



**CRISPR, ZFN e TALEN:
Mapeamento de pedidos de
patente relacionados a
tecnologias de edição gênica
com aplicação em saúde**

**Novembro
2024**



Edição gênica em saúde

Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI

Presidente: Julio 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 em saúde

Autores

Silvia Souza de Oliveira

DIESP/CEPIT/DIRPA

Sandro Guimarães Viveiros Rosa

DIESP/CEPIT/DIRPA

Daniela Anhel de Paula Cidade

COREP/CGREC/INPI



Ficha Catalográfica

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

S729 Souza, Sílvia de Oliveira.
CRISPR, ZFN e TALEN: Mapeamento de pedidos de patente relacionados a tecnologias de edição gênica com aplicação em Saúde. / Sílvia de Oliveira Souza, Sandro Guimarães Viveiros Rosa e Daniela Anhel de Paula Cidade. 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.

80 p.; figs.; quadros. Apêndice
Radar Tecnológico – 2024.

1. Informação tecnológica – Patente. 2. Patente – Edição gênica. 3. Edição gênica – Saúde. 4. Edição gênica – CRISPR. 5. Edição gênica – ZFN. 6. Edição gênica – TALEN. I. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (Brasil). II. Título.

CDU: 347.771:604

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

Resumo Executivo

A exploração da edição gênica, especialmente por meio do sistema CRISPR/Cas, 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. 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).

O sistema CRISPR/Cas vem mostrando um grande potencial de aplicação na área da saúde, em especial no campo das terapias avançadas – terapia genética ou terapia celular. Além disso, sua aplicação na medicina diagnóstica e como ferramenta de investigação no avanço do conhecimento científico sobre os mecanismos moleculares associados às patologias e à fisiologia humana trouxe relevante contribuição tecnológica para o tratamento de diversas doenças.

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.

Neste Radar foram identificadas cerca de 15 mil invenções associadas à edição gênica depositadas no mundo, das quais 97% estão relacionadas à tecnologia CRISPR/Cas. O número anual de novas invenções segue em trajetória ascendente desde o início do período analisado, refletindo o caráter disruptivo do sistema CRISPR/Cas, bem como seu constante aprimoramento ao longo do tempo.

A produção de invenções relacionadas à tecnologia CRISPR/Cas na área da saúde, ilustrada pelo número de famílias de pedidos de patente depositados no mundo, é bastante pujante, apresentando grande envolvimento de instituições de ensino e pesquisa, empresas globais, empresas médias e pequenas e também *startups* no desenvolvimento tecnológico associado à edição gênica. Tal cenário

reflete a busca das organizações pela obtenção do controle da tecnologia e pela exploração dos benefícios econômicos que ela promete gerar.

Geograficamente, a produção de tecnologia CRISPR/Cas é bastante concentrada: EUA e China detêm 84% das invenções geradas no mundo. No entanto, a liderança no desenvolvimento das tecnologias de edição gênica é dos EUA, país de origem das principais empresas e instituições de ensino e pesquisa que desenvolveram invenções. Os EUA também é o país de origem das invenções mais voltadas ao mercado internacional, nas quais os depositantes utilizaram o sistema de patentes para buscar propriedade sobre a tecnologia em vários países do mundo.

University of California, Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University foram as instituições que geraram as invenções seminais nesse campo técnico e são as líderes globais em número depósitos de pedidos de patente, buscando proteção para suas invenções em diversos territórios no mundo, inclusive no Brasil.

A análise dos dados geradas neste Radar evidencia que o principal foco de desenvolvimento de invenções envolvendo CRISPR/Cas em saúde são as terapias genética e celular. Com destaque para as empresas suíças CRISPR Therapeutics e Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics, e as empresas estadunidenses Editas Medicine, Regeneron Pharmaceuticals, Sangamo Therapeutics, Intellia Therapeutics, Beam Therapeutics/Guide Therapeutics e Emendobio.

A área de diagnóstico também gerou um grande número de invenções, evidenciando o potencial do sistema CRISPR/Cas na identificação e na detecção de moléculas com potencial preditivo de doenças, principalmente na área de câncer e infecções. Além disso, a tecnologia CRISPR/Cas também encontrou ampla aplicação no desenvolvimento de ferramentas moleculares, procedimentos e equipamentos voltados para a produção de insumos biotecnológicos e para a biologia sintética, associadas às categorias de detecções, testes e medições, *screening* e análise computacional, além da geração de animais geneticamente modificados.

Através do levantamento de ensaios clínicos realizado neste Radar constata-se que diversas pesquisas nesse campo já amadureceram ao ponto de serem testadas em humanos. Diversos ensaios clínicos foram realizados com abordagens terapêuticas envolvendo edição gênica por empresas e instituições, majoritariamente com origem nos EUA e China, com destaque para as empresas CRISPR Therapeutics (Suíça), Vertex Pharmaceuticals (EUA), Bioray Laboratories (China), Editas Medicine (EUA), Caribou Biosciences (EUA), Intellia Therapeutics (EUA), Excision Biotherapeutics (EUA), Huidagene Therapeutics (China), Intima Bioscience (EUA). As abordagens terapêuticas, que vêm sendo testadas em humanos, incluem terapias genética e celular para tratamento de doenças genéticas, e também de doenças complexas ou multifatoriais, como câncer e diabetes.

Os dados levantados evidenciam a profícua e crescente geração de invenções em CRISPR/Cas, refletindo o avanço técnico-científico proporcionado por esta tecnologia. Além disso, verifica-se uma progressiva participação de empresas no desenvolvimento de invenções, bem como na promoção de pesquisas clínicas envolvendo aplicação de técnicas de edição gênica na terapia celular e genética. O cenário desenha-se promissor, com o direcionamento de investimentos substanciais para a geração de abordagens terapêuticas inovadoras, com potencial de mudar o paradigma do tratamento de doenças genéticas monogênicas, como a hemofilia, e de doenças complexas, como o câncer.

O Brasil possui uma participação marginal no desenvolvimento de invenções na área de edição gênica, aparecendo na 32º posição no *ranking* de origem das tecnologias descritas nos pedidos de patente, ficando atrás de países em desenvolvimento como Rússia (11º) e Índia (15º). Apesar de ter depositado somente 5 pedidos relacionados a CRISPR/Cas em saúde no período estudado, o país é um mercado importante para o uso e a comercialização dessas tecnologias, tendo em vista o grande interesse na solicitação de patentes por depositantes estrangeiros no escritório local. Nesse sentido, o Brasil aparece em 10º lugar no *ranking* de destinos de depósito, recebendo 18% das invenções desenvolvidas no mundo que buscaram proteção no mercado internacional.



Edição gênica em saúde

Conforme panorama exposto neste Radar, é possível constatar que o Brasil ainda não explora ou ainda não possui capacidade de desenvolvimento de invenções em edição gênica na área da saúde, com poucas patentes relacionadas a essa tecnologia depositadas por instituições brasileiras. Além disso, verifica-se a ausência de patrocínio ou colaboração em ensaios clínicos para as tecnologias CRISPR, ZFN ou TALEN.

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.

Sumário

1	Objetivo do estudo.....	11
2	Introdução	12
2.1	Contexto do estudo	12
2.2	Técnicas de edição gênica	13
2.3	Abordagens terapêuticas envolvendo terapia genética ou terapia celular	15
2.3.1	Abordagens terapêuticas envolvendo edição gênica ..	17
2.4	Outras aplicações da tecnologia CRISPR/Cas na saúde.	19
2.5	Mercado global de edição gênica.....	21
3	Metodologia resumida	23
4	Resultados e discussão	25
4.1	Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica em saúde	25
4.1.1	Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica: CRISPR, TALEN e ZFN.....	25
4.1.2	Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na saúde.....	27
4.1.2.1	Categorias de aplicação das invenções	37
4.1.2.2	Alvos terapêuticos ou doenças associadas às invenções de terapia genética ou terapia celular e diagnóstico envolvendo CRISPR	43
4.2	Panorama mundial dos ensaios clínicos das tecnologias de edição gênica CRISPR, ZFN e TALEN	51
4.3	Panorama de patentes relacionadas à tecnologia CRISPR depositadas no Brasil	58
5	Considerações Finais	64
6	Apêndice: Metodologia	70
6.1	Levantamento dos Documentos de Patentes de Edição Gênica	70



Edição gênica em saúde

6.2	Caracterização dos Pedidos de Patente	73
6.3	Levantamento dos ensaios clínicos das tecnologias de edição gênica CRISPR, ZFN e TALEN	77
7	Bibliografia	79



1 Objetivo do estudo

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 Radar Tecnológico fornece um panorama da informação tecnológica contida em documentos patentários para todos os atores envolvidos em atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação, e também para a sociedade em geral. Além disso, fornece dados para subsidiar o debate e a elaboração de políticas públicas relacionadas ao desenvolvimento tecnológico e à inovação que envolvam temas de biotecnologia, tais como aquelas estabelecidas no âmbito do Conselho Nacional de Desenvolvimento Industrial (CNDI).

2 Introdução

A exploração da edição gênica, especialmente por meio do sistema CRISPR, promoveu enorme avanço na engenharia de genomas, permitindo desenvolvimento acelerado em diversos campos da biotecnologia. Tendo em vista a relevância destas novas tecnologias, o INPI publicou em junho de 2024 o Radar Tecnológico intitulado '[Edição gênica: mapeamento de patentes associadas a tecnologias CRISPR e suas aplicações na agricultura e pecuária](#)', no qual foi apresentado um panorama geral do depósito de invenções relacionadas às tecnologias de edição gênica no mundo e no Brasil. A partir deste panorama amplo, o referido Radar identificou invenções associadas aos campos da saúde e da agricultura, apresentando uma análise aprofundada das invenções relacionadas ao setor agroindustrial. Em razão da relevância das aplicações das tecnologias de edição gênica na área da saúde, o presente Radar Tecnológico traz uma análise aprofundada das invenções voltadas à área da saúde.

2.1 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.

As tecnologias de edição gênica atualmente disponíveis, especialmente por meio do sistema CRISPR/Cas, diferenciam-se das anteriores por oferecerem um elevado nível de precisão e previsibilidade da modificação genética realizada. As pesquisas em CRISPR desenvolveram-se rapidamente na última década. Esta tecnologia mostrou-se uma ferramenta revolucionária e disruptiva, ao aliar precisão, versatilidade, agilidade e baixo custo. 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). Nesse contexto, destaca-se a missão estabelecida no âmbito da NIB de fortalecer o Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), trazendo mais inovação e mais acesso a medicamentos e a tratamentos, reduzindo a dependência externa e fortalecendo o Sistema Único de Saúde (SUS).

A saúde, apoiada nos avanços da biotecnologia, é considerada um dos setores impulsionadores do progresso tecnológico¹, no qual os desenvolvimentos tecnológicos associados às aplicações da edição gênica encontram amplo e diversificado potencial de incorporação, tanto em produtos e processos terapêuticos e diagnósticos, quanto em serviços atrelados a este setor.

2.2 Técnicas de edição gênica

As estratégias de edição de genoma evoluíram durante as últimas décadas, e, hoje em dia, quatro tipos de nucleases programáveis estão disponíveis neste campo: meganucleases, ZFNs (do inglês *zinc finger nucleases*), TALENs (do inglês *transcription activator-like effector nucleases*) e o sistema CRISPR/Cas (acrônimo do inglês *clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein*). O modo de ação dessas estratégias envolvendo nucleases sítio dirigidas é baseado na quebra da dupla fita de DNA pela nuclease em um local específico do genoma. Esta quebra pode então ser reparada pelos mecanismos naturais da célula: a recombinação homóloga (*homologous recombination - HR*) ou a união de extremidades não homólogas (*non-homologous end joining - NHEJ*) (Shamshirgaran, et al., 2022; Zhang, et al., 2019).

¹ Global Innovation Index, WIPO (2024)

No caso das meganucleases ZFNs e TALENs, os domínios de ligação ao DNA são proteínas, sendo necessário projetar uma nova proteína para cada nova sequência alvo, o que consiste em um procedimento complicado e demorado. 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 capacidade de discriminar entre alvos de DNA metilados e não metilados e de modificar o DNA dentro das mitocôndrias (Bhardwaj & Nain, 2021). No sistema CRISPR/Cas, a nuclease Cas é direcionada para a sequência de DNA complementar à molécula de RNA guia, que é parte do sistema. Gerar uma sequência de RNA complementar a uma sequência alvo de DNA é uma tarefa simples e fácil, permitindo que este sistema seja utilizado de forma eficiente para modificar quaisquer genes de uma ampla variedade de tipos de celulares e espécies.

Desta forma, o sistema CRISPR/Cas é uma tecnologia de edição gênica que permite aos cientistas modificar o DNA com uma precisão e praticidade sem precedentes. Descoberta no início da década de 2010, o poder do CRISPR decorre do fato de que, como as proteínas Cas se utilizam do pareamento RNA-DNA para reconhecer sítio de clivagem no DNA, a mesma proteína pode atuar em qualquer sítio, bastando para isso que se altere a sequência do RNA guia. Consequentemente, o sistema CRISPR/Cas tornou-se a estratégia de edição gênica de design mais versátil em uso (Wang & Doudna, 2023).

A tecnologia CRISPR/Cas vem sendo cada vez mais utilizada para alterar a expressão gênica, variando desde a realização de correção ou de alteração da sequência genômica até atuação epigenética e modificações transcricionais. Essa tecnologia também permite a edição simultânea em múltiplos *loci*, denominada multiplex. Este tipo de edição tem o potencial de ser particularmente útil no estudo dos efeitos de doenças poligênicas complexas e também na terapia celular para o câncer, na qual busca-se a alteração em múltiplas sequências alvo (Yuan & Gao, 2022; Wang & Doudna, 2023).

Variantes da proteína Cas que realizam a quebra de apenas uma das fitas de DNA ou que são incapazes de clivá-lo foram desenvolvidas, o que diminui a ocorrência de atuação fora do alvo (*off-target effects*),

enquanto mantêm a capacidade de afetar a expressão gênica. Como resultado, os primeiros exemplos de CRISPR/Cas modificados envolveram repressão ou ativação transcricional para silenciar ou regular positivamente genes específicos. Outras formas de Cas projetadas são fundidas a enzimas que permitem a edição de um único nucleotídeo (*base edition*), modificação da cromatina (regulação epigenética) ou inserção de pequenas sequências (*prime edition*). A *base edition* pode introduzir modificações pontuais em células em divisão ou não, proporcionando uma vantagem sobre o mecanismo baseado no reparo direcionado por homologia (HDR), que é restrito às células em divisão.

Outras proteínas Cas, incluindo proteínas direcionadas ao RNA, foram exploradas como ferramentas de modificação da expressão gênica. Essas tecnologias inovadoras relacionadas ao CRISPR visam a melhorar a versatilidade e a precisão das modificações genéticas. Além disso, a tecnologia CRISPR/Cas também foi adaptada para o desenvolvimento de métodos de imagem e abordagens de detecção e diagnóstico (Wang & Doudna, 2023).

Em razão de toda a versatilidade, precisão e eficiência, a tecnologia CRISPR/Cas tornou-se rapidamente uma das ferramentas mais poderosas da engenharia genética, permitindo alterações precisas no DNA. As suas aplicações não se limitam à área da saúde, que será o foco deste estudo, mas também permitem a criação de modificações genéticas que geram características desejáveis em organismos na agricultura e na indústria, por exemplo. Atualmente, os sistemas CRISPR têm sido usados para rastrear novos alvos de medicamentos, identificar genes patogênicos, estabelecer modelos de doença para pesquisa e desenvolvimento de terapias contra várias doenças.

2.3 Abordagens terapêuticas envolvendo terapia genética ou terapia celular

As técnicas de manipulação e edição gênica trazem consigo a expectativa de curar ou moderar as consequências de doenças genéticas, além de doenças autoimunes e câncer, uma vez que a

identificação dos genes responsáveis permite que o tratamento seja direcionado a um alvo específico. Os produtos biológicos cujo componente ativo são células geneticamente modificadas, ou ácidos nucleicos para o tratamento de doenças, são considerados produtos de terapias avançadas, com recomendação de inclusão no rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar da ANS pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC, 2021).

A edição gênica propõe uma abordagem direta aos fatores genéticos associados a doenças. Alterações promovidas no genoma podem resultar no ganho ou na perda da função de um gene, em alteração na regulação genética ou em alterações na quantidade do produto daquele gene. Tais alterações podem afetar a sobrevivência celular, modular a função de órgãos, ativar mecanismos de defesa naturais, estimular sistemas de reparo, ou estimular a produção de moléculas de interesse terapêutico, reduzindo ou evitando a progressão da doença e impactando, assim, a saúde do indivíduo.

Duas abordagens distintas de manipulação e entrega do material genético podem ser utilizadas: *in vivo* ou *ex vivo*. Na abordagem *in vivo*, o material genético é administrado diretamente ao paciente. As estratégias *in vivo* envolvem a entrega do gene terapêutico através de vetores (virais ou não virais) ou mesmo o silenciamento ou a inativação de genes prejudiciais. Já as aplicações *ex vivo* são realizadas por meio da terapia genética baseada em célula. Nessa técnica, um tipo de célula específica (que pode ser retirada do próprio paciente), após passar por um processo de manipulação genética, é administrada ao paciente. Abordagens *ex vivo* são frequentemente usadas para a edição de células-tronco, progenitoras hematopoiéticas e leucócitos, e oferecem maior especificidade em relação ao tipo de célula, além de possibilitarem o controle da qualidade da edição antes da administração das células geneticamente modificadas. No entanto, estão limitadas apenas a tipos celulares capazes de sobreviver e ser expandidos em cultura, recuperando sua função após reintrodução no corpo do paciente.

2.3.1 Abordagens terapêuticas envolvendo edição gênica

Na área da saúde, uma das aplicações mais promissoras das técnicas de edição gênica é a terapia genética e/ou celular, na qual o tratamento consiste em introduzir no organismo genes terapêuticos ou de interesse para substituir, modificar ou suplementar genes inativos ou disfuncionais que causem algum problema de saúde. As três principais plataformas de edição de genoma, ZFN, TALEN e CRISPR/Cas, têm sido aplicadas em pesquisas pré-clínicas, concentrando-se em terapias anticâncer, doenças hematológicas, infecções virais e doenças oculares (Li, et al., 2020).

