

LINA MARÍA ROMERO ARIZA

IMPLICACIONES JURÍDICO PRÁCTICAS DE LA CONCESIÓN PARCIAL DE PATENTE DE LA TECNOLOGÍA
CRISPR/CAS9 EN COLOMBIA
(Tesis de Grado)

BOGOTÁ D.C., COLOMBIA
2019

UNIVERSIDAD EXTERNADO DE COLOMIA
FACULTAD DE DERECHO

RECTOR:

DR. JUAN CARLOS HENAO

SECRETARIA GENERAL:

DRA. MARTHA HINESTROSA REY

DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
PROPIEDAD INTELECTUAL

DR. ERNESTO RENGIFO GARCÍA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. NATALIA LAMPREA BERMUDEZ

PRESIDENTE DE TESIS:

DR. ERNESTO RENGIFO GARCÍA

EXAMINADORES:

DR. DIEGO ARMANDO ACOSTA GONZÁLEZ
DRA. BRENDA SALAS PASUY

TABLA DE CONTENIDO

- 1. Introducción.....4
- 2. Edición genética y CRISPR-Cas9
 - A. Aspectos técnicos y científicos de la tecnología CRISPR-Cas9.....6
 - B. Marco regulatorio actual en Colombia.....8
 - C. Prácticas y desarrollos en materia de edición genética en Colombia.....25
 - D. Patentes concedidas en Colombia para tecnologías similares.....27
 - a. Dedos de Zinc.....27
 - b. TALEN.....33
 - E. Derecho comparado.....36
 - a. Estados Unidos.....37
 - b. Unión Europea.....41
- 3. Panorama ante la concesión parcial de “Método y composiciones para la modificación de ADN objetivo dirigida por ARN y para la modulación de la transcripción dirigida por ARN” solicitada vía PCT por la Universidad de California.....42
 - A. El proceso en la Superintendencia de Industria y Comercio.....43
 - B. Reivindicaciones concedidas.....48
 - C. La Resolución de concesión parcial.....64
 - D. Consecuencias prácticas para los investigadores colombianos.....66
 - E. Necesidad de actualización en materia regulatoria.....67
- 4. Conclusiones.....68
- 5. Bibliografía.....71

1. Introducción

Desde tiempos inmemorables el ser humano se ha visto fascinado y compelido a encontrar respuestas a preguntas como ¿qué nos hace ser como somos? ¿Qué hace que seamos diferentes los unos de los otros? ¿Cómo se transmiten características físicas o enfermedades de una generación a otra? Y muchas más. Desde los trabajos de Gregor Mendel y Frederick Griffith la biología y específicamente la genética, se han preocupado por buscar solución a estos interrogantes.

El camino que ha recorrido esta área de la ciencia ha sido bastante largo, pero sin duda alguna también fructífero; hoy las preguntas, las posibilidades y los retos que se le presentan a la ingeniería genética son mucho más complejos que los que enfrentaron aquellos pioneros del siglo XX; hoy nuestra atención se centra en determinar funciones específicas de los genes, eliminación de características indeseables o reemplazo de las mismas, diagnósticos tempranos, cura y prevención de enfermedades, etcétera.

Al respecto, hemos sido testigos en los últimos años de desarrollos y avances tecnológicos que hace solo unas décadas no eran más que ciencia ficción y herramientas para alimentar la imaginación de escritores y cineastas, que cautivaron al público con ideas revolucionarias y desconcertantes que prometían cambiar el mundo como lo conocíamos. Desde Jurassic Park hasta Blade Runner 2049 el cine y la literatura han contribuido a que la ingeniería genética sea foco tanto de admiración como de críticas y temor por parte del público.

Estas opiniones encontradas y el debate ético en torno a la manipulación genética tienen cada día más aristas; técnicas como CRISPR/Cas expanden los horizontes de lo que se puede lograr manipulando el genoma, tanto de especies vegetales como animales y del ser humano. Cada vez con mayor frecuencia escuchamos noticias controversiales sobre los nuevos logros en este campo, uno de los ejemplos más recientes y conocidos es la publicación de la investigación del profesor He Jiankui de la Universidad de Shenzhen, China, que dio como resultado los primeros bebés genéticamente modificados para ser inmunes al virus del VIH-Sida (Agencia AFP. El Espectador, 2018).

Este tipo de noticias nos ofrecen apenas un pequeño acercamiento a todas las vicisitudes que rodean el caso y la tecnología en cuestión, se trata de temas muy complejos que para cualquiera que no se dedique a la biología resultan bastante difíciles de comprender, por lo que vale la pena ahondar un poco más en el tema para así poder forjar una opinión más consciente e informada, que vaya más allá de lo que nos muestra una película, una novela o una noticia.

Ahora bien, podría pensarse que el derecho es una de las profesiones que suele estar más alejada de estas cuestiones técnicas y científicas, sin embargo, no cabe duda de que para nosotros también se presentan múltiples desafíos, tanto en materia regulatoria como a la hora de conceder una patente o celebrar un contrato de transferencia de tecnología (Conde, 2012). La propiedad intelectual juega un papel sumamente importante en el desarrollo científico, ya que bien puede propiciarlo o truncarlo según el uso que se le dé a las herramientas jurídicas de las que disponemos, lo que por supuesto también se ve influenciado por intereses económicos de las partes, ya que estas tecnologías suelen ser bastante lucrativas, máxime si son disruptivas.

Para el derecho siempre ha sido un reto seguirle el paso a los avances tecnológicos, no solo por su complejidad sino también porque la innovación y el desarrollo no se amarran a jurisdicciones nacionales como si lo hacen las legislaciones, por lo que suelen presentarse conflictos en los que resultan inmersos dos o más países y no es fácil determinar la ley aplicable; por otro lado, dependiendo de sobre qué recae la tecnología es frecuente que traiga aparejadas grandes discusiones éticas y filosóficas, que por supuesto impiden afirmar que hay decisiones o políticas totalmente correctas o incorrectas (González de Cancino, 2005).

Es por esto que resulta imperativo hacer un análisis profundo de lo que implica el manejo jurídico que se le da a estas nuevas tecnologías; para lo cual en el presente trabajo enfocado en CRISPR/Cas y puntualmente en la patente que la reivindica, se empezará por comprenderla en la mayor medida posible incluyendo sus aspectos técnicos, posteriormente se estudiará el panorama tanto científico como jurídico actual en materia de manipulación genética, para después concluir con un análisis de la solicitud de patente radicada en Colombia y de las implicaciones de la misma, no solo para el derecho sino también para la ingeniería genética y sus investigadores en nuestro país.

2. Edición genética y CRISPR/Cas

A. Aspectos técnicos y científicos de la tecnología CRISPR/Cas

Para entender el sistema CRISPR/Cas es necesario volver a conceptos básicos y fundamentales de biología molecular y genética, basta con hacer un pequeño repaso recordando que el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) contiene la información genética y es una molécula formada por dos cadenas antiparalelas (dos hebras) y complementarias; ahora bien, para que la información genética se transmita y un gen se exprese es necesario un proceso denominado transcripción, en el que la información del ADN se transcribe a otra molécula llamada Ácido Ribonucleico (ARN), que se denomina ARN mensajero (mARN) puesto que solo tiene una cadena y que aparece a partir del molde que ofrece una de las cadenas de ADN. Posteriormente viene el proceso de traducción en el que el mARN se convierte en proteínas, que son cadenas de aminoácidos que se pliegan para formar las estructuras terciarias y cuaternarias que conforman una proteína; son justamente las proteínas las que posibilitan que se realice la función codificada en cada gen y éste se puede expresar. (Montoliu, 2019, pág. 29 y sgtes.)

Dicho esto, podemos entrar en materia sobre CRISPR/Cas específicamente, para lo cual debemos referirnos al sistema inmune de las bacterias, ya que es allí donde esta tecnología encuentra su origen; hay que empezar por decir que las bacterias son organismos procariotas, es decir que su principal característica es la carencia de un núcleo que contenga su información genética, su ADN se encuentra disperso en el citoplasma de la célula (por contraposición a lo que ocurre en los eucariotas como plantas, animales y humanos que tienen toda su información genética dentro de un núcleo). (Montoliu, 2019, pág. 24)

El primer reporte al respecto fue en 1987 por un equipo de investigación japonés de la Universidad de Osaka, liderado por Atsuo Nakata, que mientras estudiaba la bacteria *Escherichia coli* notó una estructura inusual de secuencias repetidas de nucleótidos a los cuáles no les pudo atribuir una función específica pero que más adelante serían conocidos con el nombre de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats); cuatro años después el equipo de investigación holandés de Jan van Embden descubrió lo mismo en bacterias de la tuberculosis y en 1993 Francis Mojica de la Universidad de Alicante, España lo

reportó también en una arquea (otro tipo de organismo procariota) llamada *Haloferax*.

(Montoliu, 2019, pág. 35 y 36)

Ya en 2005 varios grupos reportaron que esas secuencias de nucleótidos correspondían a ADN de virus, pero ¿por qué una bacteria tendría fragmentos de ADN de virus que la atacan, y además repetidos? La respuesta a esta pregunta llegó cuando se descubrió que si la bacteria tenía un fragmento del ADN de determinado virus era inmune a este, lo que de inmediato sugirió que las CRISPR jugaban un papel importante en el sistema inmune de las bacterias, lo cual fue corroborado en 2007 con un trabajo publicado por Rodolphe Barrangou y colaboradores de la empresa de fermentos y derivados alimenticios, Danisco. (Granahan & Loughran, 2014)

Fue siete años después, en 2012, que se llegó a entender totalmente el funcionamiento del sistema CRISPR/Cas y su potencial como herramienta de edición genética gracias a las investigaciones de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier; cuando un virus infecta a una bacteria, introduce su ADN en el de esta para que cuando la bacteria (y su información genética) se reproduzcan, el virus lo haga también, así que la bacteria utiliza las CRISPR, esas secuencias repetidas y espaciadas de nucleótidos de ADN viral, como una biblioteca de fragmentos de ADN de todos los virus que la han infectado, de manera que cuando uno de estos virus vuelve a atacarla, busca su ADN en la biblioteca, produce un fragmento de ARN complementario del ADN viral para guiar hasta ese punto a una proteína, conocida como caspasa (Cas), que una vez allí es capaz de separar las hebras de ADN y cortarlas según lo indicado por el ARN guía eliminando de la bacteria el ADN viral. Esto le garantiza a la bacteria una forma de inmunoresistencia a los virus que la han infectado, y que al ser basado en información genética que incorpora en su ADN, se transmite a su descendencia (Lamprea & Lizarazo, 2015); contrario a lo que nos pasa por ejemplo a los seres humanos con las vacunas, si una persona adquiere resistencia a una enfermedad gracias a una vacuna, esta no se transmitirá a sus hijos, para que ellos la adquieran deben vacunarse también, en cambio la “vacuna” que recibe y trata una bacteria con CRISPR sí se transmite cuando se reproduce (Montoliu, 2019, pág. 42 y 43) Hay que mencionar que este sistema no solo funciona con la nucleasa Cas9, sino que “después han aparecido muchas otras variantes mutantes de Cas9, cada vez con mejores características,

además de otras nucleasas distintas” (Montoliu, 2019, pág. 139), “incluso existen otros sistemas CRISPR con otras nucleasas, distintas a Cas9, que no parecen requerir secuencias PAM” (Montoliu, 2019, pág. 51).

Queda por explicar otra herramienta fundamental para que el sistema funcione y es conocida como PAM (protospacer adjacent motif), se trata de una pequeña secuencia de ADN que actúa al lado del ARN guía y la caspasa y funciona como un tope que impide que la caspasa corte más allá de lo requerido eliminando el genoma de la bacteria en lugar del viral. (Montoliu, 2019, pág. 50 y 51).

Ahora bien, ya sabiendo cómo funciona este sistema en la naturaleza, se puede ver su potencial como herramienta de edición genética, ya que básicamente basta un fragmento de ARN complementario al gen objetivo, y una PAM y una caspasa, que siempre son las mismas, para cortar y pegar ADN incluso en un organismo in vivo. (Lamprea & Lizarazo, 2016, pág. 80). Otro punto importante en el desarrollo de esta técnica es que “se ha creado un depósito de plásmidos sin ánimo de lucro con los componentes principales para usarla; estos contienen el gen de la Cas9 y la secuencia PAM, para que cualquier grupo de investigación pueda realizar ensayos con la técnica” (Lamprea & Lizarazo, 2016, pág. 83); de manera que como puede verse, es una técnica sencilla y que no implica incurrir en mayores costos, de ahí lo revolucionario de su aparición, que como se irá viendo a lo largo del presente ensayo, suscita varios desafíos en materia jurídica.

B. Marco regulatorio actual en Colombia

En nuestro país, la normatividad vigente que abarca o regula aspectos relacionados con genética no es muy amplia, y menos aún en lo relativo a edición genética puntualmente. Sin embargo, sí podemos encontrar alguna legislación que trata estos temas; en primer lugar y siguiendo un orden cronológico, podemos mencionar la ley 165 de 1994 “por medio de la cual se aprueba el “Convenio sobre la Diversidad Biológica”, hecho en Río de Janeiro el 5 de junio de 1992”, dicho convenio surgió en la Organización de las Naciones Unidas en 1992 considerando, entre otras, el “valor intrínseco de la diversidad biológica y de los valores (...) genéticos (...) de la diversidad biológica y sus componentes” y siendo “conscientes de que la

conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica tienen importancia crítica para satisfacer las necesidades alimentarias, de salud y de otra naturaleza de la población mundial en crecimiento, para lo que son esenciales el acceso a los recursos genéticos y a las tecnologías, y la participación en esos recursos y tecnologías”; persiguiendo objetivos tales como “la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos, mediante, entre otras cosas, un acceso adecuado a esos recursos y una transferencia apropiada de las tecnologías pertinentes”. El convenio incluye además varias definiciones importantes, entre ellas la de “material genético”, que abarca “todo material de origen vegetal, animal, microbiano o de otro tipo que contenga unidades funcionales de la herencia”, y la de “recursos genéticos”, que se define como “el material genético de valor real o potencial”.

Sus disposiciones relativas al uso de material genético, contenidas en artículos como el 15, 16 y 19, entre otros, establecen que cada Estado es soberano sobre sus recursos naturales y genéticos, pero se propende además por facilitar el acceso de otros Estados a los mismos y a las tecnologías pertinentes bajo condiciones mutuamente acordadas y parámetros dados por el convenio, así como por promover la investigación biotecnológica y la participación conjunta de los Estados contratantes en los beneficios tanto económicos como científicos que deriven de ella; todo esto enmarcado en condiciones justas y equitativas de transferencia de tecnología y de distribución de beneficios.

Posteriormente encontramos la ley 208 de 1995 “Por medio de la cual se aprueba el “Estatuto del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología”, hecho en Madrid el 13 de septiembre de 1983”, en este estatuto los Estados parte reconocen, entre otras, la importancia y necesidad de que a la ingeniería genética y a biotecnologías se les dé una aplicación pacífica y tendiente a la resolución de problemas de países en vías de desarrollo, siendo necesarias también herramientas de cooperación internacional para fomentar la investigación y el desarrollo en esta área y fortalecer las capacidades de países en vías de desarrollo; de manera que el centro se crea con objetivos tendientes a lo mismo y funciones que promuevan su realización, tales como emprender actividades de investigación y desarrollo, capacitación, asesoramiento, fomento de interacción entre las comunidades científicas de los

países miembros y recopilación de información, entre otras. Otro punto importante es que corresponden al centro todos los derechos de propiedad intelectual de los trabajos desarrollados o producidos por él, la política del centro es obtener patentes sobre los resultados de sus proyectos, que además deben ser debidamente publicados y manejados de tal forma que se promueva la amplia utilización de la tecnología entre países miembro y/o en vías de desarrollo.

