade relacionado à sua construção.

3.2 CRISPR

Em 2002, a sigla CRISPR (do inglês *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) foi utilizada pela primeira vez para se referir às sequências de repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas, que já haviam sido descritas no genoma de diversas bactérias, mas sem função conhecida até então (Ishino, et al., 1987; Jansen, et al., 2002). A análise de sequências CRISPR presentes tanto em bactérias quanto nos vírus que as infectam – conhecidos como bacteriófagos – levou à descoberta de que as bactérias que continham a região CRISPR idêntica à dos bacteriófagos estavam imunes à infecção causada por eles (Barrangou, et al., 2007).

A subsequente identificação de proteínas endonucleases associadas às CRISPR (Cas, do inglês *CRISPR-associated protein*) e do papel do complexo CRISPR/Cas esclareceram sua função natural: a atuação na imunidade bacteriana contra vírus invasores. Em 2012, Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier publicaram um artigo descrevendo a aplicabilidade do sistema CRISPR/Cas9 na edição de genomas em células eucarióticas (Jinek, et al., 2012). Esta descoberta constituiu uma mudança de paradigma na engenharia genética, pois proveu um método simples, preciso e econômico para editar genes em uma vasta gama de organismos. Não à toa, as renomadas cientistas foram agraciadas com o Prêmio Nobel de Química, em 2020.

3.2.1 Mecanismo molecular de CRISPR

No centro da tecnologia CRISPR está o sistema CRISPR/Cas, um maquinário molecular capaz de direcionar e modificar com precisão sequências específicas de DNA. O sistema consiste em dois componentes principais: o RNA guia (gRNA) e a endonuclease, no caso, a proteína Cas9. O gRNA é projetado para complementar uma sequência de DNA alvo específica, guiando a endonuclease para a localização gênica pretendida. Uma vez no local alvo, a proteína Cas9 introduz uma quebra de cadeia dupla no DNA, deflagrando os mecanismos naturais de reparação da célula.

A caracterização estrutural da Cas9 permitiu o desenvolvimento de variantes mutageneizadas com diversas propriedades catalíticas, como o aumento da especificidade por meio de diferentes preferências de reconhecimento de sequências PAM (do inglês "*protospacers adjacente motif*" – motivo adjacente ao protoespaçador) e a redução do *off-targeting* (corte fora do alvo). A interrupção completa das atividades da endonuclease resulta em uma Cas9 cataliticamente inativa (dCas9, do inglês "*dead* Cas9"), capaz de bloquear fisicamente a maquinaria transcricional quando direcionada à região promotora de um gene de interesse. Tal estratégia é denominada interferência CRISPR. Da mesma forma, reguladores epigenéticos, como domínios de metilação, desmetilação, acetilação e desacetilação, podem ser fundidos à dCas9 para modificar a estrutura da cromatina, e, assim, interferir no padrão transcricional de um promotor (Bhardwaj & Nain, 2021).

A versatilidade do sistema CRISPR reside na sua programabilidade, já que os pesquisadores podem facilmente projetar gRNAs para atingir praticamente qualquer sequência de DNA desejada, permitindo modificações precisas no genoma. Este nível de controle impulsionou a tecnologia CRISPR e a lançou na vanguarda da pesquisa genética e das aplicações terapêuticas e agrícolas.

Além da proteína Cas9, outras variantes programáveis, como Cas12, Cas13 e Cas14, foram identificadas a partir de diferentes bactérias. Essas proteínas apresentam diferentes especificidades e mecanismos moleculares de reconhecimento e clivagem dos ácidos nucleicos, ampliando a gama de ferramentas moleculares disponíveis e melhorando a precisão da edição do genoma mediada por CRISPR (Hillary & Ceasar, 2023). Adicionalmente, no intuito de diminuir efeitos inespecíficos de nucleases Cas resultantes de ligação e clivagem não intencionais, pesquisadores têm desenvolvido variantes dessas proteínas de alta fidelidade, como a SpCas9-HF1, evoCas9 ou a HiFiCas9 (Wang & Doudna, 2023). Cabe ainda destacar o advento de nucleases Classe 2, como a proteína MAD7, uma nuclease modificada, também identificada inicialmente em bactérias, lançada como uma plataforma CRISPR livre de royalties (Lin, et al., 2021).

Nesse estudo, utilizaremos a denominação "tecnologia CRISPR" para abarcar toda essa variedade de mecanismos e ferramentas moleculares associadas a CRISPR.

3.2.2 Aplicações da tecnologia CRISPR

Uma das aplicações promissoras e impactantes da tecnologia CRISPR está no campo da medicina. A capacidade de editar o genoma humano confere um enorme potencial para o tratamento de doenças genéticas, permitindo a compreensão da base genética das doenças, assim como o desenvolvimento de terapias personalizadas. Essa tecnologia demonstrou um sucesso notável na correção de mutações causadoras de doenças em uma variedade de ambientes experimentais, desde células cultivadas *in vitro* até modelos animais. Além disso, ensaios clínicos em curso estão explorando o potencial terapêutico de CRISPR no tratamento de várias doenças, como câncer e síndromes genéticas. Recentemente, a primeira terapia de edição gênica baseada no sistema CRISPR foi aprovada nos EUA, Reino Unido e Europa. O tratamento da anemia falciforme e da talassemia foi desenvolvido pelas empresas Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics, utilizando a tecnologia CRISPR para editar as células-tronco do sangue do próprio paciente (Wong, 2023)[7,8].

Na agricultura, essa tecnologia tem sido fundamental no desenvolvimento de plantas com maior produtividade, devido à resistência às pragas e/ou à tolerância a estresses ambientais (Iqbal, et al., 2020). O desenvolvimento da metodologia CRISPR em formato multiplex, ou seja, visando a edição de múltiplos *loci* de DNA específicos simultaneamente, resultou em plataformas bem-sucedidas adaptadas para vegetais, dinamizando a geração de novas variedades de plantas de interesse agronômico. Adicionalmente, a tecnologia CRISPR tem sido aplicada para melhorar a produção animal, por meio do desenvolvimento de porcos, gado, caprinos e frangos geneticamente modificados (Wang, et al., 2022).

[7] https://crisprtx.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-first-crisprcas9-gene-edited

[8] https://crisprtx.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/crispr-therapeutics-announces-us-food-and-drug-administration

4 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica

4.1 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica: CRISPR, TALEN e ZFN

Foram identificadas 18.877 famílias de pedidos de patente com data de depósito entre 2010 e 2023, relacionadas às diferentes tecnologias de edição gênica. As tecnologias do sistema CRISPR dominam o campo da edição gênica, sendo mencionadas em 97% das famílias de pedidos (18.273), conforme evidenciado na Figura 1.

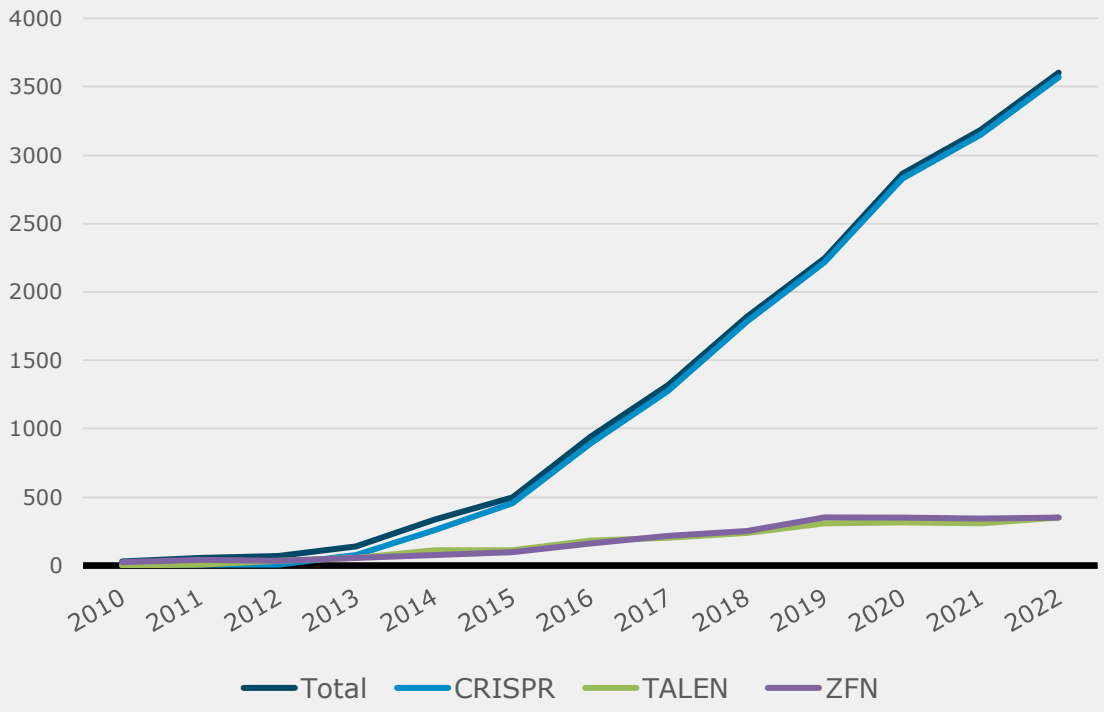


FIGURA 1. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADAS À TECNOLOGIAS DE EDIÇÃO GÊNICA NO MUNDO POR ANO DE DEPÓSITO[9]

[9]Tendo em vista o período de sigilo de 18 meses, contado da data de depósito até que um pedido de patente seja publicado (a menos que seja solicitada a publicação antecipada), o ano de 2023 foi suprimido da figura e os dados relativos a 2022 ainda não refletem o total de pedidos de patente depositados no ano. Cabe ressaltar, entretanto, que todo o período, de 2010 a 2023, foi considerado nas demais análises desse estudo.

As tecnologias de edição gênica baseadas em ZFN e TALEN estão associadas a um número reduzido de famílias de pedidos de patente (2.496 e 2.363 famílias, respectivamente). A maior parte desses pedidos também se refere ao sistema CRISPR, sinalizando a possibilidade de uso alternativo de diferentes técnicas com a finalidade de promover a edição de sequências genéticas.

TALEN e ZFN são sistemas de edição gênica pioneiros, que precederam o desenvolvimento de CRISPR. Desta forma, nos anos iniciais da análise, observa-se que as metodologias de edição gênica prevalentes são as tecnologias relacionadas aos sistemas TALEN ou ZFN (Figura 1). Os depósitos em ZFN se intensificaram a partir de 2006, atingindo um pico de atividade em 2011. Já em TALEN, a atividade de depósito aumentou a partir de 2011, atingindo o ápice de depósitos em 2014. Destaca-se que, até 2014, há uma atividade crescente de depósitos de famílias relacionadas exclusivamente a TALEN e/ou a ZFN. A partir de 2015, tais depósitos são gradualmente reduzidos, enquanto é observada uma ascensão do sistema CRISPR, que passa a ser, então, a tecnologia dominante nos pedidos de patente relacionados à edição gênica.

Somente 552 famílias estão associadas exclusivamente às tecnologias TALEN ou ZFN sem associação ao sistema CRISPR. Essas 552 famílias têm como principais países de origem os EUA (223 famílias), a China (182 famílias) e a França (52 famílias). Entre os principais depositantes, há uma maioria de empresas e instituições de ensino e pesquisa com origem nos EUA, além daqueles com origem na China, França e Japão. Os principais depositantes que desenvolveram tecnologias associadas à ZFN são as empresas dos EUA Sangamo Therapeutics [10] (55 famílias), Corteva/ Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont [11] (19 famílias), Sigma-Aldrich (17 famílias), em adição à empresa japonesa Sakata Seed (10 famílias). Já para as tecnologias associadas à TALEN, os depositantes que mais se destacaram

[10] A Sangamo, fundada em 1995, é uma empresa pioneira no desenvolvimento e comercialização de produtos e processos relacionados à tecnologia ZFN, obtida a partir do licenciamento de patentes pertencentes à Johns Hopkins University e também ao Massachusetts Institute of Technology, Scripps Institute e Harvard University (Chandrasekharan, *et al*., 2009).

[11] A empresa Corteva Agriscience se constituiu a partir da fusão da Pioneer, Dow Agroscience e DuPont Crop Protection, em um processo de cisão a partir do histórico de fusões e aquisições do Grupo Dow Dupont. Nesse grupo não foram incluídas as empresas Danisco e DuPont Nutrition & Health, que, apesar de fazerem parte do histórico de fusões e aquisições do Grupo Dow Dupont, também realizaram cisão, se fundido à empresa IFF.

foram a empresa francesa Cellectis/Calyxt [12] (com 45 famílias) e a universidade chinesa Zhejiang University (com 10 famílias). Dentre esses depositantes de maior relevância, verifica-se que as empresas Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont e Sakata Seed possuem uma atuação mais proeminente na área de agricultura, enquanto a Sangamo Therapeutics e a Sigma-Aldrich estão mais voltadas para outras aplicações, especialmente na área da saúde. A empresa Cellectis/Calyxt, por sua vez, atua em ambas as áreas.

Em razão da relevância das tecnologias associadas ao sistema CRISPR e de sua predominância entre as invenções realizadas no campo da edição gênica, as análises subsequentes serão dedicadas aos pedidos de patente relacionados a CRISPR.

4.2 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR

Neste estudo, foram identificadas 18.274 famílias de pedidos de patente relacionadas ao sistema de edição gênica CRISPR no mundo, com data de depósito entre 2010 e 2023. O conjunto de documentos inclui diversas invenções associadas ao sistema CRISPR, como ferramentas moleculares do sistema de edição gênica (DNAs, RNAs e proteínas), proteínas associadas a CRISPR (Cas) novas e modificadas, sistemas de *delivery*, novos processos de aplicação das ferramentas moleculares, bem como organismos e microrganismos geneticamente editados. O número de depósito de pedidos se intensificou a partir de 2013, com uma taxa média de crescimento anual de 68% até 2021 (Figura 1), evidenciando o interesse nessa tecnologia.

A dominância do desenvolvimento tecnológico utilizando CRISPR, mensurado através do quantitativo de pedidos de patente depositados, é da China e dos EUA, que juntos concentram 84% do total de famílias identificadas no estudo. Os dados analisados mostram 8.676 famílias na China (47%) e 6.710 famílias nos EUA (37%), uma quantidade muito superior

[12] A empresa Cellectis licenciou a tecnologia de edição gênica TALEN proveniente da Iowa State University e da University of Minnesota, sendo detentora de uma tecnologia de edição gênica denominada TALEN®. Atualmente, a empresa aplica essa tecnologia em uma abordagem alogênica para o desenvolvimento de imunoterapias baseadas em CAR-T em oncologia, em fase de testes clínicos.

à observada em qualquer outro país. Os EUA, país precursor no desenvolvimento das tecnologias CRISPR, lideraram os depósitos na área de 2010 até 2017, quando a China alcançou números similares. A partir de 2018, a China tornou-se o principal país de origem dos depositantes, superando o quantitativo de depósitos dos EUA (Figura 2).

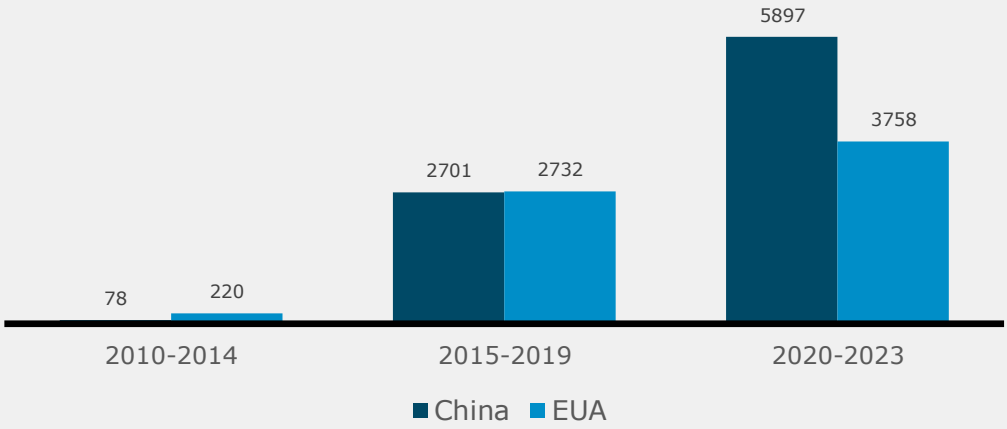


FIGURA 2. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR NO MUNDO COM ORIGEM NA CHINA E NOS EUA POR PERÍODO DE DEPÓSITO

Dentre os demais países com atividade de depósito em CRISPR, destacam-se Coréia (629 famílias), Japão (359 famílias), Suíça (307 famílias), Alemanha (304 famílias), Reino Unido (299 famílias) e França (192 famílias) (Figura 3). Entre os principais países produtores de invenções em CRISPR, alguns demonstraram um considerável aumento em sua atividade de depósito de pedidos de patente no período mais recente (2020-2023)[13]: Índia (544%, de 9 para 58 famílias), Rússia (148%, de 29 para 72 famílias), Austrália (147%, de 15 para 37 famílias), Singapura (145%, de 20 para 49 famílias) e Israel (91%, de 46 para 88 famílias). Apesar da quantidade de pedidos ainda ser baixa em comparação àquela apresentada pelos depositantes principais (China e EUA), o incremento nos depósitos por parte destes países sugere a realização de investimentos em P&D e a tentativa de aquisição de capacidade nessa tecnologia. O Brasil aparece em 28º lugar

[13] Comparado ao período anterior (2015-2019).

entre os países que mais geraram tecnologias CRISPR, tendo contabilizado o depósito de 9 pedidos de patente.

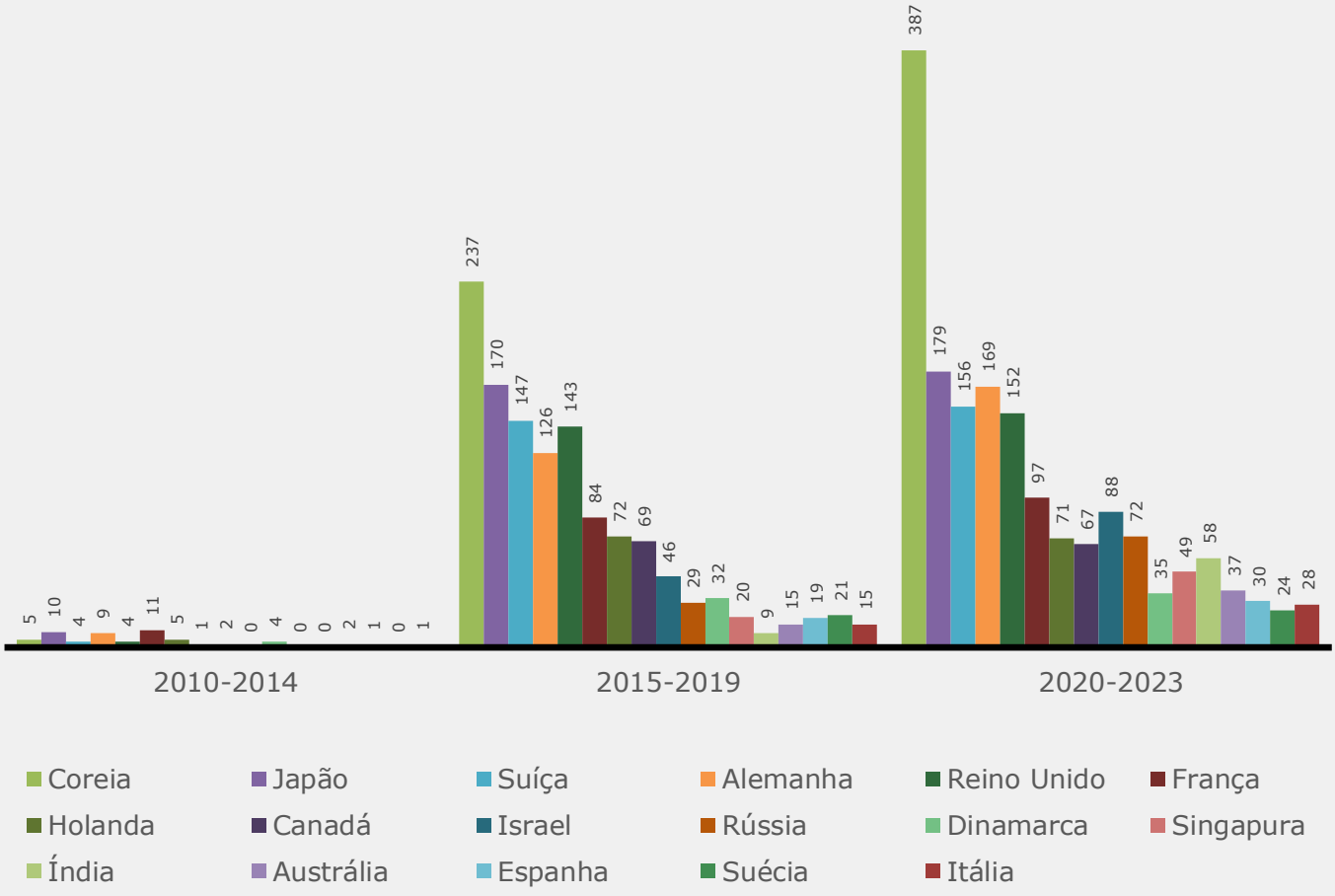


FIGURA 3. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR DEPOSITADOS NO MUNDO CONFORME PAÍS DE ORIGEM, EXCETO CHINA E EUA, POR PERÍODO DE DEPÓSITO[14]

Refletindo a hegemonia de EUA e China no desenvolvimento de tecnologias relacionadas a CRISPR, os principais depositantes de pedidos de patente são também originários desses dois países (Figura 4). Cabe ressaltar que, como esperado para uma tecnologia jovem e em franca expansão, ainda

[14] Dados de China e EUA estão apresentados na Figura 2.

estão sendo desenvolvidas ferramentas moleculares básicas para o sistema CRISPR, englobando a busca por novas moléculas que possam atuar nele, o que reflete uma constante evolução. Neste contexto, uma vez que a tecnologia envolve sistemas biológicos e mecanismos moleculares complexos e está associada a um investimento intenso em pesquisas científicas, há um elevado número de instituições de ensino e pesquisa entre os principais depositantes.