Os sistemas de edição gênica ZFN, TALEN e CRISPR/Cas foram utilizados em diversos estudos clínicos para terapia genética e celular humana em doenças como câncer, hemofilia e HIV (Chandrasegaran, 2017; Qasim, et al., 2017). No entanto, é o sistema CRISPR/Cas que tem demonstrado resultados mais avançados e promissores em diversas aplicações terapêuticas. Uma das aplicações mais proeminentes das técnicas de edição gênica é a engenharia de células T, em especial no que se refere a pesquisa e desenvolvimento de células CAR-T. Esta abordagem terapêutica envolve inserir nas células T extraídas do paciente um receptor sintético conhecido como receptor de antígeno quimérico (CAR, do inglês *chimeric antigen receptor*). Uma vantagem importante dos CARs é a sua capacidade de se ligarem às células cancerígenas, visando os antígenos que ocorrem naturalmente em sua superfície, sem a necessidade de apresentação de antígenos pelos MHCs (Al Saber, et al., 2021). Os sistemas de edição gênica são usados para inserir, com precisão, a construção CAR na posição correta no genoma das células T, para que o gene seja expresso de forma eficiente e em níveis suficientes, além de permitir a realização de múltiplas alterações gênicas simultâneas na célula T engenheirada (Quazi, 2022; Rafii, et al., 2022).

Recentemente, uma terapia de edição gênica direcionada a células-tronco hematopoiéticas foi aprovada em diversas agências regulatórias². Nessa abordagem, as células são modificadas *ex vivo* pela

² Em 2023 as agências reguladoras de medicamentos do Reino Unido (MHRA), dos EUA (FDA) e da Europa (EMA) aprovaram a terapia de edição genética CRISPR/Cas9, Casgevy (exagamglogene autotemcel).

edição do genoma usando a tecnologia CRISPR/Cas, para tratamento de anemia falciforme e da beta-talassemia dependente de transfusão. Antes do tratamento, as células-tronco do paciente são coletadas, geneticamente modificadas *in vitro* e, então, transplantadas para o paciente, ou seja, reintroduzidas na medula óssea. O Casgevy (exagamglogene autotemcel) é usado para editar células-tronco hematopoéticas e células progenitoras CD34+ na região intensificadora específica da linhagem eritróide do gene BCL11A, que impede a produção de hemoglobina fetal (HbF) (Parums, 2024).

Além das terapias baseadas em modificações *ex vivo*, também há terapias nas quais a modificação genética acontece dentro do organismo do paciente. Como exemplos, podem ser citados os seguintes casos de sucesso em ensaios clínicos realizados com humanos: o tratamento da amiloidose por transtirretina, cuja entrega sistêmica de CRISPR/Cas foi realizada usando nanopartículas lipídicas (*lipid nanoparticle* - LNP) direcionadas ao fígado e o tratamento da doença amaurose congênita de Leber, que envolve a aplicação no olho de um vetor viral adeno-associado contendo CRISPR/Cas (Wang & Doudna, 2023).

Além da edição dos genes (DNA), a edição do RNA por meio das tecnologias CRISPR também vem ganhando atenção. As abordagens de edição de RNA incluem a edição de uma única base (*base editing*) e a edição de éxons a fim de corrigir múltiplas mutações no genoma. Tratamentos de edição de RNA para duas doenças genéticas, a deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) e a doença de Stargardt, uma forma de degeneração macular juvenil congênita, obtiveram recentemente aprovação para ensaios clínicos (Parums, 2024).

Um dos principais desafios relacionados à aplicação terapêutica da edição gênica reside no risco de efeitos indesejados que podem gerar consequências patogênicas, tais como modificações no genoma do hospedeiro em locais não intencionais (atividade *off target*), grandes deleções ou rearranjos complexos gerados pelo mecanismo de reparo no local alvo ou respostas imunológicas contra as proteínas nucleases ou o contra o mecanismo de entrega. Tanto a duração das nucleases no organismo do paciente quanto a dosagem utilizada aumentam o risco associado ao tratamento. Desta maneira, o uso de ribonucleoproteínas (RNPs) CRISPR/Cas ou mRNAs que codificam as nucleases é, em geral,

preferido, no lugar de abordagens baseadas em DNA, devido a sua meia-vida mais curta. Outro ponto relevante envolvendo a manipulação terapêutica de sequências genéticas e da expressão gênica são as questões éticas em relação à edição de genes da linhagem germinativa, usando oócitos, espermatozóides ou embriões humanos.

2.4 Outras aplicações da tecnologia CRISPR/Cas na saúde

A tecnologia CRISPR/Cas tem impactado no desenvolvimento terapêutico através da pesquisa científica básica e translacional, assim como tem facilitado a produção de organismos *knockouts*, fornecendo um processo simplificado para a interrupção de genes em estudos funcionais, tanto em células embrionárias quanto somáticas. Tal avanço já permitiu o desenvolvimento de modelos animais para muitas doenças, incluindo tirosinemia, distrofia muscular de Duchenne, câncer, osteoporose, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e HIV-1/AIDS, possibilitando aos pesquisadores estudar as relações causais entre variações genéticas específicas e doenças e desenvolver novos tratamentos para estas doenças (Wang & Doudna, 2023; Hillary & Ceasar, 2023).

A realização de modificações genéticas eficientes e precisas em animais, especialmente porcos, tem permitido o avanço das pesquisas que exploram a possibilidade de transplante de órgãos de animais para humanos, um processo conhecido como xenotransplante. Técnicas de edição gênica são aplicadas a fim de promover múltiplas modificações genéticas visando a superar fatores que levam a falha do transplante, tais como rejeição imunológica, desregulação da coagulação e xeno-zoonoses (Ali, et al., 2023).

Outro importante campo de aplicação das tecnologias CRISPR são os *screenings* em larga escala. A facilidade de projetar e clonar RNA guia (gRNAs) permitiu o desenvolvimento de bibliotecas de gRNA, que são utilizadas como ferramenta para identificação de drogas e novos alvos em vias específicas. A capacidade dos *screenings* por meio de CRISPR é ainda mais expandida quando combinada com tecnologias



Edição gênica em saúde

multiômicas (incluindo genômica, proteômica, transcriptômica, epigenômica, metabolômica) e análise de célula única (*single cell analysis*). As variantes do sistema CRISPR/Cas permitem, além da realização de *knockout screenings*, *screenings* com controle reversível de expressão gênica através de interferência CRISPR (CRISPRi) e de ativação CRISPR (CRISPRa). Além disso, também permitem a geração de todos os possíveis polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e mutações pontuais para triagem de variantes funcionais (Yuan & Gao, 2022).

Os *screenings* baseados em CRISPR desempenham um papel importante em pesquisas sobre genética funcional, mecanismos de doenças e desenvolvimento de medicamentos. Esse sistema fornece estratégias eficazes para identificar as informações genéticas associadas a promotores e a reguladores do desenvolvimento de doenças, bem como sua resposta às opções terapêuticas, inclusive sobre o desenvolvimento personalizado de terapias genótipo-específicas.

Adicionalmente, os diagnósticos baseados em CRISPR têm sido utilizados para uma ampla gama de aplicações biomédicas. A maioria das ferramentas de diagnóstico faz uso da atividade de transclivagem não específica associada à proteína Cas. Para isso, são projetadas moléculas repórteres (DNA ou RNA), que são clivadas, liberando um sinal colorimétrico após a ativação da enzima efetora Cas ao ligar-se ao alvo correto. Os diagnósticos baseados em CRISPR evoluíram, deixando de ser apenas uma ferramenta experimental de detecção de ácidos nucleicos para se tornar uma tecnologia de diagnóstico clinicamente relevante para a detecção rápida, acessível e ultrasensível de biomarcadores. Em particular, esse sistema pode ser usado para a detecção de biomarcadores de doenças infecciosas e não infecciosas e para a detecção de mutações e deleções indicativas de doenças genéticas. A tecnologia CRISPR mostrou-se capaz de detectar mutações de baixa frequência, que não são facilmente identificadas por sequenciamento, de rastrear infecções virais e de amplificar microamostras. Além disso, a tecnologia foi adaptada para a detecção de proteínas e pequenas moléculas (Kaminski, et al., 2021; Li, et al., 2020).

2.5 Mercado global de edição gênica

As primeiras patentes sobre a utilização do sistema CRISPR/Cas³ enquanto ferramenta de edição gênica foram depositadas no escritório estadunidense de patentes em 2012-2013, por grupos de pesquisa da University of California e University of Vienna (grupo das cientistas Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna), e Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University (grupo do cientista Feng Zhang).

Os panoramas de patentes em CRISPR já publicados mostram o papel pioneiro desempenhado pelas instituições de ensino e pesquisa dos Estados Unidos (EUA) na invenção original e seu protagonismo no desenvolvimento de melhorias técnicas, em especial no setor da saúde. Evidenciam também o crescente envolvimento da China neste novo campo biotecnológico, principalmente nos setores industrial e agrícola (Martin-Laffon, et al., 2019; Sherkow, 2018).

Cada um dos pesquisadores pioneiros e suas respectivas instituições têm uma participação em um punhado de *startups* que atraíram milhões de dólares de investimento para traduzir os sistemas CRISPR/Cas em novas terapias para uma ampla gama de doenças. Entre estas *startups* podemos citar Intellia Therapeutics, Caribou Sciences, CRISPR Therapeutics, ERS Genomics e Editas Medicine.

No entanto, estes dois grupos pioneiros seguem em litígio em relação à validade e ao escopo de suas patentes iniciais, cada um reivindicando direitos sobre aspectos-chave da tecnologia inovadora^{4,5}. Essas patentes iniciais, que cobrem componentes e mecanismos essenciais da tecnologia CRISPR/Cas, vêm passando por contestações em vários tribunais de patentes⁶ nos Estados Unidos, Europa, Japão e China⁷. Na Europa, as patentes Doudna e Charpentier dominam, enquanto nos Estados Unidos, as patentes de Feng Zheng do Broad

³ CRISPR originalmente é um mecanismo de defesa natural que permite que as células bacterianas detectem e destruam os vírus que as atacam.

⁴ https://www.wipo.int/wipo_magazine/en/2017/02/article_0005.html

⁵ <https://www.biospace.com/business/ongoing-crispr-patent-dispute-complicates-licensing-but-hasnt-deterred-gene-editing-investment>

⁶ Contestações no âmbito do processo de concessão da patente nos escritórios de patente e também nas cortes judiciais.

⁷ <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/china-upholds-key-cvc-crispr-patent-licensed-through-ers-genomics/>

Institute prevalecem. Essas duas partes têm contestado a propriedade CRISPR/Cas por mais de uma década, criando um cenário de propriedade industrial disputado. Mais recentemente, a empresa sul-coreana ToolGen também vem alegando sua pioneira invenção da edição gênica CRISPR/Cas.

Apesar do surgimento de novas ferramentas de edição genética no sistema CRISPR/Cas, as patentes iniciais utilizando a proteína Cas9 continuam valiosas. Por exemplo, *base editing*, *prime editing* e tecnologias para inserções de grandes sequências requerem têm como base a proteína Cas9 (Harrison, 2024).

Apesar desta controvérsia envolvendo os direitos de propriedade industrial das primeiras invenções associadas ao sistema CRISPR/Cas, investidores e empresas biofarmacêuticas vêm apostando no desenvolvimento de tecnologias aplicando a ferramenta de edição gênica. O tamanho do mercado global de edição gênica foi estimado entre 2,4 e 8 bilhões de dólares americanos em 2023, com perspectiva de crescimento nos próximos 10 anos para 30 bilhões de dólares americanos^{8,9}. Em 2024, a Intellia Therapeutics era a principal *startup* de CRISPR do mundo em financiamento, com cerca de 1,5 bilhão de dólares americanos, seguida pela Editas Medicine, Beam Therapeutics, Synthego, Metagenomi, Verve Therapeutics, CRISPR Therapeutics, Caribou Biosciences e Emendo Biotherapeutics¹⁰.

⁸ Statista (2024) <https://www.statista.com/statistics/950816/crispr-genome-editing-market-size-globally/>

⁹ Precedence Research (2023) <https://www.precedenceresearch.com/gene-editing-market>

¹⁰ <https://www.statista.com/statistics/1233134/top-crispr-startups-worldwide-by-funding/>

3 Metodologia resumida

Os pedidos de patente relativos à edição gênica em saúde 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. Os documentos relativos à área da saúde foram identificados conforme a metodologia descrita no Radar Tecnológico intitulado 'Edição gênica: mapeamento de patentes associadas a tecnologias CRISPR e suas aplicações na agricultura e pecuária' (Oliveira & Cidade, 2024), que apresentou um panorama geral do depósito de invenções nas tecnologias de edição gênica. 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 abarcar 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 e/ou com sua aplicação, com base nas classificações de patente atribuídas à invenção. Quanto aos depositantes, 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. 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.



Edição gênica em saúde

Para a identificação dos ensaios clínicos associados às técnicas de edição gênica, foi realizada a busca por palavras-chave em bases de dados públicas de ensaios clínicos.

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 empregada neste Radar Tecnológico encontra-se detalhada no Apêndice.

4 Resultados e discussão

4.1 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica em saúde

O panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de edição gênica, incluindo as tecnologias CRISPR, TALEN e ZFN, foi apresentado no Radar Tecnológico intitulado '[Edição gênica: mapeamento de patentes associadas a tecnologias CRISPR e suas aplicações na agricultura e pecuária](#)'¹¹, onde a análise apresentada sobre as invenções relacionadas às tecnologias de edição gênica identificou a saúde como a área predominante de aplicação, associada a 78% dos documentos patentários.

Neste sentido, este Radar Tecnológico dedica-se a explorar o conjunto de invenções sobre tecnologias de edição gênica com aplicação em saúde, de modo a aprofundar a análise da informação tecnológica ali contida.

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

Foram identificadas na base de dados Derwent Innovation 14.738 famílias de pedidos de patente com data de depósito entre 2010 e 2023 relacionadas às diferentes tecnologias de edição gênica em saúde. As tecnologias do sistema CRISPR dominam o campo da edição gênica, sendo mencionadas em 97% das famílias (14.256), conforme evidenciado na Figura 1.

¹¹ O radar tecnológico pode ser acessado em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/RadarTecnologicoEdioGnica26_06_2024.pdf

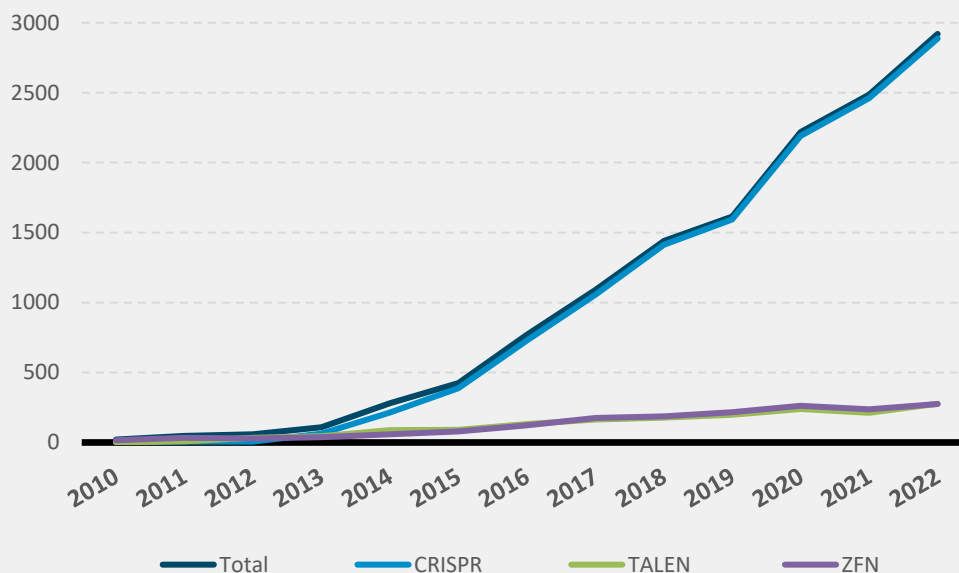


FIGURA 1. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADAS À TECNOLOGIAS DE EDIÇÃO GÊNICA EM SAÚDE NO MUNDO POR ANO DE DEPÓSITO¹²

As tecnologias de edição gênica baseadas em ZFN e TALEN estão associadas a um número reduzido de famílias de pedidos de patente (1.833 e 1.768 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 a esses sistemas (Figura 1). Os depósitos relacionados somente a ZFN se intensificaram a partir de 2006, atingindo um pico de atividade em 2011. Já aqueles relacionados somente a TALEN apresentaram atividade de depósito crescente 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

¹²Tendo 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.

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 441 famílias estão associadas exclusivamente às tecnologias TALEN ou ZFN sem associação ao sistema CRISPR. Essas 441 famílias têm como principais países de origem os EUA (184 famílias), a China (158 famílias) e a França (40 famílias). Os principais depositantes que desenvolveram tecnologias associadas à ZFN são as empresas dos EUA Sangamo Therapeutics¹³ (50 famílias) e Sigma-Aldrich (17 famílias). Já para as tecnologias associadas à TALEN, o depositante que mais se destacou foi a empresa francesa Collectis/Calyxt¹⁴ (33 famílias).

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 somente aos pedidos de patente relacionados a CRISPR.

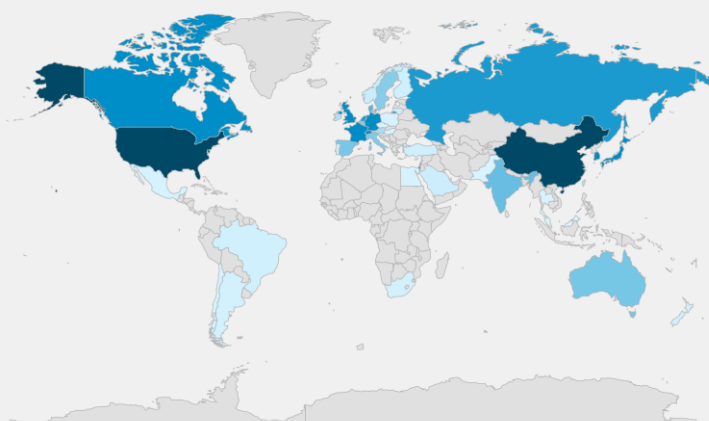
4.1.2 Panorama mundial de depósitos de pedidos de patente de tecnologias CRISPR na saúde

Neste estudo, foram identificadas 14.256 famílias de pedidos de patente relacionadas ao sistema de edição gênica CRISPR com aplicação em saúde no mundo, com data de depósito entre 2010 e 2023. O número de depósitos de pedidos se intensificou a partir de 2013, apresentando uma taxa de crescimento anual - CAGR¹⁵ de 159% no período de 10 anos compreendido entre 2013 e 2022 (Figura 1), evidenciando o elevado e crescente interesse nessa tecnologia.