En el año siguiente y marcando un hito importante en la materia, encontramos la decisión 391 de 1996 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, que consagra el “Régimen Común sobre Acceso a los Recursos Genéticos”, que dentro de sus consideraciones abarca el Convenio sobre Diversidad Biológica de Río de Janeiro de 1992, la importancia del patrimonio genético, la multiétnicidad y pluriculturalidad de los países andinos, el papel de las comunidades indígenas, afroamericanas y locales en la diversidad biológica y la necesidad de cooperación e integración entre los países miembros. Este convenio trae múltiples disposiciones que se encuentran en armonía con las del Convenio sobre Diversidad Biológica de Río de Janeiro de 1992, y sus objetos y fines propenden porque en el acceso a los recursos genéticos haya una participación justa y equitativa, se promueva el desarrollo local, nacional y subregional, se preserve la diversidad biológica y la utilización sostenible de los recursos, etcétera. Es importante aclarar que se excluyen del ámbito de la decisión “los recursos genéticos humanos y sus productos derivados; y, el intercambio de recursos genéticos, sus productos derivados, los recursos biológicos que los contienen, o de los componentes intangibles asociados a éstos, que realicen las comunidades indígenas, afroamericanas y locales de los Países Miembros entre sí y para su propio consumo, basadas en sus prácticas consuetudinarias.”

La decisión se rige por los principios de: la soberanía sobre los recursos genéticos y sus productos derivados; reconocimiento de los conocimientos, innovaciones y prácticas tradicionales; la capacitación, investigación, desarrollo y de la transferencia tecnológica; la cooperación subregional; el trato nacional y reciprocidad; la precaución; el libre tránsito subregional de recursos biológicos; y la seguridad jurídica y la transparencia. Adicionalmente, la decisión establece un procedimiento de acceso y una regulación de los contratos accesorios al contrato de acceso en los que no vale la pena detenernos, pero sí resulta importante mencionar

que los países miembro pueden imponer limitaciones parciales o totales al acceso en casos de: Endemismo, rareza o peligro de extinción de las especies, subespecies, variedades o razas; Condiciones de vulnerabilidad o fragilidad en la estructura o función de los ecosistemas que pudieran agravarse por actividades de acceso; Efectos adversos de las actividades de acceso, sobre la salud humana o sobre elementos esenciales de la identidad cultural de los pueblos; Impactos ambientales indeseables o difícilmente controlables de las actividades de acceso, sobre los ecosistemas; Peligro de erosión genética ocasionado por actividades de acceso; Regulaciones sobre bioseguridad; o, Recursos genéticos o áreas geográficas calificados como estratégicos.

Por otro lado, se necesita autorización para el acceso a los recursos genéticos y para transacciones relativas a productos derivados o sintetizados de tales recursos genéticos o al componente intangible asociado, so pena de sanciones impuestas por la autoridad competente de cada país.

Con la decisión también se establecen las funciones de la autoridad nacional competente, en el artículo 50, y se crea el Comité Andino sobre Recursos Genéticos y se definen sus miembros y funciones en el 51.

En desarrollo de la disposición quinta transitoria de la decisión 391, el gobierno nacional emitió el decreto 730 de 1997 “por el cual se determina la Autoridad Nacional Competente en materia de acceso a los recursos genéticos”, en cuyo artículo primero decreta que “El Ministerio del Medio Ambiente actuará como Autoridad Nacional Competente, en los términos y para los efectos establecidos en la [Decisión 391] de la Comisión del Acuerdo de Cartagena relativa al Régimen Común sobre Acceso a los Recursos Genéticos”

Ahora bien, en desarrollo de esta competencia el Ministerio del Medio Ambiente profirió la resolución 620 de 1997 “por la cual se delegan algunas funciones contenidas en la Decisión 391 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y se establece el procedimiento interno para tramitar las solicitudes de acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados”, en el cuál delega 9 funciones en el despacho del Viceministro, y 13 en la Oficina Jurídica; adicionalmente regula todo el procedimiento de acceso a recursos genéticos y sus productos derivados, desde la

solicitud hasta la resolución de aceptación o denegación de la solicitud y la elaboración del contrato de acceso.

Otras disposiciones importantes en esta materia las encontramos en nuestro Código penal vigente, que en su capítulo VIII del título I de la parte especial regula los delitos de la manipulación genética; se trata de tres tipos penales que vale la pena citar textualmente:

Artículo 132. Manipulación genética. El que manipule genes humanos alterando el genotipo con finalidad diferente al tratamiento, el diagnóstico, o la investigación científica relacionada con ellos en el campo de la biología, la genética y la medicina, orientados a aliviar el sufrimiento o mejorar la salud de la persona y de la humanidad, incurrirá en prisión de uno (1) a cinco (5) años.

Se entiende por tratamiento, diagnóstico, o investigación científica relacionada con ellos en el campo de la biología, la genética y la medicina, cualquiera que se realice con el consentimiento, libre e informado, de la persona de la cual proceden los genes, para el descubrimiento, identificación, prevención y tratamiento de enfermedades o discapacidades genéticas o de influencia genética, así como las taras y endémicas que afecten a una parte considerable de la población.

Artículo 133. Repetibilidad del ser humano. El que genere seres humanos idénticos por clonación o por cualquier otro procedimiento, incurrirá en prisión de dos (2) a seis (6) años.

Artículo 134. Fecundación y tráfico de embriones humanos. El que fecunde óvulos humanos con finalidad diferente a la procreación humana, sin perjuicio de la investigación científica, tratamiento o diagnóstico que tengan una finalidad terapéutica con respecto al ser humano objeto de la investigación, incurrirá en prisión de uno (1) a tres (3) años.

En la misma pena incurrirá el que trafique con gametos, cigotos o embriones humanos, obtenidos de cualquier manera o a cualquier título.

Por otro lado, hay que mencionar que dentro del tipo penal de “Ilícito aprovechamiento de los recursos naturales renovables” se encuentran cobijados también los recursos genéticos; y

que dentro del tipo de “Manejo y uso ilícito de organismos, microorganismos y elementos genéticamente modificados”, consagrado en el artículo 330, se incluye “el que con incumplimiento de la normatividad existente importe, introduzca, manipule, experimente, libere, organismos genéticamente modificados, que constituyan un riesgo para la salud humana, el ambiente o la biodiversidad colombiana.” Y “Si se produce enfermedad, plaga o erosión genética de las especies la pena se aumentará en una tercera parte”. Por otro lado, en el artículo 367 sobre “Fabricación, importación, tráfico, posesión y uso de armas químicas, biológicas y nucleares” también se contempla que “La pena se aumentará hasta la mitad si se utiliza la ingeniería genética para producir armas biológicas o exterminadoras de la especie humana.”

Ahora bien, retomando la primera regulación que se abordó, es decir el "Convenio sobre la Diversidad Biológica", hecho en Río de Janeiro el 5 de junio de 1992, cabe mencionar que al respecto se hizo un protocolo en el año 2000, que ingresó a la legislación interna mediante la ley 740 de 2002 “por medio de la cual se aprueba el "Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica", hecho en Montreal, el veintinueve (29) de enero de dos mil (2000)”, dicho protocolo parte de consideraciones muy similares a las del convenio y su objetivo se enfoca en el principio de “protección en la esfera de la transferencia, manipulación y utilización seguras de los organismos vivos modificados resultantes de la biotecnología moderna que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica”; vale la pena resaltar ciertas definiciones de este protocolo: “por “organismo vivo modificado" se entiende cualquier organismo vivo que posea una combinación nueva de material genético que se haya obtenido mediante la aplicación de la biotecnología moderna”; “por "organismo vivo" se entiende cualquier entidad biológica capaz de transferir o replicar material genético, incluidos los organismos estériles, los virus y los viroides”; y “Por "biotecnología moderna" se entiende la aplicación de:

- a) Técnicas in vitro de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos, o

b) La fusión de células más allá de la familia taxonómica, que superan las barreras fisiológicas naturales de la reproducción o de la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional”.

Por otro lado hay que resaltar que el protocolo no se aplica para organismos vivos modificados que sean productos farmacéuticos ya que estos se encuentran cobijados por otros acuerdos y organizaciones, tampoco para organismos vivos modificados en tránsito ni organismos vivos modificados destinados a uso confinado realizado de conformidad con las normas de la Parte de importación. Posteriormente, se encuentran múltiples disposiciones para movimientos transfronterizos de organismos vivos modificados, tales como procedimientos, la posibilidad de acuerdos y arreglos bilaterales, regionales y multilaterales, evaluación y gestión del riesgo, movimientos transfronterizos involuntarios y medidas de emergencia, manipulación, transporte, envasado e identificación, autoridades competentes, manejo de información y cooperación, transacciones con Estados que no son parte del protocolo, movimientos ilícitos, órganos subsidiarios y otras consideraciones en las que no vale la pena detenernos.

Posterior a esta ley y complementándola apareció el decreto 4525 de 2005 “por el cual se reglamenta la Ley 740 de 2002” que se aplica “al movimiento transfronterizo, el tránsito, la manipulación y la utilización de los Organismos Vivos Modificados -OVM- que puedan tener efectos adversos para el medio ambiente y la diversidad biológica, teniendo en cuenta los riesgos para la salud humana, la productividad y la producción agropecuaria”; las definiciones establecidas por este decreto se encuentran en armonía con las de la legislación que reglamenta, de manera que no vale la pena detenernos en ellas.

En cuanto a las autoridades competentes, el decreto asigna funciones al Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural a través del ICA para actividades con OVM para “uso agrícola, pecuario, pesquero, plantaciones forestales comerciales y agroindustriales, que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica”; al Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial para actividades con OVM para uso ambiental; y al Ministerio de la Protección Social para actividades con OVM para uso exclusivo en salud o alimentación humana. Por otro lado se establece la obligación de solicitar

autorización al Ministerio correspondiente según las competencias recién mencionadas, a cargo de cualquiera que quiera desarrollar actividades con OVM; dicha solicitud será resuelta mediante un acto administrativo que deberá cumplir los parámetros fijados en el artículo 8 de este decreto, y la autorización dada “se entenderá como el Acuerdo Fundamentado Previo para los movimientos transfronterizos de Organismos Vivos Modificados -OVM-, según lo establecido en la Ley 740 de 2002”, y puede ser modificada a solicitud del titular si cambian las condiciones iniciales, ante lo cual la autoridad solicitará la información y documentación pertinente. Para la cesión de los derechos conferidos también es necesaria autorización previa de la autoridad competente.

El decreto establece un tratamiento diferencial para la investigación en medio confinado, que abarca el deber de suministrar información especial adicional para la solicitud, la previsión de que en caso de liberación accidental o escape de OVM debe informarse inmediatamente y adelantar el plan de contingencia pertinente, y la exclusión de ensayos de campo de este tratamiento diferencial. Si la investigación implica acceso a recursos genéticos se aplica la Decisión 391.

En cuanto a la evaluación del riesgo, el decreto establece que esta se hará caso por caso, el documento lo elaborará el ICA si se trata de uso exclusivamente agrícola, pecuario, pesquero, plantaciones comerciales, forestales y agroindustriales, y el interesado si se trata de uso exclusivo en salud o alimentación humana y/o ambiental, cumpliendo los parámetros fijados en el artículo 17 del decreto.

Por otro lado, el decreto crea un Comité Técnico Nacional de Bioseguridad para cada uno de los 3 tipos de uso de los OVM con funciones principalmente, pero no solo, de gestión del riesgo, en cuya conformación no vale la pena ahondar. Adicionalmente, se hará control y seguimiento en bioseguridad a las actividades autorizadas por parte de las autoridades competentes que podrán imponer medidas preventivas y sancionatorias, y que además recibirán apoyo de las autoridades aduaneras, portuarias, marítimas y aeroportuarias que deben exigir las autorizaciones y demás requisitos para movimientos transfronterizos. Por último se establecen disposiciones tendientes a fortalecer el manejo de la capacidad institucional, educación,

investigación, intercambio de información y participación del público; y se prevé un régimen de transición según el cual quienes ya tuvieran autorización podrían continuar actuando conforme a la misma, y a quienes estuvieran en trámite de obtenerla se les terminaría de aplicar el procedimiento con el que iniciaron los trámites.

El año siguiente apareció la resolución 946 de 2006 del ICA “Por la cual se establece el procedimiento para el trámite ante el ICA de solicitudes de Organismos Vivos Modificados, OVM; se aprueba el Reglamento Interno del Comité Técnico Nacional de Bioseguridad, CTNBio para OVM con fines exclusivamente agrícolas, pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustria, y se dictan otras disposiciones”, esta resolución parte de consideraciones relacionadas con el contenido del decreto y la ley recién estudiadas, y en cuanto al ámbito de aplicación, se usa una definición de OVM concordante con la legislación anterior.

Del procedimiento resulta importante resaltar que quienes manejen OVM se deben registrar en el ICA, solicitar autorización previa, de la cuál conocerán la Subgerencia de Protección y Regulación Agrícola, a través del Grupo de Derechos de Obtentor de Variedades y Producción de Semillas, y la Subgerencia de Protección y Regulación Pecuaria, a través del Grupo de Bioseguridad y Recursos Genéticos Pecuarios, según si la finalidad del OVM es uso agrícola, plantaciones forestales comerciales y agroindustria, o si se trata de OVM pecuarios, pesqueros o microorganismos de interés animal, respectivamente. El estudio de la solicitud se hará caso por caso y esta debe presentarse en español o con traducción oficial y con la información para notificaciones y evaluación del riesgo; una vez presentada la solicitud, el ICA puede solicitar que se amplíe la información sobre evaluación del riesgo en un plazo de 60 días, so pena de que la solicitud se considere abandonada, y una vez la información esté completa, el ICA elaborará un informe sobre los riesgos potenciales de la actividad y se lo presentará al Comité Técnico Nacional CTNBio, que también puede solicitar información adicional y examinará las medidas para mitigar el riesgo y recomendará al Gerente General del ICA, la expedición del acto administrativo que decida sobre la solicitud en cuestión, por su parte el ICA puede ordenar inspecciones, pruebas y evaluaciones; finalmente el ICA resolverá la solicitud

autorizando o negando las actividades mediante resolución motivada ante la cuál procede recurso de reposición.

En cuanto a la comercialización, los responsables de los OVM autorizados para comercialización, deberán hacerle seguimiento a éstos durante tres años a partir de su liberación, sin perjuicio de que el ICA ejerza control directamente también, adicionalmente deben comercializarse solo con una etiqueta visible que diga “ORGANISMO MODIFICADO GENÉTICAMENTE”. Si el interesado lo solicita justificadamente, el ICA puede darle tratamiento confidencial a la información suministrada, sin embargo debe haber un resumen no confidencial en la página web del ICA y en el Centro Nacional de Intercambio de Información sobre Seguridad de la Biotecnología, no será confidencial lo relativo a la descripción del OVM, la identificación del titular, la finalidad y el lugar de desarrollo de la actividad, y los sistemas y medidas de gestión del riesgo. Por razones de bioseguridad el ICA puede retirar del mercado en cualquier momento OVM ya liberados, sin derecho a indemnización.

La resolución también trae un listado de 7 conductas que se consideran infracciones y son sancionables administrativamente por el ICA sin perjuicio de acciones civiles o penales, dentro de estas conductas se encuentran, el desarrollo de actividades con OVM sin autorización, la obstrucción a controles del ICA y ocultar o falsificar datos, entre otras. Por otro lado, el ICA realizará visitas, mínimo cada año, de verificación y control a las instalaciones de las empresas autorizadas, y publicará en su página web y en la del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural las solicitudes en curso y las resoluciones de autorización.

Por último, la resolución incluye el reglamento del CTNBio, donde establece la forma en que se harán las sesiones y convocatorias, el quorum deliberatorio y decisorio, la normativa base para las decisiones e interpretaciones, las funciones de sus miembros, la forma en que se discutirán los temas y el régimen de incompatibilidades; todo lo anterior va en concordancia con el decreto 4525 de 2005 recién estudiado, por lo que no vale la pena detenernos mayormente en esto.