Entre as instituições pioneiras no desenvolvimento desta tecnologia destacam-se University of California, Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute[15] e Harvard University. Todas detêm um expressivo número de famílias de pedidos de patente e figuram entre os principais depositantes da tecnologia CRISPR no mundo. Também se notam diversas empresas entre os depositantes, evidenciando o interesse comercial despertado pelo potencial da aplicação do sistema CRISPR. A crescente atividade de depósito exibida por organizações empresariais indica a existência de desenvolvimento de produtos e processos relacionados à edição gênica com grau de maturidade tecnológica mais avançado.

As quatro empresas que figuram como depositantes com maior número de pedidos de patentes são todas americanas: Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont[16] (EUA), Inscripta[17] (EUA), Regeneron Pharmaceuticals (EUA) e Editas Medicine[18] (EUA). A empresa suíça CRISPR Therapeutics[19] é a única depositante não originária da China ou dos EUA entre as 25 organizações com maior número de depósitos.

Cabe ressaltar que além de grandes empresas globais – como, por exemplo, Corteva, Regeneron e Bayer – há muitas empresas de menor porte

---

[15] The Broad Institute é uma parceria entre Massachusetts Institute of Technology e Harvard University.

[16] A empresa Corteva Agriscience surgiu da fusão da Pioneer, Dow Agroscience e DuPont Crop Protection, em um processo de cisão a partir do histórico de fusões e aquisições do Grupo Dow Dupont. Nesse grupo, não foram incluídas as empresas Danisco e DuPont Nutrition & Health, que, apesar de fazerem parte do histórico de fusões e aquisições do Grupo Dow Dupont, também realizaram cisão, se fundindo à empresa IFF.

[17] Inscripta é uma empresa fornecedora de tecnologia de edição genética e biofabricação originada a partir da aquisição das empresas Infinome Biosciences, Sestina Bio e Solana Biosciences pela empresa anteriormente denominada Muse Bio.

[18] Editas Medicine é uma *spin-off* comercial de The Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University.

[19] CRISPR Therapeutics é uma empresa co-fundada por Emmanuelle Charpentier, ganhadora do Prêmio Nobel pelo desenvolvimento do método de edição gênica através de CRISPR.

e mesmo *startups* figurando com expressivo número de famílias de pedidos de patentes depositadas nesta tecnologia.

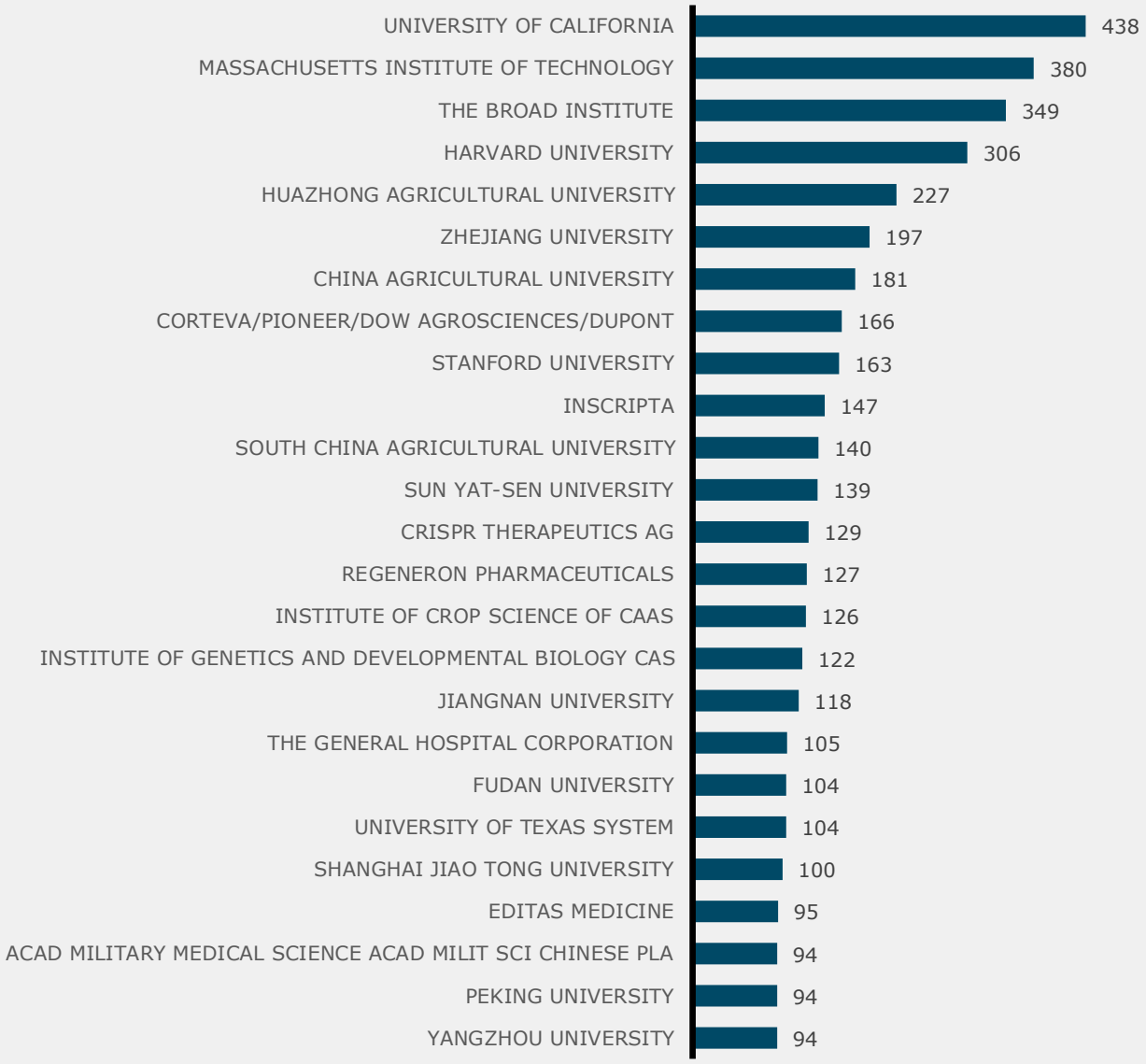


FIGURA 4. PRINCIPAIS DEPOSITANTES EM NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR NO MUNDO [20]

[20] Empresas afiliadas, subsidiárias e adquiridas foram agrupadas, sob a mesma identificação, com a empresa principal (exemplo: Bayer/Monsanto). Os co-depósitos são contados para cada co-depositante: um pedido de patente co-depositado por Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute e Harvard University é contado uma vez para cada requerente.

Muitas das famílias de pedidos de patente identificadas no estudo são constituídas por um pedido único, em que o depositante realiza somente um depósito no seu país de origem, sem buscar proteção para a invenção em mercados externos. No conjunto de famílias relativas ao sistema CRISPR, 63% se enquadram neste grupo, sendo a maior parte constituída por pedidos chineses, que respondem por quase 8 mil famílias de pedidos de patente. Sem realizar qualquer juízo acerca do valor técnico associado à invenção contemplada em cada uma das famílias de pedidos de patente, entende-se que as famílias que possuem um maior número de pedidos, ou seja, que foram depositadas em mais países, sugerem invenções de maior interesse e potencial econômico.

Entre os países que mais realizaram depósitos de pedidos de patente em CRISPR, China, Coreia e Índia, observa-se como característica famílias com um menor número de pedidos (média mais próxima a 1 pedido por família), conforme exposto na Tabela 1. Isso indica que grande parte do uso do sistema de patentes nesses países é voltado para o mercado interno, uma vez que os depositantes locais realizaram o depósito do pedido somente em seu país, sem internacionalizar a proteção da invenção. Por outro lado, os depositantes dos demais países listados na Tabela 1 buscaram proteção para a maior parte de suas invenções em territórios diversos, além de em seu próprio país de origem. Nessa situação, destacam-se os EUA, que desenvolveram uma grande quantidade de invenções e buscaram protegê-las em muitos territórios.

Os dados, portanto, destacam a diferença no perfil de utilização do sistema de patentes observada entre os dois principais depositantes. Apesar da China apresentar uma quantidade de famílias superior à dos EUA, as famílias associadas aos depositantes chineses são constituídas, em sua maioria, por pedidos depositados somente na China. De 8.674 famílias associadas aos depositantes chineses, menos de 8% (659 famílias) geraram depósitos fora da China. Já em relação aos EUA, de 6.710 famílias associadas aos depositantes estadunidenses, 43% (2.905 famílias) originaram depósitos em outros países além dos EUA, tornando esse país a origem de grande parte das invenções relacionadas a CRISPR no mundo.

TABELA 1. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE E TAMANHO MÉDIO DA FAMÍLIA CONFORME OS PRINCIPAIS PAÍSES DE ORIGEM

PAÍS DE ORIGEM	NÚMERO DE FAMÍLIAS	TAMANHO MÉDIO DA FAMÍLIA
China	8.676	1,18
EUA	6.710	3,76
Coreia	629	1,86
Japão	359	3,24
Suíça	307	5,86
Alemanha	304	3,82
Reino Unido	299	5,09
França	192	4,55
Holanda	148	4,56
Canadá	137	4,33
Israel	136	3,96
Rússia	101	2,4
Dinamarca	71	4,21
Singapura	69	3,76
Índia	67	1,5
Austrália	53	4,17
Espanha	50	2,87
Suécia	45	4,11
Bélgica	45	3,19
Itália	44	5,06

Os principais locais onde há depósitos de pedidos de patente relacionados a tecnologia CRISPR são China, EUA, Escritório Europeu, Canadá, Japão, Austrália, Coreia, Hong Kong, Brasil, Índia e Israel (Figura 5). Neste grupo de países estão incluídos alguns dos principais mercados farmacêuticos no mundo[21] e os principais produtores agrícolas mundiais[22]. Nota-se que Austrália, Hong Kong, Brasil e Índia, apesar de não serem

[21] EUA, China, Japão, Alemanha, França, Itália, Reino Unido, Canadá, Espanha e Brasil são os dez principais mercados farmacêuticos no mundo. https://www.statista.com/statistics/245473/market-share-of-the-leading-10-global-pharmaceutical-markets/

[22] China, Índia, EUA, Brasil e Rússia são os principais produtores agrícolas no mundo. https://www.statista.com/outlook/io/agriculture/worldwide#global-comparison

relevantes desenvolvedores das tecnologias associadas a CRISPR, são mercados de interesse para sua comercialização, tendo em vista a proteção da propriedade industrial observada.

Na Figura 5, pode ser observada a razão entre o total de patentes depositadas no país e a participação de depositantes locais nesses depósitos. Entre os países representados, verifica-se que a China (78%) e os EUA (74%) possuem os mais elevados percentuais de depósitos associados a depositantes do próprio país. Já as famílias de pedidos de patente depositadas no Canadá, na Austrália, na Argentina, no Brasil, em Hong Kong e no México possuem a menor participação de depositantes do próprio país frente ao total depositado em seus escritórios nacionais (entre 0 e 3%).

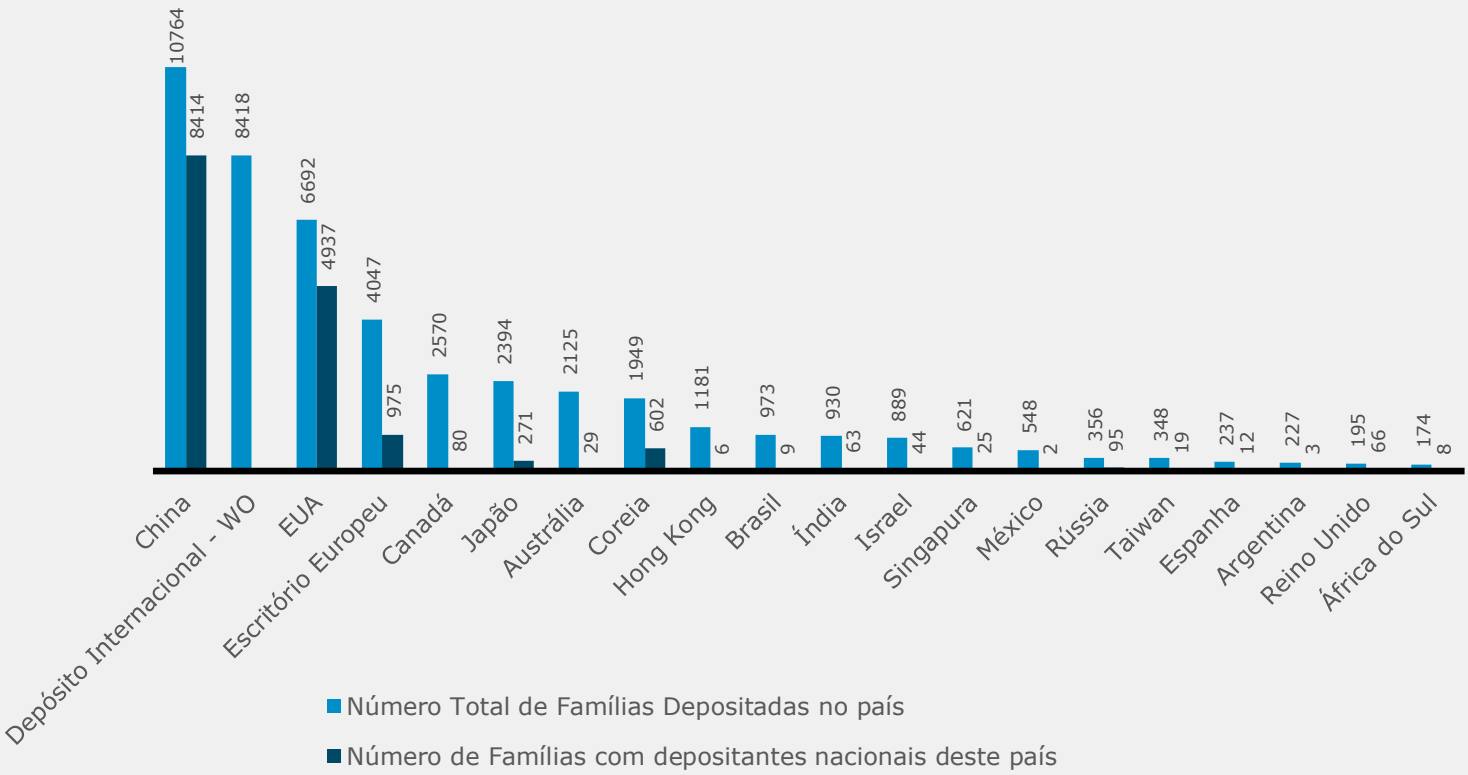


FIGURA 5. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR POR PAÍS DE DEPÓSITO E NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE DEPOSITANTES NACIONAIS EM CADA PAÍS[23]

[23] Para o Escritório Europeu, foram contados todos os estados membros da Organização Europeia de Patentes: Albânia, Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estônia, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letônia, Liechtenstein, Lituânia, Luxemburgo , Malta, Mónaco, Montenegro, Países Baixos, Macedônia do Norte, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, São Marino, Sérvia, Eslováquia, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Turquia e Reino Unido.

A maior parte das famílias de pedidos de patente relacionadas ao sistema CRISPR está voltada às aplicações na área da saúde (Tabela 1Tabela 2). Os países com atuação mais proeminente, ou seja, aqueles que depositaram os percentuais mais elevados de famílias de pedidos de patente nessa área, são EUA, Suíça, Reino Unido, Canadá, Rússia, Dinamarca, Singapura, Austrália, Espanha, Bélgica, Suécia e Itália, sendo que os EUA lideraram esses depósitos até o ano de 2020.

A área da agricultura[24] alcança 24% das famílias de pedidos de patente relacionadas ao sistema CRISPR, em que China, Coreia, Japão, Alemanha, Holanda, Israel e Índia são os depositantes que concentram um percentual mais elevado de depósitos neste setor. A China apresenta uma atividade intensa de depósitos em agricultura, superando o quantitativo de depósitos dos EUA e tornando-se líder já no ano de 2017.

Os quatro principais depositantes em número de famílias de pedidos de patente de CRISPR (Figura 4) - University of California, Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute e Harvard University – concentram suas invenções na área da saúde. O mesmo perfil é observado para a maioria das empresas privadas, tais como Inscripta, CRISPR Therapeutics, Regeneron Pharmaceuticals e Editas Medicine, que também investem em pesquisa e desenvolvimento voltados ao campo da saúde. No *ranking* dos 25 maiores depositantes de tecnologia CRISPR, somente seis concentram suas atividades na área da agricultura: as instituições de ensino e pesquisa chinesas Huazhong Agricultural University; China Agricultural University; South China Agricultural University; Institute of Crop Science of Chinese Academy of Agricultural Sciences (CAAS); Institute of Genetics and Developmental Biology; Chinese Academy of Sciences (CAS); e a empresa privada americana Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont.

[24] Agricultura engloba as atividades relacionadas ao cultivo de plantas para a alimentação e produção de matérias-primas.

TABELA 2. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE NAS ÁREAS DE SAÚDE E AGRICULTURA E SEUS RESPECTIVOS PERCENTUAIS EM RELAÇÃO AO TOTAL

PAÍS DE ORIGEM	NÚMERO DE FAMÍLIAS	AGRICULTURA	% AGRICULTURA	SAÚDE	% SAÚDE
China	8.676	2.433	28%	5.969	69%
EUA	6.710	1.255	19%	5.958	89%
Coreia	629	161	26%	486	77%
Japão	359	105	29%	270	75%
Suíça	307	52	17%	268	87%
Alemanha	304	76	25%	251	83%
Reino Unido	299	69	23%	264	88%
França	192	45	23%	159	83%
Holanda	148	63	43%	85	57%
Canadá	137	19	14%	123	90%
Israel	136	45	33%	103	76%
Rússia	101	18	18%	88	87%
Dinamarca	71	10	14%	63	89%
Singapura	69	3	4%	68	99%
Índia	67	16	24%	53	79%
Austrália	53	9	17%	46	87%
Espanha	50	8	16%	45	90%
Bélgica	45	5	11%	40	89%
Suécia	45	9	20%	39	87%
Itália	44	3	7%	42	95%
TOTAL	18.273	4.322	24%	14.256	78%

Tendo o entendimento de que o sistema CRISPR é uma tecnologia transversal e versátil, com potencial de aplicação a diversos tipos celulares - desde microrganismos até células animais, incluindo humanas - muitos dos pedidos de patente preveem em seu escopo um amplo espectro de alcance. Nesse contexto, há pedidos de patente indexados em múltiplos campos tecnológicos, ou seja, o mesmo pedido pode estar, por exemplo, associado à área da saúde e à da agricultura, simultaneamente. Por este motivo, é crucial que, ainda que se deseje analisar um campo tecnológico de aplicação

específico, seja observado o cenário geral das tecnologias do sistema CRISPR, uma vez que a proteção de invenções relativas a produtos ou a processos-chave para utilização de CRISPR poderão impactar seus desenvolvimentos e aplicações subsequentes.

5 Considerações

O cenário tecnológico acessado por meio dos dados de pedidos de patente revela a predominância da tecnologia CRISPR entre as técnicas de edição gênica. As tecnologias ZFN e TALEN, apesar de antecederem o sistema CRISPR em seus desenvolvimento e utilização, não tiveram o mesmo impacto na geração de invenções na área.

As tecnologias CRISPR analisadas neste estudo são recentes, e, após sua descoberta, as invenções a elas associadas vêm resultando em um acelerado crescimento no número de depósitos de pedidos de patente. Nota-se que, desde os desenvolvimentos iniciais, os atores envolvidos buscaram a exclusividade de seu uso por meio do depósito de pedidos relacionados aos componentes do sistema CRISPR. No quadro geral, as instituições de ensino e pesquisa estão entre os principais geradores de invenções, sendo detentoras de um amplo portfólio nessas tecnologias.

China e EUA lideram a geração de invenções em CRISPR no mundo, concentrando o domínio desta nova tecnologia – juntos, os dois países compreendem 84% das famílias de pedidos de patente. Algumas organizações externas à China e aos EUA se destacam como depositantes relevantes, como a empresa suíça CRISPR Therapeutics.

A China, principal país depositante de pedidos em CRISPR, tem a maior parte de suas famílias constituídas por pedidos depositados somente no próprio país, indicando uma atuação majoritariamente restrita ao mercado doméstico. Os EUA, por sua vez, buscam proteção patentária para suas invenções em uma ampla gama de territórios, o que sugere invenções mais voltadas ao mercado global e com potencial de relevância econômica mais elevado.

O Brasil figura como o 9º mercado onde os desenvolvedores de tecnologias associadas a CRISPR buscam proteção patentária para suas invenções, porém o país aparece na 28º posição na lista dos países desenvolvedores dessas tecnologias.

O setor de concentração dos pedidos de patente em CRISPR é a saúde, seguido da agricultura, sendo esses os setores de atuação econômica predominantes entre as empresas que mais depositaram pedidos de patente.

Os principais mercados farmacêuticos e países produtores de *commodities* agrícolas mundiais estão contemplados com o maior número de depósitos de pedidos de patente relacionados ao sistema CRISPR.