¹³ 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).

¹⁴ A empresa Collectis licenciou a tecnologia de edição gênica TALEN (denominada TALEN[®]) proveniente da Iowa State University e da University of Minnesota. Atualmente, a empresa aplica essa tecnologia em uma abordagem alogênica para o desenvolvimento de imunoterapias baseadas em CAR-T em oncologia, em fase de ensaios clínicos.

¹⁵ CAGR, do inglês *compound annual growth rate*, é a taxa de crescimento anual composto.



Da plataforma Bing

Número de Famílias 1 5969

País	Nº de Famílias
China	5.969
Estados Unidos	5.958
Coreia do Sul	486
Japão	270
Suíça	268
Reino Unido	264
Alemanha	251
França	159
Canadá	123
Israel	103
Rússia	88
Holanda	85
Singapura	68
Dinamarca	63
Índia	53

FIGURA 2. PAÍSES DE ORIGEM DA TECNOLOGIA NAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS A CRISPR/CAS NO MUNDO COM APLICAÇÃO EM SAÚDE

Os principais países de origem das famílias de pedidos de patente de tecnologias CRISPR em saúde depositados no mundo são a China e os EUA, cada um representando 42% do total da amostra (Figura 2). Depreende-se, portanto, que a dominância do desenvolvimento tecnológico relativo a CRISPR em saúde, mensurada 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 que as invenções com origem na China e nos EUA ocorrem em um quantitativo muito superior à observada em qualquer outro país. Os EUA, país precursor no desenvolvimento das tecnologias CRISPR, lideraram os depósitos na área de saúde de 2010 até 2020, quando a China alcançou números similares (Figura 3).

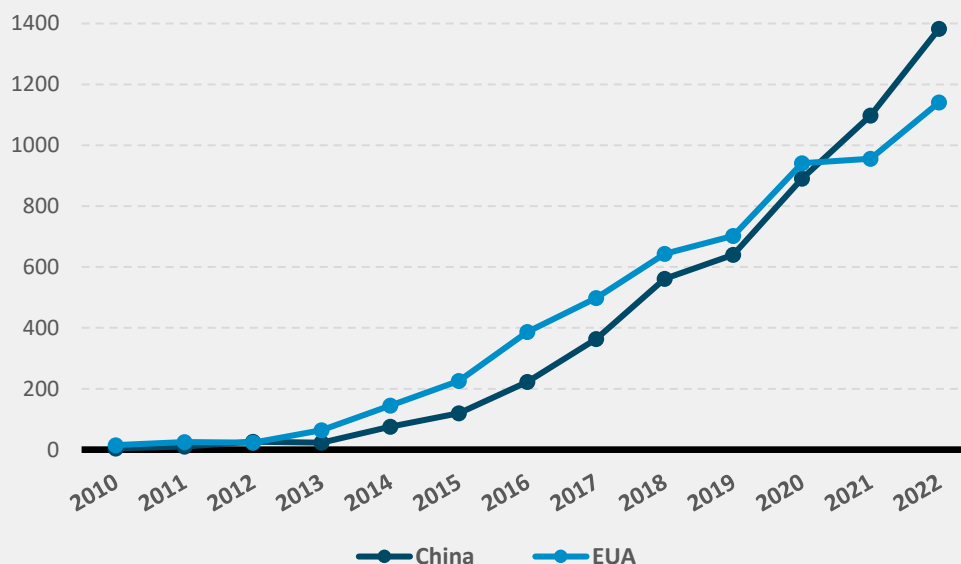


FIGURA 3. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS A CRISPR/CAS EM SAÚDE NO MUNDO, COM ORIGEM NA CHINA E NOS EUA, POR ANO DE DEPÓSITO

Dentre os demais países, aqueles com atividade de depósito de pedidos de patente mais elevada em CRISPR/Cas na saúde são Coreia (486 famílias), Japão (270 famílias), Suíça (268 famílias), Reino Unido (264 famílias), Alemanha (251 famílias), França (159 famílias), Canadá (123 famílias), Israel (103 famílias), Rússia (88 famílias), Holanda (85 famílias), Singapura (68 famílias), Dinamarca (63 famílias) e Índia (53 famílias) (Figura 4). EUA, Suíça, Reino Unido, Canadá, Rússia, Singapura e Dinamarca são países que apresentam um maior direcionamento de sua produção inventiva para área da saúde, concentrando nela cerca de 90% de suas invenções relacionadas à tecnologia CRISPR/Cas¹⁶.

Cabe notar na Figura 4 que alguns desses países demonstraram um considerável aumento em sua produção de invenções no período mais recente (2020-2023)¹⁷, com destaque para Índia (1.125%, de 4

¹⁶ Os dados sobre o total de invenções nas tecnologias CRISPR/Cas realizadas por cada país estão disponíveis no radar tecnológico: 'Edição gênica: mapeamento de patentes associadas a tecnologias CRISPR e suas aplicações na agricultura e pecuária', disponível em https://www.gov.br/inpi/pt-br/assuntos/informacao/RadarTecnologicoEdioGnica26_06_2024.pdf.

¹⁷ Comparado ao período anterior (2015-2019).

para 49), Singapura (140%, de 20 para 48), Rússia (138%, de 26 para 62), Israel (89%, de 35 para 66), Coreia (53%, de 190 para 291) e Alemanha (45% de 99 para 144). Apesar da participação desses países no total de invenções depositadas no mundo ser baixa em comparação àquela apresentada pelos depositantes principais (China e EUA), o grande aumento na quantidade de pedidos depositados nos anos mais recentes sugere a realização de investimentos em P&D e a tentativa de aquisição de capacidade nessa tecnologia. O Brasil aparece em 32º lugar entre os países que mais geraram tecnologias CRISPR/Cas em saúde, contabilizando o depósito de 5 pedidos de patente no período estudado.

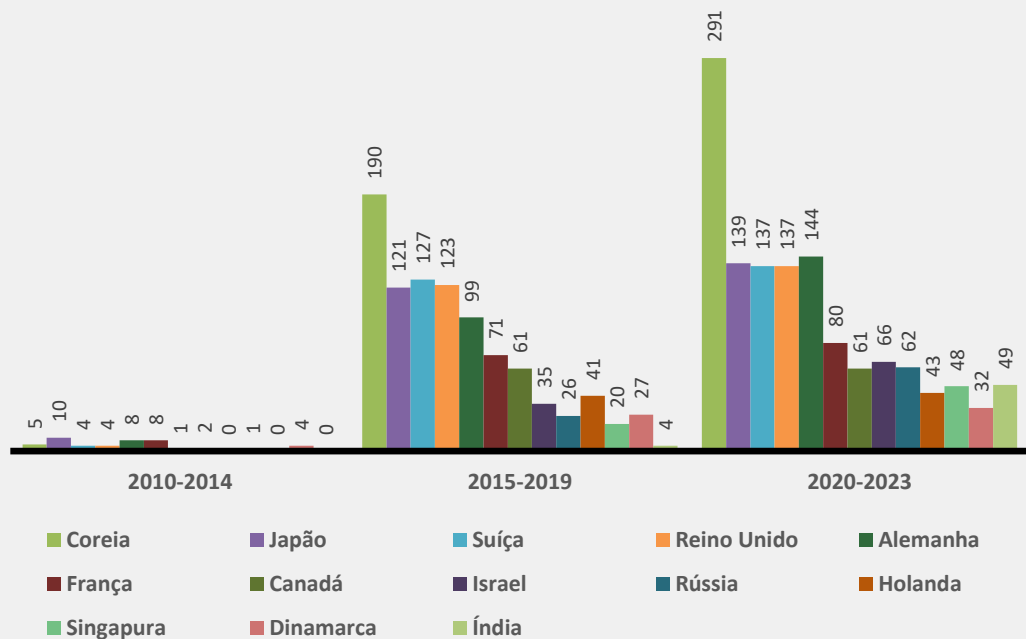


FIGURA 4. NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS A CRISPR/CAS EM SAÚDE NO MUNDO CONFORME PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE¹⁸, EXCETO CHINA E EUA, POR PERÍODO DE DEPÓSITO¹⁹

¹⁸ Países com mais de 50 depósitos de pedidos de patente ao total.

¹⁹ Dados de China e EUA estão apresentados na Figura 3.

Refletindo a hegemonia de EUA e China no desenvolvimento de tecnologias relacionadas a CRISPR na saúde, os principais depositantes de pedidos de patente são também originários desses dois países (Figura 5).

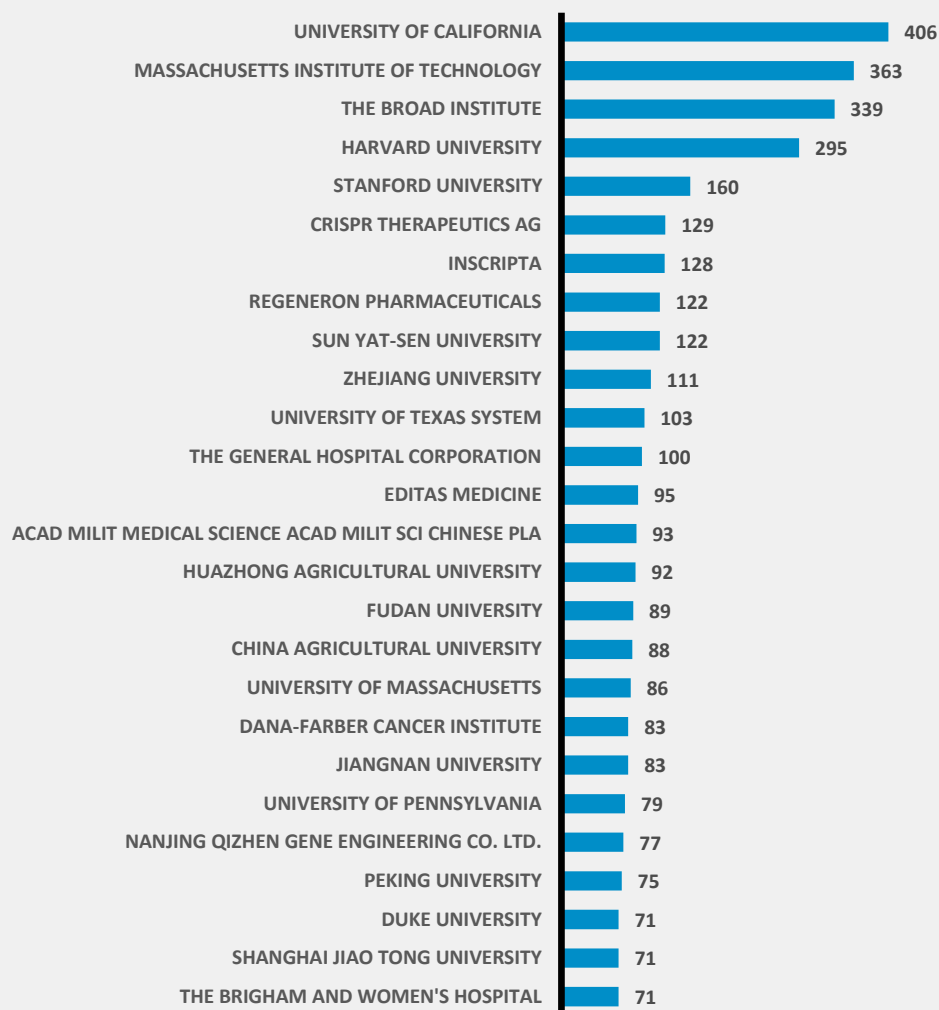


FIGURA 5. PRINCIPAIS DEPOSITANTES EM NÚMERO DE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS A CRISPR/CAS EM SAÚDE NO MUNDO ²⁰

²⁰ 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.

Entre os principais depositantes há um elevado número de instituições de ensino e pesquisa. Entre eles, encontram-se as instituições pioneiras no desenvolvimento desta tecnologia: University of California, Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute²¹ 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. Instituições de ensino e pesquisa chinesas também estão entre os principais depositantes, tais como Sun Yat-Sen University e Zhejiang University. O elevado envolvimento de instituições de ensino e pesquisa no depósito de pedidos de patente é consoante ao fato do sistema CRISPR/Cas ser uma tecnologia jovem e em franca expansão, que envolve sistemas biológicos e mecanismos moleculares complexos, cujo desenvolvimento está associado a investimentos intensos em pesquisas científicas.

Diversas empresas ocupam posição de destaque quanto ao número de invenções depositadas, evidenciando o interesse comercial despertado pelo potencial da aplicação do sistema CRISPR/Cas. A crescente atividade de depósito exibida por organizações empresariais indica o desenvolvimento de produtos e processos relacionados à edição gênica com grau de maturidade tecnológica mais avançado.

As cinco empresas com maior número de pedidos de patentes relacionados à tecnologia CRISPR na saúde são: CRISPR Therapeutics²² (Suíça), Inscripta²³ (EUA), Regeneron Pharmaceuticals (EUA), Editas Medicine²⁴ (EUA) e Nanjing Qizhen Gene Engineering CO (China). A empresa suíça é a única depositante não originária da China ou dos EUA entre as 25 organizações com maior número de depósitos listadas na Figura 5.

Avaliando o conjunto de famílias de pedidos de patente identificadas no estudo, verificou-se que, dentre as 14.256 famílias de

²¹ The Broad Institute é uma parceria entre Massachusetts Institute of Technology e Harvard University.

²² CRISPR Therapeutics é uma empresa co-fundada por Emmanuelle Charpentier, ganhadora do Prêmio Nobel pelo desenvolvimento do método de edição gênica através de CRISPR.

²³ 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.

²⁴ Editas Medicine é uma *spin-off* comercial de The Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University.

pedidos de patente relacionadas às tecnologias CRISPR/Cas na área da saúde, 59% (8.348 famílias) são constituídas por apenas um pedido de patente, em que o depositante realiza o depósito somente em seu país de origem, sem buscar proteção para a invenção em mercados externos. Nesse grupo de famílias compostas de um único pedido, 5.397 famílias (65%) consistem em pedidos chineses depositados somente na China. Assim, é importante notar que apesar de possuir um quantitativo de depósitos muito elevado, a China restringe grande parte do uso do sistema de patentes ao mercado interno, sem internacionalizar a proteção de suas invenções.

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 de patente depositados, ou seja, que buscaram proteção para a invenção em uma maior gama de territórios, estão relacionadas a invenções de maior interesse e potencial econômico. Tendo em vista o caráter mais relevante dessas invenções, esse grupo foi analisado em maior detalhe.

Foram indentificadas 4.125 famílias com depósito em pelo menos mais um país além do país onde houve o depósito original²⁵. Neste conjunto de documentos, observa-se que a maioria dos depositantes provêm dos Estados Unidos (2.613 famílias) - que detêm mais da metade dessas famílias. Em seguida aparecem China (389 famílias), Suíça (171 famílias), Reino Unido (152 famílias), Alemanha (151 famílias), Japão (143 famílias), Coreia (133 famílias), França (105 famílias), Canadá (71 famílias) e Israel (59 famílias).

Em média, para cada invenção relacionada ao sistema CRISPR/Cas na saúde, buscou-se a proteção por patente em seis países, sendo os principais destinos de depósito Estados Unidos (3.595 famílias, 87% do total), Escritório Europeu de Patentes (3.483 famílias, 84% do total), China (2.432 famílias, 59% do total), Canadá (2.218 famílias, 54% do total), Japão (2.103 famílias, 51% do total), Austrália (1.908 famílias, 46% do total), Coreia (1.368 famílias, 33% do total),

²⁵ 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.

Hong Kong (1.120 famílias, 27% do total), Israel (803 famílias, 19% do total), Brasil (736 famílias, 18% do total) e Índia (731 famílias, 18% do total).

Entre os países mais procurados para proteção das invenções por meio de patentes, nota-se alguns dos principais mercados farmacêuticos no mundo²⁶. Percebe-se ainda que países como Austrália, Hong Kong, Brasil e Índia, apesar de não serem relevantes desenvolvedores das tecnologias associadas a CRISPR/Cas em saúde, são mercados de interesse para sua comercialização, tendo em vista sua posição relevante como destino para a proteção da propriedade industrial.

Quanto ao Brasil, cabe ressaltar que, apesar de ter depositado somente 5 pedidos em CRISPR/Cas em saúde no período estudado, o país é um mercado importante para o uso e a comercialização dessas tecnologias, haja vista o grande interesse na solicitação de patentes no escritório local, que figura como 10º no ranking de destinos de depósito.

Os depositantes que mais buscaram expandir internacionalmente a proteção para suas invenções estão listados na Tabela 1, que apresenta ainda o tamanho médio das famílias e a participação destes depositantes no conjunto de famílias depositadas no Brasil.

Entre os depositantes, verifica-se intensa atuação de universidades, instituições de pesquisa e empresas privadas, principalmente oriundas dos EUA, sendo possível observar diferentes padrões de uso do sistema de patentes.

²⁶ 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/>

TABELA 1. PRINCIPAIS DEPOSITANTES COM FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS A CRISPR/CAS EM SAÚDE DEPOSITADOS EM MAIS DE UM PAÍS, TAMANHO MÉDIO DA FAMÍLIA E NÚMERO DE FAMÍLIAS DEPOSITADAS NO BRASIL ²⁷

PAÍS DO DEPOSITANTE	DEPOSITANTE	NÚMERO DE FAMÍLIAS TOTAL	NÚMERO DE FAMÍLIAS COM DEPÓSITO EM MAIS DE UM PAÍS (N>1)	TAMANHO MÉDIO DAS FAMÍLIAS	NÚMERO DE FAMÍLIAS COM DEPÓSITO NO BRASIL ²⁸
EUA	UNIVERSITY OF CALIFORNIA	406	178	5,4	30 (17%)
EUA	THE BROAD INSTITUTE	339	149	5,3	26 (17%)
EUA	MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY	363	138	5,3	21 (15%)
EUA	HARVARD UNIVERSITY	295	127	6,3	28 (22%)
Suíça	CRISPR THERAPEUTICS	129	73	7,2	26 (36%)
EUA	EDITAS MEDICINE	95	70	5,8	10 (14%)
EUA	REGENERON PHARMACEUTICALS	122	66	10,3	23 (35%)
EUA	STANFORD UNIVERSITY	160	55	6,2	10 (18%)
EUA	UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM	103	55	6,4	7 (13%)
EUA	INTELLIA THERAPEUTICS	53	44	12,2	32 (73%)
EUA	UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS	86	43	4,6	5 (12%)
EUA	DUKE UNIVERSITY	71	41	5,5	8 (20%)
EUA	THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION	100	40	5,1	6 (15%)
EUA	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE	83	39	4,4	1 (3%)
EUA	BEAM THERAPEUTICS/GUIDE THERAPEUTICS	50	36	6,8	4 (11%)
Suíça/EUA	NOVARTIS/DTX PHARMA/GYROSCOPE THERAPEUTICS	42	35	7,8	12 (34%)
EUA	UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA	79	34	5,9	8 (24%)
França/EUA	CELLECTIS/CALYXT	37	33	5,8	6 (18%)
EUA	SANGAMO THERAPEUTICS	57	33	9,3	8 (24%)

²⁷ Foram excluídos os depositantes pessoa física nesta análise.