Ahora bien, en cuanto a funciones de organismos nacionales relacionadas con recursos genéticos, cabe mencionar el decreto ley 3570 de 2011 “por el cual se modifican los objetivos y

la estructura del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible y se integra el Sector Administrativo de Ambiente y Desarrollo Sostenible”; que menciona en el numeral 12 del artículo 2 que una de las funciones del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible es “organizar el inventario de la biodiversidad y de los recursos genéticos nacionales”; en el artículo 8, numeral 7 establece que una de las funciones de la Subdirección de Educación y Participación es “Apoyar la adopción de mecanismos para la distribución justa y equitativa de beneficios derivados del acceso a los recursos genéticos”; en el artículo 9 sobre funciones de la Oficina de Negocios Verdes y Sostenibles, el numeral 5 consagra “proponer estrategias de negocio para potenciar la conservación del medio ambiente, la biodiversidad, y el uso de los recursos genéticos, en el contexto del desarrollo de sectores productivos competitivos con alto componente ambiental”, el 11 “proponer los cálculos económicos para el pago o reconocimiento de los derechos o regalías que se causen a favor de la Nación por el uso de recursos genéticos”, el 12 “promover el uso sostenible de los recursos genéticos y productos derivados de la biodiversidad”, y el 13 “proponer y apoyar la adopción de mecanismos para la distribución justa y equitativa de beneficios derivados del acceso a los recursos genéticos y participar en la formulación de los elementos estratégicos para garantizar que los sistemas de propiedad intelectual respeten los derechos sobre los recursos biológicos y genéticos del país, en coordinación con la Dirección de Bosques, Biodiversidad y Servicios Eco-sistémicos y la Subdirección de Educación y Participación”; y finalmente, según el artículo 16, numeral 14, a la Dirección de Bosques, Biodiversidad y Servicios Eco-sistémicos le corresponde “adelantar el trámite relacionado con las solicitudes de acceso a recursos genéticos, aceptar o negar la solicitud, resolver el recurso de reposición que se interponga y suscribir los contratos correspondientes”.

La siguiente regulación importante que encontramos es el decreto 1375 de 2013 “por el cual se reglamentan las colecciones biológicas”, cuyo objeto es reglamentar “la administración y funcionamiento de las colecciones biológicas en el territorio nacional, los derechos y obligaciones de los titulares de colecciones biológicas y el procedimiento de registro de las colecciones biológicas ante el Instituto de Investigación de Recursos Biológicos “Alexander von

Humboldt””. Para determinar la relevancia de este decreto frente al tema de manejo de material genético, cabe anotar que colección biológica se define como “conjunto de especímenes de la diversidad biológica preservados bajo estándares de curaduría especializada para cada uno de los grupos depositados en ella, los cuales deben estar debidamente catalogados, mantenidos y organizados taxonómicamente, de conformidad con lo establecido en el protocolo de manejo respectivo, que constituyen patrimonio de la Nación y que se encuentran bajo la administración de una persona natural o jurídica, tales como herbarios, museos de historia natural, bancos de germoplasma, bancos de tejidos y ADN, genotecas y ceparios y las demás que el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible así lo considere”. Específicamente en cuanto a recursos genéticos solo encontramos los párrafos 1 y 2 del artículo 4 que establecen que “las actividades de investigación científica básica con fines no comerciales que usen colecciones biológicas y que involucren actividades de sistemática molecular, ecología molecular, evolución y biogeografía molecular no configuran acceso al recurso genético de conformidad con el ámbito de aplicación del presente decreto”, y que “para acceder a los recursos genéticos de los especímenes depositados en las colecciones biológicas con fines industriales, comerciales o de prospección biológica, el interesado deberá suscribir el contrato de acceso a recursos genéticos de conformidad con la legislación nacional vigente”.

De manera concomitante, y con dos disposiciones similares a las ya citadas del decreto 1375, apareció el decreto 1376 de 2013 “por el cual se reglamenta el permiso de recolección de especímenes de especies silvestres de la diversidad biológica con fines de investigación científica no comercial”, que siguiendo la misma línea que el decreto 1375, menciona en el párrafo 5 del artículo 2 que “las investigaciones científicas básicas que se adelantan en el marco de un permiso de recolección de especímenes de especies silvestres de la diversidad biológica con fines no comerciales y que involucren actividades de sistemática molecular, ecología molecular, evolución y biogeografía, no configuran acceso al recurso genético de conformidad con el ámbito de aplicación del presente decreto”, y en el párrafo 6 que “para acceder a los recursos genéticos y/o productos derivados, con fines industriales, comerciales o de prospección biológica, de los especímenes recolectados en el marco de un permiso de

recolección de especímenes de especies silvestres de la diversidad biológica con fines no comerciales, el interesado deberá suscribir el contrato de acceso a recursos genéticos y/o productos derivados, de conformidad con la legislación nacional vigente. En este caso el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible podrá otorgar en el mismo acto el permiso de recolección cuando a ello hubiere lugar”.

En el año siguiente encontramos una regulación más específica para el tema de acceso a recursos genéticos, se trata de la resolución 1348 de 2014 del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible “por la cual se establecen las actividades que configuran acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados para la aplicación de la Decisión Andina 391 de 1996 en Colombia y se toman otras determinaciones”, que por supuesto parte de las bases sentadas por la Decisión 391 y de las competencias respectivas del Ministerio; la resolución se limita a determinar cuáles son las actividades que configuran acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados, según el artículo 2 se trata de “las siguientes actividades que se realicen con especies nativas, bien sea en sus formas silvestre, domesticada, cultivada o escapada de domesticación, incluyendo virus, viroides y similares, que se encuentren en el territorio nacional o fuera de este:

1. Las que pretendan la separación de las unidades funcionales y no funcionales del ADN y/o el ARN, en todas las formas que se encuentren en la naturaleza.
2. Las que pretendan el aislamiento de una o varias moléculas, entendidas estas como micro y macromoléculas, producidas por el metabolismo de un organismo.
3. Siempre que se pretenda solicitar patente sobre una función o propiedad identificada de una molécula, que no se ha aislado y purificado.”

Vale la pena mencionar que en los dos párrafos de este artículo se definen los conceptos de unidades funcionales de la herencia y unidades no funcionales de la herencia, y se establece que no configuran actividades de acceso a recursos genéticos y sus productos derivados “las actividades señaladas en este artículo, que se realicen sobre los recursos genéticos y productos derivados de especies introducidas en sus formas silvestre, domesticada, cultivada o escapada de domesticación y los de origen humano”.

Sin embargo, el recién citado numeral 3 fue suprimido por el artículo 1 de la resolución 1352 de 2017 del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible “por la cual se modifica la resolución 1348 de 2014”; además de suprimir el numeral mencionado, añade el párrafo 3 al artículo 2 que establece que “cuando se pretenda una solicitud de patente para productos o procedimientos obtenidos o desarrollados a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados, el solicitante deberá presentar ante la oficina nacional competente, copia del contrato de acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados, en atención a las disposiciones contempladas en la Decisión andina 486 de 2000”.

Habiendo mencionado las modificaciones a la resolución de 2014, pasaremos ahora a la resolución 3168 de 2015 del ICA “por medio de la cual se reglamenta y controla la producción, importación y exportación de semillas producto del mejoramiento genético para la comercialización y siembra en el país, así como el registro de las unidades de evaluación agronómica y/o unidades de investigación en fitomejoramiento y se dictan otras disposiciones”, esta resolución aplica “a las personas naturales o jurídicas que se dediquen a la producción, exportación, comercialización y/o importación de semillas para siembra en el país, obtenidas a través de métodos de mejoramiento genético convencional y no convencional, así como a las actividades que desarrollan las unidades de evaluación agronómica y/o unidades de investigación en fitomejoramiento” e incluye 28 definiciones pertinentes así como la descripción del proceso de producción de semillas certificadas y seleccionadas, los requisitos generales para el registro de actividades con el que deben cumplir los responsables de las mismas, los requisitos específicos para el productor de semillas certificadas, el productor de semillas seleccionadas, el acondicionamiento, la producción de material vegetal micropropagado, la producción de plántulas o plantas de vivero, el comercializador, importador o exportador de semillas, las unidades de investigación en fitomejoramiento, y las unidades de investigación agronómica. En cuanto al registro también se especifica el trámite para su expedición y la visita técnica de verificación que conlleva, la forma de expedición, las circunstancias que permiten su modificación y la posibilidad de cancelación.

Posteriormente, la resolución habla de las pruebas de evaluación agronómica a las que estos deben ser sometidos, los requisitos para el establecimiento de las mismas, su trámite y la presentación de resultados; así como del Registro Nacional de Cultivares Comerciales, los requisitos para ser otorgado, su trámite y las formas de expedición, modificación y cancelación.

A continuación se encuentran disposiciones relativas al rótulo, etiqueta y reempaque de semillas, las importaciones con fines de investigación, y posteriormente las obligaciones generales, y prohibiciones a las que se encuentran sujetas las personas naturales o jurídicas objeto de la resolución, se trata de 9 obligaciones generales, 8 específicas para los productores de semillas, 6 para los comercializadores de semillas, 11 para importadores de semillas, 1 para exportadores de semillas, 4 para los titulares de unidades de investigación en fitomejoramiento, 5 para titulares de unidades de evaluación agronómica, y 8 para titulares del Registro Nacional de Cultivares Comerciales; así como de 12 prohibiciones generales.

Para terminar, la resolución trae disposiciones generales sobre el control oficial que deben hacer los funcionarios del ICA a quienes se les otorga el carácter de Inspectores de Policía Sanitaria, los requisitos y plazos para reclamaciones de agricultores por la calidad de la semilla adquirida, y finalmente una remisión al Decreto 1071 de 2015 del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural para el tema de sanciones.

Vale la pena aclarar que esta resolución consta de un anexo con los requisitos específicos mínimos de calidad para la producción de 14 variedades de semilla certificada, otro con los requisitos mínimos de calidad para la comercialización de semilla seleccionada, y un tercero con las especificaciones de la etiqueta para la semilla certificada.

Posteriormente encontramos la ley 1926 de 2018 “por medio de la cual se aprueba «protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre responsabilidad y compensación suplementario al protocolo de Cartagena sobre seguridad de la biotecnología», adoptado en Nagoya el 15 de octubre de 2010”, cuyo objetivo es contribuir a la conservación y utilización de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, proporcionando normas y procedimientos internacionales en la esfera de la responsabilidad y compensación con los organismos vivos modificados”, tras enunciar las definiciones relevantes, el protocolo establece

su ámbito de aplicación, que para no extendernos en el asunto podemos sintetizar como “los daños resultantes de los organismos vivos modificados cuyo origen fue un movimiento transfronterizo”. Algunos puntos a resaltar son, que la causalidad se establece de acuerdo con las legislaciones nacionales; la posibilidad de cada parte de establecer: exenciones a la responsabilidad, plazos y límites financieros; que las partes conservan el derecho de recurrir o buscar indemnización, a establecer garantías financieras; el protocolo no afecta lo establecido por las normas del derecho internacional con respecto a la responsabilidad del Estado por hechos internacionalmente ilícitos; posibilidad de las partes de dar aplicación a sus normas generales de responsabilidad civil o desarrollar unas específicas para la materia bajo ciertos parámetros mínimos fijados por el protocolo; y que la Conferencia de las Partes hará una revisión de la eficacia del protocolo cada 5 años, entre otras.

Para terminar, encontramos la regulación con mayor incidencia directa en el tema hasta el momento, se trata de la resolución No. 29299 de 2018 del ICA "por la cual se establece el procedimiento para el trámite ante el ICA de solicitudes de un cultivar mejorado con técnicas de innovación en fitomejoramiento a través de Biotecnología moderna, con el fin de determinar si el cultivar corresponde a un Organismo Vivo Modificado o a un convencional"; para comprender lo que pretende esta resolución resultan de vital importancia las definiciones del artículo 3, motivo por el cual se transcribirán a continuación:

1. Biotecnología moderna: Aplicación de técnicas *in vitro* de ácidos nucleicos, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácidos nucleicos en células u orgánulos, o la fusión de células más allá de la familia taxonómica, que superan las barreras fisiológicas naturales de la reproducción o de la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional.
2. Cultivar: Nombre genérico que se utiliza para referirse indistintamente a variedades, líneas, híbridos y clones que se estén utilizando como materiales para siembra.
3. Fitomejoramiento: Es el arte y la ciencia de alterar o modificar la herencia de las plantas para obtener cultivares (variedades o híbridos) mejorados genéticamente,

adaptados a condiciones específicas, con un mejor rendimiento y calidad, que se adaptan a las condiciones y recursos del productor, de la industria y de los consumidores.

4. Innovación en fitomejoramiento: Corresponde al progreso científico que permite desarrollar nuevos métodos/técnicas basadas en el refinamiento de los métodos existentes de Biotecnología moderna.
5. Material genético foráneo: Gen, conjunto de genes, secuencias de ADN que forman parte de una construcción genética definida y que han sido introducidos en el genoma de un individuo en forma estable, a través de técnicas de biotecnología moderna, superando las barreras fisiológicas naturales de la reproducción.
6. Organismo Vivo Modificado (OVM): Cualquier organismo vivo que posea una combinación nueva de material genético, que se haya obtenido mediante la aplicación de la biotecnología moderna.

Ahora bien, quien desee tramitar la solicitud por haber utilizado técnicas de mejoramiento (dentro de las que cabría CRISPR-Cas) debe estar previamente registrado ante el ICA como productor de semillas, importador de semillas, o unidad de investigación en fitomejoramiento y debe cumplir los requisitos previstos en el artículo 4 de la resolución, dentro de los que se encuentran el nombre o razón social del solicitante, el número de resolución con la que el ICA otorgó el registro de la actividad, información sobre el tipo de cultivo, la metodología usada, la mejora obtenida, metodologías alternativas y evidencia de los cambios y de la ausencia de material genético foráneo; si para alguna de las etapas del fitomejoramiento se requiere uso de material genético foráneo es necesario contar con autorización del ICA y cumplir con todos los protocolos de bioseguridad.

En cuanto al trámite de la solicitud, la resolución establece que el ICA cuenta con 30 días para estudiar toda la documentación y de ser necesario requerirá al solicitante para que en un plazo máximo de 30 días aclare o complemente la información allegada, si el interesado no atiende el requerimiento dentro del plazo se entiende que desiste de la solicitud y esta le será devuelta en un plazo de 15 días sin perjuicio de que presente una nueva.

Una vez cumplidos los anteriores requisitos, el ICA estudiará la solicitud en un término de 60 días para determinar si el nuevo cultivar es o no un Organismo Vivo Modificado y comunicará la decisión por escrito al solicitante. “Para que un cultivar no sea considerado OVM, no deberá contener un gen, conjunto de genes o secuencias de ADN que forman parte de una construcción genética definida y que han sido introducidos en su genoma en forma estable a través de técnicas de biotecnología moderna.”

Es importante mencionar que cuando el cultivar no contenga material genético foráneo, para comercializar sus semillas se debe dar cumplimiento a la Resolución 3168 de 2015 del ICA, mientras que si se trata de un OVM, la normativa aplicable no es solo la resolución 3168 sino también el Decreto 4525 de 2005; y también que el ICA está facultado para solicitar seguimiento especial a un cultivar si lo considera necesario dadas las características o novedad del mismo.

C. Prácticas y desarrollos en materia de edición genética en Colombia

A pesar de que en nuestro país es recurrente que nuevas tecnologías como la que aquí se estudia, tardan en llegar o incluso no lleguen a practicarse; en Colombia, aunque no de forma masiva, ya se ha venido investigando y trabajando con CRISPR/Cas; sin mencionar además la variedad de espacios de discusión y formación académica que se han suscitado en áreas del conocimiento, que como ya se ha anticipado, abarcan desde la biología y la medicina, hasta el derecho.

Podemos mencionar varias entidades e investigadores que están trabajando con la tecnología en cuestión, por ejemplo, el Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en salud (IDCBIS) reporta dentro de los proyectos en desarrollo de su Unidad de Terapias Avanzadas, el “Efecto de deficiencia de enzima GALNS sobre la viabilidad, proliferación, diferenciación osteogénica y condrogénica de células estromales mesénquimales, en modelo de mucopolisacaridosis IVA, inducido por mutagénesis mediada por CRISPR-Cas 9” (Sitio web de la unidad de terapias avanzadas. IDCBIS, Consultado en abril de 2019), sin embargo no ofrecen información más específica al respecto.