Todo o conjunto de famílias de pedidos de patente de edição gênica está disponível para visualização e *download* no Painel de Dados interativo. O Painel de Dados consolida as informações extraídas dos pedidos de patente e oferece visualizações dos dados que podem ser customizadas utilizando-se os parâmetros empregados neste estudo, permitindo análises focadas em grupos específicos de interesse.

Parte II:

Tecnologia de edição gênica CRISPR na agricultura e pecuária

6 Edição gênica na agricultura

A tecnologia CRISPR, desde a década de 2010, vem se tornando referência na criação de variações genéticas em plantas, com a introdução de características novas e melhoradas. Isto porque as modificações no DNA baseadas em CRISPR são precisas, previsíveis e herdáveis. Uma vez que a modificação no DNA é direcionada ao gene de interesse, não causa alterações deletérias em outras regiões do genoma, diferentemente da produção de transgênicos, em que a inserção de genes exógenos se dá de maneira aleatória no DNA do hospedeiro, podendo eventualmente prejudicar características vantajosas previamente presentes no organismo receptor.

A tecnologia CRISPR permite a realização de alterações genéticas sem que haja a necessidade de inserção de DNA exógeno, por isso, tem grande potencial de gerar produtos mais desejáveis em termos de saúde e de meio ambiente. Nessa perspectiva, órgãos regulatórios de diferentes países têm decidido pela não necessidade de submeter os organismos geneticamente modificados via CRISPR aos extensos parâmetros regulatórios aos quais as plantas transgênicas devem atender para liberação de plantio e comercialização, desde que não haja inserção de DNA no genoma do organismo receptor. Isto é um ponto relevante, pois a edição gênica pode acelerar a introdução no mercado de organismos geneticamente editados que não contêm fragmentos de DNA de outras espécies. Porém, ressalta-se que ainda não foi amplamente determinada a regulamentação da edição genética de plantas por meio de CRISPR, podendo novas legislações impactarem seu valor comercial no setor agrícola (Ahmad, et al., 2023; Menz, et al., 2020).

A tecnologia CRISPR também se destaca como opção à engenharia genética em organismos de interesse comercial de difícil manipulação, como as culturas agrícolas poliploides[25], fornecendo uma metodologia mais barata, rápida e eficiente, comparativamente aos métodos tradicionais, mais trabalhosos e demorados (Pixley, *et al.* 2022).

As primeiras plantas que tiveram seu genoma editado por técnicas de engenharia genética de precisão, como CRISPR, ZFN, e TALEN, começaram a

[25] A poliploidia é uma condição na qual as células de um organismo possuem mais de um par de cromossomos de cada tipo (homólogos), sendo especialmente comum em plantas. A maioria dos eucariotos possui células somáticas contendo apenas um par de cromossomos de cada tipo, sendo classificados como diplóides.

ser disponibilizadas no mercado recentemente. Como mencionado anteriormente, uma variedade de soja geneticamente editada com TALEN para produzir óleo de soja com alto teor de ácido oleico tornou-se o primeiro produto comercializado nos EUA pela empresa Calyxt em 2019 (Becker & Boch, 2021). Outros exemplos são híbridos de milho com o perfil de amido modificado para 100% de amilopectina e 0% de amilose ou, ainda, maçãs cujos genomas foram editados para inativação de oxidases de polifenóis, enzimas que causam o escurecimento do tecido vegetal, proporcionando maior vida de prateleira para esses produtos. Esta mesma alteração na expressão de genes relacionados aos polifenóis foi aplicada em fungos.

Um levantamento realizado em publicações relativas às plantas de interesse comercial com edição de genes evidenciou que a maioria dos estudos foi realizada utilizando o sistema CRISPR. Os autores correspondentes são principalmente da China e dos EUA, além de mais 23 países. A maioria das modificações foi realizada no arroz e no tomate, seguidos pelas principais culturas comerciais: milho, trigo, batata e soja. Há também estudos em amendoim, kiwi, alface, limão, papoula, sálvia, cacau, banana, mandioca e cana-de-açúcar (Menz, et al., 2020). Espécies vegetais que são fonte de insumos renováveis para outros setores produtivos, por exemplo, em processos de fermentação industrial, também têm sido objeto de soluções inovadoras pelas técnicas de edição genética.

Além do uso em plantas, as tecnologias de edição genética têm sido aplicadas em diversos animais, incluindo porcos, bovinos, caprinos, ovinos, aves, peixes, macacos e outras espécies. As aplicações da edição gênica em animais incluem a indução de resiliência contra doenças, melhoria de características reprodutivas e produção de animais para uso em pesquisas biomédicas. Bovinos, ovinos e caprinos com maior produção de carne, bovinos resistentes a tuberculose e porcos resistentes a infecção viral[26] são alguns dos exemplos de animais obtidos a partir da edição mediada por CRISPR. Essas técnicas superaram os métodos anteriores de reprodução e melhoramento animal, como a clonagem e a transferência artificial de embriões (Jabbar, et al., 2021).

Cabe ressaltar que muitas das famílias de pedidos de patente apresentadas na Parte I deste Radar descrevem componentes-chave e

[26] Vírus da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos, vírus PRRS.

avanços da tecnologia CRISPR que podem ser utilizados em vários campos tecnológicos. Nessa perspectiva, diversas empresas que atuam na agricultura buscaram adquirir titularidade e/ou licença para uso dessas tecnologias básicas em CRISPR, visando sua aplicação em áreas específicas de interesse agrícola. Por exemplo, a empresa DowDupont adquiriu licenças exclusivas da Caribou Bioscience e da ERS Genomics; incorporou a empresa Danisco, responsável por progressos cruciais na compreensão do mecanismo CRISPR e do papel de Cas9; e fez acordos com Virginijus Siksnys, professor da Universidade de Vilnius, um dos pioneiros no desenvolvimento de tecnologias CRISPR. A Bayer/Monsanto, por sua vez, adquiriu recentemente uma licença não exclusiva do The Broad Institute. Outro ator importante no setor agrícola, a empresa Cellectis/Calyxt, possui uma licença exclusiva de tecnologia para edição gênica de células *in vitro* de titularidade do Pasteur Institute e do Boston Children's Hospital e, por meio de sua subsidiária Calyxt, originalmente uma *startup* da Universidade de Minnesota, tem direitos de propriedade industrial exclusivos sobre tecnologias CRISPR em plantas, desenvolvidas pela Universidade.

Esses exemplos destacam a complexidade no desenvolvimento das tecnologias CRISPR, com o emprego de diferentes estratégias de licenciamento em um panorama mais amplo de utilização do sistema de patentes (Ferreira, et al., 2018; Egelie, et al., 2016). Cabe pontuar ainda que os acordos de licenciamento de tecnologia entre organizações, a menos que compreendam a troca de titularidade dos direitos de propriedade industrial, não são visíveis no tipo de análise realizada neste estudo, e muitas vezes não estão disponíveis como informação pública.

6.1 Edição gênica na agricultura no Brasil

O Brasil é o segundo maior produtor do mundo de plantas geneticamente modificadas, ficando atrás, apenas, dos Estados Unidos. A oferta de sementes biotecnologicamente melhoradas tem sido um dos principais contribuintes para o crescimento da produtividade agrícola brasileira. Na safra de 2022, por exemplo, 99% do montante de soja e de algodão e 95% do total de milho cultivados foram plantas transgênicas. Estas são as principais *commodities* agrícolas exportadas pelo Brasil, impactando o mercado global em relação a disponibilidade e preço.

Em 2023, havia 121 eventos de transformação[27] aprovados pela CTNBio – agência brasileira responsável pela autorização de plantio e comercialização de organismos geneticamente modificados – para cultivo no Brasil, sendo 60 de milho, 25 de algodão, 19 de soja, 7 de cana-de-açúcar, 7 de eucalipto, 2 de trigo e 1 de feijão. Destes, os principais desenvolvedores são grandes multinacionais globais, como Bayer/Monsanto, Syngenta, Corteva/Dow Agroscience/DuPont e BASF. Com um número ainda reduzido de eventos aprovados, identificou-se também instituições e empresas brasileiras, tais como a Embrapa (1 evento em feijão e 1 evento em soja), o Centro de Tecnologia Canavieira (CTC) (7 eventos em cana-de-açúcar), a Suzano (6 eventos em eucalipto), a Futuragene (1 evento em eucalipto), a Tropical Melhoramento & Genética (TMG) (2 eventos em trigo e 1 evento em soja) e a Helix Sementes e Mudas (1 evento em milho). Nesse contexto, a aprovação de vegetais geneticamente modificados desenvolvidos por instituições brasileiras evidencia o avanço da produção de biotecnologia agrícola no país (USDA, 2023).

Caso não haja a inserção de transgenes, não há necessidade de autorização da CTNBio para cultivo e comercialização. Sob essa perspectiva, o Brasil aprovou seu primeiro produto agrícola geneticamente modificado resultante da tecnologia CRISPR em 2018: um milho comestível que contém uma concentração mais elevada de amilopectina da empresa Corteva[28]. Além disso, em 2022, a Comissão considerou que a edição do genoma da soja para a desativação de alguns fatores antinutricionais com a utilização da tecnologia CRISPR, realizada pela Embrapa, resultou em uma soja do tipo convencional, ou seja, não transgênica e não geneticamente modificada, não sendo necessária a regulação de seu plantio[29].

Em relação à produção animal, a CTNBio avaliou três casos de edição do genoma bovino para fins comerciais, até 2022. O primeiro deles, em 2018, tratava de gado leiteiro sem chifres obtido por meio da tecnologia TALEN, desenvolvido pela empresa Acceligen em parceria com a Universidade da Califórnia-Davis. Em 2021, a CTNBio analisou os outros dois casos: gado com hipertrofia muscular, também gerado pela tecnologia TALEN, e gado da raça

[27] Evento de transformação: evento de modificação de um organismo por meio da inserção de DNA exógeno de forma estável em seu genoma como resultado de uma transformação genética.

[28] https://plantproject.com.br/2019/02/agribusiness-13-crispr-a-sigla-do-futuro-do-agro/

[29] https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/79181050/soja-com-genoma-editado-para-tolerancia-a-seca-e-aprovada-pela-ctnbio

Angus com termotolerância, gerado pela tecnologia CRISPR. Os três casos de bovinos mencionados não foram considerados "organismos geneticamente modificados" pela CTNBio[30].

[30] https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/Report/DownloadReportByFileName?fileName=Agricultural%20Biotechnology%20Annual_Brasilia_Brazil_BR2023-0027.pdf

7 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na agricultura

Os pedidos de patente de CRISPR relacionados à agricultura e identificados através da metodologia proposta (Apêndice) contemplam as invenções que têm as plantas e/ou as células vegetais no cerne de sua descrição e exemplificação, assim como aquelas em que as plantas estão compreendidas, de forma secundária, entre as potenciais aplicações da invenção. O mapeamento dos pedidos de patente revelou uma prevalência das tecnologias associadas a CRISPR semelhante àquela observada no panorama geral apresentado na Parte I deste Radar, com um pequeno número de pedidos de patente em outras tecnologias de edição gênica sem mencionar CRISPR. Todo esse conjunto de famílias de pedidos de patente de edição gênica em agricultura, incluindo os pedidos não relacionados a CRISPR, está disponível no Painel de Dados interativo.

Foram identificadas, no mundo, 4.322 famílias de pedidos com data de depósito entre 2010 e 2023 relacionadas às tecnologias de CRISPR na área da agricultura, cerca de 24% do total de documentos apresentados no panorama geral de edição gênica (Figura 6). O número de depósito de pedidos se intensificou a partir de 2013, com uma taxa média de crescimento anual de 52% até 2021.

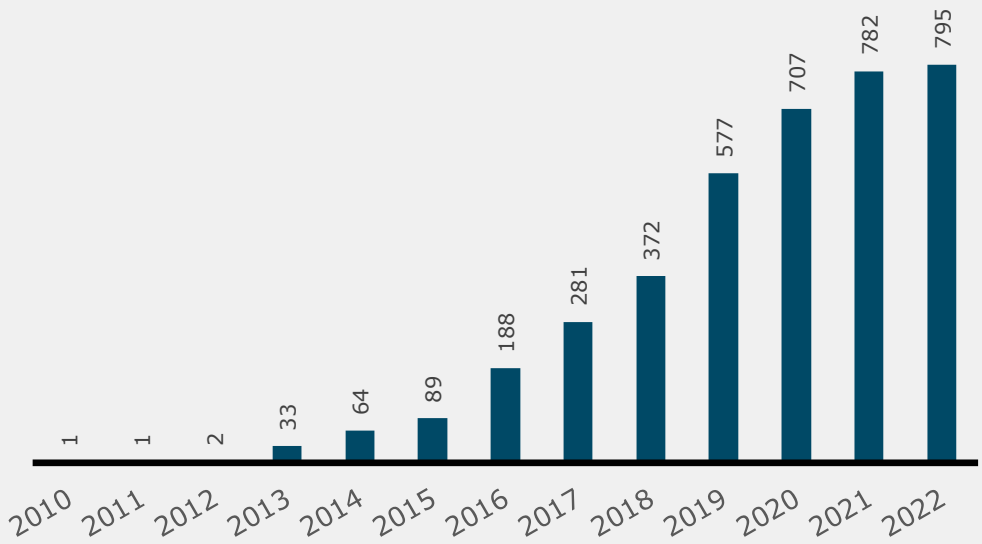
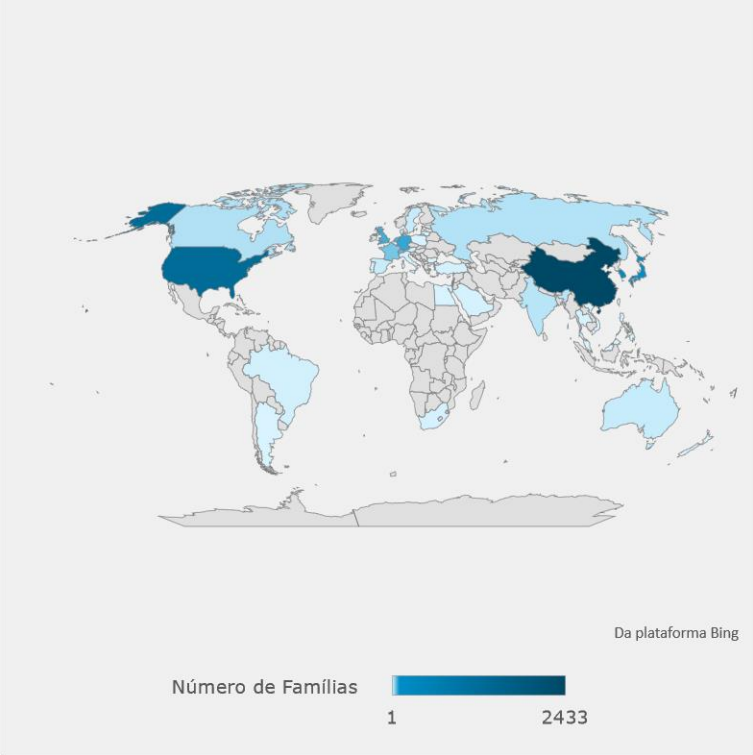


FIGURA 6. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO POR ANO DE DEPÓSITO[31]

Os principais países de origem das famílias de pedidos de patente de tecnologias CRISPR em agricultura depositados no mundo são a China, com 2.433 famílias (56% do total), e os EUA, com 1.255 famílias (29% do total). Juntos, os dois países respondem por 85% do total de famílias no mundo (Figura 8). Há também outros países com atividade de depósito relevante, como Coreia (161 famílias), Japão (105 famílias), Alemanha (76 famílias), Reino Unido (69 famílias), Holanda (63 famílias), Suíça (52 famílias), França (45 famílias) e Israel (45 famílias) (Figura 7).

[31] Tendo em vista o período de sigilo de 18 meses, contado da data de depósito até que um pedido de patente seja publicado (a menos que seja solicitada a publicação antecipada), o ano de 2023 foi suprimido da figura e os dados relativos a 2022 ainda não refletem o total de pedidos de patente depositados no ano. Cabe ressaltar, entretanto, que todo o período, de 2010 a 2023, foi considerado nas demais análises desse estudo.



PAÍS	Nº DE FAMÍLIAS
China	2433
Estados Unidos	1255
Coreia	161
Japão	105
Alemanha	76
Reino Unido	69
Holanda	63
Suíça	52
França	45
Israel	45
Canadá	19
Rússia	18
Índia	16
Dinamarca	10
Austrália	9
Suécia	9
Espanha	8

FIGURA 7. PAÍSES DE ORIGEM DA TECNOLOGIA NAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO

No período inicial - de 2010 a 2016 - os EUA, país precursor das tecnologias CRISPR, lideraram os depósitos em agricultura, figurando como o principal país de origem até o ano de 2016, quando a China alcançou números similares. A partir de 2017, a liderança se mantém com a China, que superou em larga medida o quantitativo de depósitos originados nos EUA. No período entre 2020 e 2023, 61% de todas as famílias de pedidos de patente relacionadas a CRISPR na agricultura tiveram origem na China (Figura 8). Na área agrícola, o predomínio da China como país de origem dos pedidos de patente se intensifica quando comparado ao panorama geral da tecnologia CRISPR. Estes dados indicam que a agricultura é um setor de interesse para o país asiático.

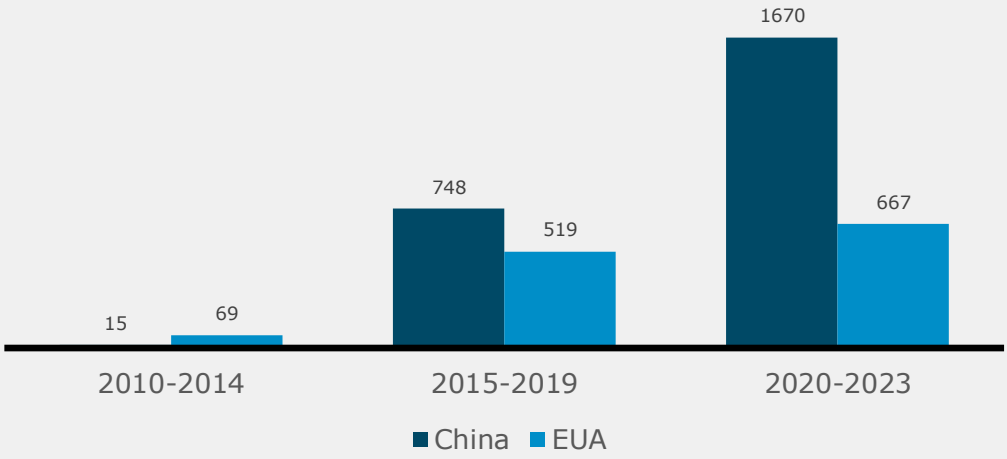


FIGURA 8. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO COM ORIGEM NA CHINA E NOS EUA POR PERÍODO DE DEPÓSITO

Entre os países geradores de invenções em CRISPR na agricultura, alguns apresentaram um aumento em sua atividade de depósito no período mais recente (2020-2023)[32]: Índia (333%, de 3 para 13 famílias), Coreia (188%, de 41 para 118 famílias), Rússia (160%, de 5 para 13 famílias), Israel (121%, de 14 para 31 famílias) e França (53%, de 15 para 23 famílias) (Figura 9). O número absoluto de depósitos desses países é pequeno quando comparado aos líderes China e EUA, mas a trajetória ascendente de utilização do sistema de patentes é um indicativo da realização de investimentos em P&D e da busca por capacitação na tecnologia CRISPR, com enfoque na área de agricultura. O Brasil aparece em 20º lugar entre os países que originaram tecnologias CRISPR voltadas para a agricultura, tendo contabilizado o depósito de 4 pedidos de patente.