²⁸ % em relação ao número de famílias com depósito em mais de um país.

França	INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE)	55	32	5,6	7 (22%)
China	EDIGENE	44	29	6,7	5 (17%)
EUA	FLAGSHIP PIONEERING	48	29	7,1	11 (38%)
EUA	ARBOR BIOTECHNOLOGIES	48	27	6,2	2 (7%)
Suíça/EUA	ROCHE/GENENTECH/SPARK THERAPEUTICS	32	25	9,8	11 (44%)
EUA	CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION	50	24	4,4	1 (4%)
EUA	CORTEVA/PIONEER /DOW AGROSCIENCES/DUPONT	39	24	7,4	13 (54%)
EUA	INSCRIPTA	128	24	6,0	0 (0%)
Coreia	TOOLGEN INCORPORATED	47	24	7,5	8 (33%)

A maior parte das empresas realizaram muitos depósitos e buscaram proteção para suas invenções em diversos territórios, como, por exemplo, as empresas CRISPR Therapeutics, Editas Medicine, Regeneron Pharmaceuticals, Intellia Therapeutics, Beam Therapeutics/Guide Therapeutics, Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics e Edigene. Já outras empresas como Inscripta (EUA) e Nanjing Qizhen Gene Engineering CO (China) adotaram a estratégia de realizar muitos depósitos de pedidos de patente em seus países de origem, mas não buscaram expandir a proteção de suas invenções para outros territórios. Entre as instituições de ensino e pesquisa, University of California, The Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology, Harvard University, Stanford University, University of Texas System, University of Massachusetts, Duke University, The General Hospital Corporation, Dana-Farber Cancer Institute e University of Pennsylvania - todos dos EUA - e INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) - da França - 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 proteger suas invenções. Sob este aspecto, o Brasil foi mais relevante como destino para proteção das

invenções das empresas CRISPR Therapeutics, Intellia Therapeutics e Regeneron e atraiu menos interesse das empresas Beam Therapeutics/Guide Therapeutics, Arbor Biotechnologies e Inscripta.

Entre os depositantes apresentados na Tabela 1, nota-se a elevada atividade de depósito das instituições de ensino e pesquisa estadunidenses, buscando expandir globalmente a proteção de suas invenções. Verifica-se também atuação relevante em edição gênica com CRISPR/Cas em grandes empresas farmacêuticas como Regeneron Pharmaceuticals, Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics e Roche/Genentech/Spark Therapeutics. Cabe destacar ainda a existência de muitas empresas de menor porte e mesmo de *startups* figurando entre os principais depositantes com expressivo número de invenções baseadas nesta tecnologia, por exemplo, CRISPR Therapeutics, Editas Medicine, Intellia Therapeutics, Cellectis/Calyxt, Sangamo Therapeutics, Beam Therapeutics/Guide Therapeutics, Arbor Biotechnologies, Edigene, Flagship Pioneering, Arbor Biotechnologies, Inscripta e Toolgen Incorporated.

4.1.2.1 Categorias de aplicação das invenções

As invenções associadas ao conjunto de famílias de pedidos de patente relativas às tecnologias CRISPR/Cas em saúde são bastante diversas, abrangendo uma variedade de aplicações. A fim de identificar o campo técnico dessas invenções, os documentos foram categorizados com base nas classificação de patente atribuídas aos pedidos (IPC, CPC e Derwent Manual Codes), nos seguintes grupos: i) terapia genética ou celular; ii) detecções, testes e medições; iii) *screening* e análise computacional; iv) diagnóstico; e v) animal geneticamente modificado (Figura 6).

Os códigos de classificação utilizados para categorizar os pedidos estão descritos na seção de metodologia, constante do Apêndice deste radar. Cabe ressaltar que um mesmo pedido pode ter sido atribuído a mais de uma categoria.

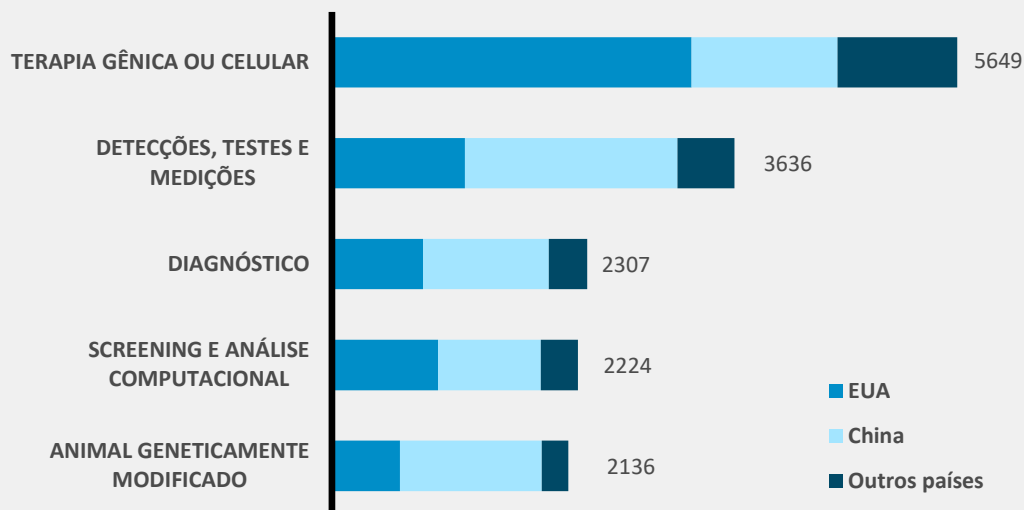


FIGURA 6. PRINCIPAIS CATEGORIAS DE APLICAÇÃO DAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADAS A CRISPR/CAS EM SAÚDE NO MUNDO POR PAÍS DE ORIGEM DO DEPOSITANTE

Entre as categorias de aplicação identificadas, as tecnologias CRISPR/Cas em saúde mais diretamente relacionadas às atividades terapêuticas são aquelas voltadas para terapia genética ou terapia celular e para diagnóstico. As demais categorias de aplicação estão direcionadas para técnicas, métodos e instrumentos de investigação, e envolvem ferramentas moleculares, procedimentos e equipamentos voltados para a produção de insumos biotecnológicos e para a biologia sintética. Nesse grupo, incluem-se as categorias detecções, testes e medições; *screening* e análise computacional; e animal geneticamente modificado (Figura 6).

A Tabela 2 apresenta os principais países de origem das tecnologias para cada uma das categorias indicadas no item 4.1.2.1 e os depositantes com maior número de famílias de patentes identificados por categoria.

TABELA 2. CATEGORIAS DAS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADAS A CRISPR/CAS EM SAÚDE NO MUNDO, PRINCIPAIS PAÍSES DE ORIGEM DO DEPOSITANTE E PRINCIPAIS DEPOSITANTES²⁹

CATEGORIA	PRINCIPAIS PAÍSES DE ORIGEM	PRINCIPAIS DEPOSITANTES ³⁰
TERAPIA GENÉTICA OU TERAPIA CELULAR [5.649]	EUA [3.248]; China [1.319]; Suíça [202]; Coreia [154]; Reino Unido [138]; Alemanha [133]; Japão [116]; França [98]; Canadá [75]; Israel [60]	UNIVERSITY OF CALIFORNIA [229]; THE BROAD INSTITUTE [180]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [179]; HARVARD UNIVERSITY [137]; CRISPR THERAPEUTICS AG [113]; STANFORD UNIVERSITY [104]; UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [82]; EDITAS MEDICINE [71]; REGENERON PHARMACEUTICALS [68]; UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA [67]; UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS [63]; DANA-FARBER CANCER INSTITUTE [54]; SANGAMO THERAPEUTICS [52]; DUKE UNIVERSITY [50]; SUN YAT-SEN UNIVERSITY [49]; INTELLIA THERAPEUTICS [48]; THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL [45]; BEAM THERAPEUTICS/GUIDE THERAPEUTICS [41]; CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION [40]; COLUMBIA UNIVERSITY [40]; THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION [39]; EMENDOBIO [38]; INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) [37]; NOVARTIS/DTX PHARMA/GYROSCOPE THERAPEUTICS [35]; YALE UNIVERSITY [35]; FLAGSHIP PIONEERING [33]; UNIVERSITY OF MINNESOTA [32]; ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCE ACADEMY OF MILITARY SCIENCE CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY [31]; CELLECTIS/CALYXT [31]; THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY [30]; EAST CHINA NORMAL UNIVERSITY [29]; NANJING QIZHEN GENE ENGINEERING CO. LTD. [29]; MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER [28]; TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION [28]; FUDAN UNIVERSITY [25]; PRECISION BIOSCIENCES [25]; THE UNITED STATE OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE [25]; SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL (DBA SEATTLE CHILDREN'S RESEARCH INSTITUTE) [24]; BRISTOL-MYERS SQUIBB/CELGENE/JUNO THERAPEUTICS [23]; CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY [23]; TOOLGEN INCORPORATED [23]; TSINGHUA UNIVERSITY [23]; VOR BIOPHARMA [23]; EDIGENE [22]; BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE [20];

²⁹ Entre colchetes é apresentado o número de famílias de pedidos de patente correspondente a cada item.

³⁰ Depositantes com mais de 20 famílias de pedidos de patente depositadas no período do estudo.

		<p>CENTER FOR EXCELLENCE IN BRAIN SCIENCE AND INTELLIGENCE TECHNOLOGY CHINESE ACADEMY OF SCIENCES [20]; FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER [20]; KSQ THERAPEUTICS [20]; SANA BIOTECHNOLOGY [20]; VERTEX PHARMACEUTICALS/EXONICS THERAPEUTICS [20]</p>
<p>DETECCÕES, TESTES E MEDIÇÕES [3.616]</p>	<p>China [1920]; EUA [1201]; Coreia [108]; Suíça [75]; Japão [72]; Alemanha [62]; Reino Unido [50]; Rússia [27]; Holanda [25]; Canadá [24]</p>	<p>UNIVERSITY OF CALIFORNIA [100]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [77]; HARVARD UNIVERSITY [72]; THE BROAD INSTITUTE [63]; SHANDONG SHUNFENG BIOTECHNOLOGY CO.LTD. [46]; ZHEJIANG UNIVERSITY [46]; CRISPR THERAPEUTICS AG [42]; INSCRIPTA [34]; SUN YAT-SEN UNIVERSITY [33]; FUDAN UNIVERSITY [28]; STANFORD UNIVERSITY [28]; REGENERON PHARMACEUTICALS [28]; CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY [25]; HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY [25]; PEKING UNIVERSITY [23]; SICHUAN UNIVERSITY [23]; YANGZHOU UNIVERSITY [23]; NANJING QIZHEN GENE ENGINEERING CO. LTD. [20]; SHENZHEN BIOCAN TECHNOLOGIES CO. LTD. [20]; THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION [20]</p>
<p>DIAGNÓSTICO [2.307]</p>	<p>China [1137]; EUA [822]; Coreia [93]; Alemanha [50]; Reino Unido [42]; Japão [23]; Suíça [23]; Rússia [22]</p>	<p>THE BROAD INSTITUTE [84]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [78]; REGENERON PHARMACEUTICALS [53]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [50]; HARVARD UNIVERSITY [44]; DANA-FARBER CANCER INSTITUTE [40]; ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCE ACADEMY OF MILITARY SCIENCE CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY [27]; THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION [27]; NANJING QIZHEN GENE ENGINEERING CO. LTD. [25]; STANFORD UNIVERSITY [25]; SUN YAT-SEN UNIVERSITY [25]; THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL [24]; ZHEJIANG UNIVERSITY [23]; MAMMOTH BIOSCIENCES [22]; CAPITAL MEDICAL UNIVERSITY [20]</p>
<p>SCREENING E ANÁLISE COMPUTACIONAL [2.224]</p>	<p>EUA [958]; China [930]; Coreia [80]; Reino Unido [45]; Japão [36]; Alemanha [31]; Canadá [27]; Israel [20]</p>	<p>THE BROAD INSTITUTE [133]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [117]; HARVARD UNIVERSITY [73]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [61]; INSCRIPTA [54]; STANFORD UNIVERSITY [36]; THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION [30]; DANA-FARBER CANCER INSTITUTE [28]; NANJING QIZHEN GENE ENGINEERING CO. LTD. [27]; ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCE ACADEMY OF MILITARY SCIENCE CHINESE PEOPLE'S LIBERATION ARMY [24]; THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL [24]; 10X GENOMICS [23]; FUDAN UNIVERSITY [19]; BGI GROUP [17]; PEKING UNIVERSITY [17]; UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [17];</p>
<p>ANIMAL GENETICAMENTE MODIFICADO [2.136]</p>	<p>China [1282]; EUA [614]; Coreia [20]</p>	<p>MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [73]; NANJING QIZHEN GENE ENGINEERING CO. LTD. [71]; THE BROAD INSTITUTE [70]; REGENERON PHARMACEUTICALS [59]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [58];</p>

	<p>[95]; Japão [51]; Reino Unido [27]</p>	<p>BIOCYTOGEN [40]; HARVARD UNIVERSITY [37]; CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY [34]; HUNAN NORMAL UNIVERSITY [24]; SHANGHAI OCEAN UNIVERSITY [24]; SUN YAT-SEN UNIVERSITY [24]; HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY [22]; ZHEJIANG UNIVERSITY [22]; PEKING UNIVERSITY [21]; INSTITUTE OF ANIMAL SCIENCES OF CAAS [20]; JILIN UNIVERSITY [20]; RECOMBINETICS/ACCELIGEN [19]; UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [19]</p>
--	---	--

O refinamento da análise das invenções a partir de sua distribuição em diferentes categorias permite observar as características específicas associadas aos diferentes domínios de aplicação da tecnologia, bem como a possível especialização de determinados países e depositantes em campos tecnológicos específicos. EUA e China alternam a liderança como país de origem das tecnologias entre as categorias de aplicação identificadas na Tabela 2. No entanto, as instituições estadunidenses pioneiras no desenvolvimento da tecnologia CRISPR e líderes no quantitativo geral de depósitos relacionados à área da saúde (University of California, The Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University) figuram entre os principais depositantes em todas as categorias, com uma atividade de depósito de pedidos elevada e constante ao longo do período estudado.

No campo da terapia genética ou terapia celular os EUA é líder em depósitos, responsável por gerar 57% das invenções nesse tema. Além de ser o país de origem das tecnologias da maior parte dos depósitos de pedidos de patente no mundo, verifica-se que esse país concentra seus esforços de desenvolvimento de tecnologia CRISPR/Cas nessa área, uma vez que essas invenções respondem por 55% de sua atividade de depósito, envolvendo 3.248 de suas 5.958 famílias de patente. Além das instituições de ensino e pesquisa estadunidenses mencionadas anteriormente, University of Texas System, University of Pennsylvania, University of Massachusetts e Dana-Farber Cancer Institute também figuram em destaque entre os depositantes líderes na área.

Do mesmo modo, diversas empresas com origem nos EUA realizaram muitos depósitos voltados para terapia genética ou terapia celular, como, por exemplo, Editas Medicine, Regeneron

Pharmaceuticals, Sangamo Therapeutics, Intellia Therapeutics e Beam Therapeutics/Guide Therapeutics. A Suíça também concentra a maior parte de suas invenções de CRISPR/Cas em terapia gênica ou terapia celular (75% de suas famílias de pedidos de patente), principalmente em razão dos desenvolvimentos relacionados à empresa CRISPR Therapeutics e, em menor medida, à empresa Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics. Outro país com foco em desenvolvimento de terapia gênica ou terapia celular é a França (62% das invenções), em sua maioria gerado pela empresa Collectis/Calyxt e pelo instituto de pesquisa INSERM. Já a China, que possui um elevado quantitativo de pedidos depositados, destinou 22% de suas invenções (1.319 de suas 5.969 famílias de patente) para terapia gênica ou terapia celular. Entre os depositantes chineses nesta categoria, cabe destacar a Sun Yat-Sen University e a Academy of Military Medical Science - Academy of Military Science Chinese People's Liberation Army, bem como as empresas Nanjing Qizhen Gene Engineering CO. e Edigene.

Na categoria diagnóstico, que envolve tanto a identificação de sequências biológicas com potencial preditivo ou correlacionadas a doenças quanto as técnicas de detecção propriamente ditas, a China tem a liderança em número de famílias de pedidos de patente depositadas. No entanto, os principais depositantes são as instituições de ensino e pesquisa estadunidenses já listadas, além do Dana-Farber Cancer Institute e do The General Hospital Corporation. Entre as empresas estadunidenses, destacam-se Regeneron Pharmaceuticals e Mammoth Biosciences.

Na categoria detecções, testes e medições é possível identificar as invenções voltadas para a produção de ferramentas moleculares e de insumos biológicos, plataformas tecnológicas e biologia sintética. A China é o país líder em depósitos nesta categoria, responsável por gerar 53% das invenções. Contudo, os principais depositantes são as instituições de ensino e pesquisa estadunidenses já mencionadas. Entre as empresas com maior número de depósitos nesse campo destacam-se Shandong Shunfeng Biotechnology CO. (China), CRISPR Therapeutics (Suíça) e Inscripta (EUA).

Na categoria *screening* e análise computacional estão as invenções que envolvem análises em larga escala e sistêmicas, relacionadas a métodos computacionais e matemáticos. Essa categoria inclui produtos e serviços voltados para análises de bioinformática em larga escala relacionadas a genômica funcional, *design* de sequências de nucleotídeos e seleção de linhagens celulares e de moléculas/fármacos. EUA e China geraram quantidades similares de invenções, mas entre os principais depositantes o predomínio é dos EUA, com destaque para as empresas Inscripta, 10x Genomics e Regeneron Pharmaceuticals.