Por otro lado, una de las instituciones que más ha incursionado en el trabajo con CRISPR/Cas es el Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT), que según información suministrada por su página web (Sitio web del CIAT, Consultado en abril de 2019), empezó sus trabajos con edición de genomas en 2015, cuando CRISPR/Cas llegó a la sede principal del CIAT ubicada en Palmira, Colombia, para ser probada en plantas de arroz, gracias a los 2 investigadores del Instituto Nacional Japonés de Ciencias Agrobiológicas (NIAS) que trajeron la tecnología, y solo 6 meses después, el CIAT ya tenía su primer cultivo de plantas de arroz con la forma de sus hojas modificada, lo que probó la efectividad de la herramienta. Su uso ha permitido logros en varias especies, a saber, en el arroz: resistencia a virus y bacterias, calidad nutricional y semillas híbridas; en la yuca: calidad del almidón y resistencia a herbicidas; en el frijol: calidad nutricional; y en cuanto a diagnóstico: detección temprana de patógenos. (Sitio web del CIAT, Consultado en abril de 2019)

El CIAT cuenta con una Plataforma de Transformación Genética y Edición de Genomas, que bajo la dirección de Paul Chavarriaga, se ha encargado de explorar aplicaciones de esta técnica en materia de agricultura, como la resistencia al virus de la hoja blanca que ataca a las plantas de arroz (Sitio web del CIAT, Consultado en abril de 2019); por otro lado, en octubre de 2017 el CIAT se encargó de llevar a cabo el simposio “Edición de genoma. Cambiando la investigación agrícola en América Latina” (Sitio web del CIAT, Consultado en abril de 2019), donde se habló de las aplicaciones de la edición genética, su percepción social, CRISPR/Cas y derechos de propiedad intelectual, entre otras.

Adicionalmente, en la base de datos de Colciencias se encuentra un proyecto SIGP titulado “Asociación de genes de *mycobacterium tuberculosis* involucrados en la síntesis de lípidos, con la formación de biopelículas, muerte celular y producción de vesículas de membrana, en dos aislados clínicos colombianos modificados empleando el sistema CRISPR/Cas9” (Sitio web de Colciencias, Consultado en abril de 2019), aprobado desde el 15 de diciembre de 2015 y en el que figura como investigador principal Andrés Baena García. (Sitio web de Colciencias, Consultado en abril de 2019)

Vale la pena resaltar la labor investigativa y de formación académica, específicamente sobre CRISPR/Cas de muchos otros investigadores colombianos que han realizado, desde cursos teórico-prácticos, como Alejandra Muñoz Bodnar y Vaneza Paulin Tique Salleg, quien fue becada por el Centro Argentino Brasileño de Biotecnología CABBIO; hasta publicaciones como las de Oscar Andrés Lizarazo Cortés y Natalia Lamprea Bermúdez, que serán ampliamente citadas a lo largo del presente escrito.

No sobra mencionar que las hojas de vida de todos los investigadores mencionados en este aparte, se encuentran disponibles para su consulta en el sistema CvLAC del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias, donde también es posible estar al tanto de nuevos proyectos en la materia.

D. Patentes concedidas en Colombia para tecnologías similares

Como ya se mencionó al hablar de la historia de CRISPR/Cas, la búsqueda de precisión en la edición genética pasó por muchas etapas y descubrimientos de diferentes técnicas y alternativas para modificar el genoma; sin embargo, en el presente acápite no nos referiremos a todas ellas sino solo a la entrada a nuestro país de dos de ellas, las conocidas como “dedos de zinc” y “TALEN”, que al igual que CRISPR/Cas son técnicas de edición con nucleasas y son unas de las más próximas cronológicamente. Cabe aclarar que no nos detendremos a estudiar el funcionamiento ni los aspectos técnicos de estas tecnologías, sino el proceso de entrada a Colombia vía patentes PCT. Todos los expedientes mencionados se encuentran disponibles para su consulta en línea en el Sistema Integrado de Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio.

a. Dedos de Zinc

Relativos a esta tecnología encontramos tres expedientes en la Superintendencia de Industria y Comercio, el primero de ellos es el No. 09061116 que corresponde a la solicitud de patente vía PCT No. PCT/US2007/025455 y publicada con el No. WO2008/076290, con fecha de presentación internacional del 13 de diciembre de 2007 y radicada en la oficina colombiana el 11 de junio de 2009, por los solicitantes DOW AGROSCIENCES INC y SANGAMO BIOSCIENCES INC. La patente se solicitó bajo el nombre de “Proteínas de dedo de zinc no

canónicas optimizadas” y básicamente las reivindicaciones solicitadas se refieren a proteínas construidas y diseñadas para enlazar a una secuencia de ADN objetivo.

Dentro del proceso no se presentaron oposiciones de terceros pero la SIC sí ofició y requirió a los solicitantes de conformidad con lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, allí les informó que aunque se aceptaba la reivindicación de prioridad por haberse solicitado en tiempo, buena parte de las reivindicaciones no podía ser considerado como invención, de conformidad con el artículo 15, literal b, por tratarse de material biológico existente en la naturaleza, ya que las proteínas de dedo de zinc existen naturalmente; otra parte se encontraba dentro de la excepción de patentabilidad consagrada en el artículo 20, literal c que abarca “las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos”; y otras contrarían el artículo 30 al no ser concisas o claras. También se indica que no se cumple el requisito de Unidad de Invención exigido por el artículo 25, ya que se pueden identificar 3 grupos inventivos diferentes según el aminoácido en cuestión “porque las proteínas de fusión no comparten una estructura común esencial para la actividad”, y después del examen de patentabilidad se concluye que tampoco cumple el nivel inventivo mencionado por el artículo 14.

Dicho requerimiento fue contestado en tiempo modificando las reivindicaciones en aras de hacerlas más claras y argumentando que sí se trata de una invención y no solo de material que se halla en la naturaleza ya que “estas proteínas son modificadas por el hombre con el fin de enlazarse a secuencias deseadas”, que las reivindicaciones tachadas de poco concisas no lo son ni pueden ser más limitadas, que sí hay unidad de invención ya que “guarda una estructura común en las proteínas de dedo de zinc”, y que sí hay nivel inventivo ya que los documentos estudiados para determinar el estado de la técnica al momento de la solicitud “no revelan o sugieren proteínas de dedo de zinc de estructura CCHC con las características técnicas tal y como se definen en la reivindicación 1”.

Posteriormente, en enero de 2013 se emitió la resolución por la cual se denegó la patente con base en los argumentos ya esbozados en el oficio y referidos a los artículos 20 literal c, 14,

16 y 18 de la Decisión 486 y a los documentos constitutivos del estado de la técnica; el único requerimiento superado en la contestación de los solicitantes fue el de no invención, manteniéndose así la SIC en que no se probó la novedad ni el nivel inventivo, por lo que resolvió denegar la solicitud.

Los solicitantes interpusieron recurso de reposición contra el acto administrativo reiterando argumentos expuestos en la contestación al requerimiento del artículo 45 y en los que está de más volver a detenernos, dicho recurso fue resuelto en agosto de 2013 confirmando la resolución que denegó la patente.

El segundo expediente es el No. 12128704 que corresponde a la solicitud de patente vía PCT No. PCT/US2011/022135 y publicada con el No. WO2011/091311, con fecha de presentación internacional del 21 de enero de 2010 y radicada en la oficina colombiana el 22 de agosto de 2012, por el solicitante DOW AGROSCIENCES LLC. La patente se solicitó bajo el nombre de “Remoción de transgenes por medio de nucleasas de dedo de zinc en organismos genéticamente modificados”, las reivindicaciones solicitadas apuntan a un método para eliminar una región de ADN de una planta, se trata de una aplicación específica de la técnica de dedos de zinc, que es la que emplea las proteínas sobre las que versaba el anterior expediente recién estudiado; las reivindicaciones recaen también sobre ciertas moléculas aisladas de ácido nucleico necesarias para llevar a cabo la remoción de transgenes, y sobre las plantas transgénicas producidas con el mismo método.

Después de un requerimiento para aportar documentación faltante, que fue atendido oportunamente, la SIC ofició a los solicitantes según lo contemplado en el artículo 45 de la Decisión 486, allí notificó que se aceptó la reivindicación de prioridad pero se encontró que, al igual que en el caso anterior, gran parte de las reivindicaciones no constituyen materia patentable por contrariar el artículo 20, literal c, por tratarse de plantas y/o procedimientos esencialmente biológicos; tampoco son suficientemente claras como para que alguien versado en la materia pueda reproducir la invención, ni suficientemente concisas como para que el objeto a proteger esté bien definido; por otro lado la descripción de la invención no cumple con su función de divulgarla suficientemente y tampoco aporta todos los pasos y características

esenciales, sino que erróneamente la define por el resultado que pretende, de manera que no se está cumpliendo el mandato del artículo 30. Tampoco se cumple el del artículo 25 que exige Unidad de Invención ya que se identifican 2 grupos inventivos, uno comprendido por el método para remoción de genes y los ácidos nucleicos necesarios para ello, y otro referido al método para producir una planta transgénica. Finalmente, del estudio de la novedad, previa determinación del estado de la técnica, la SIC concluyó que la gran mayoría de las reivindicaciones no cumple con el requisito.

Tras solicitar prórroga en el plazo para atender el requerimiento, este fue contestado modificando el pliego reivindicatorio con base en las observaciones de la SIC y en aras de la claridad, concisión y suficiencia en la descripción; se argumentó también que sí hay Unidad de Invención ya que “los métodos para la remoción de genes usando nucleasas del dedo de zinc en una planta, donde se utiliza la molécula de ácido nucleico aislada también reivindicada, corresponden a parte de un proceso para producir una planta transgénica”; a favor de la novedad se dijo que en la solicitud presentada se encuentra “por lo menos una diferencia con respecto al arte previo citado”, y que tal como reza el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, “lo general del estado de la técnica no anula la novedad de lo particular que se reivindica”, y por lo tanto se cumple el requisito.

Posteriormente la SIC hizo un nuevo requerimiento tal como lo permite el segundo inciso del artículo 45, en este se dijo que las reivindicaciones relativas al proceso para cultivar la planta y al proceso que hacen las enzimas de restricción nucleasas, son esencialmente biológicos y por lo tanto no pueden ser patentados de acuerdo con el ya citado artículo 20, literal c; adicionalmente sigue faltando claridad y definición en varias reivindicaciones y en la descripción de la técnica. Frente al tema de la novedad se incluyeron dos documentos nuevos a lo que la SIC consideró el estado de la técnica, con los cuales se desvirtuó lo argumentado por los solicitantes frente a una de las reivindicaciones, a otras se les endilgó en su lugar falta de nivel inventivo ya que a pesar de tener diferencias con lo contemplado en el estado del arte y de que las modificaciones especificaron ciertas secuencias del gen de nucleasa del dedo de zinc, en

estas “no se evidencia un efecto técnico mejorado”, estas pueden ser consideradas con el siguiente paso obvio al que cualquier persona normalmente versada en el tema hubiese llegado.

Dicho requerimiento también fue atendido por los solicitantes y nuevamente se modificó el pliego de reivindicaciones para hacerlas claras y concisas, se reiteraron los argumentos sobre la suficiencia de la descripción para llenar lo exigido por el artículo 28 y sobre la existencia de novedad dada la presencia de al menos una diferencia con respecto al estado de la técnica; se argumentó también que sí hubo nivel inventivo ya que “una persona del oficio normalmente versada en la materia en el momento de la (...) invención no habría tenido una expectativa razonable de éxito en el uso de la SEQ ID NO:2 (La secuencia del gen de nucleasa del dedo de zinc que se especificó en la primera modificación al pliego de reivindicaciones) como un sitio para una ZFN (nucleasa del dedo de zinc)”, y además “la adición de la SEQ ID NO proporciona un efecto técnico mejorado ya que da al técnico medio un sitio adicional en el cual el ADN puede ser disociado”.

Finalmente en mayo de 2015 la SIC emitió la resolución de concesión parcial de la patente aceptando 9 reivindicaciones y rechazando las 3 que apuntaban al método cuya novedad y altura inventiva siempre fueron cuestionadas por la SIC al compararlo con el estado de la técnica. La decisión no fue objeto de recurso de reposición.

El último expediente, cuyo trámite aún no ha finalizado, corresponde al No. NC2017/0012026 que corresponde a la solicitud de patente vía PCT No. PCT/US2016/032049 y publicada con el No. WO2016/183298, con fecha de presentación internacional del 12 de mayo de 2016 y radicada en la oficina colombiana el 27 de noviembre de 2017, por la solicitante SANGAMO THERAPEUTICS INC. La patente se solicitó bajo el nombre de “Regulación de la expresión génica mediada por nucleasa”, las 25 reivindicaciones solicitadas corresponden a proteínas de dedos de zinc, proteínas de fusión, polinucleótidos, diversas células, una composición farmacéutica, los métodos para modificar secuencias y aumentar la producción de globina en un sujeto y para producir una célula modificada genéticamente.

La SIC procedió a hacer el examen de forma, y conforme a él profirió el correspondiente requerimiento contemplado en el artículo 39 de la Decisión 486, sugiriendo complementar el

resumen indicando “tanto el campo técnico, como el objeto de la invención y sus características técnicas esenciales” así como que se trata de una proteína de dedos de zinc; se informó también que de acuerdo con el pago realizado por el solicitante, solo se examinarán las 10 primeras reivindicaciones, la SIC encontró que la mayoría de estas se encuentran abarcadas como excepción a la patentabilidad por el artículo 20, literal a, de la Decisión 486 ya que “el alcance de las mismas incluye células madre embrionarias humanas, lo que resulta contrario a la moral”.

Al requerimiento se le dio respuesta en tiempo presentando un nuevo pliego reivindicatorio y modificando el resumen presentado con el fin de atender las sugerencias del examinador, sin embargo los documentos radicados por la solicitante no se encuentran disponibles para su consulta, por lo que resulta imposible dar mayores detalles sobre los argumentos esgrimidos.

Las modificaciones presentadas fueron aceptadas y posteriormente se hizo el examen de fondo y el requerimiento correspondiente el 8 de mayo de 2019, en esta oportunidad sí se hizo el pago requerido, de manera que se estudiaron las 17 reivindicaciones y se dijo que 3 de ellas no resultan patentables de acuerdo con el artículo 20, literal d, “toda vez que, tal como se encuentran redactadas las reivindicaciones, se reclama un método cuya única etapa consiste en la administración de una proteína de fusión o un polinucleótido”. También se sugirió reemplazar el título de la invención por “Nucleasas de dedos de zinc para la regulación de la expresión de BCL11A” para cumplir lo consagrado en el artículo 27, literal d; se hizo un cuestionamiento a la concisión de una de las reivindicaciones, se encontró que la diferencia entre la invención bajo examen y el estado de la técnica “consiste en las secuencias específicas de las regiones de hélices de reconocimiento de la proteína reclamada en la solicitud”, en lo cual no se evidencia un efecto asociado porque “las metodologías para obtener proteínas de dedos de zinc alternativas, ya están divulgadas” en los documentos citados como estado de la técnica, de manera que se consideran obvias y carecen de nivel inventivo 14 de las 17 reivindicaciones solicitadas. A la fecha, no se ha dado respuesta a este requerimiento.

b. TALEN

De la tecnología conocida como TALEN encontramos tres expedientes en la Oficina Virtual de Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio; el primero de ellos es el No. 13279038 que corresponde a la solicitud de patente vía PCT No. PCT/US2012/035614 y publicada con el No. WO2012/149440, con fecha de presentación internacional del 27 de abril de 2012 y radicada en la oficina colombiana el 27 de noviembre de 2013, por la solicitante UNIVERSITY OF WASHINGTON. La patente se solicitó bajo el nombre de “Composiciones de nucleasa terapéuticas y métodos”, las reivindicaciones solicitadas apuntan básicamente a moléculas de nucleasas híbridas, al método para prepararlas y al método para suministrarlas a sujetos como forma de tratamiento.