[32] Comparado ao período anterior 2015-2019

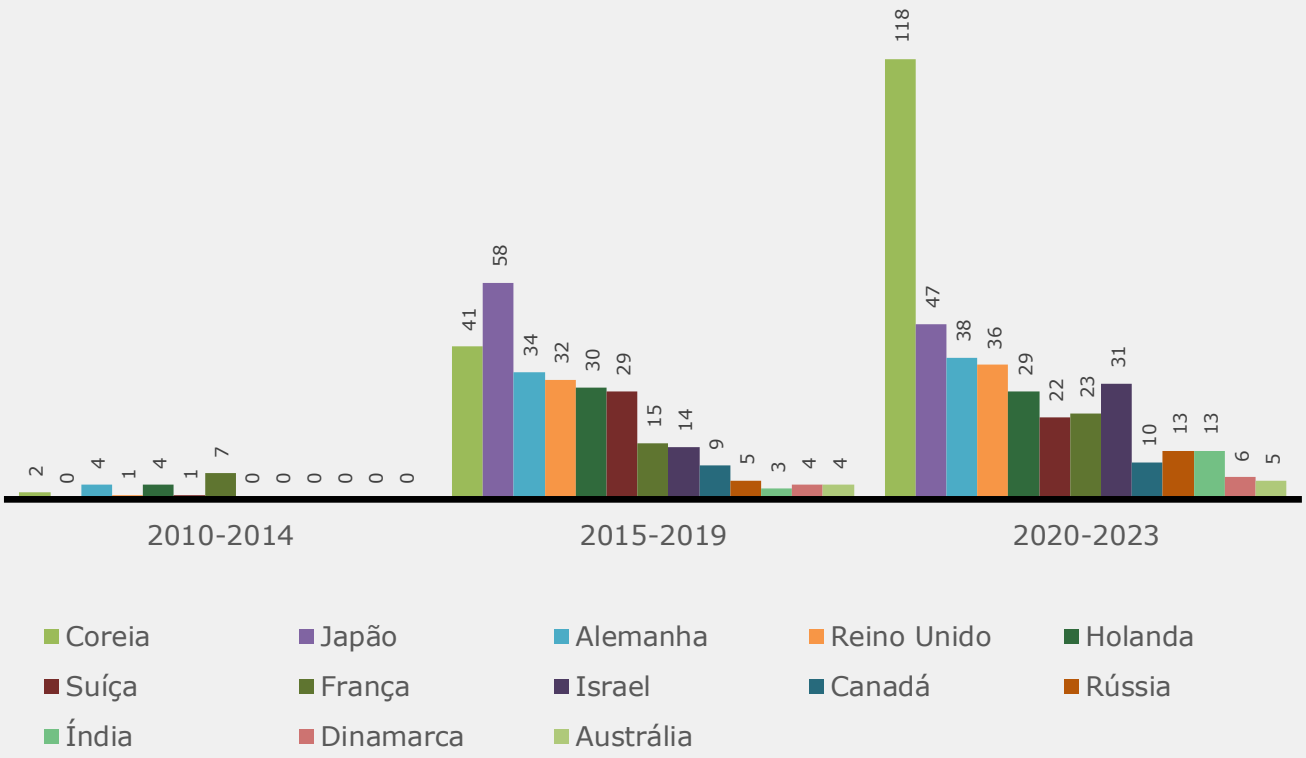


FIGURA 9. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO, CONFORME PAÍS DE ORIGEM, EXCETO CHINA E EUA, POR PERÍODO DE DEPÓSITO[33]FIGURA 2

Entre os principais depositantes na agricultura, observa-se uma maioria de instituições de ensino e pesquisa provenientes da China e dos EUA (Figura 10). A líder em número de depósitos é a empresa Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont. A Corteva é uma empresa global com sede nos EUA, dedicada à agricultura, sendo um *player* de destaque no fornecimento de sementes geneticamente modificadas e de soluções biotecnológicas e químicas. Em seguida, aparecem instituições chinesas especializadas na área da agricultura, tais como: Huazhong Agricultural University; Institute of Crop Science of the Chinese Academy of Agricultural Sciences (CAAS); Institute of Genetics and Developmental Biology of the

[33] Dados de China e EUA estão apresentados na Figura 8

Chinese Academy of Sciences; China Agricultural University; e South China Agricultural University, além de instituições dedicadas especificamente à pesquisa do arroz, como Rice Research Institute Anhui Academy of Agricultural Sciences; China National Rice Research Institute; e Hunan Hybrid Rice Research Center. Adicionalmente, há também duas empresas chinesas, China Tobacco Yunnan Industrial e Shandong Shunfeng Biotechnology, sendo que esta última obteve uma das primeiras aprovações do governo chinês para comercialização de uma cultivar de soja geneticamente editada[34].

Pelos EUA, destacam-se as instituições de ensino e pesquisa University of California; Massachusetts Institute of Technology; The Broad Institute; e Harvard University, todas pioneiras no desenvolvimento da tecnologia CRISPR e líderes em depósitos de patentes relativas a essa tecnologia, conforme evidenciado no panorama geral apresentado na Parte I deste Radar. Juntam-se à empresa líder Corteva as empresas Benson Hill (EUA); Limagrain Group/HM.Clause/Vilmorin (EUA/França); Bayer/Monsanto (EUA/Alemanha); Inari Agriculture Technology (EUA); Sakata Seed (Japão/EUA); e Pairwise Plants Services (EUA). Entre os maiores depositantes, somente duas empresas têm origem diversa da China e dos EUA: Syngenta/Chemchina (Suíça/China) e KWS Saat (Alemanha) (Figura 10).

[34] https://thechinaproject.com/2023/05/18/chinas-gradual-moves-towards-gene-edited-crops/

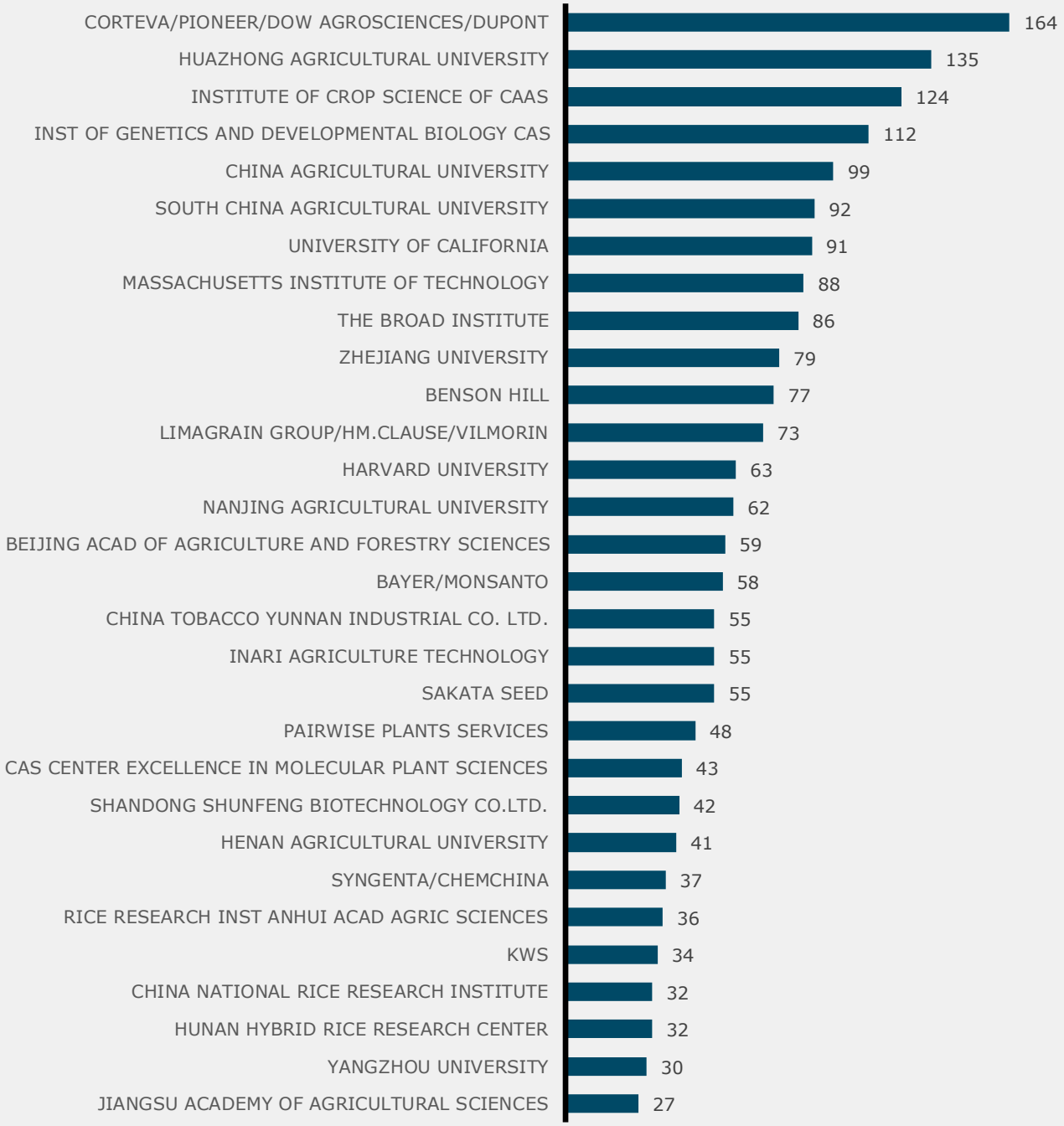


FIGURA 10. PRINCIPAIS DEPOSITANTES EM NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO

A Tabela 3 traz as principais empresas e instituições de ensino e pesquisa de países que realizaram ao menos cinco depósitos de famílias de pedidos de patente de CRISPR na área da agricultura no período analisado. Os EUA é o país com maior número de empresas identificadas, seguido da China. Também se destacam, com algumas empresas, países como Coréia, Japão, Alemanha, Reino Unido, Holanda, Suíça, França e Israel. São empresas relevantes no mercado agrícola, que sinalizam atividade de pesquisa e desenvolvimento nessa tecnologia, ainda que de forma mais incipiente, quando comparadas às principais depositantes identificadas na Figura 10.

TABELA 3. PRINCIPAIS PAÍSES DE ORIGEM POR NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO E SEUS PRINCIPAIS DEPOSITANTES

PAÍS DE ORIGEM	PRINCIPAIS DEPOSITANTES	
	INSTITUIÇÕES DE ENSINO E PESQUISA (N° FAMÍLIAS >5)[35]	EMPRESAS (N° FAMÍLIAS >5)
CHINA [2433]	HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY [135]; INSTITUTE OF CROP SCIENCE OF CAAS [124]; INSTITUTE OF GENETICS AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES [112]; CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY [99]; SOUTH CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY [92]; ZHEJIANG UNIVERSITY [79]; NANJING AGRICULTURAL UNIVERSITY [62]; BEIJING ACADEMY OF AGRICULTURE AND FORESTRY SCIENCES [59]; CAS CENTER EXCELLENCE IN MOLECULAR PLANT SCIENCES [43]; HENAN AGRICULTURAL UNIVERSITY [41]; RICE RESEARCH INSTITUTE ANHUI ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES [36]; CHINA NATIONAL RICE RESEARCH INSTITUTE [32]; HUNAN HYBRID RICE RESEARCH CENTER [32]; YANGZHOU UNIVERSITY [30]; JIANGSU ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES [27]; BIOTECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE CHINESE ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCE [25]; JILIN ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES [25]; SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY [25]; INSTITUTE OF PLANT PROTECTION(IPP) CHINESE ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES(CAAS) [24]; SICHUAN AGRICULTURAL UNIVERSITY [24]; HUNAN AGRICULTURAL UNIVERSITY,CN [22]; SHANDONG AGRICULTURAL UNIVERSITY [21]; INSTITUTE OF BOTANY THE CHINESE ACADEMY OF SCIENCES [20]; SOUTHWEST UNIVERSITY [20]	CHINA TOBACCO YUNNAN INDUSTRIAL CO. LTD. [55]; SHANDONG SHUNFENG BIOTECHNOLOGY CO.LTD. [42]; WIMI BIOTECHNOLOGY (JIANGSU) CO. LTD. [21]; SINOBIOWAY GROUP CO. [19]; BEIJING SHOUJIA LIHUA TECHNOLOGY CO. LTD. [12]; CHINA SEED GROUP CO. LTD. [11]; SYNGENTA/CHEMCHINA [11]; HUIGENE THERAPEUTICS CO. LTD [10]; SHUNFENG BIOTECHNOLOGY (HAINAN) CO. LTD. [8]; HUIDAGENE THERAPEUTICS CO. LTD. [7]; SUZHOU QI BIODESIGN BIOTECHNOLOGY COMPANY LIMITED [7]; BEIDAHUANG KENFENG SEED CO. LTD. [6]; BEIJING DBN BIOTECH CO. LTD. [5]; LONGPING BIOTECHNOLOGY (HAINAN) CO. LTD. [5]; WEIMING XINGWANG SYSTEM CROP DESIGN LAB (BEIJING) CO. LTD. [5]; YUANLONGPING AGRICULTURAL HI-TECH CO. LTD. [5]
EUA [1255]	UNIVERSITY OF CALIFORNIA [91]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [88]; THE BROAD INSTITUTE [86]; HARVARD UNIVERSITY [63]; NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY [18];	CORTEVA/PIONEER/DOW AGROSCIENCES/DUPONT [164]; BENSON HILL INC [77]; LIMAGRAIN GROUP/HM.CLAUSE/VILMORIN [56] BAYER/MONSANTO [55]; INARI AGRICULTURE TECHNOLOGY INC. [55]; PAIRWISE PLANTS SERVICES INC. [48];

[35] Para as instituições de ensino e pesquisa com origem chinesa, em razão da lista muito extensa, o critério utilizado para o número de famílias listadas foi >20.

	UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION INCORPORATED [15]; DONALD DANFORTH PLANT SCIENCE CENTER [13]; STANFORD UNIVERSITY [13]; UNIVERSITY OF MINNESOTA [13]; RUTGERS THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY [9]; SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES [8]; THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS [6]; THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL INC [6]; COLD SPRING HARBOR LABORATORY [5]; COLUMBIA UNIVERSITY [5]; TEXAS A&M UNIVERSITY SYSTEM [5]; THE UNITED STATE OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE [5]; UNIVERSITY OF MARYLAND [5]	INSCRIPTA INC [21]; METAGENOMI INC [18]; SAKATA SEED [17]; ARBOR BIOTECHNOLOGIES INC. [16]; SANGAMO THERAPEUTICS [13]; SIGMA-ALDRICH CO. LLC [12]; EMENDOBIO INC. [11]; VIRIDOS/SYNTHETIC GENOMICS [11]; UT-BATTELLE LLC [10]; CIBUS [8]; FLAGSHIP PIONEERING [8]; MAMMOTH BIOSCIENCES INC. [8]; CARIBOU BIOSCIENCES INC. [7]; BASF/NUNHEMS [6]; EDITAS MEDICINE INC. [6]; LIFEEDIT THERAPEUTICS INC. [6]; YIELD10 BIOSCIENCE INC. [6]; EVELO BIOSCIENCES INC. [5]
COREIA [161]	SEOUL NATIONAL UNIVERSITY [22]; REPUBLIC OF KOREA(MANAGEMENT: RURAL DEVELOPMENT ADMINISTRATION) [17]; INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION GYEONGSANG NATIONAL UNIVERSITY [15]; INDUSTRY ACADEMY COOPERATION FOUNDATION OF SEJONG UNIVERSITY [11]; INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE [10]; UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY [9]; INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY [8]; PUBLIC OF KOREA [8]; CHUNG ANG UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION [6]; HANKYONG INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION CENTER [5]; KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHNOLOGY [5]	G+FLAS LIFE SCIENCES [10]; TOOLGEN INCORPORATED [7];
JAPÃO [105]	NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY [9]; THE UNIVERSITY OF TOKYO [9]; NATIONAL AGRICULTURE AND FOOD RESEARCH ORGANIZATION [6] JAPAN ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY [5]	SAKATA SEED [39]; KANEKA CORPORATION [6];
ALEMANHA [76]	---	KWS SAAT [33]; BASF/NUNHEMS [8]; KLEMM+SOHN GMBH & CO. KG [7];
REINO UNIDO [69]	---	TROPIC BIOSCIENCES UK LIMITED [13];
HOLANDA [63]	WAGENINGEN UNIVERSITEIT [7]	KEYGENE N.V. [15]; BASF/NUNHEMS[36] [8]; CIBUS [8]; ENZA ZADEN BEHEER B.V. [8]; RIJK ZWAAN ZAADTEELT EN ZAADHANDEL B.V. [6]
SUÍÇA [52]	---	SYNGENTA/CHEMCHINA [35]; ALTRIA GROUP/PHILIP MORRIS [7]
FRANÇA [45]	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [5]	LIMAGRAIN GROUP/HM.CLAUSE/VILMORIN [17]; CELLECTIS/CALYXT [13]; MEIOGENIX [5]
ISRAEL [45]	THE STATE OF ISRAEL MINISTRY OF AGRICULTURE & RURAL DEVELOPMENT AGRICULTURAL RESEARCH ORGANIZATION (ARO) (VOLCANI CENTER) [7]; RAMOT AT TEL-AVIV UNIVERSITY LTD. [6]	BETTERSEEDS LTD [6]; CANBREED LTD [6]
RÚSSIA [18]	FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION "ALL-RUSSIAN RESEARCH INSTITUTE OF AGRICULTURAL BIOTECHNOLOGY" [9]	---
ESPANHA [8]	CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICA (CSIC) [5]	---

[36] A Nunhems é um negócio global de sementes que pertencia à Bayer e foi adquirido pela BASF em 2018.

Dentre as 4.322 famílias de pedidos de patente relacionadas às tecnologias CRISPR na área da agricultura, 71% são constituídas por apenas um pedido, casos em que o depositante realiza o depósito somente em seu país de origem, sem buscar proteção para a invenção em mercados externos. Desses, mais da metade (2.222 famílias) consistem em pedidos chineses depositados somente na China, ou seja, a China, apesar de possuir um quantitativo de depósitos muito superior a todos os outros países, restringe grande parte de sua atuação ao mercado doméstico.

Pelas razões mencionadas na Parte I deste estudo, foram analisadas em maior detalhe as famílias que possuem um maior número de pedidos, ou seja, que foram depositadas em mais países. São 967 famílias com depósito em pelo menos mais um país além do país onde houve o depósito original[37]. A maioria desses depositantes provêm dos EUA (518 famílias) - que detém mais metade dessas famílias, seguido de China (184 famílias), Alemanha (52 famílias), Reino Unido (42 famílias), Holanda (40 famílias), Japão (39 famílias), Suíça (37 famílias), França (26 famílias), Israel (24 famílias) e Coreia (23 famílias).

Em média, para uma invenção, buscou-se a proteção por patente em seis países, sendo os principais destinos de depósito os EUA (824 famílias, 85% do total), o Escritório Europeu (708 famílias, 73% do total), a China (621 famílias, 64% do total), o Canadá (534 famílias, 55% do total), a Austrália (397 famílias, 41% do total), o Brasil (343 famílias, 35% do total), o Japão (343 famílias, 35% do total), a Índia (239 famílias, 25% do total), a Coreia (232 famílias, 24% do total) e Israel (166 famílias, 17% do total). Entre os mercados mais procurados para proteção das invenções por meio das patentes, nota-se a presença dos principais mercados produtores e/ou exportadores agrícolas no mundo, como o Brasil, a Austrália, o Canadá, a China, os EUA e a Índia. Quanto ao Brasil, cabe ressaltar que, apesar de ter depositado somente 4 pedidos em CRISPR na agricultura no período estudado, é um mercado relevante para uso dessas tecnologias, tendo em vista o grande interesse na solicitação de patentes no país.

Os depositantes que mais buscaram expandir internacionalmente a proteção para suas invenções estão listados na Tabela 4. Verifica-se intensa

[37] Foram excluídos os pedidos depositados em somente um país e os pedidos que têm somente a publicação do depósito internacional (WO), pois não entraram na fase nacional de nenhum país.

atuação de empresas privadas, principalmente oriundas dos EUA. Entre os depositantes, é possível observar diferentes padrões de uso do sistema de patentes. Algumas organizações realizaram muitos depósitos e buscaram proteção para suas invenções em diversos territórios, como, por exemplo, as empresas Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont, Bayer/Monsanto, KWS, Syngenta/Chemchina e Pairwise Plants Services. Já outras empresas, como Benson Hill, Limagrain Group/HM.Clause/Vilmorin e Sakata Seed, adotaram a estratégia de realizar muitos depósitos de pedidos de patente nos EUA, mas não buscaram proteção para suas invenções em outros territórios. Entre as instituições de ensino e pesquisa, Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute, University of California e Harvard University, todas dos EUA, e Institute of Genetics and Developmental Biology CAS, da China, destacaram-se por sua atividade de depósito de pedidos de patente e por buscarem proteger essas invenções em vários territórios, globalmente.

É possível também identificar os mercados de interesse priorizados por cada depositante para expansão da proteção às invenções. Sob este aspecto, o Brasil foi mais relevante para as empresas Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont, KWS e Syngenta/Chemchina e atraiu menos interesse das empresas Sinobioway Group CO., Cellectis/Calyxt e Keygene N.V..

TABELA 4. PRINCIPAIS DEPOSITANTES COM FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA DEPOSITADOS EM MAIS DE UM PAÍS, TAMANHO MÉDIO DA FAMÍLIA E NÚMERO DE FAMÍLIAS DEPOSITADAS NO BRASIL [38]

PAÍS DO DEPOSITANTE	DEPOSITANTE	NÚMERO DE FAMÍLIAS TOTAL	NÚMERO DE FAMÍLIAS COM DEPÓSITO EM MAIS DE 1 PAÍS (N>1)	TAMANHO MÉDIO DA FAMÍLIA	NÚMERO DE FAMÍLIAS COM DEPÓSITO NO BRASIL[39]
EUA	CORTEVA/PIONEER/ DOW AGROSCIENCES/ DUPONT	164	121	6,4	74 (61%)
EUA	MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	88	50	5,7	8 (16%)
EUA	THE BROAD INSTITUTE	86	50	5,5	8 (16%)
EUA	UNIVERSITY OF CALIFORNIA	91	39	6,4	12 (31%)

[38] Foram excluídos os depositantes pessoa física nesta análise.
[39] % em relação ao número de famílias com depósito em mais de um país.