Na categoria animais geneticamente modificados encontram-se os animais com alterações genéticas para fins em pesquisa e desenvolvimento na área de saúde, incluindo animais de laboratório com alterações genéticas criados como modelos para o estudo de doenças e para a realização de testes, além de animais utilizados como fontes de insumos, seja na produção de moléculas, de tecidos ou mesmo de órgãos de interesse terapêutico. No campo dos animais geneticamente modificados a China é o país líder em depósitos, responsável por gerar 60% das invenções nesse tema. As empresas chinesas Nanjing Qizhen Gene Engineering CO. e Biocytogen estão entre os depositantes líderes na área.

4.1.2.2 Alvos terapêuticos ou doenças associadas às invenções de terapia genética ou terapia celular e diagnóstico envolvendo CRISPR

Nas aplicações voltadas para terapia genética ou terapia celular, o principal alvo terapêutico das invenções é o câncer, seguido de doenças do sistema imune e imunomoduladores, infecções e doenças do sistema nervoso (Figura 7).

As famílias de pedidos de patente que compõem a amostra do estudo foram também categorizadas de acordo com o alvo terapêutico ou o tipo de doença associados às invenções e indicados nos pedidos de patente. A metodologia detalhada para essa categorização, baseada nas classificações IPC, CPC e Derwent Manual Codes, está descrita no Apêndice deste Radar Tecnológico. Cabe ressaltar que um mesmo

pedido de patente pode estar relacionado a mais de uma categoria, e nesses casos foi contado uma vez para cada categoria.

CRISPR para terapia gênica ou terapia celular

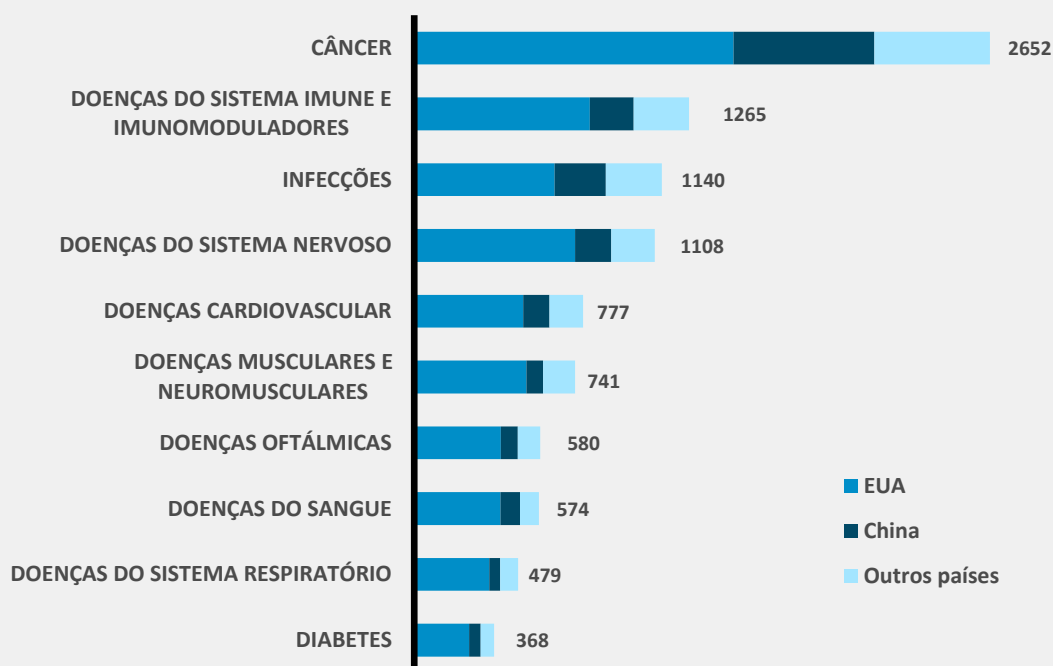


FIGURA 7. PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS OU DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR/CAS EM SAÚDE VOLTADAS PARA APLICAÇÕES EM TERAPIA GÊNICA OU TERAPIA CELULAR NO MUNDO

Os EUA é o principal país gerador de invenções para terapia gênica ou terapia celular em todos os grupos de doenças analisados. Nesse sentido, diversas instituições de ensino e pesquisa estadunidenses lideram a lista de principais depositantes em número de invenções. As instituições University of California, Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University estão sempre entre os principais depositantes. Outras instituições de ensino e pesquisa como Stanford University, University of Texas System, University of Pennsylvania Dana-Farber Cancer Institute, University of Texas System, Stanford University, The General Hospital Corporation e

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center também são importantes depositantes, especialmente em pedidos de patente relacionados a câncer. Enquanto University of Massachusetts, California Institute of Technology e Duke University apresentam uma atuação mais marcada na área de doenças do sistema nervoso, Temple University of the Commonwealth System of Higher Education atua mais na área de infecções, principalmente infecções virais. Cabe ainda destacar as instituições Sun Yat-Sen University (China) e INSERM (França), com atividade de depósito mais concentrada nas tecnologias para tratamento de câncer e infecções.

A Tabela 3 apresenta os principais alvos terapêuticos ou doenças associadas às invenções das empresas que têm pelo menos 18 famílias de pedidos de patente relacionados à tecnologia CRISPR com aplicação em terapia genética ou terapia celular.

Entre as empresas com maior atividade de depósito de invenções para terapia genética ou terapia celular, verifica-se que a área principal de concentração são as terapias voltadas para o câncer, com destaque para as empresas CRISPR Therapeutics, Collectis/Calyxt, Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics, Editas Medicine, Vor Biopharma, Flagship Pioneering e Fate Therapeutics (Tabela 3). Já nas terapias associadas a doenças do sistema imune e imunomoduladores encontra-se entre os depositantes com mais depósitos as empresas CRISPR Therapeutics, Flagship Pioneering, Collectis/Calyxt, Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics, Sana Biotechnology, Editas Medicine, Fate Therapeutics e Intellia Therapeutics. Envolvidas com invenções associadas a abordagens terapêuticas de infecções, observa-se uma maior atividade das empresas Editas Medicine, Collectis/Calyxt, Vir Biotechnology/Agenovir e Flagship Pioneering (mais voltadas para infecções virais), e também a Eligo Bioscience (mais voltada para infecções bacterianas). Em terapia genética ou terapia celular associada a doenças do sistema nervoso, incluindo doenças neurodegenerativas, cabe destaque quanto ao número de invenções depositadas para as empresas CRISPR Therapeutics, Flagship Pioneering, Intellia Therapeutics, Emendobio, Regeneron Pharmaceuticals, Sana Biotechnology, Sangamo Therapeutics, Shape Therapeutics e Toolgen Incorporated.

Outros alvos terapêuticos identificados nas invenções de terapia genética ou terapia celular foram: doenças cardiovasculares (empresas maiores depositantes foram Regeneron Pharmaceuticals, CRISPR Therapeutics e Sana Biotechnology); doenças musculares e neuromusculares (empresas maiores depositantes foram CRISPR Therapeutics, Genethon e Vertex Pharmaceuticals/Exonics Therapeutics); doenças oftálmicas (empresas maiores depositantes foram Editas Medicine, Regeneron Pharmaceuticals e Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics); doenças do sangue (empresas maiores depositantes foram Editas Medicine, CRISPR Therapeutics, Sangamo Therapeutics e Emendobio); doenças do sistema respiratório (empresas maiores depositantes foram Flagship Pioneering e Sangamo Therapeutics); e diabetes (empresas maiores depositantes foram CRISPR Therapeutics e Sana Biotechnology).

TABELA 3. PRINCIPAIS EMPRESAS EM QUANTIDADE FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADAS A CRISPR/CAS EM SAÚDE NO MUNDO COM APLICAÇÃO EM TERAPIA GENÉTICA OU TERAPIA CELULAR E SEUS RESPECTIVOS ALVOS TERAPÊUTICOS OU DOENÇAS

EMPRESAS COM MAIOR QUANTIDADE DE INVENÇÕES EM TERAPIA GENÉTICA OU TERAPIA CELULAR	ALVOS TERAPÊUTICOS/DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS INVENÇÕES
CRISPR THERAPEUTICS [113]	CÂNCER [59]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [19]; DOENÇAS DO SANGUE [15]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [13]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [12]; DIABETES [11]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [11]; INFECÇÕES [9]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [8]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [2]
EDITAS MEDICINE [71]	CÂNCER [21]; INFECÇÕES [20]; DOENÇAS DO SANGUE [18]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [16]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [14]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [7]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [5]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [5]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [2]; DIABETES [1]
REGENERON PHARMACEUTICALS [68]	DOENÇAS CARDIOVASCULARES [13]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [12]; CÂNCER [9]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [8]; DIABETES [7]; DOENÇAS DO SANGUE [6];

EMPRESAS COM MAIOR QUANTIDADE DE INVENÇÕES EM TERAPIA GENÉTICA OU TERAPIA CELULAR	ALVOS TERAPÊUTICOS/DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS INVENÇÕES
	DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [5]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [4]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [4] INFECÇÕES [1]
SANGAMO THERAPEUTICS [52]	CÂNCER [14]; DOENÇAS DO SANGUE [14]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [10]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [8]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [8]; INFECÇÕES [6]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [5]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [3]; DIABETES [2]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [2]
INTELLIA THERAPEUTICS [48]	CÂNCER [15]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [13]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [10]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [7]; DOENÇAS DO SANGUE [6]; INFECÇÕES [6]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [5]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [3] DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [3]; DIABETES [2]
BEAM THERAPEUTICS/GUIDE THERAPEUTICS [41]	CÂNCER [13]; DOENÇAS DO SANGUE [9]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [6]; INFECÇÕES [6]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [5]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [3]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [3]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [2]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [1]
EMENDOBIIO [38]	DOENÇAS DO SANGUE [13]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [12]; CÂNCER [8]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [8]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [8]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [3]; INFECÇÕES [3]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [2]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [1]
NOVARTIS/DTX PHARMA/GYROSCOPE THERAPEUTICS [35]	CÂNCER [22]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [15]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [9]; DOENÇAS DO SANGUE [7]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [5]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [3]; DIABETES [2]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [2]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [2]; INFECÇÕES [2]
FLAGSHIP PIONEERING [33]	CÂNCER [20]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [18]; INFECÇÕES [14]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [10]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [8]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [8]; DIABETES [6];

EMPRESAS COM MAIOR QUANTIDADE DE INVENÇÕES EM TERAPIA GENÉTICA OU TERAPIA CELULAR	ALVOS TERAPÊUTICOS/DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS INVENÇÕES
	DOENÇAS DO SANGUE [4]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [3]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [2]
CELLECTIS/CALYXT [31]	CÂNCER [22]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [17]; INFECÇÕES [17]; DOENÇAS DO SANGUE [2]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [2]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [1]
NANJING QIZHEN GENE ENGINEERING CO. [29]	CÂNCER [6]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [4]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [2]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [2]; DIABETES [1]; DOENÇAS DO SANGUE [1]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [1]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [1]
PRECISION BIOSCIENCES [25]	CÂNCER [16]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [2]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [1]; DOENÇAS DO SANGUE [1]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [1]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [1]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [1]; INFECÇÕES [1]
BRISTOL-MYERS SQUIBB/CELGENE/JUNO THERAPEUTICS [23]	CÂNCER [19]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [8]; INFECÇÕES [8]; DIABETES [2]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [2]; DOENÇAS DO SANGUE [1]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [1]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [1]
TOOLGEN INCORPORATED [23]	CÂNCER [9]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [8]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [7]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [6]; DOENÇAS DO SANGUE [5]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [5]; INFECÇÕES [5]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [3]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [3]; DIABETES [2]
VOR BIOPHARMA [23]	CÂNCER [21]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [10]; DIABETES [1]; DOENÇAS DO SANGUE [1]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [1]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [1]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [1]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [1]; INFECÇÕES [1]
EDIGENE [22]	CÂNCER [11]; DOENÇAS DO SANGUE [5]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [4]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [2]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [1]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [1];

EMPRESAS COM MAIOR QUANTIDADE DE INVENÇÕES EM TERAPIA GENÉTICA OU TERAPIA CELULAR	ALVOS TERAPÊUTICOS/DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS INVENÇÕES
	DOENÇAS OFTÁLMICAS [1]; INFECÇÕES [1]
KSQ THERAPEUTICS [20]	CÂNCER [16]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [6]; INFECÇÕES [4]; DIABETES [2]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [2]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [2]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [1]
SANA BIOTECHNOLOGY [20]	CÂNCER [16]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [15]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [11]; DIABETES [10]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [8]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [7]; DOENÇAS DO SANGUE [4]; INFECÇÕES [4]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [3]; DOENÇAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO [1]
VERTEX PHARMACEUTICALS/EXONICS THERAPEUTICS [20]	DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [8]; CÂNCER [5]; DOENÇAS DO SANGUE [5]; DIABETES [3]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [3]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [3]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [3]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [2]
FATE THERAPEUTICS [18]	CÂNCER [18]; DOENÇAS DO SISTEMA IMUNE E IMUNOMODULADORES [13]; INFECÇÕES [9]; DIABETES [2]; DOENÇAS DO SANGUE [2]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [2]; DOENÇAS CARDIOVASCULARES [1]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [1]; DOENÇAS OFTÁLMICAS [1]
ARBOR BIOTECHNOLOGIES [18]	CÂNCER [3]; DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO [2]; DOENÇAS DO SANGUE [1]; DOENÇAS MUSCULARES E NEUROMUSCULARES [1]; INFECÇÕES [1]

CRISPR para diagnóstico

Em relação às aplicações voltadas para diagnóstico, o principal alvo é o câncer, seguido de infecções (Figura 8). A China é o principal país gerador de invenções com aplicações voltadas a diagnóstico. Contudo, nesse tema, os EUA foi o país que depositou o maior número de invenções em quase todos os grupos de doenças analisados, sendo a única exceção o diagnóstico com alvo em infecções.

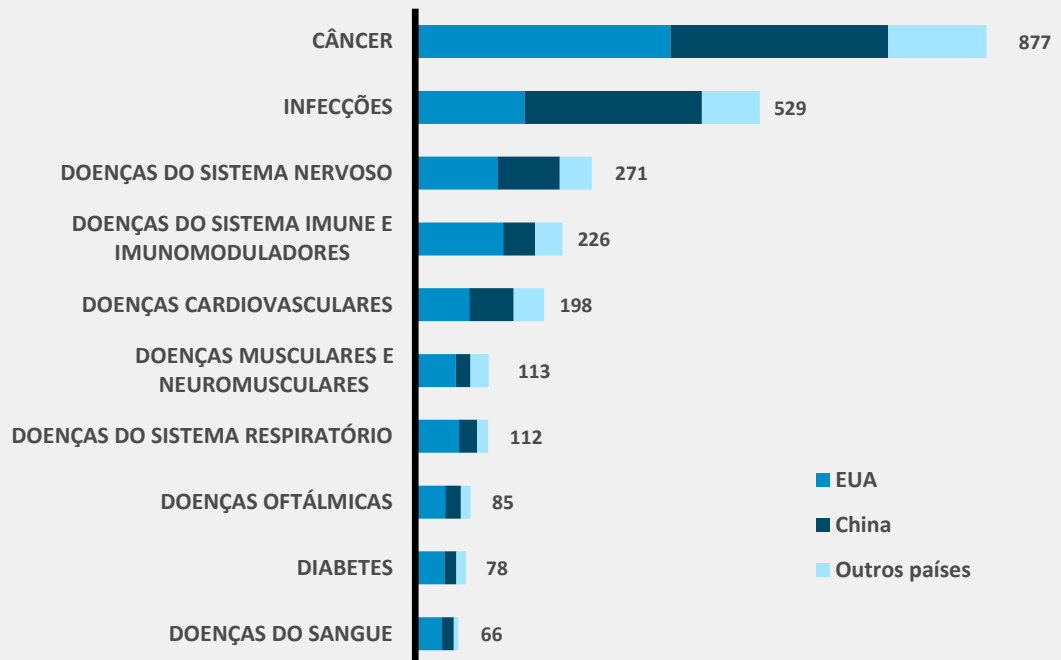


FIGURA 8. PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS ÀS FAMÍLIAS DE PEDIDOS DE PATENTE DE CRISPR/CAS EM SAÚDE VOLTADAS PARA APLICAÇÕES EM DIAGNÓSTICO NO MUNDO

Diversas instituições de ensino e pesquisa estadunidenses lideram a lista de principais depositantes em número de invenções, tais como University of California, Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology, Harvard University, Stanford University, Dana-Farber Cancer Institute, The General Hospital Corporation e The Brigham and Women's Hospital, todos com uma atividade de depósito mais concentrada em tecnologias para diagnóstico do câncer. Entre os maiores depositantes, destacam-se também as instituições de ensino e pesquisa chinesas Academy of Military Medical Science Academy of Military Science Chinese PLA e Sun Yat-Sen University, com atividade de depósito voltada para diagnóstico de câncer e infecções.

Entre as empresas identificadas como maiores depositantes em diagnóstico, há as estadunidenses Regeneron Pharmaceuticals (EUA), voltada para doenças do sistema nervoso, doenças cardiovasculares e câncer; Mammoth Biosciences, com invenções associadas a infecções; e Genetics Research llc D/B/A ZS Genetics, com invenções voltadas para

câncer. Há também diversas empresas chinesas entre os maiores depositantes com aplicação em diagnóstico: Nanjing Qizhen Gene Engineering Co., BGI Group e Jiangsu Bojia Biomedical Technology Co. (com atividade de depósito mais concentrada na área de doenças do sistema nervoso e cardiovascular); Biocytogen e Shenzhen Binde Biotechnology Co. (com atividade de depósito mais concentrada na área de câncer); e Guangzhou Pushi Lihua Technology Co. e Shandong Shunfeng Biotechnology Co. (com atividade de depósito mais concentrada na área de infecções).

4.2 Panorama mundial dos ensaios clínicos das tecnologias de edição gênica CRISPR, ZFN e TALEN

Ensaio clínico são estudos que avaliam o potencial de um medicamento ou protocolo terapêutico no manejo, controle, prevenção e tratamento de doenças, nos quais sua eficácia e segurança devem ser demonstradas. Os ensaios clínicos compreendem o estágio mais demorado e custoso do processo de pesquisa e desenvolvimento de um medicamento (Schlander, et al., 2021). É somente com base nos resultados obtidos nessa etapa que se torna possível a elaboração de um relatório detalhado, que deve ser submetido à análise por autoridades sanitárias (como ANVISA, FDA e EMA) para que seja obtido o registro para comercialização dos medicamentos.