En el requerimiento del artículo 45, la SIC aceptó la reivindicación de prioridad e informó que el objeto de algunas reivindicaciones se encuentra dentro de la excepción a la patentabilidad contemplada en el artículo 20, literal d, que menciona “los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”; otras reivindicaciones carecen de claridad y concreción que permita distinguir las del estado de la técnica, o están erróneamente definidas a partir del resultado que pretenden, en lugar de a partir de sus características esenciales. Adicionalmente no se cumple el requisito de Unidad de Invención ya que hay dos grupos de inventivos dado que “no se guarda una estructura común entre todas moléculas de nucleasa híbrida reclamadas, al tener porcentajes de identidad inferiores a 80%”. También se indicó que dos de las reivindicaciones carecen de novedad de acuerdo con lo que se determinó como el estado de la técnica y que no existe nivel inventivo en el resto de las reivindicaciones.

Tras solicitar prórroga en el plazo para contestar el requerimiento, la solicitante lo hizo modificando el pliego reivindicatorio para dotarlo de mayor claridad y concisión tal como lo exige el artículo 30, y también para superar la falta de Unidad de Invención; con este último fin se presentó además una solicitud divisional con 23 reivindicaciones. En cuanto a la novedad se indicó que el estado de la técnica “no enseña o sugiere el polipéptido reivindicado que tiene actividad RNasa”, y de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención

y Modelo de Utilidad de la SIC “hay novedad si existe cualquier diferencia entre la invención y la técnica conocida”, de manera que las nuevas reivindicaciones superan esta objeción. Para defender la existencia de nivel inventivo se argumentó que los documentos citados en el estado de la técnica “no enseñan o sugieren la modificación del anticuerpo intacto (...) para generar el polipéptido reivindicado que tiene actividad RNasa”, así que este punto también fue superado con las modificaciones a las reivindicaciones; y finalmente se corrigieron errores en algunas tablas que los solicitantes calificaron de obvios.

Finalmente en marzo de 2017 la SIC emitió la resolución por medio de la cual otorgó la patente dado que se encontró que las 24 reivindicaciones resultantes de la modificación cumplían los requisitos exigidos por la Decisión 486.

El segundo expediente de esta tecnología es el que corresponde precisamente a la divisional solicitada en el anterior proceso, de manera que tienen idéntico número de solicitud de patente PCT, número de publicación internacional, fecha de presentación internacional y solicitante; a la divisional se le asignó el número de expediente 15234237 y fue radicada en la oficina colombiana el 02 de octubre de 2015, que fue cuando se solicitó en el expediente recién mencionado; el nombre con el que se otorgó esta patente fue “Composiciones que comprenden polipéptidos heterologos de nucleasa-RNasa y métodos asociados” y sus 23 reivindicaciones se refieren a diversos polipéptidos, moléculas y un método in vitro para obtener los polipéptidos.

En el requerimiento del artículo 45, la SIC aceptó la reivindicación de prioridad y la solicitud divisional ya que no amplió la materia inicialmente reivindicada, pero se puso de presente que falta claridad, concisión y definir varios de los elementos por sus características esenciales y no por el resultado que pretenden. La Unidad de Invención también fue cuestionada porque “no se guarda una estructura común entre todas las moléculas de nucleasa híbrida reclamadas”, se identificaron 2 grupos inventivos; y también se consideró que lo contemplado en las 23 reivindicaciones carece de nivel inventivo y resulta obvio al compararlo con el estado de la técnica.

La solicitante atendió en tiempo el requerimiento modificando y limitando el pliego reivindicatorio en aras de dotarlo de claridad, concisión, concreción y suficiencia en la

descripción. Se argumentó también que sí hay Unidad de Invención ya que “todos los polipéptidos reclamados conservan (una misma) estructura esencial”, y “la diferencia en la homología en el alineamiento presentado por el examinador se debe básicamente al orden de (los) tres componentes en la secuencia”; también que sí hay Nivel Inventivo ya que el uso terapéutico de los polipéptidos representa un efecto técnico inesperado y “una persona con conocimientos en la técnica no habría podido llegar al objeto reivindicado a menos que hubiera realizado un análisis en retrospectiva basándose en la información divulgada en la presente solicitud”, y de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC debe hacerse “un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando”. En octubre de 2016 la SIC concedió la patente considerando que la solicitud cumplía con todos los requisitos necesarios.

El tercer y último expediente es el No. NC2016/0005005 que corresponde a la solicitud de patente vía PCT No. PCT/DE2015/200295 y publicada con el No. WO/2015/169314, con fecha de presentación internacional del 04 de mayo de 2015 y radicada en la oficina colombiana el 05 de diciembre de 2016, por la solicitante ADVANCED GENE & CELL TECHNOLOGIES LLC (AGCT LLC). La patente se solicitó bajo el nombre de “Nucleasa efectora tal para la inactivación específica del correceptor del VIH CCR5”, las reivindicaciones solicitadas se refieren a nucleasas efectoras, fragmentos de ácido nucleico, composiciones de ácidos nucleicos, un medicamento que comprende las anteriores y una célula hospedadora.

Tras hacer el examen de forma, la SIC hizo el requerimiento contemplado en el artículo 39 de la Decisión 486 indicando que 7 de las reivindicaciones no son claras y están definidas por el resultado a alcanzar, y no debería hablarse de medicamento sino de composición, que es lo que realmente es.

El requerimiento fue atendido realizando modificaciones únicamente de forma al pliego reivindicatorio y argumentando que la información suministrada es suficiente al punto que “la secuencia objetivo suministra información suficiente, para determinar la secuencia RVD más adecuada, de manera inequívoca y sin ambigüedades”, y que resulta irrelevante cambiar el

término “medicamento” por “composición” ya que “lo esencial son las características que lo definen”.

Posteriormente la SIC hizo el requerimiento del que trata el artículo 45 y en este informó que se aceptó la reivindicación de prioridad pero que sigue existiendo déficit en la claridad porque varios elementos están erróneamente definidos a partir del resultado que pretenden y no de sus características esenciales, y también hay imprecisiones en la dependencia o independencia de algunas reivindicaciones. Del nivel inventivo se dijo que la diferencia entre la invención bajo examen y el estado de la técnica son las secuencias objetivo, a las cuáles una persona del oficio normalmente versada en la materia hubiese recurrido de también, de manera que se consideran obvias.

El requerimiento no fue respondido en tiempo por la solicitante, de manera que en julio de 2018 la SIC emitió la resolución negando la patente por este motivo. No se presentó recurso de reposición contra ella.

De lo anterior resulta evidente, que para una técnica de edición genética se tiende a considerar buena parte del proceso como materia exceptuada de patentabilidad, por tratarse de procesos esencialmente biológicos, dado que todo o buena parte del proceso reclamado abarca la función natural de la nucleasa. Otro aspecto a resaltar, es que la aplicación específica de la técnica de edición en un gen o segmento de DNA en particular se considera carente de nivel inventivo puesto que únicamente se modifican las secuencias objetivo de edición.

E. Derecho comparado

Los primeros ordenamientos en los que se puso en movimiento el sistema de patentes para dar respuesta a la aparición de la tecnología CRISPR/Cas, fueron el norteamericano y el europeo, de manera que estudiaremos las decisiones de los organismos encargados de fallar estas solicitudes en ambos ordenamientos para así evidenciar el contraste entre ellas.

Al estudiar cada sistema, resulta pertinente empezar por enunciar los principios y lineamientos con los que se desarrollan, para después sí narrar el proceso que tuvieron las solicitudes relativas a CRISPR/Cas.

Ahora bien, es bien sabido que en el mundo del derecho rige un axioma de vieja data que reza que el primero en el tiempo es el primero en el derecho, sin embargo dar esta respuesta en materia de patentes no es tan sencillo; en los sistemas de patentes del mundo se encuentran dos posibles soluciones ante los casos en que dos inventores solicitan casi simultáneamente una patente de una misma, o muy similar, tecnología; una de ellas es darle prioridad a quien pruebe que inventó primero lo que se reivindica, y la otra, que es la más común, es favorecer al inventor que primero solicitó la patente; se trata de los sistemas “*first to invent*” y “*first to file*”, cuya aplicación veremos en los dos ordenamientos ya mencionados.

a. Estados Unidos

Desde 2011 con el *America Invents Act* Estados Unidos adoptó el sistema *first to invent*, partiendo de la base de que debía protegerse al inventor y evitar que perdiera la posibilidad de beneficiarse con la patente debido a que alguien más solicitó primero que él (Tamayo, 2015, pág. 14 y 15); sin embargo cumplir con este sistema tenía complicaciones, ya que por razones administrativas lo más usual era que se le concediera la patente a quién inventó después pero solicitó primero (Sherkow, 2016, pág. 27), derivando en un desgaste administrativo posterior para que el primer inventor probara que lo fue y que por tanto era el legítimo titular del derecho. De manera que este sistema fue reemplazado por el de *first to file* el 16 de marzo de 2013. (Tamayo, 2015, pág. 14)

El sistema *first to invent* trae aparejada otra figura del derecho anglosajón, que como veremos más adelante, fue relevante en el caso de CRISPR, se trata del *interference procedure*, que se usa cuando dos partes alegan tener el derecho a reivindicar lo mismo y su finalidad es determinar, en primer lugar si sí se trata de la misma invención, caso en el que habría interferencia, y de ser así, quién inventó primero (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1049); en este proceso un panel de tres jueces de la Oficina de patentes elabora una hipotética solicitud de patente que abarque ambas reclamaciones, y con base en ella se estructura el juicio para determinar si cubre exactamente las reivindicaciones solicitadas o debería ser dividida para llegar a ser equivalente a las pretensiones de cada parte. (Sherkow J. S., 2016, pág. 27)

Ahora bien, entremos en materia sobre las solicitudes de patente de CRISPR/Cas, como ya se mencionó, en 2012 Jennifer Doudna de la Universidad de California y Emmanuelle Charpentier del *Helmholtz Centre for Infection Research*, de Alemania, divulgaron sus hallazgos sobre la funcionalidad de CRISPR/Cas9 como herramienta de edición genética, esta fue la primera solicitud de patente radicada en Estados Unidos por la Universidad de California el 25 de mayo de 2012 con 155 reivindicaciones que abarcan la aplicación de la tecnología en varios tipos de células; sin embargo, poco después, el 12 de diciembre de 2012 fue radicada una segunda solicitud para una aplicación de CRISPR/Cas9 en células eucariotas donde el inventor fue Feng Zhang del MIT. (Sherkow, 2015, pág. 256)

La solicitud de patente de la Universidad de California fue concedida el 23 de abril de 2019 bajo el número de patente US10,266,850; de las 155 reivindicaciones, 71 fueron concedidas; y aunque la solicitud de Zhang, radicada por el Broad Institute fue posterior, se solicitó y pagó para que se tramitara mediante un procedimiento abreviado, de manera que fue resuelta antes que la de la Universidad de California, fue concedida en abril de 2014 bajo el número de patente US8,697,359, y durante el año siguiente Zhang obtuvo por la misma vía más de una docena de patentes (Sherkow, 2016, pág. 27). Ahora bien, debe resaltarse que las dos patentes fueron solicitadas antes del cambio en la legislación que instauró el sistema *first to file*, de manera que quedaron cobijadas por el de *first to invent*, y es por esto que en abril de 2015 los abogados de Doudna solicitaron que se adelantara un *interference proceeding*, que fue efectivamente instaurado por la Oficina de Patentes en enero de 2016 (Sherkow, 2016, pág. 27), y en febrero de 2017 la *US Patent Trial and Appeal Board (PTAB)* encontró que no existía interferencia, no se trataba de una misma invención sino que el trabajo de Zhang representaba un avance dotado de lo que en nuestro ordenamiento se conoce como “Nivel Inventivo” y en el Norteamericano como “*nonobviousness*”, con respecto a la invención de Doudna, de manera que la patente ya concedida a Zhang en 2014 no se vio, ni se vería afectada por como eventualmente se resolviera la solicitud de Doudna. (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1047)

Para llegar a la conclusión de que el trabajo de Zhang, que recordemos se refería al uso de CRISPR/Cas9 en eucariotas, no resultaba obvio con respecto al de Doudna, la PTAB recurrió a un criterio frecuentemente usado en su jurisprudencia, que es si la invención “hubiese tenido una probabilidad razonable de funcionar” en eucariotas, para dar respuesta a ello recurrieron al testimonio de varios expertos e incluso citaron declaraciones de Doudna en las que mencionaba que el uso de su tecnología en eucariotas era una “posibilidad emocionante” y que había tenido “frustraciones” en los intentos de que funcionara, de manera que “un biólogo molecular medio no hubiese tenido una “expectativa razonable” de que CRISPR/Cas9 funcionara en células eucariotas. Y como consecuencia, la patente de Zhang no interfería con la solicitud de patente de Doudna y Charpentier”. (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1049)

Al respecto vale la pena mencionar la opinión de Jacob S. Sherkow, para quien si bien esta interpretación del Nivel Inventivo o Nonobviousness es jurídicamente correcta, muestra cierta desconexión entre el manejo jurídico que se le da al requisito y la forma en que funciona en la práctica la investigación en biotecnología, que es un área donde los resultados son mucho más impredecibles que en otras áreas y a la larga se convierte muchas veces en un ejercicio de ensayo y error, de manera que seguramente nunca hay expectativas razonables de éxito al trasladar una técnica a un tipo de células diferente, sin que eso signifique que los investigadores no tengan herramientas suficientes para ir superando los problemas que naturalmente surgen en este tipo de investigaciones. (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1048 y 1049)

Aparte de las críticas al manejo del *Nonobviousness* en Estados Unidos, a propósito de CRISPR se han hecho también algunos cuestionamientos a la interpretación hecha por la jurisprudencia de la excepción de uso experimental; nos referimos a uno de los eventos en los que, tanto las regulaciones de civil law, como la jurisprudencia en el common law, han reconocido que no se considera infracción a la exclusividad concedida por la patente; grosso modo esta excepción permite que un tercero, no titular, cesionario ni licenciatario de la patente, haga uso de la invención si es con fines experimentales sin que ello implique una infracción.