EUA/Bélgica	BAYER/MONSANTO	58	32	5,6	11 (34%)
EUA	INSTITUTE OF GENETICS AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES	112	29	6,5	19 (66%)
EUA	HARVARD UNIVERSITY	63	28	7,4	9 (32%)
Alemanha	KWS	34	27	5,5	21 (78%)
Suíça/China/ EUA	SYNGENTA/CHEMCHINA	37	24	6,8	13 (54%)
EUA	PAIRWISE PLANTS SERVICES	48	23	7	10 (43%)
China	SINOBIOWAY GROUP CO. LTD.	19	17	2	0
Holanda/Alemanha/EUA	BASF/NUNHEMS	19	14	6,4	4 (29%)
EUA	INARI AGRICULTURE TECHNOLOGY	55	12	4.75	7 (58%)
França/EUA	CELLECTIS/CALYXT	15	11	4,8	
China	CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY	99	10	6.6	6 (60%)
Holanda	KEYGENE N.V.	15	10	4.5	1 (10%)
Reino Unido	TROPIC BIOSCIENCES UK LIMITED	13	10	10.1	7 (70%)
EUA	ARBOR BIOTECHNOLOGIES	16	9	8,1	2 (22%)
EUA	SANGAMO THERAPEUTICS	15	9	9,6	4 (44%)
Suíça/EUA	ALTRIA GROUP/PHILIP MORRIS	11	8	7,3	6 (75%)
Coreia	INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE	10	8	5,7	2 (25%)
China	JIANGXI AGRICULTURAL UNIVERSITY	16	8	2	0
EUA	SIGMA-ALDRICH CO. LLC	12	8	9,7	5 (63%)
EUA	BENSON HILL	77	7	6,1	4 (57%)
EUA	NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY	18	7	4	1 (14%)
EUA	VIRIDOS/SYNTHETIC GENOMICS	11	7	7,6	3 (43%)
Holanda/EUA	CIBUS	16	6	12	3 (50%)
China	HUIGENE THERAPEUTICS CO. LTD	10	6	4,7	1 (17%)
França	LIMAGRAIN GROUP/HM.CLAUSE/VILMORIN	73	6	4,3	2 (33%)

EUA	RUTGERS THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY	9	6	5,8	0
Israel	CANBREED LTD	6	5	6,6	0
EUA	COLD SPRING HARBOR LABORATORY	5	5	6,6	1 (20%)
EUA	EDITAS MEDICINE	6	5	5,6	1 (20%)
Holanda	ENZA ZADEN BEHEER B.V.	8	5	3,8	
EUA	FLAGSHIP PIONEERING	8	5	8	3 (60%)
China	HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY	135	5	2,8	2 (40%)
EUA	METAGENOMI	20	5	6,6	1 (20%)
Japão	NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KOBE UNIVERSITY	9	5	7,8	2 (40%)
Japão	THE UNIVERSITY OF TOKYO	9	5	3,6	0
Holanda	WAGENINGEN UNIVERSITEIT	7	5	4,6	1 (20%)
China	ZHEJIANG NORMAL UNIVERSITY	10	5	2,4	0

Em relação ao alvo das modificações genéticas, a indexação atribuída pela classificação de patentes indica uma maior concentração de pedidos nas plantas das famílias: *Gramineae* ou *Poaceae* (arroz, trigo, milho, cana-de-açúcar), com 1.114 famílias; *Solanaceae* (tabaco, batata, tomate), com 395 famílias; *Leguminosae* ou *Fabaceae* (soja, feijão, amendoim), com 254 famílias; *Brassicaceae* (canola, brócolis), com 167 famílias; *Cucurbitaceae* (pepino, melancia), com 71 famílias; *Malvaceae* (algodão, hibisco), com 55 famílias; *Asteraceae* ou *Compositae* (girassol, alface), com 33 famílias; e *Cannabaceae* (Cannabis), com 26 famílias.

A fim de identificar as famílias de pedidos de patente voltadas para as culturas de maior relevância socioeconômica, os documentos foram categorizados como: soja, milho, cana-de-açúcar, café, algodão, trigo, arroz e eucalipto, sendo as sete primeiras as culturas de maior produção agrícola brasileira, e a última o principal produto da silvicultura do país[40,41].

[40] https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/

[41] https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37963-valor-de-producao-da-silvicultura-e-da-extracao-vegetal-cresce-11-9-e-atinge-recorde-de-r-33-7-bilhoes

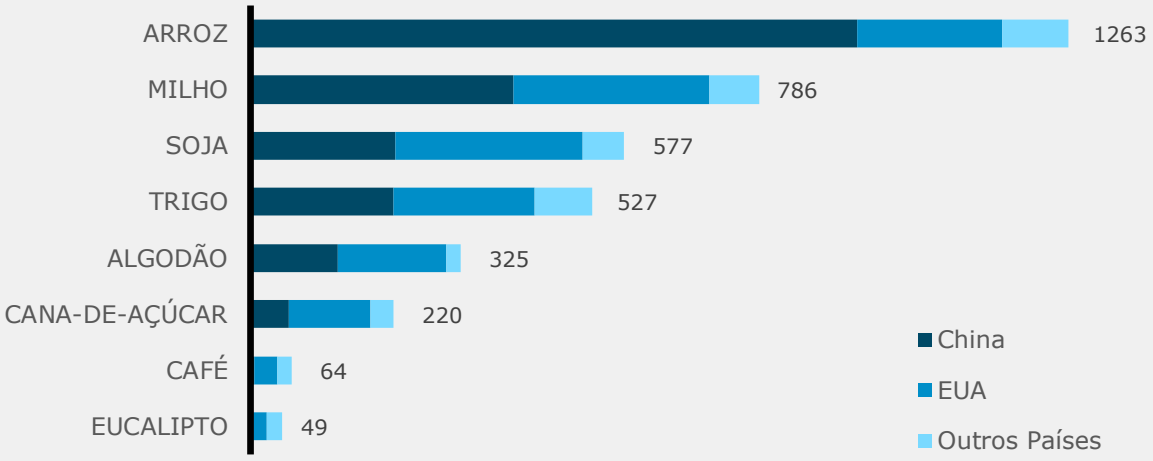


FIGURA 11. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO PARA AS CULTURAS DE SOJA, MILHO, CANA-DE-AÇÚCAR, CAFÉ, ALGODÃO, TRIGO, ARROZ E EUCALIPTO, POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE

A principal cultura de interesse nas invenções voltadas à agricultura é o arroz, com predomínio de depósitos realizados por organizações chinesas, dentre estas o Institute of Genetics and Developmental Biology of the Chinese Academy of Sciences, South China Agricultural University, Institute of Crop Science of CAAS e Huazhong Agricultural University. Já nas culturas de milho, soja, trigo e algodão, a atividade de depósito da China e dos EUA ocorre em quantidades semelhantes, enquanto nas invenções associadas às culturas de cana-de-açúcar, café e eucalipto, os depositantes dos EUA são majoritários (Figura 11).

O perfil das principais empresas depositantes de famílias de pedidos de patente na agricultura, detalhado conforme as culturas vegetais e finalidade de aplicação, estão indicados na Tabela 5. A empresa Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont (EUA) é a líder em depósitos em todas as culturas analisadas, à exceção do café e do eucalipto. A maior parte dos pedidos da empresa estão voltados para as culturas de milho, seguido de soja, arroz, trigo, algodão e cana-de-açúcar. Da parte dos EUA, além da empresa Corteva, destacam-se os depositantes Benson Hill (em soja), Bayer/Monsanto (em milho, trigo, arroz, soja e algodão), Inari Agriculture Technology (em milho e soja), Pairwise Plants Services (todas as culturas, exceto eucalipto) e Limagrain Group/HM.Clause/Vilmorin, empresa com origem nos EUA e na França (em milho e trigo). Além dos depositantes com origem na China e nos

EUA, destacam-se as empresas KWS Saat, da Alemanha (em milho, arroz, trigo, cana-de açúcar e eucalipto), e Syngenta/ChemChina, originária da Suíça e da China (em milho, soja, arroz, trigo e cana-de açúcar). Entre as empresas chinesas, podemos destacar Wimi Biotechnology (jiangsu) CO. (em milho) e Sinobioway Group CO. (em arroz, milho, soja, trigo, cana-de-açúcar e algodão). Verifica-se que, para algumas empresas que possuem relevante quantidade de depósitos na área da agricultura, não foram identificados pedidos de patente associados às culturas analisadas (milho, soja, arroz, trigo, cana-de açúcar, café ou eucalipto). Nesta situação encontram-se a China Tobacco Yunnan Industrial CO., cuja atividade está concentrada na família *Solanaceae* (tabaco) e a Sakata Seed, que foca seus pedidos de patente em culturas das famílias *Balsaminaceae* (impatiens), *Solanaceae* (petúnia, calibrachoa, pimenta e tomate) e *Cucurbitaceae* (melancia).

TABELA 5. PRINCIPAIS EMPRESAS DEPOSITANTES DE CRISPR PARA AS CULTURAS DE SOJA, MILHO, CANA-DE-AÇÚCAR, CAFÉ, ALGODÃO, TRIGO, ARROZ E EUCALIPTO E SUAS APLICAÇÕES

DEPOSITANTE	NÚMERO DE FAMÍLIAS AGRICULTURA	TIPO DE CULTURA	APLICAÇÃO
CORTEVA/ PIONEER/DOW AGROSCIENCE/ DUPONT	164	MILHO [109]; SOJA [93]; ARROZ [86]; TRIGO [81]; ALGODÃO [71]; CANA-DE-AÇÚCAR [55]; CAFÉ [2]; EUCALIPTO [1]	ESTRESSE BIÓTICO [83]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[65]; ESTRESSE ABIÓTICO [63]; QUALIDADE [32]
BENSON HILL	77	SOJA [56]; MILHO [8]; ARROZ [6]; TRIGO [6]; CANA-DE-AÇÚCAR [5]; ALGODÃO [4]; CAFÉ [3]	RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[64]; ESTRESSE BIÓTICO [59]; ESTRESSE ABIÓTICO [58]; QUALIDADE [8]
LIMAGRAIN GROUP/ HM.CLAUSE/ VILMORIN	73	MILHO [10]; TRIGO [6]; CAFÉ [4]; SOJA [2]; ARROZ [1]; CANA-DE-AÇÚCAR [1]; ALGODÃO [1]	RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[66]; ESTRESSE BIÓTICO [61]; ESTRESSE ABIÓTICO [60]; QUALIDADE [0]
BAYER/ MONSANTO	58	MILHO [40]; TRIGO [30]; ARROZ [28]; SOJA [27]; ALGODÃO [24]; CANA-DE-AÇÚCAR [12];	ESTRESSE BIÓTICO [21]; ESTRESSE ABIÓTICO [19]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[19]; QUALIDADE [5]

		CAFÉ [3]	
CHINA TOBACCO YUNNAN INDUSTRIAL CO. LTD.	55	Não se aplicam aos critérios de cultura definidos neste estudo	QUALIDADE [24]; ESTRESSE BIÓTICO [10]; ESTRESSE ABIÓTICO [10]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[0]
INARI AGRICULTURE TECHNOLOGY	55	MILHO [30]; SOJA [27]; ARROZ [7]; TRIGO [7]; ALGODÃO [4]; CANA-DE-AÇÚCAR [1]; CAFÉ [1]; EUCALIPTO [1]	ESTRESSE BIÓTICO [21]; ESTRESSE ABIÓTICO [12]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[11]; QUALIDADE [6]
SAKATA SEED	55	Não se aplicam aos critérios de cultura definidos neste estudo	ESTRESSE BIÓTICO [54]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[47]; ESTRESSE ABIÓTICO [24]; QUALIDADE [1]
PAIRWISE PLANTS SERVICES	48	MILHO [23]; TRIGO [19]; ARROZ [18]; CANA-DE-AÇÚCAR [15]; ALGODÃO [14]; CAFÉ [14] SOJA [12]	ESTRESSE BIÓTICO [23]; ESTRESSE ABIÓTICO [17]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[16]; QUALIDADE [4]
SHANDONG SHUNFENG BIOTECHNOLOGY CO.LTD.	42	ARROZ [7]; MILHO [4]; SOJA [3]	ESTRESSE BIÓTICO [12]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[4]; ESTRESSE ABIÓTICO [3]; QUALIDADE [2]
SYNGENTA/ CHEMCHINA	37	MILHO [22]; SOJA [22]; TRIGO [20]; ARROZ [20]; CANA-DE-AÇÚCAR [15]; ALGODÃO [6]; EUCALIPTO [1]	ESTRESSE BIÓTICO [18]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[10]; ESTRESSE ABIÓTICO [8]; QUALIDADE [6]
KWS	34	MILHO [22]; ARROZ [20]; TRIGO [18]; CANA-DE-AÇÚCAR [17]; EUCALIPTO [12]; CAFÉ [9]; SOJA [8]; ALGODÃO [5]	ESTRESSE BIÓTICO [18]; ESTRESSE ABIÓTICO [11]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[6]; QUALIDADE [2]
INSCRIPTA	21	Não se aplicam aos critérios de cultura definidos neste estudo	Não se aplicam aos critérios de aplicações definidos neste estudo
WIMI BIOTECHNOLOGY (JIANGSU) CO. LTD.	21	MILHO [21]; SOJA [1]; TRIGO [1]; ARROZ [1]	ESTRESSE BIÓTICO [9]; QUALIDADE [1]
BASF/NUNHEMS	19	TRIGO [4]; ARROZ [2]; SOJA [2];	ESTRESSE BIÓTICO [8]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[5]; ESTRESSE ABIÓTICO [4]

		MILHO [1]; CANA-DE-AÇÚCAR [1]; ALGODÃO [1]	
SINOBIOWAY GROUP CO. LTD.	19	ARROZ [19]; MILHO [17]; SOJA [17]; TRIGO [17]; CANA-DE-AÇÚCAR [17]; ALGODÃO [17]	ESTRESSE ABIÓTICO [14]; ESTRESSE BIÓTICO [7]; RESISTÊNCIA A HERBICIDAS[3]; QUALIDADE [1]

Quanto à finalidade da modificação genética, nota-se um maior interesse em alterações nas características agronômicas relacionadas à ampliação da capacidade de resistência das culturas ao estresse biótico (fungos, bactérias, vírus e insetos), ao estresse abiótico (temperatura, seca, salinidade) e à aplicação de herbicidas. Além disso, há alterações em características qualitativas da planta, por exemplo, modificando vias metabólicas a fim de gerar perfil químico diferenciado.

Entre as culturas vegetais analisadas no estudo, café, soja e cana-de-açúcar são as que apresentam um maior percentual de modificações associadas a estresse biótico e abiótico, assim como à resistência a herbicidas. De uma forma geral, as empresas parecem concentrar suas atividades em ganho de produtividade privilegiando as invenções relativas ao estresse biótico, buscando proteção contra doenças e pragas.

A China lidera os depósitos em estresse biótico, estresse abiótico e qualidade, enquanto os EUA lideram em resistência a herbicidas, com destaque para as empresas Limagrain Group/HM.Clause/Vilmorin (EUA/França), Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont (EUA), Benson Hill (EUA) e Sakata Seed (Japão/EUA) (Figura 12).

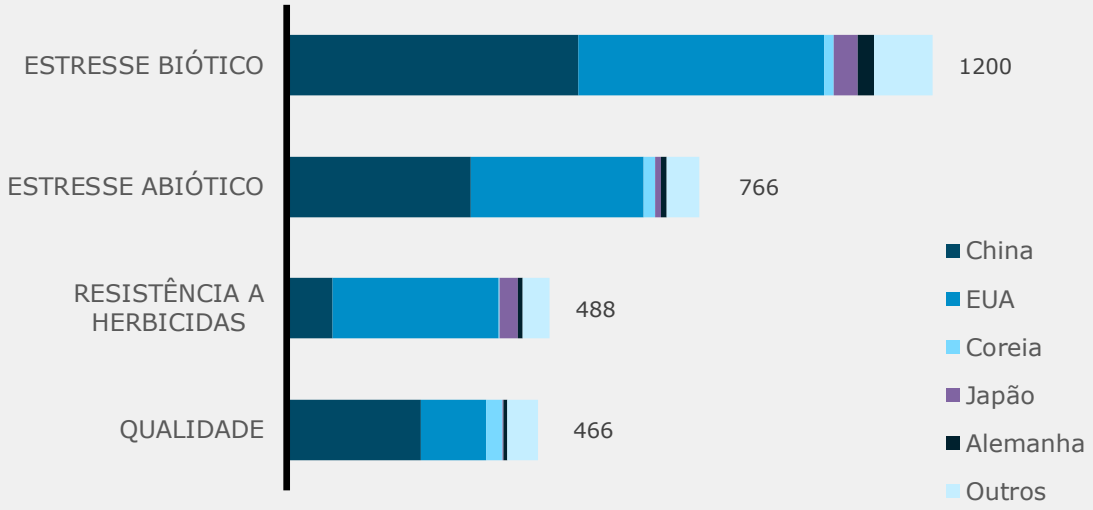


FIGURA 12. PRINCIPAIS FINALIDADES DAS MODIFICAÇÕES DAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO MUNDO POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE

Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont, Limagrain Group/HM. Clause/Vilmorin e Benson Hill são as empresas líderes em invenções relacionadas tanto ao estresse biótico quanto abiótico (Tabela 5). Dentre as empresas analisadas, somente a empresa Sinobioway Group CO possui a categoria estresse abiótico como principal campo associado às suas invenções. Na categoria qualidade, além da empresa líder Corteva, destacam-se as empresas China Tobacco Yunnan Industrial CO. (China) e Altria Group/Philip Morris (Suíça/EUA), que atuam na produção de tabaco com diferentes composições de nicotina.

8 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na pecuária

Foram identificadas 992 famílias de pedidos de patente com data de depósito entre 2010 e 2023 relacionadas às tecnologias CRISPR aplicadas a animais de interesse agropecuário, o que representa cerca de 5% do total de documentos identificados no estudo (Figura 13). O número de famílias de pedidos é acentuado a partir de 2013, com uma taxa média de crescimento anual de 54% no período entre 2013 e 2021.

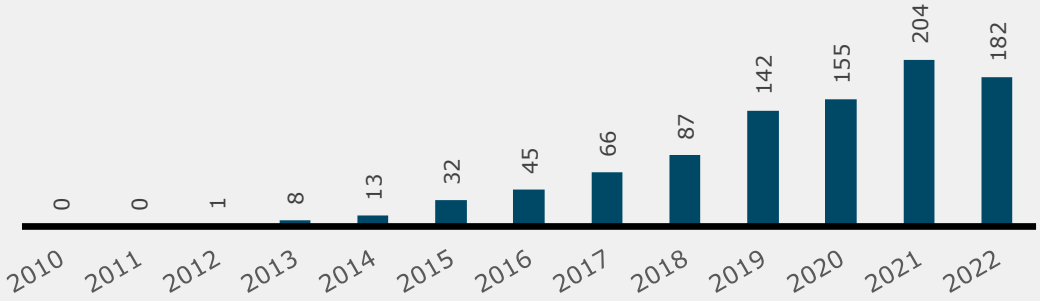
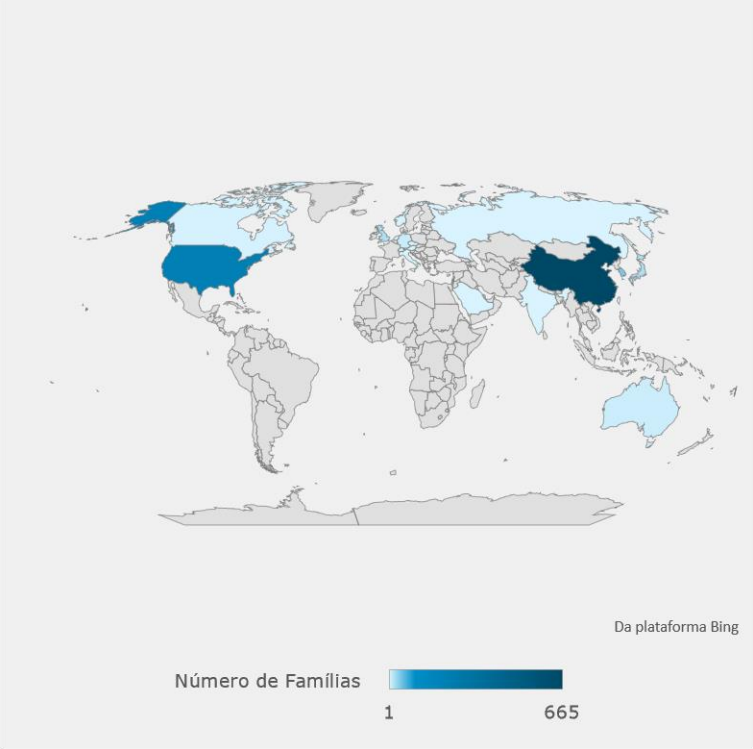


FIGURA 13. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM PECUÁRIA NO MUNDO POR ANO DE DEPÓSITO[42]

Os principais países de origem das famílias de pedidos de patente de CRISPR associados à pecuária são a China, com 665 famílias (67% do total) e os EUA, com 218 famílias (22% do total) (Figura 14Figura 8). Os dois países concentram 89% das famílias de pedidos de patente, evidenciando sua dominância na geração das invenções nessa área.

[42] Tendo em vista o período de sigilo de 18 meses, contado da data de depósito até que um pedido de patente seja publicado (a menos que seja solicitada a publicação antecipada), o ano de 2023 foi suprimido da figura e os dados relativos a 2022 ainda não refletem o total de pedidos de patente depositados no ano. Cabe ressaltar, entretanto, que todo o período, de 2010 a 2023, foi considerado nas demais análises desse estudo.



PAÍS	Nº DE FAMÍLIAS
China	665
Estados Unidos	218
Coreia	43
Reino Unido	20
Japão	19
Israel	13
Alemanha	8
Austrália	7
Canadá	3
Áustria	2
Noruega	2

FIGURA 14. PAÍSES DE ORIGEM DA TECNOLOGIA NAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM PECUÁRIA NO MUNDO

Dentre as 992 famílias de pedidos de patente de CRISPR relacionadas à pecuária, 83% são constituídas por apenas um pedido. Desses, a maioria (628 famílias) consistem em pedidos chineses depositados somente na China.

As famílias com depósitos em pelo menos mais um país além do país onde houve o depósito original somam 171[43], das quais 85 famílias provêm dos EUA e 37 famílias da China. Nota-se, mais uma vez, o padrão observado anteriormente neste estudo: China, apesar de possuir um quantitativo mais expressivo de depósitos, restringe grande parte de sua atuação ao mercado doméstico, visto que os depositantes não buscam proteção internacional; enquanto os depositantes dos EUA são os que mais procuram proteger suas invenções em outros territórios, destacando-se a University of California, a Recombinetics/Acceligen, a Xenotherapeutics e a University of Minnesota.