No amplo cenário que contempla as invenções aplicáveis a medicamentos no campo da edição gênica, analisar o panorama de ensaios clínicos registrados permite visualizar aquelas em estágio de desenvolvimento mais avançado. Esses dados evidenciam os candidatos a medicamentos que amadureceram ao ponto de serem testados em humanos e possuem maior perspectiva de tornarem-se uma opção terapêutica disponível à sociedade, refletindo os alvos prioritários de investimento e desenvolvimento por parte de empresas e demais instituições.

No período entre 2001 e 2024 foram identificados 161 ensaios clínicos registrados de medicamentos relacionados às tecnologias de edição gênica CRISPR, ZFN e TALEN, conforme metodologia descrita no

Apêndice deste radar. As tecnologias do sistema CRISPR/Cas dominam o campo da edição gênica, sendo mencionadas em 82% dos ensaios, conforme evidenciado na Figura 9.

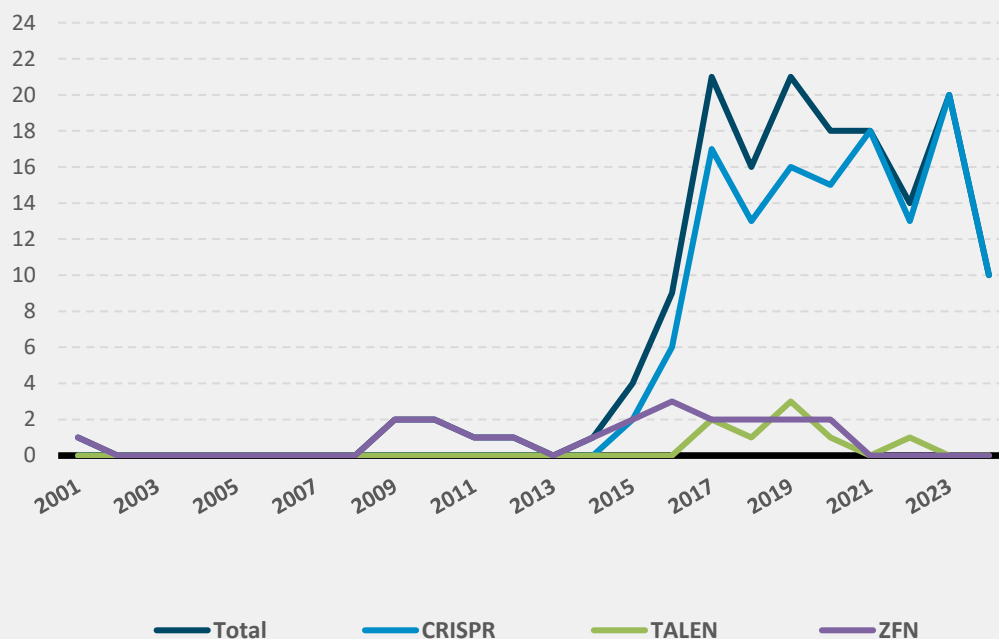


FIGURA 9. NÚMERO DE ENSAIOS CLÍNICOS REGISTRADOS POR ANO ENVOLVENDO AS TECNOLOGIAS DE EDIÇÃO GÊNICA CRISPR, ZFN E TALEN

A tecnologia CRISPR/Cas abarca um total de 132 ensaios clínicos, tendo seu primeiro registro realizado em 2015. As tecnologias ZFN e TALEN correspondem a 14% e 4% dos ensaios clínicos identificados, respectivamente. Já em 2001 foi identificado o primeiro ensaio clínico com ZFN, sendo essa a única tecnologia de edição gênica que foi submetida a estudos clínicos até o ano de 2015. Para TALEN os ensaios clínicos identificados tiveram início somente a partir de 2017.

Nota-se, a partir do cenário desenhado na Figura 9, que a tecnologia CRISPR/Cas domina a cena de ensaios clínicos, tanto em quantidade quanto também em seu progresso para fases mais avançadas. CRISPR/Cas mostra-se atualmente como a tecnologia de edição gênica mais promissora para aplicações terapêuticas. Desde 2021 houve somente 1 registro para TALEN e não foram identificados novos registros para ZFN.

Com relação à progressão dos ensaios clínicos visando a aprovação para comercialização das intervenções terapêuticas em teste, a Figura 10 mostra o quantitativo de registros nas diferentes fases dos ensaios clínicos para cada uma das tecnologias de edição gênica. A maioria dos testes concentra-se nas Fases I e II, atreladas ao desenvolvimento inicial dos medicamentos, visando investigar sua segurança e eficácia.

A tecnologia de edição gênica CRISPR foi a única que avançou para a fase III de ensaios clínicos, fase em que há avaliação de risco/benefício a curto e longo prazo e do valor terapêutico do produto. Esses 14 registros em fase III ou II/III foram patrocinados pela empresa Vertex Pharmaceuticals, em colaboração com CRISPR Therapeutics, envolvendo a avaliação da eficácia do medicamento exagamglogene autotemcel/CTX-001/Casgevy® no tratamento da β -talassemia e da anemia falciforme. Este medicamento teve seu registro aprovado recentemente em diversas agências sanitárias no mundo. Já os ensaios identificados em Fase II referem-se a células T engenheiradas (PD-1 *Knockout Engineered T Cells*) para o tratamento de diversos tipos de câncer, tendo sido patrocinados pelo Anhui Province Hospital.

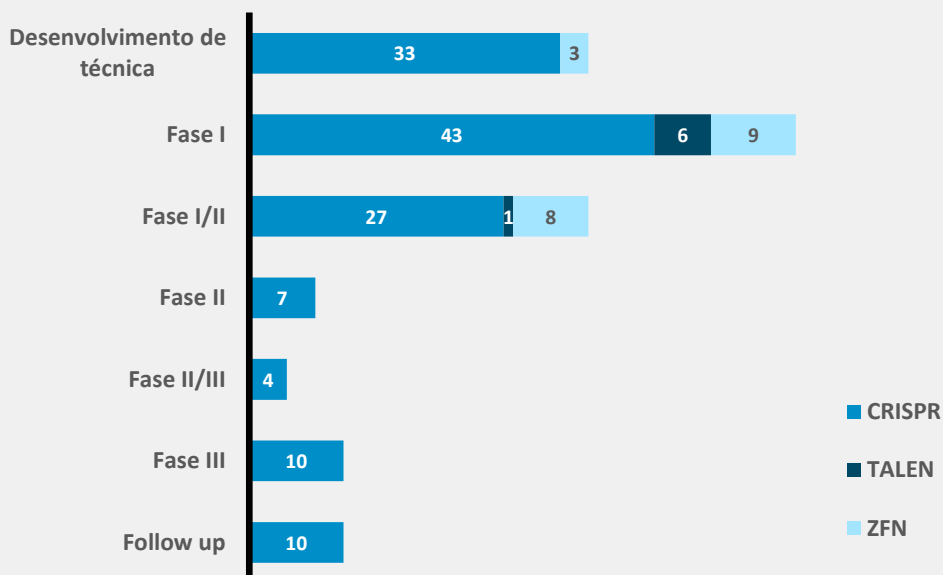


FIGURA 10. NÚMERO DE ENSAIOS CLÍNICOS REGISTRADOS ENVOLVENDO AS TECNOLOGIAS DE EDIÇÃO GÊNICA CRISPR, ZFN E TALEN³¹ DE ACORDO COM AS FASES DE DESENVOLVIMENTO DESTES ENSAIOS

No que se refere às tecnologias TALEN e ZFN, o estágio de desenvolvimento de pesquisa clínica mais avançado identificado foi a Fase I/II. Os ensaios clínicos de TALEN foram patrocinados em sua maioria pela empresa Cellectis, e são relativos a utilização de células CAR-T para o tratamento de linfomas, mielomas ou leucemias. Um destes tratamentos, direcionado a linfoma não-Hodgkin de células B, envolve o uso de linfócitos T (UCAR-T) alogênicos editados *ex vivo*, cujos alvos são os receptores CD20 e CD22. Além disso, há ensaios clínicos para o tratamento de câncer associado a HPV patrocinado por universidades chinesas. Quanto aos ensaios clínicos de ZFN, a maior parte é patrocinada pela empresa Sangamo e refere-se à modificação de células T para tratamento da infecção pelo vírus HIV.

³¹ Fase I: avaliar a segurança do produto, determinar a dosagem segura, e entender os efeitos colaterais iniciais; Fase II: avaliar a eficácia do medicamento ou tratamento, além de continuar a monitorar sua segurança; Fase III: confirmar a eficácia e segurança do medicamento ou tratamento em uma população maior e mais diversificada de pacientes. Essa fase é essencial para obter os dados necessários para que o medicamento possa ser aprovado por agências regulatórias, como a Anvisa no Brasil; Follow-up: monitorar a evolução dos participantes ao longo do tempo para avaliar a eficácia, segurança e efeitos de longo prazo do tratamento ou intervenção que está sendo estudada.

Na Figura 11 é possível observar China e EUA como principais países patrocinadores ou colaboradores dos ensaios clínicos em edição gênica, alcançando 44% e 43% dos registros, respectivamente. Outro país relevante no desenvolvimento de estudos clínicos utilizando esta tecnologia é a Suíça, participando de 14% dos ensaios baseados em CRISPR. A tecnologia ZFN teve seu desenvolvimento clínico concentrado nos EUA, mediado pela empresa Sangamo, enquanto na tecnologia TALEN os países envolvidos são a França (62% do total - 5 ensaios) e a China (38% do total - 3 ensaios), com destaque novamente para a empresa francesa Celletics, patrocinadora dos 5 ensaios clínicos franceses.

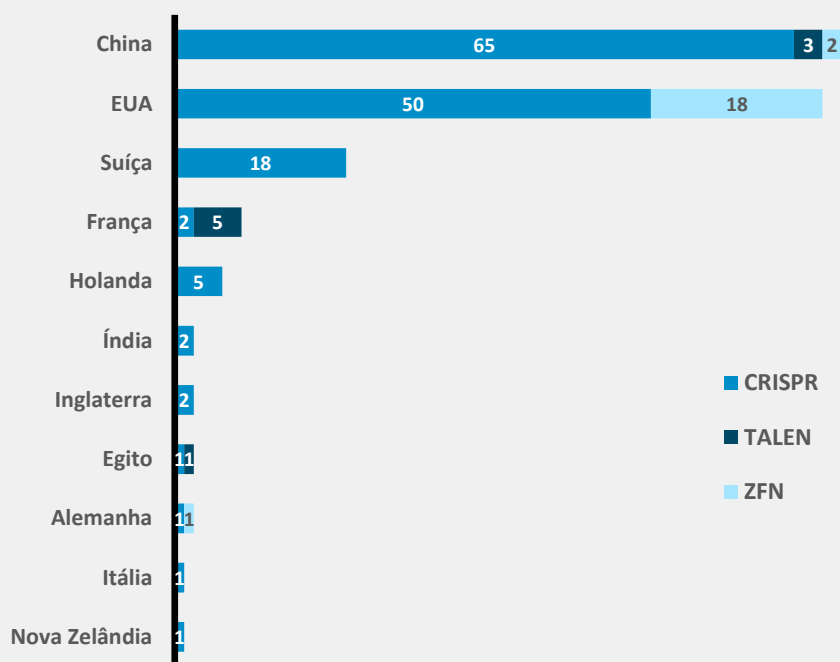


FIGURA 11. ENSAIOS CLÍNICOS REGISTRADOS POR PAÍS PARA CADA TECNOLOGIA: CRISPR, TALEN E ZFN.

As organizações com maior número de ensaios clínicos registrados para terapias utilizando a tecnologia CRISPR/Cas estão listadas na Tabela 4. As empresas CRISPR Therapeutics e Vertex Pharmaceuticals são as líderes em quantidade de estudos registrados, atuando em parceria no desenvolvimento de células-tronco hematopoiéticas autólogas editadas para o tratamento da talassemia e

da anemia falciforme em 6 dos ensaios clínicos identificados. A empresa CRISPR Therapeutics investe também no desenvolvimento de terapias baseadas em edição gênica que envolvem: células T geneticamente editadas, como, por exemplo, CAR-T, para o tratamento do câncer; células derivadas de células-tronco alogênicas editadas para tratamento da diabetes tipo 1; e edição in vivo utilizando como carreador nanopartículas lipídicas direcionadas ao fígado para terapia de dislipidemias.

Em abordagem semelhante, a empresa Bioray Laboratories (em parceria com diversas instituições médica chinesas) e a empresa Editas Medicine também vêm realizando ensaios com medicamentos à base de células-tronco hematopoiéticas autólogas editadas para talassemia e anemia falciforme.

De maneira geral, verifica-se uma concentração dos ensaios clínicos no desenvolvimento de células-T editadas, em especial células CAR-T, para terapia de diversos tipos de câncer, incluindo tumores sólidos, leucemia, linfoma e mieloma. Além disso, cumpre destacar a existência de ensaios clínicos para uma variedade de doenças genéticas (doenças oftalmológicas, metabólicas, cardiovasculares, etc.) com abordagem de edição genômica in vivo utilizando nanopartículas ou vetores virais recombinantes como veículos carreadores das ferramentas moleculares de edição Tabela 4.

TABELA 4. ENSAIOS CLÍNICOS REGISTRADOS PARA AS TECNOLOGIAS DE EDIÇÃO GÊNICA CRISPR/CAS POR ORGANIZAÇÃO, SEUS ALVOS TERAPÊUTICOS E TIPOS DE INTERVENÇÃO

ORGANIZAÇÃO	NÚMERO DE ENSAIOS CLÍNICOS	ALVOS TERAPÊUTICOS	INTERVENÇÃO
CRISPR THERAPEUTICS (Suíça)	18	TALASSEMIA/ANEMIA [6] TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [2] LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [6] DISLIPIDEMIAS [2] DIABETES [2]	- Edição <i>in vivo</i> (nanopartículas lipídicas) - Células T editadas / CAR-T - Células Tronco hematopoéticas autólogas editadas - Células derivadas de Células Tronco alogênicas editadas
VERTEX PHARMACEUTICALS (EUA)	16	TALASSEMIA/ANEMIA [16]	- Células Tronco hematopoéticas autólogas editadas
ANHUI PROVINCE HOSPITAL (China)	7	TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [7]	- Células T editadas / CAR-T
BIORAY LABORATORIES (China)	7	TALASSEMIA/ANEMIA [3] LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [4]	- Células T editadas / CAR-T - Células Tronco hematopoéticas autólogas editadas
PEKING UNIVERSITY (China)	5	TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [3] RETINITIS PIGMENTOSA [1] HIV [1]	- Células T editadas / CAR-T - Edição <i>in vivo</i> (vírus adeno-associado)
CHINESE PLA GENERAL HOSPITAL (China)	4	TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [2] LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [2]	- Células T editadas / CAR-T
GUANGXI MEDICAL UNIVERSITY (China)	4	TALASSEMIA/ANEMIA [4]	- Células Tronco hematopoéticas autólogas editadas
INTELLIA THERAPEUTICS (EUA)	4	LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [1] AMILOIDOSE POR TRANSTIRRETINA (ATTR) [1] ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO [1] HEMOFILIA [1]	- Células T editadas / CAR-T - Edição <i>in vivo</i> (nanopartículas lipídicas)
CARIBOU BIOSCIENCES (EUA)	3	LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [3]	- Células T editadas / CAR-T
EDITAS MEDICINE (EUA)	3	AMAUROSE CONGÊNITA DE LEBER [1] TALASSEMIA/ANEMIA [2]	- Edição <i>in vivo</i> (vírus adeno-associado) - Células Tronco hematopoéticas autólogas editadas
GUANGDONG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY (China)	3	TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [3]	- Células T editadas / CAR-T
SUN YAT-SEN UNIVERSITY (China)	3	TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [3]	- Células T editadas / CAR-T
EXCISION BIOTHERAPEUTICS (EUA)	2	HIV [2]	- Edição <i>in vivo</i> (vírus adeno-associado)

GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS (Reino Unido)	2	LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [2]	- Células T editadas / CAR-T
HUIDAGENE THERAPEUTICS (China)	2	DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA À IDADE [1] PERDA AUDITIVA CONGÊNITA [1]	- Edição <i>in vivo</i> (vírus adeno-associado)
INTIMA BIOSCIENCE (EUA)	2	TUMORES SÓLIDOS/CARCINOMA [2]	- Células T editadas / Linfócitos infiltradores de tumores (TIL) editados
UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (EUA)	2	LEUCEMIA, LINFOMA ou MIELOMA [2]	- Células T editadas / CAR-T

4.3 Panorama de patentes relacionadas à tecnologia CRISPR depositadas no Brasil

Dentre as mais de 14 mil invenções identificadas no mundo relacionadas a edição gênica na saúde, 739 foram depositadas no Brasil. Todas elas envolvem a tecnologia CRISPR e quase todas (99%) foram realizadas por organizações estrangeiras, tendo sido identificados somente 5 pedidos de patente realizados por depositantes residentes no país, no período analisado.

Especificamente entre as 4.125 invenções realizadas no mundo que buscaram proteção por patente internacionalmente³², somente 18% realizaram o depósito no Brasil³³.

A principal área de aplicação dessas invenções é a terapia genética ou celular, seguida de detecções, testes e medições; animal geneticamente modificado; diagnóstico; e *screening* e análise computacional (Figura 12).

³² Famílias de pedido de patente onde houve depósito de pedido de patente em mais de um país.

³³ Principais destinos de depósito desse grupo de pedidos de patente: Estados Unidos, Escritório Europeu de Patente, China, Canadá, Japão, Austrália, Coreia, Hong Kong, Israel e Brasil.