Las Cortes de Estados Unidos han interpretado esta excepción de forma muy restrictiva, permitiendo su aplicación solo para experimentación “recreacional o filosófica” (Mueller, 2001, pág. 1), solo aplica si los fines de la experimentación son “insignificantes”, excluyendo así cualquier fin de lucro o intención de comercialización (Mueller, 2001, pág. 5); dicha interpretación restrictiva resulta potencialmente perjudicial para el desarrollo y el avance tecnológico ya que muchas veces los proyectos de desarrollo biotecnológico implican alianzas público-privadas o de entidades sin fines de lucro y patrocinadores que pretenden recuperar su inversión mediante una eventual comercialización, pero bajo ese orden de ideas ninguna de estas colaboraciones, alianzas o joint ventures, entre otras, tendría la posibilidad de investigar amparada bajo esta excepción, lo que puede implicar una disminución en la investigación; podría decirse incluso que la sociedad se ve mayormente beneficiada si se excluye el requisito de que no haya fines comerciales de esta excepción. (Mueller, 2001, págs. 33, 36)

Janice M. Mueller pone de presente lo obstaculizante que puede resultar esta interpretación especialmente frente a *Research Tools*, es decir herramientas usadas para adelantar investigaciones en biotecnología, se trata de elementos que resultan necesarios o incluso indispensables para los investigadores; pero técnicamente si estas están patentadas sería necesario pedir una licencia para su uso incluso si la investigación o experimentación que se adelantará no tiene nada que ver con la herramienta sino que esta solo pretende ser usada como tal en una investigación que no recae sobre ella pero en la que su uso resulta imperativo. (Mueller, 2001, págs. 4, 10, 11)

Al respecto, y como alternativa ante la interpretación restrictiva, esta autora propone eliminar de la excepción el requisito de que no haya fines comerciales y en su lugar establecer un modelo de regalías ex post en el que se pueda investigar amparado por la excepción, pero si los frutos de esta son comercializados se le reconozca al titular de la patente que se usó en la investigación un pago relativo al éxito comercial de la nueva invención. (Mueller, 2001, págs. 16, 17, 66) A pesar de que CRISPR/Cas no es propiamente una *Research tool* es suficientemente similar a ellas, en la medida que ofrece demasiadas posibilidades de aplicación, de manera que

sus patentes, así como las de *Research tools* deberían ser tratadas con la mayor apertura posible. (Contreras & Sherkow, 2017, pág. 700)

b. Unión Europea

En el ordenamiento Europeo, a diferencia del Estadounidense ha regido el sistema *first to file* desde la emisión del Convenio Europeo de Patentes (EPC por sus siglas en inglés) de 1973, allí no resulta importante la discusión de quién inventó primero, lo importante es que la invención reivindicada no haya sido publicada antes de la fecha de prioridad para que se cumpla el requisito de la novedad. (Tamayo, 2015, pág. 40)

Otro punto importante que vale la pena mencionar del funcionamiento del sistema europeo de patentes es que si bien las solicitudes pasan primero por la Oficina Europea de Patentes (EPO por sus siglas en inglés), después deben ser avaladas en cada país, es decir que aunque la EPO haya concedido una patente, esta igual puede ser debatida en las jurisdicciones nacionales. (Tamayo, 2015, pág. 41)

Adicionalmente allí existe un procedimiento, consagrado en los artículos 99 y 100 del EPC, mediante el cual terceros pueden presentar oposiciones a una patente ya otorgada dentro de los 9 meses siguientes a su concesión, argumentando que la invención carece de “novedad, nivel inventivo, aplicación industrial, moralidad o suficiencia en la descripción”; esto independientemente de las observaciones que pueden allegar terceros a la Oficina de Patentes durante el examen sin convertirse en parte del proceso, esta posibilidad está contemplada en el artículo 115 del EPC. (Tamayo, 2015, págs. 41-43)

Pasando ahora a las solicitudes de patente de Doudna y Zhang, en Europa vemos un gran contraste con la decisión Norteamericana; allí también ocurrió que a pesar de que su solicitud fue posterior a la de Doudna, Zhang obtuvo primero una decisión favorable (Tamayo, 2015, pág. 41), ahora bien, hay que recordar que en Europa no existe un procedimiento análogo al *interference procedure*, pero en cuanto a las oposiciones que se pueden presentar dentro de los 9 meses siguientes, a junio de 2016, 9 entidades, incluida CRISPR Therapeutics, una compañía fundada por Charpentier habían presentado oposiciones a una de las patentes de Zhang.

(Sherkow, 2016, pág. 28). La patente fue finalmente concedida en junio de 2015 con número de publicación EP2764103.

En cuanto a la solicitud de la Universidad de California, fue radicada en la EPO en agosto de 2014 y recibió varias observaciones de terceros, que se oponían a la concesión de la patente, entre ellos el Broad Institute argumentó que “su propio trabajo demostraba que simplemente trasladar el sistema de Doudna y Charpentier, tal como lo describieron, a células eucariotas era “inoperable””, frente a esta observación la solicitante respondió diciendo que “el nivel promedio de habilidad en el campo de la biología molecular era “alto” y las estrategias para solucionar los problemas traídos a colación por el Broad Institute eran parte del “esfuerzo mental” de cualquier biólogo de laboratorio. (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1050)

Finalmente, en marzo de 2017 la EPO desestimó todas las observaciones y concedió la patente publicada con el número EP2800811, con el alcance amplio con el que fue solicitada para prácticamente cualquier tipo de célula, reconociendo así el nivel inventivo que posee “incluso si no hay garantía de que funcionará en todas las aplicaciones reivindicadas”. Según la opinión de Jacob S. Sherkow esta decisión refleja mayor reconocimiento de cómo funciona la impredecibilidad en la investigación biotecnológica, de la mano con el argumento que favorece a la Universidad de California según el cual el hecho de que un resultado no se alcance a la primera vez o haya varias frustraciones antes de alcanzarlo no necesariamente significa que por ello tenga nivel inventivo y no sea obvio. (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1047 y 1050)

3. Panorama ante la concesión parcial de la patente de “método y composiciones para la modificación de ADN objetivo dirigida por ARN y para la modulación de la transcripción dirigida por ARN” solicitada vía PCT por la Universidad de California

Nos referiremos ahora a la entrada a Colombia de la patente de la tecnología de Jennifer Doudna y Emanuelle Charpentier, que como ya vimos, fue solicitada en instancias internacionales el 15 de marzo de 2013 por la Universidad de California y la Universidad de Vienna. Se trata de la solicitud internacional No. PCT/US2013/032589, con número de

publicación internacional WO 2013/176772; que entró vía PCT a nuestro país el 25 de noviembre de 2014 y se le asignó en la Superintendencia de Industria y Comercio el número de expediente 14259531, que se encuentra disponible para su consulta en línea en el Sistema Integrado de Propiedad Industrial de la SIC.

A. El proceso en la Superintendencia de Industria y Comercio

Inicialmente la solicitud presentada comprendía 155 reivindicaciones, frente a las cuáles el tercero Oscar Andrés Lizarazo Cortés, profesor de la Universidad Nacional de Colombia, presentó oposición al estar legitimado de conformidad con la interpretación del Tribunal Andino de Justicia, plasmada en procesos como el 69-IP2005, GOAC No. 1304, de 7 de marzo de 2006, pp. 10-11, citado por el opositor, según la cual tiene legítimo interés para presentar observaciones “cualquier persona natural o jurídica que considere que una patente es contraria al orden público, a la moral o a las buenas costumbres o que sean evidentemente contrarias a la salud o a la vida de las personas (...)” o que se relacionen con la identidad genética de los seres humanos”.

El opositor alegó que la solicitud recae sobre procesos biológicos naturales que no se consideran invención según el artículo 15 de la Decisión 486, argumenta que “los componentes del sistema están presentes en la naturaleza” y “las proteínas Cas9 fueron descritas en 2002, tal y como lo reconocen las coinventoras Doudna y Charpentier. El sistema o proceso biológico natural, puede incluir descubrimientos, pero estos tampoco se consideran invenciones en la Decisión 486/2000.”

En segundo lugar el opositor argumentó exagerada amplitud de la patente, toda vez que “pretende abarcar casi la totalidad de las posibilidades de la tecnología de edición de genomas y genes CRISPR Cas9, en microorganismos, plantas, animales e incluso en seres humanos”; y pone de presente que en otras jurisdicciones los solicitantes redujeron bastante el pliego reivindicatorio, como en la europea, en donde el número de reivindicaciones pasó de 155 a 21 en marzo de 2015.

El siguiente argumento, que como veremos más adelante, fue el de mayor recibo por parte de la SIC, consiste en que se trata de una invención contraria al orden público y/o la moral

de acuerdo con el literal a del artículo 20 de la Decisión 486 (aunque el opositor cita erróneamente el literal b), ya que “la tecnología permite hacer cambios en el DNA del núcleo de células germinales humanas”, y al respecto se estableció en la Interpretación Prejudicial 21-IP-2000 del TJCAN que “dentro de la prohibición de patentar materias que componen el cuerpo humano y su identidad genética, se encontrarían comprendidos, por ejemplo, el genoma o germoplasma del ser humano, los procedimientos de mutación o modificación genética, así como otras técnicas que pueden resultar contrarias a la dignidad de la persona o al orden público, tales como clonación de personas, manipulación de embriones humanos o creación en laboratorio de seres humanos individualizados.” (Pág. 11); y por otro lado en la Guía para examen de solicitudes de patente y modelo de utilidad de la SIC, al mencionar el literal b del artículo 20 de la Decisión 486 que se refiere a “invenciones cuya explotación comercial debe impedirse para proteger la salud, o la vida de las personas de los animales o para preservar los vegetales o el medio ambiente”, está contemplado que “El examinador deberá tener en cuenta por ejemplo los siguientes procedimientos biotecnológicos: (...) Procedimientos para modificar la identidad genética de la línea germinal de seres humanos.” (Págs. 63 y 64). Lo anterior va íntimamente relacionado con el alegato del opositor de que CRISPR/Cas es útil para editar o modificar línea germinal humana. Cabe aclarar que esto se refiere a modificaciones que serían heredables a las siguientes generaciones por haberse realizado sobre las células germinales humanas, que son los óvulos, espermatozoides, cigotos o embriones. Para demostrar esta premisa el opositor cita algunas reivindicaciones que mencionan específicamente células germinales humanas y pone de presente que en varias otras quedarían implícitamente incluidas. Adicionalmente cita a algunos autores que han escrito sobre los riesgos de modificar línea germinal humana para recalcar la violación al orden público y la moral que esto implicaría, y menciona trabajos como el de investigadores chinos, enunciado al comienzo de este trabajo, para decir que esta aplicación de CRISPR/Cas no es solo una especulación sino algo que ya se ha hecho encontrando mutaciones no deseadas.

El opositor argumenta también que 53 de las 155 reivindicaciones contrarían el literal d del artículo 20 de la Decisión 486 por tratarse de métodos terapéuticos para el tratamiento

humano o animal; y como último argumento cita varios documentos, entre ellos otras solicitudes de patente con fechas de prioridad anterior, con los que pretende desvirtuar la novedad y/o altura inventiva de lo solicitado y poner de presente que la mayoría de las secuencias de ADN contenidas en las reivindicaciones son naturales.

De la oposición se corrió traslado a los solicitantes el 03 de noviembre de 2015, sin embargo estos pidieron prórroga para darle respuesta, y cancelaron la tasa correspondiente el 28 de enero de 2016, pero aun así nunca contestaron la oposición; de manera que la siguiente actuación que encontramos en el proceso es el requerimiento hecho por la SIC contemplado en el artículo 45 de la Decisión 486, en este examen de fondo la SIC aceptó la reivindicación de prioridad pero puso de presente que el objeto de varias reivindicaciones no puede ser considerado una invención de conformidad con el literal b del artículo 15 de la ya citada Decisión por referirse a “un proceso natural de respuesta inmune presente en algunos microorganismos en respuesta a agentes exógenos”, a polipéptidos que aunque se enuncian como quiméricos, en realidad se encuentran así en la naturaleza y a varios otros elementos que no se logran diferenciar de aquellos que existen naturalmente.

Por otro lado, la SIC argumenta que se estaría bajo los supuestos contemplados en los literales a, c y d del artículo 20, es decir las excepciones a la patentabilidad relativas al orden público o moral, procedimientos esencialmente biológicos y métodos terapéuticos, respectivamente; la SIC encontró que varias reivindicaciones abarcan modificación genética a individuos y el Tribunal Andino de Justicia “en la interpretación prejudicial 21-IP-2000 ha señalado que: “razones de carácter eminentemente ético impiden que el cuerpo humano y aún sus componentes mínimos, puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos e industriales”. Otro grupo de reivindicaciones “se refiere a células, pero las mismas no están definidas como una línea celular in vitro, es decir, no es claro si dichas células hacen o no parte de un organismo como un animal o planta”, y además “el objeto de la solicitud abarca células germinales y células madre las cuales dan origen a un individuo u organismo”. Finalmente la SIC mencionó que varias otras reivindicaciones apuntan a “métodos de modificación específica

del sitio de un ADN objetivo” que se relacionarían con métodos terapéuticos no solo curativos sino también profilácticos o preventivos, pudiendo abarcar incluso terapia génica.

En este requerimiento se informó también a los solicitantes que bastantes reivindicaciones carecen de claridad, concisión y sustento; y en general el capítulo reivindicatorio no es conciso “puesto que contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, las cuales presentan el mismo alcance”; adicionalmente, la descripción no divulga suficientemente la invención para que una persona versada en la materia pudiera replicarla, y tampoco es suficientemente clara ya que el listado de secuencias de ADN suministrado no permite distinguir el objeto solicitado del estado de la técnica o de lo que se encuentra en la naturaleza.

Finalmente la SIC se pronunció frente a la oposición presentada por Oscar Andrés Lizarazo Cortés y al respecto dijo que tal como está redactada la solicitud, abarca el ARN y el sistema CRISPR/Cas tal y como se encuentran en la naturaleza, sin embargo no hay sustento para sostener que se trata de un descubrimiento ya que los inventores lograron la aplicación de la técnica en materia de edición genética, se trata de una invención que se logró a partir de un descubrimiento, lo cual es posible “si por intervención humana se modifica para proporcionar un nuevo efecto técnico”. Por otro lado la SIC pone de presente la errónea citación por parte del opositor al referirse a la casual de orden público ya que esta está consagrada en el literal a, y no en el b, del artículo 20 de la Decisión 486; dicho esto, y como ya se anticipó con las observaciones que la SIC hizo en este requerimiento, los argumentos esgrimidos por el opositor frente a esta casual y la que consagra que no es posible patentar métodos de tratamiento sí serían de recibo, toda vez que varias de las reivindicaciones abarcan la posibilidad de modificación del genoma humano o métodos de tratamiento humano o animal.

En cuanto a los documentos que el opositor citó como constitutivos del estado de la técnica, la SIC menciona que algunos de ellos son posteriores a la fecha de prioridad y por lo tanto no pueden ser tenidos en cuenta, otro no se encuentra disponible para su consulta, otro no afecta la novedad pero sí sustenta los argumentos de las excepciones a la patentabilidad, y los demás serán tenidos en cuenta para determinar el estado de la técnica, que es con lo que la SIC

continúa su estudio. Ya habiendo determinado el estado de la técnica, la SIC lo compara con las reivindicaciones reclamadas para analizar la novedad de la solicitud y concluye que 15 reivindicaciones no cumplen con el requisito de la novedad.

Este requerimiento fue notificado el 11 de julio de 2017, y de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 debía ser contestado por los solicitantes en un término de 60 días, que venció el 6 de octubre de 2017; sin embargo en el Sistema Integrado de Propiedad Industrial de la SIC la respuesta aparece con fecha del 24 de octubre de 2017, lo que evidentemente estaría fuera del término inicial; dentro de la respuesta presentada por los solicitantes se menciona que la prórroga fue solicitada en tiempo, sin embargo ni la solicitud ni el comprobante del pago que esta acarrea y debe presentarse para que la prórroga sea concedida aparecen en el sistema. De cualquier manera los solicitantes presentaron un nuevo pliego de 68 reivindicaciones para superar las observaciones presentadas por el examinador en el requerimiento. Posteriormente los solicitantes tuvieron que hacer una aclaración de la respuesta presentada ya que hubo un error de digitación en el número de radicado.

Con base en la respuesta de los solicitantes, la SIC hizo un nuevo examen y un nuevo requerimiento tal como lo permite el artículo 45, en este tuvo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio pero reiteró que el objeto de algunas reivindicaciones no se considera invención bajo los mismos argumentos que en su primer requerimiento, también mantuvo sus argumentos de las excepciones a la patentabilidad de orden público y moral y procedimientos esencialmente biológicos, y al respecto sugirió excluir de las reivindicaciones a los animales o humanos tanto in vivo como in vitro; en cuanto a la excepción de los métodos de tratamiento, la SIC ya no encuentra violación al literal d del artículo 20 sino al artículo 14 ya que la reivindicación en cuestión no define las características esenciales del objeto de la solicitud sino que pretende definirlo a partir de “su uso en un método de tratamiento terapéutico de un paciente”, y los usos no son patentables.

También se mantuvo lo expuesto frente a las falencias de la descripción de la invención y a la oposición; sin embargo el examinador sí considero que el nuevo pliego reivindicatorio superaba los cuestionamientos sobre la novedad de la invención ya que con este “se excluye el

ácido ribonucleico (ARN) y el sistema CRISPR CAS tal cual como se encuentran en la naturaleza”, de cualquier manera se recalcó que sigue habiendo materia exceptuada de patentabilidad.