[43] Foram excluídos os pedidos depositados em somente um país e os pedidos que têm somente a publicação do depósito internacional (WO), pois não entraram na fase nacional de nenhum país.

Os destinos de depósito mais relevantes para essas invenções foram os EUA (137 famílias, representando 80% do total), a China (124 famílias, representando 73% do total), o Escritório Europeu (121 famílias, representando 71% do total), o Canadá (94 famílias, representando 55% do total), o Japão (89 famílias, representando 52% do total), a Austrália (88 famílias, representando – 51% do total), a Coreia (68 famílias, representando 40% do total), o Brasil (53 famílias, representando 31% do total) e Hong Kong (52 famílias, representando 30% do total).

Os principais depositantes na área estão listados na Figura 15. Entre os 30 primeiros, há 23 organizações chinesas, sendo a maioria constituída por instituições de ensino e pesquisa com atuação no campo agropecuário. Dentre esses depositantes, a maioria utiliza a edição gênica para produzir animais-modelo para a área da saúde, especialmente suínos, e, em menor medida, peixes (modelo *zebrafish*). Neste contexto de invenções direcionadas à pesquisa e ao desenvolvimento de produtos e métodos na área da saúde, quase metade das famílias de pedidos de patente associadas aos animais de interesse pecuário estão voltadas para suínos (Figura 16).

O principal depositante é a empresa chinesa Nanjing Qizhen Gene Engineering CO., cuja atividade está associada à engenharia genética de porcos. Há também empresas que atuam na produção de suínos para xenotransplante, tais como Xenotherapeutics, Chengdu Clonorgan Biotechnology CO., Egenesis, Mgenplus, Orthobio Therapeutics e Optipharm CO.. Apesar de a principal finalidade de aplicação das tecnologias de edição gênica não ser a produção de suínos para consumo, esse animal é de interesse agropecuário, sendo o conhecimento relevante para esse setor. Além disso, destacam-se também empresas voltadas para a produção de suínos para consumo, dentre estas a americana Recombinetics/Acceligen e a chinesa Wens Foodstuff Group.

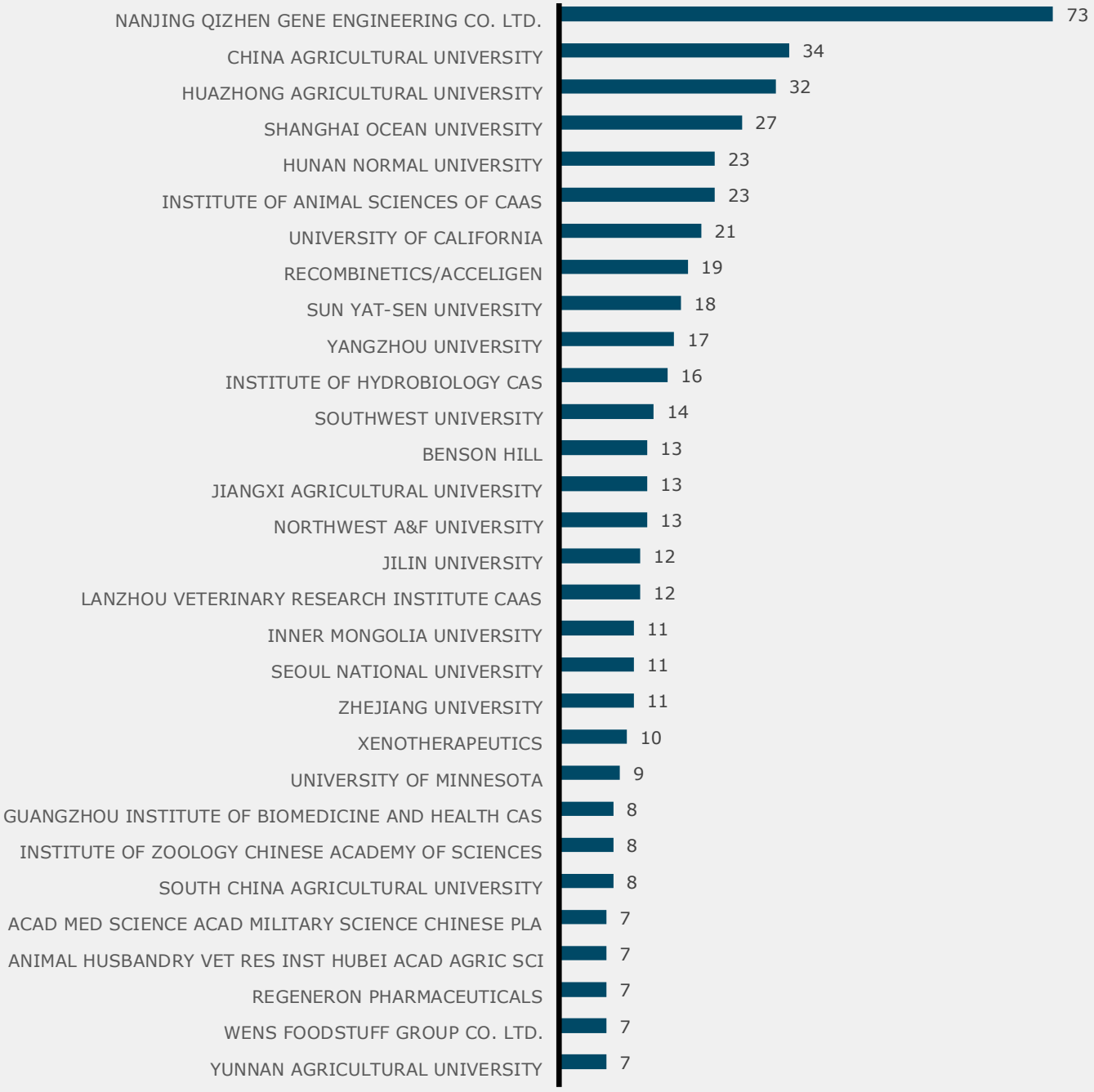


FIGURA 15. PRINCIPAIS DEPOSITANTES EM NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM PECUÁRIA NO MUNDO

Quanto ao animal alvo das modificações genéticas, cabe pontuar que há maior número de invenções relacionadas a suínos (46%), seguido de peixes (30%), bovinos (11%), ovinos (11%), aves (10%) e caprinos (7%) (Figura 16).

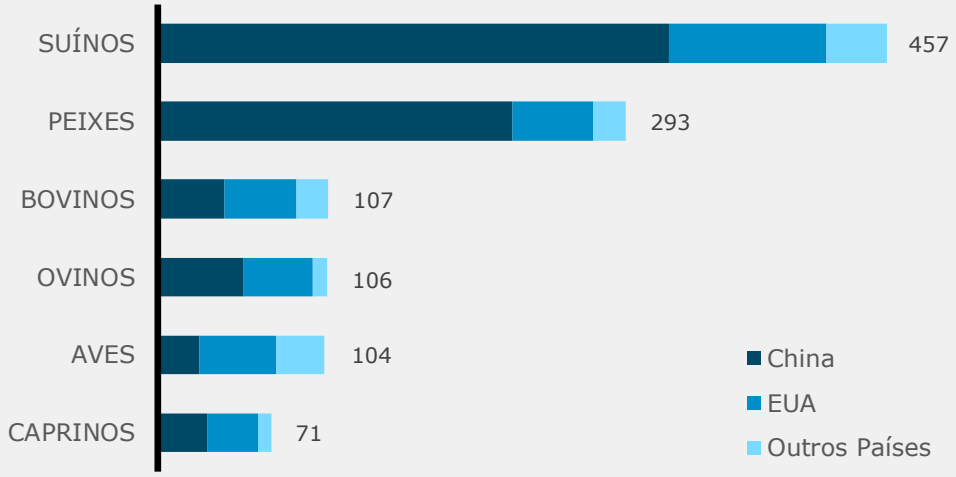


FIGURA 16. PRINCIPAIS ANIMAIS ASSOCIADOS ÀS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM PECUÁRIA NO MUNDO POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE

Aves e bovinos são os principais produtos pecuários do Brasil[44]. Entre as famílias de pedidos de patente associadas aos animais de interesse pecuário, o depositante com maior atividade em bovinos é a Recombinetics/Acceligen, empresa dos EUA voltada para o melhoramento de rebanhos bovinos e suínos, e também de peixes. As demais instituições de ensino e pesquisa e empresas que atuam na área possuem uma menor quantidade de depósitos, dentre estas a chinesa Northwest A&F University, a empresa *startup* coreana Lart Bio CO, que busca desenvolver vacas geneticamente modificadas, e a empresa ABS Global (antiga American Breeders Service), voltada para a inseminação artificial em bovinos. Nas famílias de pedidos de patente associadas às aves, o principal depositante é a University of California. Destacam-se também a empresa Recombinetics/Acceligen (EUA), que atua no melhoramento de plantéis; a

[44] https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/

startup Eggxyt Ltd, empresa de Israel voltada para a produção de galinhas geneticamente editadas para sexagem de ovos, e a chinesa GCreatene (Suzhou) Biotechnology CO.

Nesse estudo, foi possível observar um quantitativo bastante inferior de invenções para aplicação na pecuária em relação à atividade de depósito na área agrícola. Ainda que pesem as questões regulatórias e éticas associadas à modificação genética de animais, que em muito diferem daquelas aplicadas às plantas, o cenário de desenvolvimento tecnológico no campo da pecuária, evidenciado pelas atividades de depósito de patentes, ainda é incipiente.

9 Panorama no BRASIL

A partir do panorama mundial de depósitos em CRISPR exposto anteriormente, foi realizada uma análise dos dados relativos aos pedidos depositados no Brasil. Com base nas 18.273 famílias de pedidos de patente encontradas no mundo, verificou-se que 973 contavam com pedidos depositados no país. Nesse conjunto, foram identificadas 739 famílias relacionadas ao campo da saúde, 345 famílias relacionadas à agricultura, e 53 famílias associadas à pecuária (Figura 17).

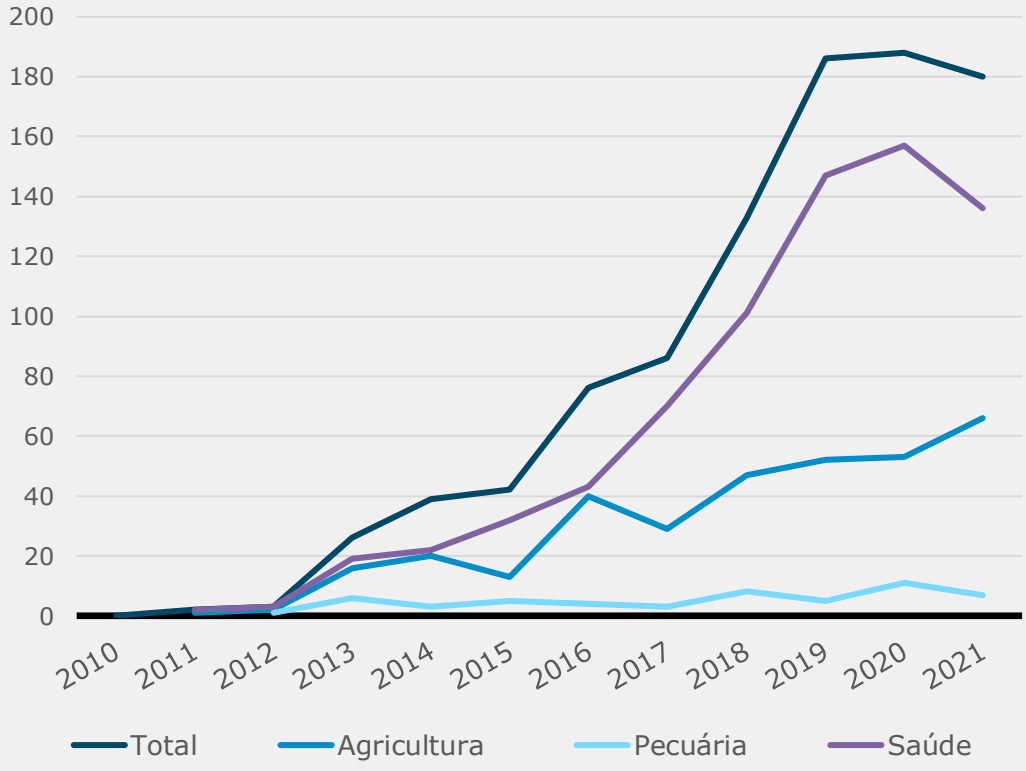
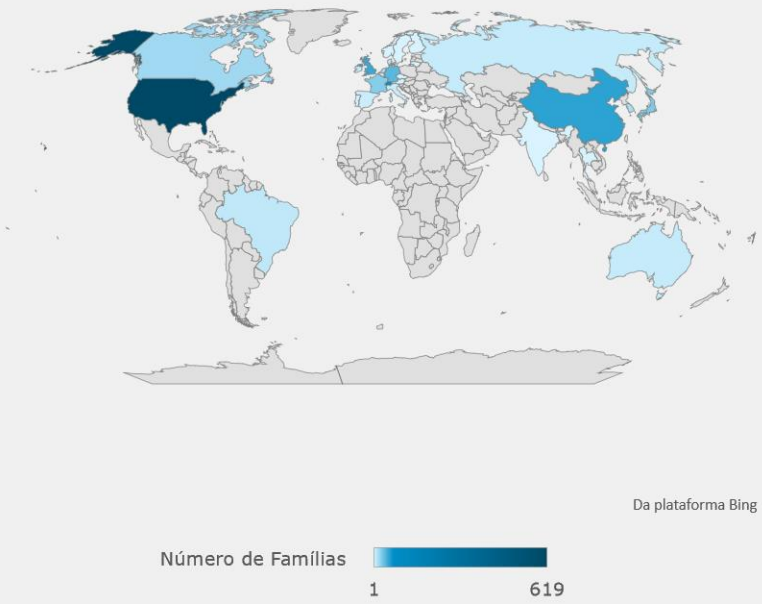


FIGURA 17. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR NO BRASIL POR ANO DE DEPÓSITO, EM SAÚDE, AGRICULTURA E PECUÁRIA [45]

[45] Tendo em vista o período de sigilo de 18 meses, contado da data de depósito até que um pedido de patente seja publicado (a menos que seja solicitada a publicação antecipada), bem como o período de até 12 meses (por meio da Convenção da União de Paris – CUP) ou até 30 meses (por meio do Tratado de Cooperação em matéria de Patentes - PCT) para a entrada na fase nacional no Brasil de patentes depositadas no exterior, os anos de 2022 e 2023 foram suprimidos da figura e os dados relativos a 2021 ainda não refletem o total de pedidos de patente depositados no ano. Cabe ressaltar, entretanto, que todo o período, de 2010 a 2023, foi considerado nas demais análises desse estudo.

Quase a totalidade de depósitos no Brasil (99%) foi realizada por depositantes estrangeiros. O total de pedidos apresentados por residentes nacionais consiste em 9 depósitos, ou seja, apenas 1% do total depositado no país. Esta configuração no quadro geral é semelhante em todos os campos técnicos analisados no estudo (agricultura, pecuária e saúde). O principal país de origem desses pedidos são os Estados Unidos, constando em 64% dos documentos (Figura 18). Outros países que se destacam na produção de invenções que buscam proteção no Brasil são Suíça, China, Reino Unido, Alemanha, Japão e França, Dinamarca, Japão, Espanha, Suíça e Austrália.



País	N° de Famílias
Estados Unidos	619
Suíça	70
China	56
Reino Unido	52
Alemanha	41
Japão	29
França	27
Canadá	19
Holanda	17
Coreia	15
Israel	13
Dinamarca	10
Brasil	9
Austrália	7
Irlanda	7
Rússia	7
Itália	6

FIGURA 18. PAÍSES DE ORIGEM DA TECNOLOGIA NAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR NO BRASIL

Como foi evidenciado anteriormente, o Brasil é um importante destino de depósito das invenções relacionadas à na tecnologia CRISPR, ocupando a

9° posição entre países que mais têm depósitos nessa área[46]. Quando considerado somente o conjunto de invenções de CRISPR associadas à agricultura, o país figura como o 6º principal destino de interesse para proteção patentária[47], evidenciando um interesse mais acentuado pelo mercado brasileiro nesta área.

Os trinta principais depositantes com maior número de pedidos de patente em CRISPR no Brasil estão listados na Figura 19, destacando-se empresas associadas à agricultura, cujo detalhamento se dará no item seguinte, e à saúde, tais como Intellia Therapeutics, CRISPR Therapeutics AG e Regeneron Pharmaceuticals. Há ainda instituições de ensino e pesquisa dos EUA com grande atividade nas tecnologias CRISPR: University of California, Harvard University, The Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology.

[46] Atrás de EUA, Escritório Europeu, China, Canadá, Japão, Austrália, Coreia e Hong Kong.
[47] Atrás de EUA, Escritório Europeu, China, Canadá e Austrália.

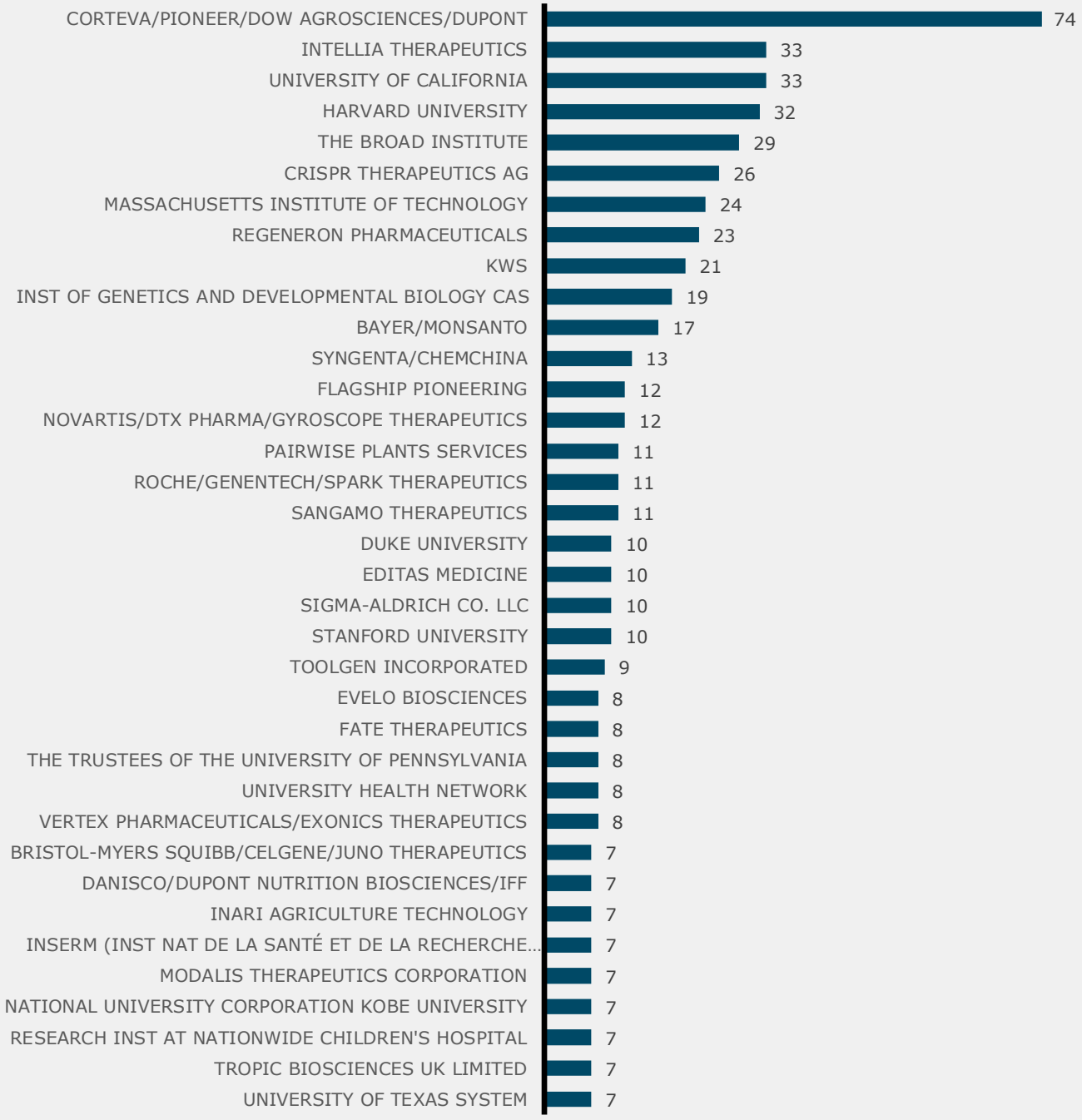


FIGURA 19. PRINCIPAIS DEPOSITANTES EM NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR NO BRASIL

9.1 Panorama no BRASIL de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR: depositantes brasileiros

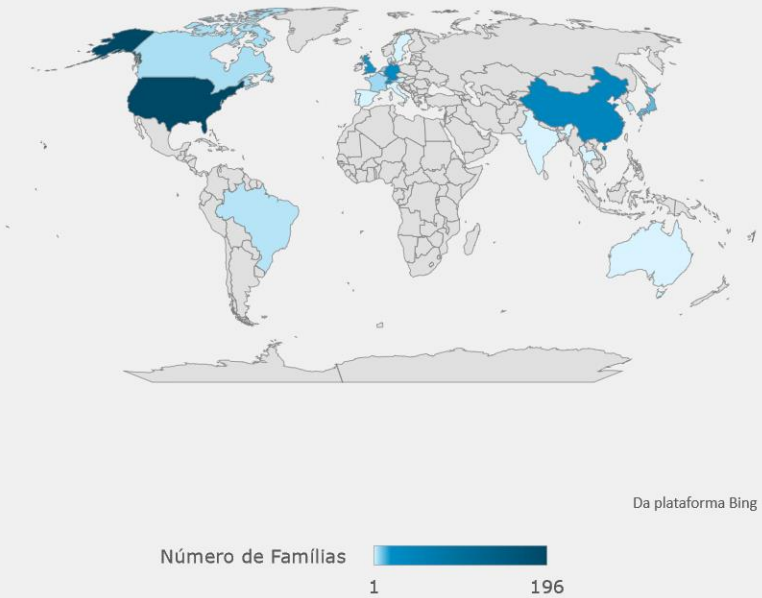
No panorama estudado, foram identificados somente três pedidos de patente que se referem a tecnologias desenvolvidas por instituições de ensino e pesquisa brasileiras relacionados a CRISPR: BR102017003860, BR102018017101 e BR102020026128. O BR102017003860, depositado em 23/02/2017, é de titularidade da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e refere-se a uma composição compreendendo carreadores lipídicos de tamanho nanométrico (<1,0 micrômetro), complexados com ao menos um ácido nucleico, para ser administrada a células *in vitro* ou *in vivo*, para fins de edição de genoma. Já o BR102018017101, depositado em 21/08/2018, de co-titularidade da Universidade Federal de Minas Gerais e da Universidade Federal de Viçosa, descreve sequências de oligonucleotídeos específicas para uso no sistema CRISPR/Cas9, com o objetivo de silenciar genes relacionados à resistência bacteriana a antimicrobianos beta-lactâmicos. Por último, tem-se o BR102020026128, depositado em 18/12/2020, de titularidade do Instituto Butantan, que descreve um processo para a construção de um único vetor compreendendo Cas9 e sgRNA (vetor tudo-em-um), a ser aplicado na realização de modificações no genoma de micobactérias para que elas possam induzir proteção contra infecção por *Micobacterium tuberculosis*.