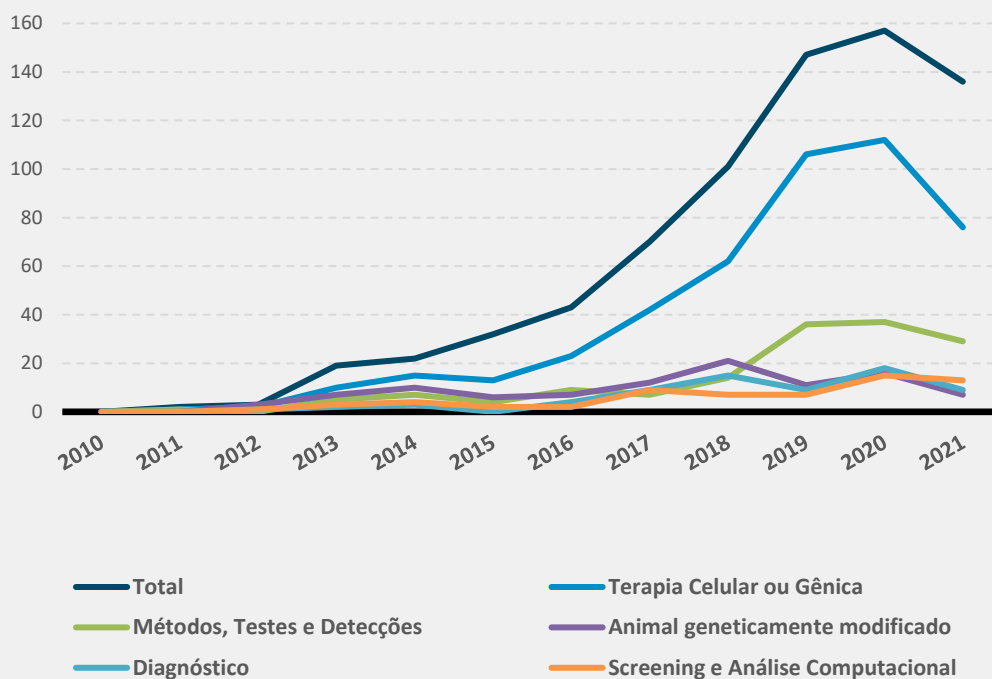
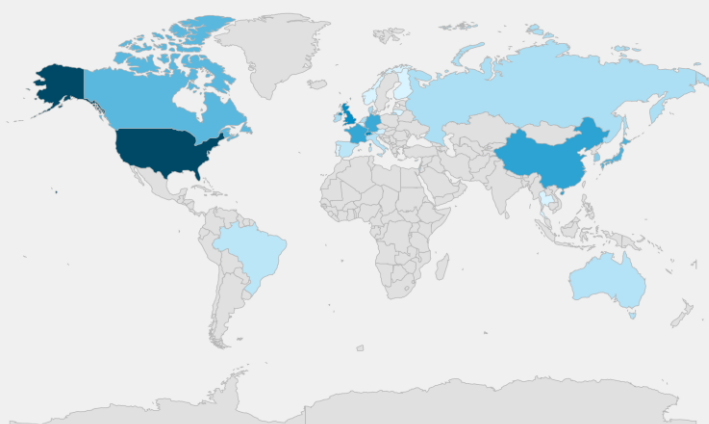


FIGURA 12. NÚMERO DE PEDIDOS DE PATENTE DEPOSITADOS NO BRASIL RELACIONADOS A TECNOLOGIAS DE EDIÇÃO GÊNICA EM SAÚDE POR ANO DE DEPÓSITO³⁴

Os pedidos de patente depositados no Brasil têm origem principalmente nos EUA, responsável por 66% dos depósitos, seguido de Suíça (7%) e Reino Unido (6%) (Figura 13).

³⁴Tendo 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
EUA	490
Suíça	54
Reino Unido	42
China	24
França	23
Alemanha	22
Japão	20
Canadá	18
Coreia	12
Dinamarca	8
Israel	8
Holanda	7
Irlanda	7
Rússia	7

Número de Famílias 1 490

Da plataforma Bing

FIGURA 13. PAÍS DE ORIGEM DAS TECNOLOGIAS DESCRITAS NOS PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS A CRISPR/CAS EM SAÚDE DEPOSITADOS NO BRASIL

Entre os principais depositantes destacam-se as empresas Intellia Therapeutics e Regeneron Pharmaceuticals e também as instituições University of California, Harvard University, Broad Institute e Massachusetts Institute of Technology, todas estadunidenses. Outro depositante relevante é a empresa CRISPR Therapeutics, da Suíça. Analisando as invenções voltadas para a aplicação em terapia gênica ou celular, as empresas com maior número de pedidos depositados são Intellia Therapeutics e CRISPR Therapeutics (Tabela 5). Quanto aos principais alvos terapêuticos identificados nesse campo de aplicação temos: i) câncer: empresas CRISPR Therapeutics, Fate Therapeutics, Editas Medicine, Bristol-Myers Squibb/Celgene/Juno Therapeutics, Celectis/Calyxt, Intellia Therapeutics, Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics, Flagship Pioneering, KSQ Therapeutics, Celularity, Genethon, Spark Therapeutics, Toolgen Incorporated, Vertex Pharmaceuticals/Exonics Therapeutics; ii) doenças do sistema nervoso:

empresas Intellia Therapeutics, Encoded Therapeutics, Spark Therapeutics e Toolgen Incorporated; iii) infecções: Fate Therapeutics, Collectis/Calyxt, Bristol-Myers Squibb/Celgene/Juno Therapeutics, Editas Medicine, Flagship Pioneering, Spark Therapeutics; iv) doenças musculares e neuromusculares: Genethon, Modalis Therapeutics Corporation e Spark Therapeutics; v) doenças cardiovasculares: Intellia Therapeutics e Spark Therapeutics; e vi) doenças do sangue: CRISPR Therapeutics, Intellia Therapeutics, Beam Therapeutics/Guide Therapeutics, Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics, Spark Therapeutics.

A Tabela 5 apresenta os principais depositantes e seu número de pedidos no INPI, de acordo com as categorias de aplicação das tecnologias.

TABELA 5. PRINCIPAIS DEPOSITANTES DE PEDIDOS DE PATENTE DE EDIÇÃO GÊNICA EM SAÚDE DEPOSITADOS NO BRASIL POR CATEGORIA DE APLICAÇÃO

CATEGORIA DE APLICAÇÃO	PRINCIPAIS DEPOSITANTES
TERAPIA GENÉTICA OU CELULAR [469]	<p>INTELLIA THERAPEUTICS [31]; CRISPR THERAPEUTICS [26]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [21]; HARVARD UNIVERSITY [13]; THE BROAD INSTITUTE [12]; EDITAS MEDICINE [10]; NOVARTIS/DTX PHARMA/GYROSCOPE THERAPEUTICS [10]; REGENERON PHARMACEUTICALS [9]; STANFORD UNIVERSITY [9]; FATE THERAPEUTICS [8]; UNIVERSITY HEALTH NETWORK [8]; UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA 8 BAYER/MONSANTO [7]; INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) [7]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [7]; RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL [7]; UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [7]; BRISTOL-MYERS SQUIBB/CELGENE/JUNO THERAPEUTICS [6]; COLLECTIS/CALYXT [6]; FLAGSHIP PIONEERING [6]; SANGAMO THERAPEUTICS [6]; THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY [6]; VERTEX PHARMACEUTICALS/EXONICS THERAPEUTICS [6]; DUKE UNIVERSITY [5]; EDIGENE [5]; ENCODED THERAPEUTICS [5]; KSQ THERAPEUTICS [5]; SIGMA-ALDRICH CO. LLC [5]; TOOLGEN INCORPORATED [5]; UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS [5]; YALE UNIVERSITY [5]; BEAM THERAPEUTICS/GUIDE THERAPEUTICS [4]; GENETHON [4]; MODALIS THERAPEUTICS CORPORATION [4]; ROCHE/GENENTECH/SPARK THERAPEUTICS [4];</p>

	<p>SORBONNE UNIVERSITÉ [4]; UNIVERSITY OF WASHINGTON [4]; ASTELLAS PHARMA [3]; AUXOLYTIC LTD [3]; BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE [3]; CELULARITY [3]; FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER [3]; SCRIBE THERAPEUTICS [3]; SNIPR BIOME APS [3]; SPARK THERAPEUTICS [3]; TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION [3]; UNIVERSITE D'EVRY VAL D'ESSONNE [3]; UNIVERSITY COLLEGE LONDON [3]</p>
<p>DETECÇÕES, TESTES E MEDIÇÕES [149]</p>	<p>CRISPR THERAPEUTICS [9]; HARVARD UNIVERSITY [8]; REGENERON PHARMACEUTICALS [7]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [6]; FLAGSHIP PIONEERING [5]; INTELLIA THERAPEUTICS [5]; THE BROAD INSTITUTE [5]; CORTEVA/PIONEER/DOW AGROSCIENCES/DUPONT [4]; JOINT STOCK COMPANY BIOCAD [4]; BRISTOL-MYERS SQUIBB/CELGENE/JUNO THERAPEUTICS [3]; LIFEEDIT THERAPEUTICS [3]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [3]</p>
<p>ANIMAL GENETICAMENTE MODIFICADO [100]</p>	<p>REGENERON PHARMACEUTICALS [17]; THE BROAD INSTITUTE [10]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [9]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [6]; RECOMBINETICS/ACCELIGEN [6]; HARVARD UNIVERSITY [4]; COMMONWEALTH SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH ORGANISATION [3]; EGENESIS [3]; THE CURATORS OF THE UNIVERSITY OF MISSOURI [3]</p>
<p>DIAGNÓSTICO [70]</p>	<p>THE BROAD INSTITUTE [12]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [10]; HARVARD UNIVERSITY [9]; REGENERON PHARMACEUTICALS [7]; UNIVERSITY HEALTH NETWORK [6]; ROCHE/GENENTECH/SPARK THERAPEUTICS [4]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [4]; THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION [3]</p>
<p>SCREENING E ANÁLISE COMPUTACIONAL [63]</p>	<p>THE BROAD INSTITUTE [8]; UNIVERSITY HEALTH NETWORK [8]; MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY [7]; HARVARD UNIVERSITY [6]; UNIVERSITY OF CALIFORNIA [5]</p>

No panorama estudado, foram identificados somente cinco pedidos de patente que se referem a tecnologias desenvolvidas por instituições de ensino e pesquisa brasileiras relacionados a CRISPR. O pedido 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. Já o pedido BR102020026128, depositado em 18/12/2020, de titularidade do Instituto Butantan, 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, 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 por meio 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, foi identificado o pedido BR102018004676, que não possui foco em edição gênica baseada em CRISPR, mas menciona que as modificações genéticas propostas podem ser realizadas por meio de diversas tecnologias de edição gênica, entre as quais CRISPR.

Por fim, nota-se que apesar de o Brasil possuir alguns depositantes de origem nacional de patentes em tecnologia CRISPR, nenhum ensaio clínico foi patrocinado ou teve colaboração por qualquer instituição ou empresa brasileira, para nenhuma das tecnologias de edição gênica, seja CRISPR, ZFN ou TALEN.

5 Considerações Finais

O presente estudo apresenta um panorama do desenvolvimento tecnológico em edição gênica relacionado às tecnologias CRISPR, ZFN e TALEN na área da saúde, pela análise do depósito de pedidos de patente no mundo e no Brasil. O sistema CRISPR/Cas foi fundamental para o avanço da edição de genomas, mostrando um grande potencial de aplicação na área da saúde, em especial no campo das terapias avançadas – terapia genética ou terapia celular. Além disso, sua aplicação na medicina diagnóstica e como ferramenta de investigação no avanço do conhecimento científico sobre os mecanismos moleculares associados às patologias e à fisiologia humana trouxe relevante contribuição tecnológica para o tratamento de diversas doenças.

O cenário de depósito de pedidos de patente em edição gênica na área da saúde revela o expressivo quantitativo de invenções geradas em decorrência do desenvolvimento do sistema CRISPR/Cas, cujo número anual de novas invenções segue em trajetória ascendente desde o início do período analisado. Tais dados refletem o caráter disruptivo do sistema CRISPR/Cas, que eclipsou as tecnologias anteriores, TALEN e ZFN, bem como seu constante aprimoramento ao longo do tempo. O crescimento no número de invenções, especialmente aquelas realizadas por empresas, refletem a corrida para desenvolver aplicações comerciais do sistema CRISPR/Cas na saúde. Impulsionado por essa tecnologia inovadora, percebe-se o crescente envolvimento de instituições de ensino e pesquisa, empresas globais, empresas médias e pequenas e também *startups* no desenvolvimento tecnológico associado à edição gênica.

O desenvolvimento tecnológico da tecnologia CRISPR/Cas na área da saúde, ilustrado pelo número de famílias de pedidos de patente depositados no mundo, é bastante pujante, refletindo a busca das organizações de pesquisa e desenvolvimento pela obtenção do controle da tecnologia e pela exploração dos benefícios econômicos que ela promete gerar. Geograficamente, a produção de tecnologia CRISPR/Cas é bastante concentrada: EUA e China detêm 84% das invenções geradas no mundo, sendo que o número total de invenções geradas por EUA e China no período estudado foi semelhante. No entanto, a liderança no

desenvolvimento das tecnologias de edição gênica é dos EUA, país de origem das principais empresas e instituições de ensino e pesquisa que desenvolveram invenções. Os EUA também é o país de origem das invenções mais voltadas ao mercado internacional, nas quais os depositantes utilizaram o sistema de patentes para buscar propriedade sobre a tecnologia em vários países do mundo.

O sistema CRISPR/Cas foi inicialmente desenvolvido no âmbito de universidades e instituições de pesquisa dos EUA: University of California, Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology e Harvard University. Essas instituições, que geraram invenções seminais nesse campo técnico, são as líderes globais em número depósitos de pedidos de patente, buscando proteção para suas invenções em diversos territórios no mundo, inclusive no Brasil. Além dessas instituições líderes, verifica-se uma elevada atividade de depósito de pedidos de patente por universidades e instituições de pesquisa envolvidas no desenvolvimento científico e tecnológico do sistema CRISPR/Cas tanto nos EUA, quanto também na China.

O principal foco de desenvolvimento de invenções envolvendo CRISPR/Cas em saúde são as terapias genética e celular. Neste segmento em particular há o predomínio de invenções produzidas nos EUA. Destacam-se, em razão do número de invenções produzidas, as empresas suíças CRISPR Therapeutics e Novartis/DTX Pharma/Gyroscope Therapeutics, e as empresas estadunidenses Editas Medicine, Regeneron Pharmaceuticals, Sangamo Therapeutics, Intellia Therapeutics, Beam Therapeutics/Guide Therapeutics e Emendobio.

A área de diagnóstico também gerou um grande número de invenções, evidenciando o potencial do sistema CRISPR/Cas na identificação e na detecção de moléculas com potencial preditivo de doenças, principalmente na área de câncer e infecções. Além disso, a tecnologia CRISPR/Cas também encontrou ampla aplicação no desenvolvimento de ferramentas moleculares, procedimentos e equipamentos voltados para a produção de insumos biotecnológicos e para a biologia sintética, associadas às categorias de detecções, testes e medições, *screening* e análise computacional, além da geração de animais geneticamente modificados.

As atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação voltadas à aplicação do sistema CRISPR/Cas em terapias genética e celular já se refletem na busca por novos medicamentos. Constata-se que diversas pesquisas nesse campo já amadureceram ao ponto de serem testadas em humanos. Diversos ensaios clínicos foram realizados com abordagens terapêuticas envolvendo edição gênica por empresas e instituições, majoritariamente com origem nos EUA e China: CRISPR Therapeutics (Suíça), Vertex Pharmaceuticals (EUA), Bioray Laboratories (China), Editas Medicine (EUA), Caribou Biosciences (EUA), Intellia Therapeutics (EUA), Excision Biotherapeutics (EUA), Huidagene Therapeutics (China), Intima Bioscience (EUA). Uma terapia desenvolvida pelas empresas CRISPR Therapeutics/Vertex Pharmaceuticals para tratamento da β -talassemia e da anemia falciforme já teve o êxito de chegar ao mercado. No *pipeline* de medicamentos em desenvolvimento, observado no levantamento dos ensaios clínicos, verifica-se que há diversos deles em fase de avaliação de eficácia em pequenas populações humanas (ensaios clínicos de Fase II). As abordagens terapêuticas incluem terapias genética e celular para tratamento de doenças genéticas, e também de doenças complexas ou multifatoriais, como câncer e diabetes. Os estudos clínicos em desenvolvimento trazem a perspectiva de que terapias inovadoras baseadas em edição gênica CRISPR/Cas chegarão ao mercado em um futuro próximo, oferecendo opções terapêuticas para doenças que não dispõem atualmente de tratamentos efetivos ou de melhores alternativas terapêuticas, como linfomas, leucemias e carcinomas.

Nas últimas décadas, o avanço da biotecnologia propiciou uma onda de inovações terapêuticas por meio do desenvolvimento dos biofármacos (medicamentos biológicos), que incluem vacinas e anticorpos monoclonais. Em comparação aos medicamentos sintéticos tradicionais, os medicamentos biológicos requerem uma maior complexidade técnica para sua produção e possuem custo mais elevado, o que representa um grande desafio para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Atualmente, estes tipos de medicamentos lideram a lista dos mais vendidos no mundo. Nota-se que os medicamentos biológicos ampliaram o horizonte das terapias disponíveis, mas também trouxeram questões desafiadoras para sua incorporação aos sistemas de saúde. Neste contexto, as terapias avançadas apresentam-se como

uma nova onda de inovações e envolvem mudança de paradigma terapêutico.

Os dados levantados evidenciam a profícua e crescente geração de invenções em CRISPR/Cas, refletindo o avanço técnico-científico proporcionado por esta tecnologia. Além disso, verifica-se uma progressiva participação de empresas no desenvolvimento de invenções, bem como na promoção de pesquisas clínicas envolvendo aplicação de técnicas de edição gênica na terapia celular e genética. O cenário desenha-se promissor, com o direcionamento de investimentos substanciais para a geração de abordagens terapêuticas inovadoras, com potencial de mudar o paradigma do tratamento de doenças genéticas monogênicas, como a hemofilia, e de doenças complexas, como o câncer. Cumpre ressaltar que as novas tecnologias em saúde associadas à edição gênica, em especial por meio das terapias avançadas, apesar de apresentarem caráter inovador e transformador, trazem consigo grandes desafios no campo econômico e regulatório, em razão da complexidade tecnológica para sua produção, das peculiaridades associadas aos dados clínicos³⁵, além dos preços elevados.

O Brasil possui uma participação marginal no desenvolvimento de invenções na área de edição gênica, aparecendo na 32º posição no *ranking* de origem das tecnologias descritas nos pedidos de patente, ficando atrás de países em desenvolvimento como Rússia (11º) e Índia (15º). Apesar de ter depositado somente 5 pedidos relacionados a CRISPR/Cas em saúde no período estudado, o país é um mercado importante para o uso e a comercialização dessas tecnologias, tendo em vista o grande interesse na solicitação de patentes por depositantes estrangeiros no escritório local. Nesse sentido, o Brasil aparece em 10º lugar no *ranking* de destinos de depósito, recebendo 18% das invenções desenvolvidas no mundo que buscaram proteção no mercado internacional.

Conforme panorama exposto neste Radar, é possível constatar que o Brasil ainda não explora ou ainda não possui capacidade de

³⁵ Os dados de eficácia clínica ainda são limitados e de baixa robustez devido às características dos desenhos de estudo e do pequeno número de pacientes, além das incertezas sobre a durabilidade do efeito e sobre a segurança em longo prazo.



Edição gênica em saúde

desenvolvimento de invenções em edição gênica na área da saúde, com poucas patentes relacionadas a essa tecnologia depositadas por instituições brasileiras e sem qualquer patrocínio ou colaboração em ensaios clínicos para as tecnologias CRISPR, ZFN ou TALEN. 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 pedidos de patente de edição gênica em saúde apresentado neste estudo está disponível para visualização no [painel de dados](#) interativo, que pode ser customizado, utilizando todos os parâmetros empregados neste estudo, permitindo análises focadas em grupos específicos de interesse.

As patentes são instrumentos que encorajam a criação, disseminação e uso do conhecimento em benefício da sociedade, sendo, portanto, críticos para as oportunidades de crescimento na economia baseada no conhecimento. A disponibilização e a disseminação desse conhecimento aos setores interessados em pesquisar, desenvolver e produzir estas tecnologias no Brasil oferece oportunidade para o uso estratégico da propriedade industrial na tomada de decisões pelos diferentes atores. Contribuindo, assim, para um sistema de propriedade industrial mais efetivo e equilibrado, que incentive a criatividade, os investimentos em inovação e o acesso ao conhecimento.

O panorama apresentado neste estudo possibilita a identificação das tendências tecnológicas mundiais nas tecnologias de edição gênica, disponibilizando a informação tecnológica contida em documentos patentários para todos os atores envolvidos em atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação, e também para a sociedade em geral, visando incentivar a competitividade e o desenvolvimento econômico, tecnológico e social. Além disso, o Radar fornece dados para subsidiar o debate e a elaboração de políticas públicas, em especial aquelas que envolvam temas de biotecnologia, tais como a política de neoindustrialização brasileira - Nova Indústria Brasil (NIB), que visa estimular o desenvolvimento produtivo e tecnológico no país trazendo



Edição gênica em saúde

como elementos fundamentais a sustentabilidade e a inovação³⁶, e demais ações pertinentes à atuação do governo federal no tema de propriedade industrial e à implementação da Estratégia Nacional de Propriedade Intelectual (ENPI)³⁷.

³⁶ <https://www.gov.br/mdic/pt-br/composicao/se/cndi>

³⁷ <https://www.gov.br/propriedade-intelectual/pt-br/assuntos/estrategia-nacional-de-propriedade-intelectual>

6 Apêndice: Metodologia

6.1 Levantamento dos Documentos de Patentes de Edição Gênica

A estratégia deste 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 nos campos de título e resumo, relacionadas ao tema de edição gênica.

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.

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.

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);

TEMA EDIÇÃO GÊNICA BUSCA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
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



Edição gênica em saúde

identificação de família própria. Deste modo, a amostra analisada neste estudo foi composta de 18.877 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.

Empresas afiliadas, subsidiárias e adquiridas foram agrupadas, sob a mesma identificação, com a empresa principal. Os co-depósitos são contados para cada co-depositante, ou seja, um pedido de patente co-depositado por Massachusetts Institute of Technology, The Broad Institute e Harvard University é contado uma vez para cada requerente.

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.

6.2 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

A identificação das famílias de pedidos de patente associadas à área da saúde foi realizada de acordo com a Classificação Cooperativa de Patente (CPC), a Classificação Internacional de Patente (CIP) e o Manual Codes da *Derwent Innovation* utilizando os códigos exposto a seguir:

AÉREA TECNOLÓGICA	CLASSIFICAÇÃO CIP/CPC	MANUAL CODES
SAÚDE	A61 - CIÊNCIA MÉDICA OU VETERINÁRIA; HIGIENE	B: PHARMACEUTICALS

A categorização dos documentos, de acordo com o campo técnico de aplicação das invenções de edição gênica em saúde, foi realizada com base no dicionário estruturado com classificações atribuídas a cada uma das categorias, conforme a tabela a seguir.

CATEGORIA	CPC ou IPC	MANUAL CODES
Terapia genética ou Terapia celular	A61K 31/7088 a 1713 - Compostos tendo três ou mais nucleosídeos ou nucleotídeos A61K 35/13 a 55 - Materiais derivados de mamíferos; Composições compreendendo células ou tecidos não-especificados; Composições compreendendo células tronco não embrionárias; Células geneticamente modificadas A61K 39/46* - Imunoterapia celular A61K 2039/515* - Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos; compreendendo células inteiras, vírus ou DNA/RNA; Células animais	B14-S03: Gene therapy B14-S21: Cell therapy

	A61K 48 - Preparações medicinais contendo material genético o qual é inserido nas células dos corpos vivos para tratar doenças genéticas; Geneterapia	
Diagnóstico	C12Q 1/6883 - Produtos de ácidos nucleicos usados na análise de ácidos nucleicos, para doenças causadas por alterações de material genético C12Q 1/6886 - Produtos de ácidos nucleicos usados na análise de ácidos nucleicos, para câncer C12N 2503 - Uso de células em diagnóstico C12Q 2600/106 - Farmacogenômica, ou seja, variabilidade genética nas respostas individuais aos medicamentos e no metabolismo dos medicamentos C12Q 2600/112 - Subtipagem, estadiamento ou classificação da doença C12Q 2600/118 - Prognóstico do desenvolvimento da doença G01N2800 - Detecção ou diagnóstico de doenças	B12-K04A: Diagnosis and testing; Diagnosis of diseases or conditions in animals general B12-K04B: Diagnosis and testing; In-vivo radiopharmaceutical diagnostics B12-K04C: Diagnosis and testing; In-vivo imaging B12-K04G: Diagnosis and testing; Diagnosis of diseases or conditions in animals general
Análise computacional e Screenings	C12N 15/1034 a 1079 - Tecnologia de DNA recombinante; isolando um clone individual através da triagem de bibliotecas C12Q 2600/136 - Screening de compostos farmacológicos C12Q 2600/142 - Screening toxicológico, por ex. perfis de expressão que identificam toxicidade C40B - Química combinatória; Bibliotecas, p. ex. bibliotecas químicas G16B - Bioinformáticas, i.e. tecnologia de informação e comunicação [TIC] especialmente adaptada para processamento de dados genéticos ou proteínas em biologia molecular computacional G16C - Química computacional; Quimiinformática; Ciência de materiais computacionais G16H - Informática de saúde, i.e. tecnologia da informação e comunicação [TIC] especialmente adaptada para a manipulação ou processamento de dados médicos ou de saúde	B11-C10: Screening general B11-C11C: Computational protein/nucleic acid analysis T01-J06A: Data processing systems; Medical information systems T01-J13A: Data processing systems; Biological analysis
Detecções, testes e medições ³⁸	C12M - Aparelhos para enzimologia ou microbiologia C12Q - Processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, ácidos nucleicos ou micro-organismos; suas composições ou seus papéis de teste; Processos de preparação dessas composições; Controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos	B11-C07: Antibody-antigen reaction, precipitation/colorimetric/fluorescence/radioactive tracer tests B11-C08: Other methods/apparatus for testing/detection B12-K04E: Diagnosis and testing; Testing for substances other than for diseases B12-K04F: Diagnosis and testing; Tests involving nucleic acid, hybridisation probes D05-H09: Microbiology, laboratory procedures; Testing and detection D05-H18: Microbiology, laboratory procedures; Genetic engineering techniques, new methods

³⁸ Nesta categoria somente foram incluídos pedidos que não tivessem classificação mais específica como 'análise computacional e screenings' ou 'diagnóstico'

		S03-E09F: Investigating physical or chemical properties of materials: methods and apparatus S03-E14H: Investigating physical or chemical properties of materials: methods and apparatus
Animais Modificados	A01K 67/027 e 0278 - Criação ou reprodução de animais, não incluídas em outro local; Novas ou modificadas criações de animais; Novas ou modificadas criações de vertebrados A01K 67/033 a 04 - Criação ou reprodução de animais, não incluídas em outro local; Criação ou reprodução de invertebrados; Novas criações de invertebrados A01K 2207/05 - Animais modificados por ácidos nucleicos não integrados, e. antisense, RNAi, morfolino, vetor episomal, para fins não terapêuticos A01K 2207/12 - Animais modificados por administração de células exógenas A01K 2207/15 - Animais humanizados A01K 2217 - Animais geneticamente modificados A01K 2267 - Animais caracterizados pelo propósito C12N 15/8509 - Tecnologia de DNA recombinante; para a produção de animais geneticamente modificados, por ex. transgênico	B04-P0100E: Whole animals general and other (genetically engineered) B04-P01A0E: Laboratory experimental animals (genetically engineered) B04-P01B0E: Farm animals (genetically engineered) B04-P01C0E: Arthropods (genetically engineered) D05-H16A: Transgenic animal

A categorização dos documentos, de acordo com doença, alvo terapêutico ou diagnóstico das invenções de edição gênica em saúde, foi realizada com base no dicionário estruturado com classificações atribuídas a cada uma das categorias, conforme a tabela a seguir.

CATEGORIA	CPC ou IPC	MANUAL CODES
Câncer	A61P 35 - Agentes antineoplásicos G01N 2800/7028 - Detecção ou diagnóstico de doenças; Mecanismos envolvidos na identificação de doenças; Câncer	B12-K04A1 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of tumors, cancer B12-K04G2A - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of tumors, cancer B14-H - Pharmaceutical activities; Anticancer drugs
Doenças do sistema imune e imunomoduladores	A61P 37 - Fármacos para o tratamento de distúrbios imunológicos ou alérgicos G01N 2800/24* - Detecção ou diagnóstico de doenças; Imunologia ou distúrbios alérgicos	B12-K04A8 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of immunological disorders B12-K04G2F - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of immunological disorders B14-G - Pharmaceutical activities; Drugs acting on the immune system

Infecções	A61P 31 - Antiinfeciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos A61P 33/10 G01N 2800/26 - Detection or diagnosis of diseases; Infectious diseases, e.g. generalised sepsis	B12-K04A4 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of microbial infections B12-K04G1 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of infections and exogenous disorders B14-A - Pharmaceutical activities; Antimicrobials
Doenças do sistema nervoso	A61P 25 - Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso G01N 2800/28* - Detecção ou diagnóstico de doenças; Doenças infecciosas, por exemplo, sepsse generalizada	B12-K04A5 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of CNS disorders B12-K04G2D - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of CNS disorders B14-J01 a J04 - Pharmaceutical activities; Drugs acting on nervous system
Doenças cardiovasculares	A61P 9 - Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular G01N 2800/32* - Detecção ou diagnóstico de doenças; Distúrbios cardiovasculares	B12-K04A2 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of heart and circulatory disorders B12-K04G2B - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of heart and circulatory disorders B14-F01 A F02 - Pharmaceutical activities; Drugs acting on the cardiovascular system
Doenças musculares e neuromusculares	A61P 21 - Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema muscular ou neuromuscular G01N 2800/10* - Detecção ou diagnóstico de doenças; Distúrbios musculoesqueléticos ou do tecido conjuntivo	B14-J05 a J07- Pharmaceutical activities; Drugs acting on the muscular system
Doenças oftálmicas	A61P 27/02 a 14 - Fármacos para o tratamento de doenças que afetam a percepção; Agentes oftálmicos G01N 2800/16* - Detecção ou diagnóstico de doenças; Oftalmologia	B14-N03- Pharmaceutical activities; Eye disorder treatment general
Doenças do sangue	A61P 7/02 a 06 - Fármacos para o tratamento de distúrbios do sangue G01N 2800/22 - Detecção ou diagnóstico de doenças; Hematologia	B14-F03- Pharmaceutical activities; Drugs acting on the blood system; Antianaemic B14-F04- Pharmaceutical activities; Drugs acting on the blood system; Anticoagulant, antiaggregants, thrombolytic
Doenças do sistema respiratório	A61P 11 - Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema respiratório G01N 2800/12* - Detecção ou diagnóstico de doenças; Doenças pulmonares	B12-K04A9 - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of respiratory disorders; B12-K04G2G - Diagnosis of diseases or conditions in animals general; Diagnosis of respiratory disorders B14-K- Pharmaceutical activities; Drugs acting on the respiratory system

Diabetes	A61P 3/08 a 10 - Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo; Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo G01N 2800/042 - Detecção ou diagnóstico de doenças; Distúrbios do metabolismo de carboidratos, por exemplo, diabetes, metabolismo da glicose	B14-F09- Pharmaceutical activities; Drugs acting on the blood and cardiovascular system; Hypoglycaemic B14-F10- Pharmaceutical activities; Drugs acting on the blood and cardiovascular system; Hyperglycaemic B14-S04- Pharmaceutical activities; Diabetes (general)
----------	--	---

Com base nas categorizações listadas acima uma mesma família de pedidos de patente pode se enquadrar em mais de uma categoria a depender do rol de classificações associado aos pedidos de patente.

6.3 Levantamento dos ensaios clínicos das tecnologias de edição gênica CRISPR, ZFN e TALEN

Para a localização dos ensaios clínicos, foram realizadas buscas em duas bases de dados. Na base de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov (*National Center for Biotechnology Information/NIH*) dos EUA, foi realizada a “busca avançada” no campo *Intervention/Treatment* com as palavras-chave. Já na base *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal* (<https://trialsearch.who.int/Default.aspx>), da OMS, a busca foi conduzida na forma de “busca avançada” nos campos *Intervention OR Title* utilizando as palavras-chave ou marcando-se na caixa *genome editing* sem palavras chave, conforme a tabela a seguir. As 7 buscas descritas abaixo foram realizadas em junho de 2024.

BASE	TECNOLOGIA	PALAVRA-CHAVE
CLINICALTRIALS.GOV	CRISPR	CRISPR*
CLINICALTRIALS.GOV	ZFN	ZFN*
CLINICALTRIALS.GOV	TALEN	TALEN*
ICTRP SEARCH PORTAL (OMS)	CRISPR	CRISPR*
ICTRP SEARCH PORTAL (OMS)	ZFN	ZFN*
ICTRP SEARCH PORTAL (OMS)	TALEN	TALEN*
ICTRP SEARCH PORTAL (OMS)	TODAS	N/A (CAMPO GENOME EDITING MARCADO)



Edição gênica em saúde

Os ensaios clínicos recuperados em cada base foram agrupados e, após eliminação das duplicatas, criou-se um banco de dados com os números dos ensaios clínicos, os patrocinadores e colaboradores, os títulos dos registros, as datas e as intervenções descritas. Foi realizada uma categorização dos ensaios clínicos de acordo com as doenças tratadas, os tipos de intervenção, os países-sede dos patrocinadores e os colaboradores dos ensaios. Foram selecionados os ensaios clínicos relacionados às tecnologias CRISPR, ZFN e TALEN voltados para terapias avançadas. Os ensaios clínicos voltados para diagnóstico de doenças e outros foram excluídos do presente estudo.

7 Bibliografia

Al Saber, M. et al., 2021. A Comprehensive Review of Recent Advancements in Cancer Immunotherapy and Generation of CAR T Cell by CRISPR-Cas9. *Processes*, 10(1), p. 16.

Ali, A., Kemter, E. & Wolf, E., 2023. Advances in Organ and Tissue Xenotransplantation. *Annual Review of Animal Biosciences*, 12(1).

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).

Brokowski, C. & Adli, M., 2019. CRISPR Ethics: Moral Considerations for Applications of a Powerful Tool. *Journal of Molecular Biology*, 431(1), p. 88–101..

Chandrasegaran, S., 2017. Recent advances in the use of ZFN-mediated gene editing for human gene therapy. *Cell and Gene Therapy 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.

CONITEC, 2021. Produtos de Terapia avançada. *Monitoramento do horizonte tecnológico*, 01, pp. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2021/2021-02-17_informe_mht_terapia_avancada.pdf.

Harrison, C., 2024. CRISPR Nobelists surrender their own European patents.. *Nature Biotechnology*.

Hillary, V. & Ceasar, S., 2023. A Review on the Mechanism and Applications of CRISPR/Cas9/Cas12/Cas13/Cas14 Proteins Utilized for Genome Engineering. *Molecular Biotechnology*, 65, pp. 311-325.

Kaminski, M. et al., 2021. CRISPR-based diagnostics. *Nature Biomedical Engineering*, 5(7), p. 643–656.

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.

Martin-Laffon, J., Kuntz, M. & Ricroch, A., 2019. Worldwide CRISPR patent landscape shows strong geographical biases. *Nature Biotechnology*, 37(6), p. 613–620.

Oliveira, S. & Cidade, D. P., 2024. Edição Gênica: Mapeamento de Patentes Associadas a Tecnologias CRISPR e suas Aplicações na Agricultura e Pecuária. *Radar Tecnológico - Instituto Nacional da Propriedade Industrial*.

Parums, D., 2024. Editorial: First Regulatory Approvals for CRISPR-Cas9 Therapeutic Gene Editing for Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent β -Thalassemia.. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 30, p. e944204. doi:<https://doi.org/10.12659/MSM.944204>..

Qasim, W. et al., 2017. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Science Translational Medicine*, 9(374), p. eaaj2013.

Quazi, S., 2022. Overview of CAR T Cell Mediated B Cell Maturation Antigen Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 22(6), pp. e392-e404.

Rafii, S., Tashkandi, E., Bukhari, N. & Al-Shamsi, H., 2022. Current Status of CRISPR/Cas9 Application in Clinical Cancer Research: Opportunities and Challenges. *Cancers*, 14(4), p. 947.

Schambach, A., 2024. A new age of precision gene therapy. *The Lancet*, 403(10426), p. 568–582.

Schlander, M. et al., 2021. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment.. *Pharmacoeconomics*, 39, p. 1243–1269.

Shamshirgaran, Y. et al., 2022. Tools for efficient genome editing; ZFN, TALEN, and CRISPR. *Applications of genome modulation and editing*, pp. 29-46.

Sherkow, J., 2018. The CRISPR Patent Landscape: Past, Present, and Future. *The CRISPR Journal*, 1(1), p. 5–9.

Wang, J. Y. & Doudna, J., 2023. CRISPR technology: A decade of genome editing is only the beginning. *Science*, 379, p. eadd8643.

Yuan, Q. & Gao, X., 2022. Multiplex base- and prime-editing with drive-and-process CRISPR arrays. *Nature Communications*, 13(1).

Zhang, H. X., Zhang, Y. & Yin, H., 2019. Genome editing with mRNA encoding ZFN, TALEN, and Cas9. *Molecular Therapy*, 27(4), pp. 735-746.