Além destes, foi identificado o pedido BR102019009665-9, depositado em 08/02/2022, em que são reportados métodos e produtos (RNAs-guia e proteínas recombinantes) para a diminuição dos níveis de produção de peptídeos amiloidogênicos ou de sua agregação através da edição de bases do DNA usando o sistema CRISPR, úteis no tratamento da doença de Alzheimer e/ou do declínio cognitivo. Os inventores deste pedido são canadenses, e seus depositantes são pessoas físicas brasileiras.

Ademais, foram identificados cinco pedidos que não tratam especificamente de CRISPR, mas mencionam que as modificações genéticas por eles propostas podem ser realizadas por meio de diversas tecnologias de edição gênica, entre as quais CRISPR: BR102018004676, BR102014004881, BR102019008855, BR102019011600, BR112021002264. Os quatro últimos são relacionados a matérias agronômicas, mais especificamente a plantas geneticamente modificadas.

9.2 Panorama de depósitos no Brasil relacionados à agricultura

Na área da agricultura, foram identificadas 345 famílias de pedidos de patente com depósito no Brasil. A Figura 20 representa no mapa os principais países de origem dos pedidos de patente relacionados a CRISPR em agricultura depositados no Brasil. Destacam-se os Estados Unidos, com 57% dos documentos, seguidos por China, Alemanha, Suíça, Reino Unido e Japão.



PAÍS	Nº DE FAMÍLIAS
Estados Unidos	196
China	41
Alemanha	30
Suíça	20
Reino Unido	19
Japão	12
Holanda	8
França	6
Israel	6
Canadá	5
Coreia	5
Brasil	4
Dinamarca	4

FIGURA 20. PAÍSES DE ORIGEM DA TECNOLOGIA NAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO BRASIL

Dentre os depositantes com maior número de pedidos de patente de CRISPR em agricultura no Brasil, identificam-se empresas de melhoramento de plantas e de produção de sementes Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont, KWS, Syngenta/ChemChina, Bayer/Monsanto e Pairwise Plants Services. Destaca-se o grupo empresarial

Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont, depositante de 21% dos pedidos de patente no Brasil de CRISPR na agricultura (Figura 21).

Há também instituições de ensino e pesquisa dos EUA - University of California, Harvard University, The Broad Institute e Massachusetts Institute of Technology; e da China - Institute of Genetics and Developmental Biology Chinese Academy of Sciences. Nota-se que alguns importantes depositantes no cenário mundial de agricultura (listados na Figura 10 e na Tabela 4) não demonstraram interesse em depositar suas patentes no Brasil ou depositaram apenas uma pequena parte de seu portfólio de invenções no país, a exemplo das empresas Benson Hill, Limagrain Group, Sakata Seed, China Tobacco Yunnan Industrial, Shandong Shunfeng Biotechnology, Sinobioway Group CO., Cellectis/Calyxt e Keygene N.V..

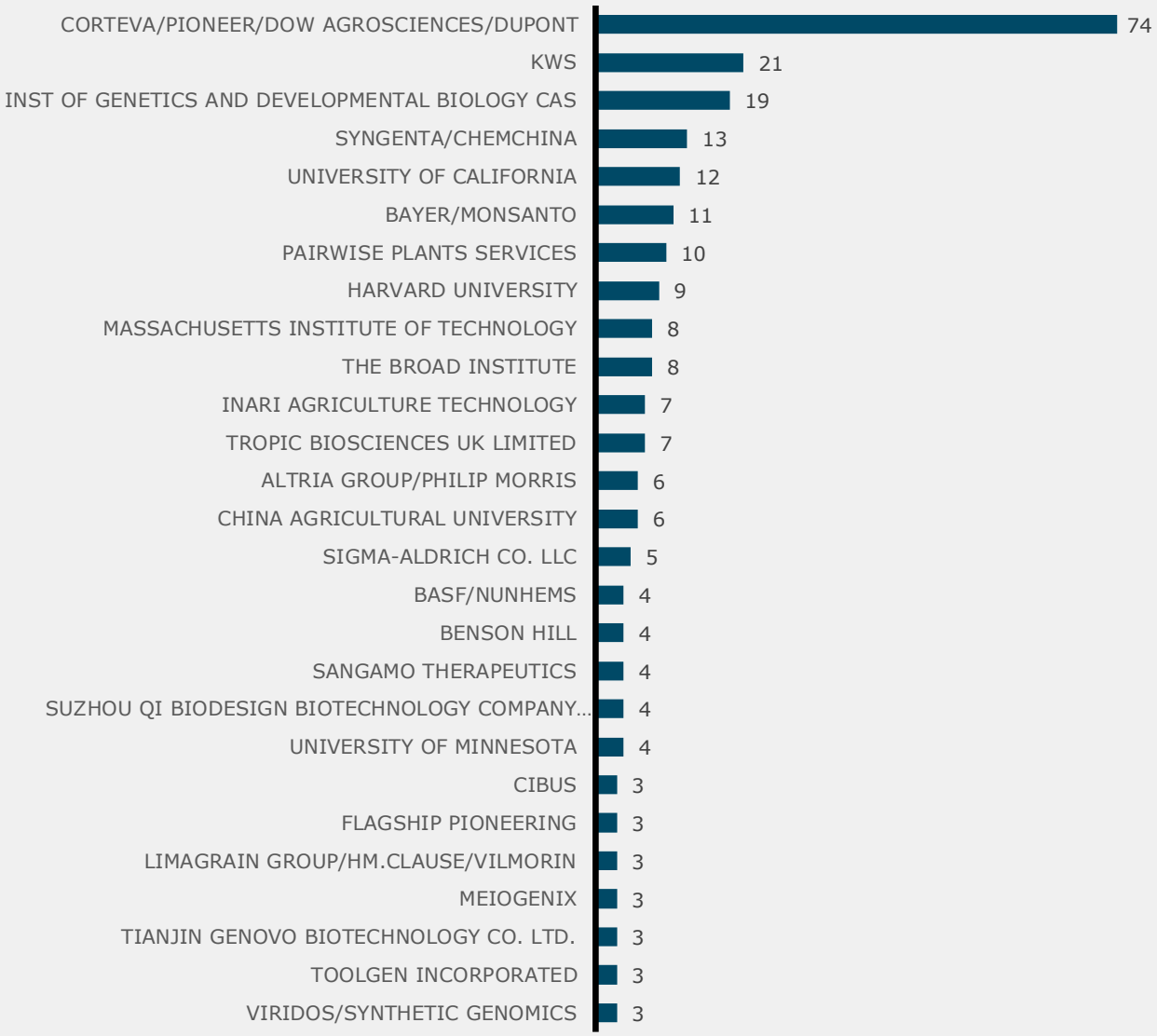


FIGURA 21. PRINCIPAIS DEPOSITANTES EM NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO BRASIL

Dentre as culturas de maior relevância agronômica no Brasil[48,49], destaca-se a cultura do milho, com o maior número de famílias de pedidos

[48] https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37963-valor-de-producao-da-silvicultura-e-da-extracao-vegetal-cresce-11-9-e-atinge-recorde-de-r-33-7-bilhoes
[49] https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/

de patente em CRISPR (Figura 22). Nas culturas de milho, arroz, soja, trigo, cana-de-açúcar e algodão, há predomínio de depósitos realizados por organizações dos EUA. Já nas culturas de café e de eucalipto, que apresentaram uma menor quantidade de depósitos, há predominância de depósitos originários da Alemanha.

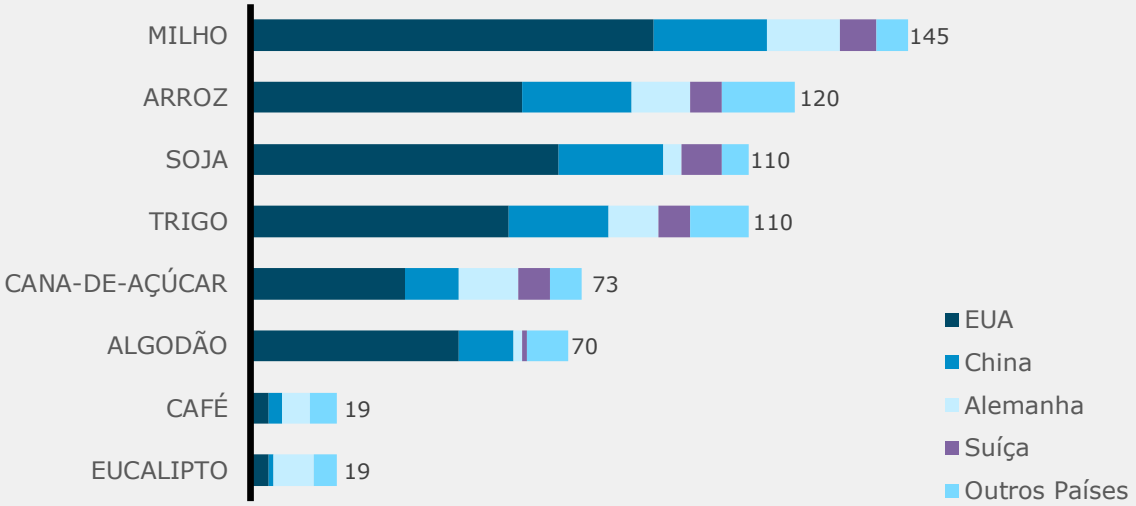


FIGURA 22. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO BRASIL PARA AS CULTURAS DE SOJA, MILHO, CANA-DE-AÇÚCAR, CAFÉ, ALGODÃO, TRIGO, ARROZ E EUCALIPTO, POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE

A empresa Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont (EUA) é a líder em depósitos no Brasil para milho, seguida de soja, arroz, trigo, algodão e cana-de-açúcar. Outras empresas estadunidenses, como Bayer/Monsanto, Pairwise Plants Services, Inari Agriculture Technology e Benson Hill, se destacam entre os depositantes, assim como a empresa Syngenta/ChemChina, com depósitos em soja, milho, arroz, cana-de-açúcar e trigo. Nas culturas de café e de eucalipto, a liderança fica com a empresa alemã KWS Saat, com papel relevante também nas culturas de arroz, cana-de-açúcar, milho e trigo. Frente ao total de depósitos observados no mundo, cana-de-açúcar, café e eucalipto foram as culturas que apresentaram um

maior percentual de invenções que buscaram proteção por meio de patente no Brasil.

Os pedidos de patente de edição gênica em plantas no Brasil estão voltados à ampliação da capacidade de tolerância e resistência das culturas aos estresses biótico (fungos, bactérias, vírus e insetos) e abiótico (temperatura, seca, salinidade), e à aplicação de herbicidas (Figura 23). Há também alterações em características qualitativas da planta, por exemplo, alterando vias metabólicas para melhor atender aos fins industriais a que se destina o produto. Dentre essas finalidades, as invenções associadas às tecnologias de produção de plantas tolerantes a herbicidas apresentaram o maior percentual de interesse para proteção por patente no Brasil, quando considerado o total de invenções identificado no cenário mundial. Os EUA lidera os depósitos em todas as categorias, tendo como principal depositante a empresa Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont.

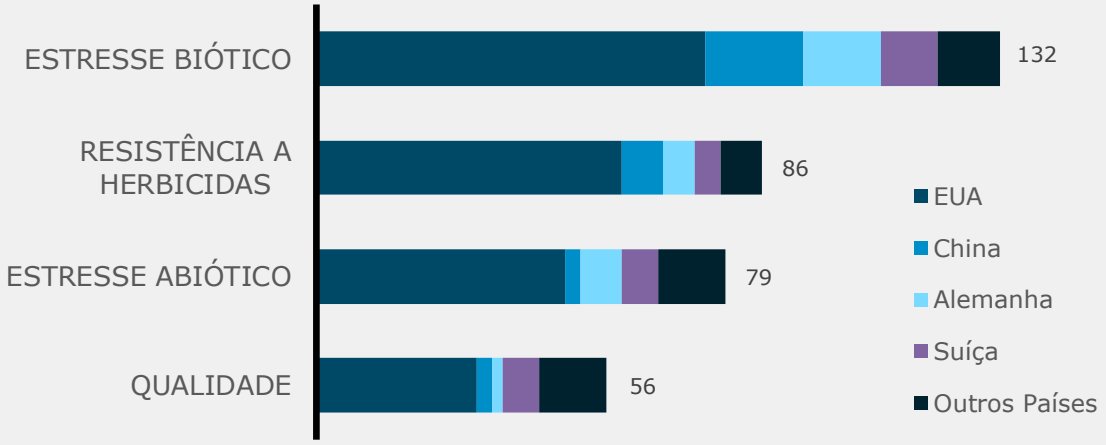


FIGURA 23. PRINCIPAIS FINALIDADES DAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR EM AGRICULTURA NO BRASIL, POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE

9.3 Panorama no BRASIL de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na pecuária

Foram identificadas 53 famílias de pedidos de patente de CRISPR relacionados à pecuária depositados no Brasil. Todos os depósitos foram realizados por organizações estrangeiras, sendo 72% com origem nos EUA. Os principais depositantes são Recombinetics/Acceligen e University of California. A maioria das invenções está relacionada a suínos (25 famílias), seguido por aves (16 famílias), bovinos (16 famílias), ovinos (12 famílias), peixes (10 famílias) e caprinos (9 famílias). A empresa Recombinetics/Acceligen é a líder em depósitos voltados para bovinos, ovinos, caprinos e peixes. Já para os suínos, a liderança da Recombinetics/Acceligen é dividida com University of California e University of Missouri.

10 Considerações finais

O desenvolvimento de tecnologias utilizando o sistema CRISPR tem sido bastante profícuo e a agricultura emerge como um dos principais campos de interesse para sua aplicação. A geração de invenções relacionadas às tecnologias CRISPR na agricultura, iniciada há aproximadamente uma década, promoveu uma expressiva quantidade de depósitos de pedidos de patente, que vem crescendo de forma acelerada.

A China e os EUA são os principais países geradores dessas invenções, concentrando 85% das famílias de pedidos de patente. A China é o país líder, originando mais da metade do número de famílias de pedidos de patente identificadas. A análise do perfil de depósitos desse país indica a agricultura como um dos seus focos de interesse, consoante aos seus investimentos realizados em pesquisa, desenvolvimento e produção científica em diversos setores, como segurança alimentar, mudanças climáticas, melhoramento vegetal e edição gênica[50]. A China ainda possui uma restrita utilização de plantas geneticamente modificadas em sua produção agrícola. No entanto, recentemente, o país ampliou seu rol de variedades de plantas geneticamente modificadas para plantação comercial, incluindo plantas geneticamente editadas[51,52,53].

Apesar de ter um quantitativo de depósitos muito superior a todos os outros países, a China não costuma se valer dos mecanismos que permitem a proteção simultânea de suas invenções em diversos países, como CUP ou PCT, restringindo grande parte de suas patentes ao mercado doméstico. Os EUA, por sua vez, detêm mais da metade das famílias de pedidos de patente em agricultura que buscam proteção em diversos territórios, sendo o país gerador de invenções que alia um grande número de famílias de pedidos de patentes depositadas com ampla proteção territorial.

Os demais países geraram relativamente poucas famílias de pedidos de patente quando comparadas aos números da China e EUA. Entretanto, Coreia, Japão, Alemanha, Reino Unido, Holanda, Suíça, França e Israel vêm

[50] https://www.chinadaily.com.cn/a/202312/07/WS65712240a31090682a5f1e02.html
[51] https://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=20751
[52] https://thechinaproject.com/2023/05/18/chinas-gradual-moves-towards-gene-edited-crops/
[53] https://www.reuters.com/markets/commodities/china-approves-first-gene-edited-wheat-step-open-up-gm-tech-food-crops-2024-05-08/

ampliando sua participação no desenvolvimento de invenções relacionadas à tecnologia CRISPR na agricultura.

Há uma grande quantidade de depósitos associada às instituições de ensino e pesquisa, especialmente as de origem estadunidense. O caráter nascente e de forte base científica associado às tecnologias de edição gênica propiciam às instituições de ensino e pesquisa seu protagonismo entre os depositantes.

Por outro lado, diversas empresas, especialmente aquelas de atuação global, têm se destacado no desenvolvimento de invenções relacionadas às aplicações da tecnologia CRISPR na agricultura, como Corteva, Bayer, Limagrain Group, Sakata Seed, Syngenta e KWS. Destas, as quatro últimas organizações figuram fora do eixo China-EUA. Limagrain Group, Sakata Seed, Syngenta e KWS detêm importantes porções das invenções contabilizadas por seus respectivos países de origem: França, Japão, Suíça e Alemanha.

Entre os principais depositantes na área, nota-se também uma expressiva atividade de desenvolvimento de invenções realizada por empresas de menor porte, a exemplo de Benson Hill, Inari Agriculture Technology, Pairwise Plants Services e Shandong Shunfeng Biotechnology.

Entre as culturas de maior relevância alimentar e econômica analisadas, o maior alvo de invenções é o arroz, em sua maioria com depositantes chineses, seguido de milho, soja e trigo. De uma forma geral, as empresas concentram suas atividades em invenções relativas aos estresses biótico e abiótico, além da resistência a herbicidas.

O cenário dos pedidos de patente de tecnologias CRISPR associados à pecuária evidencia que este é um campo com desenvolvimento ainda incipiente. As invenções encontradas no presente estudo envolvem principalmente a utilização de animais de interesse pecuário para aplicações na área da saúde, especialmente voltadas ao transplante de órgãos e tecidos (por exemplo, suínos), englobando, também, seu uso como modelos para o estudo de doenças humanas e para o desenvolvimento de tratamentos. Apesar disso, é possível identificar a atuação de algumas empresas privadas, que buscam aplicar CRISPR para o melhoramento de rebanhos de gado e plantéis de aves.

O Brasil é um importante mercado para as organizações que desenvolvem tecnologias relacionadas ao emprego do sistema CRISPR na agricultura. A maior parte dos pedidos de patente depositados no Brasil é proveniente dos EUA (57%), com destaque para as instituições de ensino e pesquisa pioneiras nesta tecnologia - Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute, University of California e Harvard University. Entre as empresas privadas, Corteva, KWS, Syngenta, Bayer, Pairwise Plants Services, Inari Agriculture Technology e Tropic Biosciences UK buscam proteger no Brasil boa parte do seu portfólio de invenções.

A principal cultura agrícola de interesse nas invenções depositadas no Brasil é o milho, seguida por arroz, soja, trigo, cana-de-açúcar e algodão. Em relação a todas essas culturas, a estadunidense Corteva é a empresa líder. Nas culturas de café e eucalipto, que envolvem um número bem menor de pedidos de patente, a alemã KWS é a principal depositante. Destacam-se no país também os depósitos em cana-de-açúcar, café e eucalipto, com maior percentual de pedidos em nível mundial que buscaram proteção por meio de patente no Brasil. Além disso, o Brasil atraiu depósitos de tecnologias com diversas finalidades relativas à modificação genética, com grande interesse nas alterações de características agronômicas relacionadas à produtividade. Sobre este tema, as invenções voltadas para características de resistência das culturas ao estresse biótico e à aplicação de herbicidas tiveram destaque entre os depósitos realizados no país.

O Brasil figurou como país depositante em nove pedidos de patente relativos à tecnologia CRISPR, sendo somente quatro voltados para a agricultura, ocupando uma posição marginal no panorama global de geração de invenções na área. Cabe ressaltar que o país é um mercado relevante para uso dessas tecnologias, tendo em vista o grande interesse na solicitação de patentes no país pelas organizações estrangeiras, o que evidencia o potencial de absorção, pelo mercado brasileiro, da biotecnologia produzida nessa área.

Apesar da insignificante produção de tecnologia em edição gênica, trata-se de um país líder global na produção e exportação de produtos agropecuários, com forte participação de *commodities* agrícolas na composição de seu PIB. Nesse contexto, cabe mencionar que grande parte da produção agronômica do país é obtida a partir do cultivo de variedades transgênicas, sendo importante ressaltar que o Brasil se mostra capaz de desenvolver novas plantas geneticamente modificadas por meio de métodos

tradicionais de transformação. Há 20 eventos brasileiros, produzidos por meio desses métodos, aprovados pela CTNBio para plantio e comercialização[54], oriundos da Embrapa (feijão e soja), do Centro de Tecnologia Canavieira (CTC) (cana-de-açúcar), da Suzano (eucalipto), da Futuragene (eucalipto) e da Tropical Melhoramento & Genética (TMG) (trigo). No entanto, a maior parte da tecnologia desenvolvida no setor e empregada nos campos é de propriedade de grandes empresas globais, como Corteva/Pioneer/Dow Agrosciences/Dupont, Bayer/Monsanto, Syngenta e BASF, especialmente em relação às culturas de milho, soja e algodão.

A manutenção do Brasil como expoente no cenário mundial de produção de alimentos, aliando competitividade e sustentabilidade, passa necessariamente pela incorporação de novas tecnologias à atividade produtiva. Atualmente, se observa o surgimento e a ascensão da tecnologia de edição genética CRISPR, com potencial de superar as vantagens alcançadas por métodos tradicionais de transformação vegetal, e, em consequência, impactar a produção agropecuária mundial.

Conforme o panorama exposto neste Radar, é possível constatar que o Brasil ainda não explora ou não possui capacidade de desenvolvimento de invenções em edição gênica, com poucas patentes relacionadas a essa tecnologia depositadas por instituições brasileiras. Espera-se, com esse levantamento, contribuir para que o país identifique a pertinência de investimento em pesquisa e desenvolvimento no setor, visando a uma mudança no cenário atual e a um maior protagonismo como desenvolvedor de novas tecnologias de edição gênica.

Todo o conjunto de famílias de pedidos de patente de edição gênica na agricultura e na pecuária está disponível para download e visualização no Painel de Dados interativo. Os dados e visualizações do Painel de Dados podem ser customizados utilizando todos os parâmetros empregados neste estudo, o que permite análises focadas em grupos específicos de interesse.

[54] Report: https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/Report/DownloadReportByFileName?fileName=Agricultural%20Biotechnology%20Annual_Brasilia_Brazil_BR2023-0027.pdf

Apêndice: Metodologia

Levantamento dos Documentos de Patentes de Edição Gênica

A estratégia proposta neste estudo utilizou uma combinação de diversos parâmetros de busca dos pedidos de patente, incluindo códigos de classificação de tecnologias conforme a Classificação Cooperativa de Patente (CPC), a Classificação Internacional de Patente (CIP), o Manual Codes da Derwent Innovation, além de palavras-chave relacionadas ao tema do estudo nos campos de título e resumo. Foram utilizadas 7 estratégias de busca:

Tema Edição Gênica BUSCA	Estratégia de Busca
CRISPR	AIC=((C12N231020)) OR MC=((B04-E13*) OR (B04-L05A2*) OR (C04-E13*) OR (C04-L05A2*) OR (D05-H19C*)) OR TAB=(*CRISPR* OR (*clustered ADJ regularly ADJ interspaced ADJ short ADJ palindromic ADJ repeat*));
CAS9	TAB=(*Cas9* OR (Cas ADJ 9)) AND AIC=(C12 OR C07K OR A01H OR A01K OR A61 OR G16);
CAS	TAB=(Cas3*2 OR Cas4*2 OR Cas5*2 OR Cas7*2 OR Cas8*2 OR Cas10*2 OR Cas11*2 OR Cas12*2 OR Cas13*2 OR CasX OR CasY OR Cpf1) AND AIC=(C12 OR C07K OR A01H OR A01K OR A61 OR G16);
guideRNA	TAB=(crRNA* OR tracrRNA* OR tracr-RNA* OR ((trans ADJ activating) ADJ2 RNA*) OR (guide NEAR RNA*) OR sgRNA* OR gRNA*);
TALEN	TAB=((transcription ADJ activator ADJ like ADJ efector ADJ nuclease*) OR TALEN OR TALENs OR ((transcription ADJ activator ADJ like ADJ efector*) NEAR5 *nuclease*) OR (TALE* NEAR5 *nuclease*) OR (TALE* NEAR5 FokI));
ZFN	TAB=((zinc ADJ finger ADJ *nuclease*) OR (zinc-finger ADJ *nuclease*) OR (ZF ADJ *Nuclease*) OR (ZFN) OR (ZFNs) OR ((Zinc ADJ Finger) NEAR5 FokI));
Termos genéricos	(TAB=((genom* NEAR2 edit*) OR (gene NEAR2 edit*) OR (DNA NEAR2 edit*) OR (prime ADJ edit*) OR (base ADJ edit*) OR (non ADJ homologous ADJ end ADJ joining) OR NHEJ OR (homologous ADJ recombination) OR (homology ADJ directed ADJ repair)) AND TAB=((Site ADJ Direct* ADJ *Nuclease*) OR (Site ADJ specific ADJ *Nuclease*) OR ((site ADJ specific) NEAR3 (double ADJ stranded ADJ break*)) OR ((site ADJ specific) NEAR3 DSBs) OR ribonucleoprotein*)) OR (TAB=(RNA ADJ guide* ADJ *Nuclease*) OR TAB=(Protospacer ADJ Adjacent ADJ Motif ADJ sequence));

As buscas foram conduzidas em dezembro de 2023 utilizando a base de dados de patente *Derwent Innovation*. O levantamento dos pedidos de patente foi realizado em nível mundial. Para constituir a amostra utilizada neste estudo, foi aplicada uma restrição temporal para pedidos com ano de depósito a partir de 2010. A validação da estratégia de busca foi realizada pela leitura dos títulos e/ou resumos dos documentos por amostragem.

O conjunto final de documentos foi agrupado em famílias de pedidos de patente, de acordo com os parâmetros da família *Derwent World Patent Index* (DWPI), que utiliza uma definição de família estrita, na qual os membros de uma mesma família compartilham prioridades exatas. Os documentos recuperados na busca que não possuíam uma família *DWPI* associada foram analisados e agregados a famílias já existentes, caso compartilhassem alguma prioridade ou fossem membros da mesma família pelo critério família INPADOC. Para aqueles que não foram agregados a famílias existentes, foi atribuída uma identificação de família própria. Deste modo, a amostra analisada neste estudo foi composta de 18.273 famílias de pedidos de patente.

No campo de identificação do país do depositante, para aquelas famílias de pedidos de patente em que o registro constava em branco, foi utilizado, em substituição, o país de prioridade.

Os dados obtidos foram importados para o programa Vantage Point®, utilizado como ferramenta de mineração de dados, no qual foi realizada limpeza, harmonização dos nomes dos depositantes e categorização dos documentos de patente. Adicionalmente, os dados foram tratados, analisados e preparados para visualização na plataforma Power BI.

Caracterização dos Pedidos de Patente

A categorização dos documentos conforme a técnica de edição gênica foi realizada com base na estratégia de busca que recuperou o documento.

Tecnologia Edição Gênica	Classificação CIP/CPC
CRISPR	Busca CRISPR
	Busca CAS9
	Busca CAS
	Busca guideRNA
TALEN	Busca TALEN
ZFN	Busca ZFN
Outras	Busca termos genéricos

As famílias de pedidos de patente foram categorizadas de acordo com o campo técnico: saúde, agricultura e pecuária. No âmbito da agricultura, os pedidos de patente foram categorizados conforme a cultura vegetal (arroz, milho, trigo, algodão, cana-de-açúcar, café e eucalipto) e a aplicação final (estresse biótico, estresse abiótico, resistência à herbicida e qualidade). Para pecuária, os pedidos de patente foram categorizados conforme o animal (suínos, bovinos, caprinos, ovinos, peixes e aves). Na tabela a seguir está o dicionário estruturado com as palavras-chave, bem como as classificações atribuídas a cada uma das categorias.

Aérea Tecnológica	Classificação CIP/CPC	Manual Codes	Palavras-chave
SAÚDE	A61 - Ciência Médica ou Veterinária; Higiene	B: PHARMACEUTICALS	
AGRICULTURA	A01B - Trabalho do solo em agricultura ou silvicultura; peças, detalhes ou acessórios de máquinas ou implementos agrícolas, em geral A01C - Plantio; Semeadura; Fertilização A01D - Colheita; Ceifa A01G - Horticultura; Cultivo De Vegetais, Flores, Arroz, Frutas, Vinhas, Lúpulos Ou Algas; Silvicultura; Irrigação A01H - Novas plantas ou processos para obtenção das mesmas; Reprodução de plantas por meio de técnicas de cultura de tecidos	C04-A08: Plant divisions and whole plants general and other C04-A09: Plant parts general and other C04-F08: Cells, microorganisms, transformants, hosts; Plant/algae C12-K04D: Testing for plant disorders or diseases C14-M01D: Anti-heavy metal poisoning C14-M01E: Pesticide/herbicide antidote C14-M01F: Protecting plants from poisons	Plant, vegetable, crop, agriculture

Aérea Tecnológica	Classificação CIP/CPC	Manual Codes	Palavras-chave
	A01P 13 - Herbicidas; Algicidas A01P 21 - Reguladores do crescimento de plantas C07K 14/415 e C07K 14/42* - Peptídeos tendo mais de 20 aminoácidos; de plantas C12N 5/04 - Células não diferenciadas de seres humanos, animais ou plantas, p. ex. linhagem de células; Tecidos; Sua cultura ou manutenção; Seus meios de cultura; Células ou tecidos vegetais C12N 5/14 - Células não diferenciadas de seres humanos, animais ou plantas, p. ex. linhagem de células; Tecidos; Sua cultura ou manutenção; Seus meios de cultura; Células modificadas pela introdução de material genético exógeno, p. ex. células transformadas por vírus; Células vegetais C12N 15/05 - Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA concernentes à engenharia genética, vetores, p. ex. plasmídeos ou seu isolamento, preparação ou purificação; Uso de seus hospedeiro; Preparação de células híbridas por fusão de duas ou mais células, p. ex. fusão de protoplastos; Células vegetais C12N 15/29 - Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA concernentes à engenharia genética, vetores, p. ex. plasmídeos ou seu isolamento, preparação ou purificação; Tecnologia do DNA recombinante; Uso de seus hospedeiro; Fragmentos de DNA ou RNA; Suas formas modificadas; Genes que codificam proteínas vegetais C12N 15/82*, C12N 15/83, C12N 15/84 - Vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros eucariotos; para células vegetais C12N 2810/65 - Vectors comprising a targeting moiety; Vectors comprising as targeting moiety peptide derived from defined protein; from plants	C14-M02: Agrochemical antidote general C14-S17: Agricultural activity C14-T: Fertilizers/soil improving general C14-U: Plant growth regulants/protectants C14-V: Herbicides C14-W: Agricultural activities - industrial C14-Y: Green Chemistry C14-Z: Green Formulation D05-H14B3: Recombinant plant cells D05-H16B: Transgenic plant D05-H16D: Transomatic plant P11: Soil Working, Planting P12: Harvesting P13A: Horticulture, Agriculture P13B: Plant propagation and modification P13E: Types of crop cultivated	

Aérea Tecnológica	Classificação CIP/CPC	Manual Codes	Palavras-chave
	C12N 2820/65 - Vectors comprising a special origin of replication system; from plants C12N 2830/65 - Vector systems having a special element relevant for transcription; from plants C12N 2840/65 - Vectors comprising a special translation-regulating system; from plants C12Q2600/13 - Oligonucleotides characterized by their use; Plant traits C12R 1 /94 - Vírus de plantas Y02A 40/1* e Y02A 40/2* - Tecnologias de adaptação na agricultura, silvicultura, pecuária ou produção agroalimentar; na agricultura		
ARROZ	A01H 6/4636 - Oryza sp. [rice] A01G 22/22 - Arroz		Rice, Oryza sativa
MILHO	A01H 6/4684 - Zea mays [maize]		Maize, Corn, Zea mays
SOJA	A01H 6/542 - Glycine max [soybean]		Soybean, soyabean, Glycine max
TRIGO	A01H 6/4678 - Triticum sp. [wheat]		Wheat, Triticum
ALGODÃO	A01H 6/604 - Gossypium [cotton] A01 G 22/50 - Algodão		Cotton, Gossypium hirsutum
CANA-DE AÇÚCAR	A01G 22/55 - Cana de açúcar		Sugarcane, Saccharum officinarum
CAFÉ			Coffee, coffea
EUCALIPTO			Eucalyptus, eucalypto
RESISTÊNCIA BIÓTICA	A01H 1/1245 a 127 - for biotic stress resistance, e.g. pathogen, pest or disease resistance C12N 15/8279 A 8286 - for biotic stress resistance, pathogen resistance, disease resistance	C12-K04D: Testing for plant disorders or diseases C14-A: Antimicrobials C14-B: Pesticides and other antiparasitics C14-U04: Conferring pest resistance (e.g. fungi, insects) to plants	Biotic stress Plant pest Plant disease Plant parasite
RESISTÊNCIA ABIÓTICA	A01H 1/122 A 225 - for stress resistance, e.g. heavy metal resistance, for drought, cold or salt resistance C12N 15/8271 A 8273 - for stress resistance, e.g. heavy metal resistance, for drought, cold, salt resistance Y02A 40/13* - Adaptation technologies in agriculture, forestry, livestock or	C14-U05: Conferring stress tolerance (e.g. drought, heat) to plants	Abiotic stress, Heat/cold/ temperature/ drought/ salinity/abiotic resistance Heat/cold/temperature/ drought/salinity/abiotic tolerance

Aérea Tecnológica	Classificação CIP/CPC	Manual Codes	Palavras-chave
	agroalimentary production; in agriculture; Abiotic stress		
RESISTÊNCIA A HERBICIDAS	A01H 1/123 a 124 - for herbicide resistance A01P 13 - Herbicidas; Algicidas C12N 15/8274 A 8278 - for herbicide resistance	C14-U03: Conferring herbicide resistance to plants C14-V: Herbicide	Herbicide resistance, herbicide tolerance
QUALIDADE	A01H 1/10* - Processes for modifying non-agronomic quality output traits, e.g. for industrial processing; Value added, non-agronomic traits C12N 15/8242 A 8259 - with non-agronomic quality (output) traits, e.g. for industrial processing; Value added, non-agronomic traits		
MICRORGANISMOS	C12N 1 - Micro-organismos p. ex. protozoários; Suas composições C12N 3 - Processos de formação ou isolamento de esporos C12N 15/03 - Preparação de células híbridas por fusão de duas ou mais células; Bactérias C12N 15/04 - Preparação de células híbridas por fusão de duas ou mais células; Fungos C12R - Micro-organismos	B04-F06: Protozoa B04-F09: Yeast/fungus general and other B04-F10: Bacteria C04-F06: Protozoa C04-F09: Yeast/fungus general and other C04-F10: Bacteria D05-H14A: Recombinant microbial cells	
ANIMAIS	A01K - Pecuária; Avicultura; Apicultura; Piscicultura; Pesca; Criação ou reprodução de animais, Não incluídos em outro local; Novas criações de animais C12N 15/8509 - Vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros eucariotos; para células animais; {para produzir animais geneticamente modificados, por ex. transgênico} C12N 15/877*- Techniques for producing new mammalian cloned embryos C12Q2600/124 - Oligonucleotides characterized by their use; Animal traits, i.e. production traits, including athletic performance or the like Y02A 40/7* e Y02A 40/8* - Tecnologias de adaptação na agricultura, silvicultura, pecuária ou produção agroalimentar; em gado ou aves	B14-S12: Pharmaceutical activities; Veterinary C04-F07: Other animal C04-P: Whole Animals C14-S12: Agricultural activities; Veterinary D05-H16A: Transgenic animal D05-H16C: Transomatic animal P14: Animal Care P32-A20: Dentistry, bandages, veterinary, prosthesis; Veterinary	

Aérea Tecnológica	Classificação CIP/CPC	Manual Codes	Palavras-chave
PECUÁRIA GERAL	A01K 2267/02 - Animals characterised by purpose; Animal zootechnically ameliorated Y02A 40/7* - Adaptation technologies in agriculture, forestry, livestock or agroalimentary production; in livestock or poultry	C04-P01B: Whole animals; Farm animals P14-E02A: Animal Care; Livestock; Farming	Livestock Animal breed Farm animal Breeding animal
BOVINO	A01K 2227/101 - Animals characterised by species; Bovine C12N 15/8771 -Bovine embryos		Cattle Cow Taurus
SUÍNO	A01K 2227/108 - Animals characterised by species; Swine C12N 15/8778 - Swine embryos		Pig
AVES	A01K 2227/30 - Animals characterised by species; Bird	P14-E01B: Animal Care; Birds	Bird Avian
PEIXES	A01K 61/10 - Criação de animais aquáticos; de peixes A01K 2227/40 - Animals characterised by species; Fish Y02A 40/80 a 818 - Adaptation technologies in agriculture, forestry, livestock or agroalimentary production; in fisheries management	P14-E01C: Animal Care; Fish	Fish
CAPRINO	A01K 2227/102 - Animals characterised by species; Caprine C12N 15/8772 - Caprine embryos		Sheep
OVINO	A01K 2227/103 - - Animals characterised by species; Ovine C12N 15/8773 - Ovine embryos		Goat
PECUÁRIA*	Essa busca foi realizada através do cruzamento da busca ANIMAIS com as buscas PECUÁRIA GERAL, BOVINO, SUÍNO, AVES, PEIXES, CAPRINO ou OVINO		

Referências

- Ahmad, A., Jamil, A. & Munawar, N., 2023. GMOs or non-GMOs? The CRISPR Conundrum.. *Frontiers in Plant Science*, 14.
- Barrangou, R. *et al.* 2007. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315(5819), p. 1709–12.
- Becker, S. & Boch, J., 2021. TALE and TALEN genome editing technologies. *Gene and Genome Editing*, 2, p. 100007.
- Bhardwaj, A. & Nain, V., 2021. TALENs—an indispensable tool in the era of CRISPR: a mini review.. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1).
- Chandrasegaran, S., 2017. Recent advances in the use of ZFN-mediated gene editing for human gene therapy. *Cell Gene Ther Insights*, 3(1), p. 33–41.
- Chandrasekharan, S., Kumar, S., Valley, C. & Rai, A., 2009. Proprietary science, open science and the role of patent disclosure: the case of zinc-finger proteins. *Nature biotechnology*, 27(2), p. 140–144.
- Egelie, K., Graff, G., Strand, S. & Johansen, B., 2016. Egelie, K.J., Graff, G.D., Strand, S.P. and Johansen, B. (2016). The emerging patent landscape of CRISPR–Cas gene editing technology. *Nature Biotechnology*, 34(10), p. 1025–1031.
- EMBRAPA, 2018. *VISÃO 2030. O Futuro da Agricultura Brasileira. ,* s.l.: s.n.
- Ferreira, R., David, F. & Nielsen, J., 2018. Advancing biotechnology with CRISPR/Cas9: recent applications and patent landscape. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 45(7), p. 467–480.
- Hillary, V. & Ceasar, S., 2023. Review on the Mechanism and Applications of CRISPR/Cas9/Cas12/Cas13/Cas14 Proteins Utilized for Genome Engineering. *Molecular Biotechnology*, pp. 311-325.
- Iqbal, Z. *et al.* 2020. New prospects on the horizon: genome editing to engineer plants for desirable traits. *Current Plant Biology*, p. 100171.
- Ishino, Y. *et al.* 1987. Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product. *Journal of bacteriology*, 169(12), p. 5429–33.
- Jabbar, A. *et al.* 2021. Advances and Perspectives in the Application of CRISPR-Cas9 in Livestock. Molecular Biotechnology. *Advances and Perspectives in the Application of CRISPR-Cas9 in Livestock. Molecular Biotechnology*, 63(9), p. 757–767.
- Jansen, R., Embden, J. v., Gaastra, W. & Schouls, L., 2002. Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular Microbiology*, 43(6), p. 1565–1575.
- Jinek, M. *et al.* 2012. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*, 337(6096), p. 816–821.

- Kim, Y., Cha, J. & Chandrasegaran, S., 1996. Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to Fok I cleavage domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(3), pp. 1156-1160.
- Li, H. *et al.* 2020. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), p. 1–23.
- Lin, Q. *et al.* 2021. Genome editing in plants with MAD7 nuclease. *Journal of Genetics and Genomics*, 48(6), p. 444–451.
- Menz, J. *et al.* 2020. Genome Edited Crops Touch the Market: A View on the Global Development and Regulatory Environment.. *Frontiers in Plant Science*, 11.
- Pixley, K. *et al.* 2022. Genome-edited crops for improved food security of smallholder farmers. *Nature Genetics*, 54.
- Qasim, W. *et al.* 2017. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells.. *Sci Transl Med*, 9(374).
- USDA, 2023. *Agricultural Biotechnology Annual: Brazil,* s.l.: Foreign Agricultural Service - United States Department of Agriculture (USDA). [online] Available at: https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/Report/DownloadReportByFileName?fileName=Agricultura.
- Wang, J. & Doudna, J., 2023. CRISPR technology: A decade of genome editing is only the beginning. *Science*, 379(6629).
- Wang, S. *et al.* 2022. Application of Gene Editing Technology in Resistance Breeding of Livestock. *Life*, 12(7), p. 1070.
- Wong, C., 2023. UK first to approve CRISPR treatment for diseases: what you need to know. *Nature*, 623, pp. 676-677.