Este requerimiento fue notificado el 5 de abril de 2018, de manera que el término de 60 días venció el 5 de julio, sin embargo fue contestado por los solicitantes el 16 de agosto de 2018 sin que aparezca justificación alguna ni en ese documento ni ningún otro que figure en el sistema. En esta respuesta los solicitantes presentaron un nuevo pliego con el mismo número de reivindicaciones (68), y explicaron porqué los cambios efectuados superan las observaciones hechas por el examinador, de manera que las reivindicaciones no se refieren a un proceso natural y excluyen modificación a células germinales y pluripotentes, organismos *in vivo* y línea germinal humana, se eliminó también la reivindicación que según el examinador se refería a un uso. Adicionalmente los solicitantes explicaron que no es cierto que “los productos reclamados contienen material de seres humanos o animales con el objeto de ser transformados genéticamente”, sino que se trata de “composiciones que incluyen proteínas y/o ARN que derivan de células bacterianas”, como Cas9. Finalmente los solicitantes argumentan y aclaran apartes de la descripción que habían sido cuestionados por el examinador para superar las observaciones hechas sobre la suficiencia y claridad de la misma.

B. Reivindicaciones concedidas

La Resolución de concesión parcial de la patente fue emitida por la Superintendencia de industria y comercio el 29 de marzo de 2019, en ella se concedieron las reivindicaciones 1 a 30, 37 y 38 del último pliego presentado por los solicitantes. A continuación analizaremos una por una las reivindicaciones que quedaron cobijadas por la patente.

1. *Un método de dirección y de unión de un ADN diana, de modificación de un ADN diana, de modulación de la transcripción específica del sitio a partir de un ADN diana o de modificación de un polipéptido asociado con un ADN diana, comprendiendo el método la puesta en contacto del ADN diana con un complejo obtenido por ingeniería genética y/o no natural que comprende:*

- a. *un polipéptido Cas9 y*

b. un ARN de dirección a ADN que comprende:

- i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana y*
- ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con dicho polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARN_{bc}),*

en el que dicho contacto no es en una célula germinal o célula pluripotente de un humano o animal, y no es en una célula de un animal invertebrado in vivo, de un animal vertebrado in vivo, ni de un humano in vivo, y en el que dicho método no modifica la identidad genética de la línea germinal de un ser humano.

Esta primera reivindicación se refiere a un método para modificar ADN cuyos elementos puntualmente reivindicados son 2: la caspasa Cas9 (las “tijeras”), y un ARN guía con el que se identifica el segmento de ADN a modificar (mediante una secuencia de nucleótidos complementaria a la del ADN) y que se une a la caspasa para guiarla al ADN objetivo. El detalle del funcionamiento de estos elementos ya fue desarrollado en el capítulo correspondiente, por lo que no nos detendremos en ello.

Ahora bien, encontramos exclusiones a la aplicación de este método, no será usado en células germinales (reproductivas) ni pluripotentes (células madre) de humanos o animales, y tampoco en células de humanos o animales *in vivo*; también se excluye específicamente la aplicación del método para modificación de línea germinal humana.

Vale la pena hacer dos anotaciones importantes, en primer lugar, que solo quedó cobijada por la patente la caspasa Cas9, no todas las demás que se han venido descubriendo y que han probado ser útiles en CRISPR/Cas; y en segundo lugar, que se dejó por fuera otro elemento necesario de la tecnología que es la secuencia PAM. Este último elemento es mencionado en reivindicaciones dependientes, por lo que se considera una opción preferida en el método de edición genética.

De otra parte, se resalta el hecho que ninguno de los elementos que hacen parte del método de edición, fue definido a partir de su estructura, es decir a partir de la secuencia genética o aminoácida (para el caso de la Cas9), lo que deja abierta la posibilidad de interpretación del alcance de esta reivindicación.

2. *El método de la Reivindicación 1, en el que:*

I. el complejo comprende:

a) un polipéptido Cas9; y

b) un ARN de dirección a ADN de una sola molécula que comprende:

i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana; y

ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARN_{bc}),

en el que dichos dos tramos complementarios de nucleótidos están unidos covalentemente mediante nucleótidos intermedios; o

II. el complejo comprende:

a) un polipéptido Cas9; y

b) un ARN de dirección a ADN que comprende:

i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana; y

ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARN_{bc}),

en el que dichos dos tramos complementarios de nucleótidos se hibridan para formar de 8 a 15 pares de bases o se hibridan para formar de 15 a 18 pares de bases; o

III. *el complejo comprende:*

- a) un polipéptido Cas9 quimérico, que comprende una proteína Cas9 modificada que tiene una actividad nucleasa reducida en comparación con un Cas9 de tipo silvestre correspondiente y que comprende un polipéptido heterólogo; y*
- b) un ARN de dirección a ADN que comprende:*
 - i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana; y*
 - ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con el polipéptido Cas9 quimérico, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARN_{bc}); o*

IV. *el complejo comprende:*

- a) un polipéptido Cas9; y*
- b) un ARN de dirección a ADN que comprende:*
 - i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana; y*
 - ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARN_{bc}),*

en el que el ARN de dirección a ADN comprende una o más de: una nucleobase modificada, una estructura principal modificada o un enlace internucleosídico no natural, un resto de azúcar modificado, un ácido nucleico bloqueado y un ácido nucleico peptídico; o

V. *el complejo comprende:*

- a) un polipéptido Cas9, en el que un dominio de transducción de proteínas, que facilita el recorrido del polipéptido Cas9 desde el citosol hasta el interior de un orgánulo de una célula, está unido covalentemente al extremo amino del polipéptido Cas9; y*
- b) un ARN de dirección a ADN que comprende:*
 - i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana; y*
 - ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARNbc); o*

VI. *el complejo comprende:*

- a) un polipéptido Cas9, en el que un dominio de transducción de proteínas, que facilita el recorrido del polipéptido Cas9 desde el citosol hasta el interior de un orgánulo de una célula, está unido covalentemente al extremo carboxilo del polipéptido Cas9; y*
- b) un ARN de dirección a ADN que comprende:*
 - i. un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana; y*
 - ii. un segmento de unión a proteínas que interactúa con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas*

comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARN_{bc}).

En esta reivindicación encontramos 6 variaciones o especificaciones con respecto a la primera, en el primer caso se especifica que el ADN objetivo es de una sola molécula y que en el ARN guía los tramos de nucleótidos se vinculan también mediante nucleótidos intermedios.

En el segundo caso se especifica que los nucleótidos en el ARN guía forman de 8 a 15 o de 15 a 18 pares de bases (adenina, guanina, timina o uracilo y citosina).

En el tercero se menciona que la caspasa Cas9 es quimérica ya que la proteína tiene menor actividad que una natural.

En el cuarto la variación es que el ARN guía tiene algún elemento de su estructura modificado.

En el quinto se incluye un elemento que va unido a un extremo de la caspasa con el fin de facilitar el recorrido que esta debe hacer para llegar a donde se encuentra el ADN de la célula.

Y por último, el sexto caso tiene la misma especificación que el quinto pero en el otro extremo de la caspasa.

3. *El método de la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en el que dicho contacto es fuera de una célula bacteriana y fuera de una célula de arquea.*

No hace falta mayor explicación para esta reivindicación, simplemente se trata del mismo método fuera de células bacterianas o arqueas.

4. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en el que dicho contacto es en un organismo eucariota monocelular, una célula vegetal, una célula de un animal invertebrado o una célula de un animal vertebrado.*

Nuevamente es el mismo método especificando que se realiza en una célula eucariota de un organismo monocelular, vegetal o animal.

5. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en el que el polipéptido Cas9 comprende una o más mutaciones en un dominio RuvC y/o un dominio HNH.*

Se incluye la posibilidad de que la caspasa tenga mutaciones en otros de sus elementos.

6. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en el que el polipéptido Cas9 tiene actividad nucleasa reducida en comparación con una proteína Cas9 de tipo silvestre correspondiente.*

Una vez más se menciona una caspasa con actividad menor que las naturales, aunque no se delimita o define como se logra esa reducción de actividad.

7. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 2-6, en el que el complejo comprende dicho polipéptido Cas9 quimérico, en el que el polipéptido heterólogo de dicho polipéptido Cas9 quimérico es un marcador proteico.*

Aquí no se habla del método de la primera reivindicación sino de las especificidades que se introdujeron de la segunda en adelante con una Cas9 quimérica; en este caso el polipéptido funciona como marcador, es decir, como etiqueta para marcar sitios específicos del DNA.

8. *El método de la Reivindicación 7, en el que el marcador proteico se selecciona del grupo que consiste en: un marcador de 6xHis, un marcador de hemaglutinina y una proteína verde fluorescente (GFP).*

Se trata del mismo caso de la reivindicación anterior pero puntualizando que el marcador puede ser 1 de 3 opciones.

9. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 2-6, en el que el complejo comprende dicho polipéptido Cas9 quimérico, en el que el polipéptido heterólogo de dicho polipéptido Cas9 quimérico: (i) tiene actividad de modificación del ADN o (ii) presenta la capacidad de aumentar o reducir la transcripción o (iii) tiene actividad enzimática que modifica un polipéptido asociado con el ADN.*

Nuevamente se refiere a los casos de Cas9 quimérica y aquí se especifica que el polipéptido puede modificar el ADN, aumentar o reducir la transcripción o modificar un polipéptido asociado al ADN.

10. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 2-9, en el que dicha proteína Cas9 modificada de dicho polipéptido Cas9 quimérico no tiene esencialmente actividad nucleasa.*

También cuando la Cas9 es quimérica pero en este caso el polipéptido no tiene actividad, lo que quiere decir que la caspasa no cortará el ADN sino que se “pegará” a él impidiendo que esa parte se replique cuando llegue el proceso de transcripción, podría decirse que es como apagar un gen. Estas se conocen como *dead caspasas* (Montoliu, 2019, pág. 138).

11. El método de la Reivindicación 9 o la Reivindicación 10, en el que es:

- i. un método de modificación del ADN diana, y el polipéptido heterólogo tiene actividad modificadora del ADN seleccionada de: actividad metiltransferasa, actividad desmetilasa, actividad de reparación del ADN, actividad de daño del ADN, actividad de desaminación, actividad dismutasa, actividad de alquilación, actividad de despurinación, actividad de oxidación, actividad de formación de dímeros de pirimidina, actividad integrasa, actividad transposasa, actividad recombinasa, actividad polimerasa, actividad ligasa, actividad helicasa, actividad fotoliasa y actividad glicosilasa; o
- ii. un método de modulación de la transcripción específica del sitio dentro de un ADN diana, y el polipéptido heterólogo es un activador de la transcripción o un polipéptido represor de la transcripción; o
- iii. un método de modificación de un polipéptido asociado con un ADN diana, y el polipéptido heterólogo tiene actividad enzimática que modifica un polipéptido asociado con ADN, actividad que es actividad modificadora de histonas; o
- iv. un método de modificación de un polipéptido asociado con un ADN diana, y el polipéptido heterólogo tiene actividad enzimática que modifica un polipéptido asociado con ADN, actividad que se selecciona de: actividad metiltransferasa, actividad desmetilasa, actividad acetiltransferasa, actividad desacetilasa, actividad quinasa, actividad fosfatasa, actividad ubiquitina ligasa, actividad de desubiquitinación, actividad de adenilación, actividad de desadenilación, actividad de SUMOilación, actividad de desSUMOilación, actividad de ribosilación, actividad de desribosilación, actividad de miristoilación, actividad

de desmiristoilación, actividad de glicosilación (por ejemplo, de O-GlcNAc transferasa) y actividad de desglicosilación.

En el marco de las dos reivindicaciones anteriores, con esta se hacen varias especificaciones. La primera de ellas se refiere a múltiples posibilidades con las que el polipéptido es apto para modificar el ADN.

La segunda incluye la posibilidad de “aumentar o reducir” la transcripción del ADN objetivo.

La tercera se refiere a la modificación de polipéptidos asociados al ADN, y en el cuarto y último numeral se enumeran las formas de actividad del polipéptido con las que puede lograr esa modificación.

12. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 2-11, en el que el ADN diana está presente en una célula bacteriana, una célula de arquea, un organismo eucariota monocelular, una célula vegetal, una célula de un animal invertebrado o una célula de un animal vertebrado.

Nuevamente se especifica que la célula intervenida es bacteriana, arquea, eucariota monocelular, vegetal o animal, puesto que esta reivindicación es dependiente de la número 2 y ésta a su vez es dependiente de la número 1, entonces se entiende que la célula intervenida no puede estar en un organismo *in vivo*.

13. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-12, en el que el contacto comprende la introducción en una célula de al menos uno de: (a) dicho polipéptido Cas9 o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9, o dicho polipéptido Cas9 quimérico o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9 quimérico; y (b) dicho ARN de dirección a ADN, o uno o más polinucleótidos que codifican dicho ARN de dirección a ADN.

Se puntualiza que el método se hace introduciendo en la célula la Cas9 natural o quimérica o un polinucleótido que la codifica, y el ARN guía o uno o más polinucleótidos que lo codifican, previendo con esto la incorporación de un vector que contenga la herramienta de edición.

14. El método de la Reivindicación 13, en el que el polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9, el polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9 quimérico y/o el uno o más polinucleótidos que codifican dicho ARN de dirección a ADN son uno o más vectores de expresión recombinantes.

Respecto a la reivindicación precedente se enuncia que los polinucleótidos codificadores son vectores de expresión recombinantes, para los cuales no se define la secuencia de ninguno de los elementos que se incorporan.

15. El método de la Reivindicación 14, en el que el uno o más vectores de expresión recombinantes son uno o más vectores víricos.

Igual que la reivindicación anterior pero puntualizando que uno o más vectores provienen de virus.

16. El método de la Reivindicación 15, en el que uno o más vectores víricos se seleccionan del grupo que consiste en vectores del virus vacuna, del virus de la poliomielitis, retrovíricos, lentivíricos, adenovíricos, adeno-asociados y del virus del herpes simple.

Se especifica de que virus puede provenir el vector de la reivindicación previa.

17. El método de la Reivindicación 14, en el que el uno o más vectores de expresión recombinantes se seleccionan del grupo que consiste en plásmidos, cósmidos, minicírculos, fagos y vectores víricos.

Menciona otras posibilidades de vectores de expresión aparte de los víricos.

18. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-17, en el que el método comprende la introducción de un polinucleótido donante en una célula.

Menciona la realización del método a partir de la introducción de un polinucleótido en la célula, el cual puede servir como “ADN modelo” para hacer la reparación del ADN objetivo de edición.

19. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-18, en el que un dominio de transducción de proteínas se une covalentemente al extremo amino del polipéptido Cas9 o del polipéptido Cas9 quimérico, en el que dicho dominio de transducción de proteínas

facilita el recorrido del polipéptido Cas9 o del polipéptido Cas9 quimérico desde el citosol hasta el interior de un orgánulo de una célula.

Se trata de otra forma de facilitar el ingreso de la caspasa hasta el lugar del ADN añadiendo en uno de sus extremos un dominio de traducción de proteínas.

20. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-18, en el que un dominio de transducción de proteínas se une covalentemente al extremo carboxilo del polipéptido Cas9 o del polipéptido Cas9 quimérico, en el que dicho dominio de transducción de proteínas facilita el recorrido del polipéptido Cas9 o del polipéptido Cas9 quimérico desde el citosol hasta el interior de un orgánulo de una célula.

Igual que en la reivindicación anterior pero con el otro extremo de la caspasa.

21. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20, en el que el ADN diana se edita a través de un mecanismo de reparación de unión de extremos no homólogos (NHEJ).

Se trata de una forma de editar el ADN al reparar extremos heterólogos, forma que es ampliamente conocida para unir segmentos de secuencias nucleótidas.

22. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20, en el que el ADN diana se edita a través de un mecanismo de reparación dirigida por homología (HDR).

También es una forma de editar el ADN al reparar extremos pero homólogos, ampliamente conocida.

23. El método de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20, en el que la molécula de ADN diana se edita a través de la inserción de una secuencia de un polinucleótido donante en una cadena escindida de la molécula de ADN diana.

En este caso la edición de ADN es por adición, es decir por inclusión de una cadena de nucleótidos nueva en el genoma, pudiendo generar un OVM (si se trata de ADN heterólogo) o reparando un error a partir de DNA del mismo tipo de organismo.

24. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-23, en el que el ADN diana es ADN cromosómico

En este caso se especifica que el ADN objetivo está en cromosomas.

25. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-24, en el que dichos dos tramos complementarios de nucleótidos se hibridan para formar de 8 a 30 pares de bases.*

Se especifica que tras la modificación se forman de 8 a 30 pares de bases gracias a los nucleótidos del ARN que se complementan con los del ADN, esta es la única indicación de la longitud del ARN guía empleado.

26. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-24, en el que dichos dos tramos complementarios de nucleótidos se hibridan para formar de 8 a 15 pares de bases o se hibridan para formar de 15 a 18 pares de bases.*

En este caso se trata de 8 a 15 o 15 a 18 pares de bases.

27. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-26, en el que el porcentaje de complementariedad entre los nucleótidos que se hibridan para formar el dúplex de ARNbc es superior al 70 %.*

Se trata de un caso en el que los nucleótidos que se unirán para formar bases tienen una “compatibilidad” mayor a 70%.

28. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, en el que el ARN de dirección a ADN es un ARN de dirección a ADN de dos moléculas y comprende dos moléculas de ARN separadas, cada una de las cuales comprende uno de los dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar el dúplex de ARNbc.*

Se refiere al caso en el que el ADN objetivo, y por tanto el ARN guía son de dos moléculas y cada uno lleva uno de los dos tramos de nucleótidos que se complementarán.

29. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-27, en el que el ARN de dirección a ADN es un ARN de dirección a ADN de una sola molécula y comprende una sola molécula de ARN.*

En este supuesto tanto el ADN objetivo como el ARN guía son de una sola molécula o hebra.

30. *El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-29, en el que el ARN de dirección a ADN:*

- i. *comprende una o más de una nucleobase modificada, una estructura principal modificada o un enlace internucleosídico no natural, un resto de azúcar modificado, un ácido nucleico bloqueado y un ácido nucleico peptídico; o*
- ii. *comprende un enlace internucleosídico no natural que comprende uno o más de: un fosforotioato, un fosforamidato, un no fosfodiéster, un heteroátomo, un fosforotioato quirral, un fosforoditioato, un fosfotriéster, un aminoalquilfosfotriéster, un 3'-alquilen-fosfonato, un 5'-alquilen-fosfonato, un fosfonato quirral, un fosfinato, un 3'-amino-fosforamidato, un aminoalquilfosforamidato, un fosforodiamidato, un tionofosforamidato, un tionoalquilfosfonato, un tionoalquilfosfotriéster, un selenofosfato y un boranofosfato; o*
- iii. *comprende uno o más de: (a) un enlace internucleosídico no natural seleccionado entre un fosforotioato, un enlace de polaridad invertida y un enlace nucleosídico abásico; (b) un ácido nucleico bloqueado (LNA); y (c) un resto de azúcar modificado seleccionado de 2'-O-metoxietilo, 2'-O-metilo y 2'-fluro; o*
- iv. *comprende uno o más restos de azúcar modificados seleccionados de: 2'-O-(2-metoxietilo), 2'-dimetilaminooxietoxi, 2'-dimetilaminoetoxietoxi, 2'-Ometilo y 2'-fluro; o*
- v. *comprende una nucleobase que comprende uno o más de: una 5-metilcitosina; una 5-hidroximetil-citosina; una xantina; una hipoxantina; una 2-aminoadenina; un derivado 6-metilo de adenina; un derivado 6-metilo de guanina; un derivado 2-propilo de adenina; un derivado 2-propilo de guanina; un 2-tiouracilo; una 2-tiotimina; una 2-tiocitosina; un 5-halouracilo; una 5-halocitosina; un 5-propinil-uracilo; una 5-propinil-citosina; un 6-azouracilo; una 6-azo-citosina; una 6-azotimina; un pseudouracilo; un 4-tiouracilo; un 8-halo; un 8-amino; un 8-tiol; un 8-tioalquilo; un 8-hidroxilo; un 5-halo; un 5-bromo; un 5-trifluorometilo; un uracilo 5-sustituido; una citosina 5-sustituida; una 7-metilguanina; una 7-metiladenina; una 2-F-adenina; una 2-amino-adenina; una 8-azaguanina; una 8-*

- azaadenina; una 7-desazaguanina; una 7-desazaadenina; una 3-desazaguanina; una 3-desazaadenina; una pirimidina tricíclica; una fenoxazina-citidina; una fenotiazina-citidina; una fenoxazina-citidina sustituida; una carbazol-citidina; una piridoindol-citidina; una 7-desaza-adenina; una 7-desazaguanosina; una 2-aminopiridina; una 2-piridona; una pirimidina 5-sustituida; una 6-azapirimidina; una purina N-2-, N-6- u O-6-sustituida; una 2-aminopropiladenina; un 5-propiniluracilo; y una 5-propinilcitosina; o*
- vi. *está conjugado con un resto seleccionado de: una poliamina; una poliamida; un polietilenglicol; un poliéter; un resto de colesterol; un ácido cólico; un tioéter; un tiocolesterol; una cadena alifática; un fosfolípido; un ácido acético de adamantano; un resto de palmitilo; un resto octadecilamina o de hexilamino-carbonil-oxicolesterol; una biotina; una fenazina; un folato; una fenantridina; una antraquinona; una acridina; una fluoresceína; una rodamina; un colorante; una cumarina; un resto que mejora la absorción, mejora la resistencia a la degradación y/o refuerza la hibridación específica de la secuencia; y un resto que mejora la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción.*

Nuevamente estamos frente a varias especificidades, en este caso son de las características del ARN guía; la primera de ellas es que alguno de sus elementos no es natural sino modificado.

La segunda menciona las posibilidades con las que puede estar modificado el enlace internucleosídico.

La tercera son posibles combinaciones de las anteriores.

La cuarta menciona cuáles pueden ser los azúcares modificados.

La quinta se refiere a los componentes de la nucleasa.

Y la sexta se refiere los posibles elementos con los que puede estar combinado.

37. *Una línea celular eucariota modificada genéticamente, que comprende al menos uno de:*

- a) un polipéptido Cas9 o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9; y*

b) *un ARN de dirección a ADN, o uno o más polinucleótidos de ADN que codifican dicho ARN de dirección a ADN, en el que dicho ARN de dirección a ADN comprende:*

- i. *un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana y*
 - ii. *un segmento de unión a proteínas que interactúa con dicho polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARNbc),*
- en el que la línea celular eucariota modificada genéticamente está ex vivo o está en cultivo in vitro.*

Esta reivindicación se refiere ya no al método sino a un producto del mismo. Se trata de una línea celular eucariota modificada con Cas9 (o los polinucleótidos que la modifican) y/o el ARN guía como fue descrito en la reivindicación 1 (o los polinucleótidos que lo codifican). Se especifica que la línea celular es *ex vivo* o *in vitro*.

Resulta importante mencionar que en esta reivindicación no se hicieron exclusiones ni se hizo referencia a la reivindicación 1, que es la que incluye las exclusiones de línea germinal, células pluripotentes y germinales, así como las células *in vivo*.

38. La línea celular eucariota modificada genéticamente de la Reivindicación 37, que comprende uno o más de:

- 1. *un ARN de dirección a ADN de una sola molécula o un polinucleótido que codifica dicho ARN de dirección a ADN de una sola molécula, en el que dicho ARN de dirección a ADN de una sola molécula comprende:*
 - i. *un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de 5 nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana y*
 - ii. *un segmento de unión a proteínas que puede interactuar con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos*

complementarios de nucleótidos que se hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARNbc),

en el que dichos dos tramos complementarios de nucleótidos están unidos covalentemente mediante nucleótidos intermedios;

2. *un ARN de dirección a ADN, o uno o más polinucleótidos que codifican dicho ARN de dirección a ADN, en el que dicho ARN de dirección a ADN comprende:*
 - i. *un segmento de dirección a ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia del ADN diana y*
 - ii. *un segmento de unión a proteínas que puede interactuar con el polipéptido Cas9, en el que el segmento de unión a proteínas comprende dos tramos complementarios de nucleótidos que se 20 hibridan para formar un dúplex de ARN bicatenario (ARNbc); y*
3. *una proteína o un polinucleótido seleccionado de:*
 - a) *un polipéptido Cas9 o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9;*
 - b) *un polipéptido Cas9 o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9, en el que un dominio de transducción de proteínas, que facilita el recorrido del polipéptido Cas9 desde el citosol hasta el interior de un orgánulo de una célula, está unido covalentemente al extremo amino del polipéptido Cas9;*
 - c) *un polipéptido Cas9 o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9, en el que un dominio de transducción de proteínas, que facilita el recorrido del polipéptido Cas9 desde el citosol hasta el interior de un orgánulo de una célula, está unido covalentemente al extremo carboxilo del polipéptido Cas9;*
y
 - d) *un polipéptido Cas9 quimérico o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido Cas9 quimérico, en el que el polipéptido Cas9 quimérico comprende una proteína Cas9 modificada que tiene una actividad nucleasa reducida en comparación con un Cas9 de tipo silvestre correspondiente y comprende un polipéptido heterólogo.*

En esta última reivindicación vienen especificaciones con respecto a la línea celular modificada de la reivindicación anterior. La primera es que tanto el ARN guía como el ADN objetivo utilizados son de una sola molécula y que los tramos de nucleótidos están conectados mediante nucleótidos intermedios.

En la segunda el único cambio que se evidencia es la precisión de que el segmento de unión a proteínas del ARN guía PUEDE interactuar con la caspasa.

En la tercera y última se mencionan varias posibilidades para Cas9, puede ser el polipéptido como tal o un polinucleótido que lo codifica, puede que tenga un elemento que le facilita la llegada hasta el ADN unido a cualquiera de sus dos extremos, o puede que sea quimérica por tener una actividad menor con relación a las Cas9 naturales.

C. La Resolución de concesión parcial

Como ya mencionamos, la Superintendencia de industria y comercio emitió esta Resolución el 29 de marzo de 2019 y concedió 32 reivindicaciones; las 36 restantes, es decir de la 31 a la 36 y de la 39 a la 68, fueron negadas con base en los argumentos que la SIC esgrimió en los dos requerimientos del artículo 45, es decir protección del orden público y la moral ya que quedaría abierta incluso la posibilidad de “aplicación en la modificación del genoma y hasta la identidad genética de la línea germinal de un ser humano”.

Y dando respuesta a la oposición presentada por Óscar Andrés Lizarazo Cortés, la SIC encontró que el argumento según el cual se trata de elementos presentes en la naturaleza quedó superado con las modificaciones introducidas ya que al final se hizo referencia a “a complejos obtenidos por ingeniería genética y/o no natural, o dichos complejos se encuentran liofilizados”. Reiteró que no hay sustento para decir que se trata de un mero descubrimiento y también lo dicho frente a los documentos allegados como estado de la técnica. Por otro lado expresó que el argumento de orden público fue superado con las modificaciones en las 32 reivindicaciones concedidas, pero no en las 36 restantes tal y como están redactadas, declarando así parcialmente fundada la objeción.

En mayo de 2019 tanto los solicitantes como el opositor radicaron recurso de revisión que a la fecha de redacción del presente escrito aún no han sido resueltos, por lo que no se ahondará mayormente en ellos.

En su recurso el opositor pretende que la Resolución sea revocada y en su lugar la solicitud de patente sea negada basado en argumentos tales como la inoportuna respuesta a los requerimientos de fondo de la SIC, falta de claridad en las reivindicaciones y de suficiencia en la descripción, que no se tuvo en cuenta la totalidad del estado de la técnica y falta de divulgación frente a eucariotas, entre otros.

Por su parte, los solicitantes presentaron nuevo pliego reivindicatorio con el recurso de reposición, en este modificaron 4 reivindicaciones para excluir de ellas el “material genético de seres humanos o animales con el objeto de ser transformado genéticamente”, las reivindicaciones concedidas no fueron modificadas y tampoco las dependientes de las 4 modificadas, es decir todas las demás; con ello argumentan, por supuesto, la pretensión de que se revoque la Resolución y en su lugar se conceda la totalidad del nuevo pliego.

Sin ánimo de hacer una comparación exhaustiva, y observando como quedó la Resolución y si esta se mantuviera tras la decisión de los recursos interpuestos, encontraríamos que en Colombia la patente concedida fue más restringida que en la Unión Europea, pero menos que en Estados Unidos, en Europa la patente se concedió, aunque con divisionales, tan amplia como se solicitó (Sherkow, Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress, 2017, pág. 1050); Mientras que por su parte, en el ordenamiento norteamericano las reivindicaciones son más específicas en cuanto al funcionamiento del sistema CRISPR/Cas y los elementos que lo integran; y aunque no se hicieron exclusiones a la utilización de la tecnología como se hizo en nuestro país desde la primera reivindicación, tampoco quedó cobijado por la patente ningún producto de la técnica en células vegetales, animales, o humanas.

No debe perderse de vista además que tanto en Europa como en Estados Unidos existe también la patente de Feng Zhang y varias otras que derivan de ella; a diferencia del ordenamiento colombiano, en donde la única patente de CRISPR/Cas que ha ingresado es aquella sobre la que ha versado este trabajo.

D. Consecuencias prácticas para los investigadores colombianos

Del estudio de las reivindicaciones concedidas podemos ver que en principio nuestros investigadores necesitarían solicitar licencia para usar esta tecnología, sin embargo quedaron por fuera de la patente, y por lo tanto serían de uso libre en el país, caspasas diferentes a *Cas9*, lo que podría permitirles aplicar técnicas equivalentes de esta tecnología. Sin embargo, esta posibilidad está limitada al hecho que la Caspasa *Cas9* no quedó definida por una secuencia en la reivindicación principal, lo que da espacio a interpretaciones del alcance de la protección.

Ahora bien, dentro de la normatividad de la Comunidad Andina de Naciones existen excepciones a la necesidad de solicitar licencia y a la posibilidad que tiene el titular de la patente de impedir que otros fabriquen, comercialicen o repliquen la invención sin su autorización, estas excepciones están contempladas en el artículo 53 de la Decisión 486 y una de ellas, la del literal d, consiste en “actos realizados exclusivamente con fines de enseñanza o de investigación científica o académica”; esta excepción es de suma importancia ya que impediría la barrera al desarrollo que algunos consideran que representa esta patente. Adicionalmente desde 2012 con ocasión del Tratado de Libre Comercio se incluyó lo que podría considerarse una extensión del alcance de esta excepción, en la medida que se permitió que se usen las invenciones “con el fin de generar la información necesaria para presentar una solicitud de aprobación requerida, para que un producto entre al mercado una vez expire la patente”, es decir, para efectos de agilizar el registro sanitario. (Payan, 2013)

Según la OMPI esta excepción encuentra su razón de ser en un fomento a la investigación y el desarrollo, que es uno de los fines del sistema de patentes, y aunque podría pensarse que las excepciones y limitaciones desincentivan la investigación, en realidad es todo lo contrario porque permiten un equilibrio, en mayor o menor medida según la interpretación que se dé en cada país. (OMPI, 2009, págs. 21 y 29-33)

Sin embargo, hay gran discusión sobre el alcance de esta excepción a nivel internacional, ya que en algunos ordenamientos solo se permite que la investigación tienda a recaudar información nueva y no basta que sea para corroborar información ya existente; puede que solo se admitan experimentos sobre o acerca de la invención, pero no con o mediante ella, que sería

el caso de las *Research Tools* que ya se abordó y que bajo una interpretación bastante laxa, podrían incluir analógicamente a CRISPR/Cas; se discute también si un ensayo clínico puede ser considerado experimento. (OMPI, 2009, págs. 29-33). No sobra recordar que algunos autores han criticado el uso que se da a esta excepción en materia de biotecnología y sobre todo la interpretación restrictiva que se le da en ordenamientos como el norteamericano (Mueller, 2001).

De esta forma, la excepción tampoco soluciona del todo el problema, porque las investigaciones que pueden quedar amparadas serían las que no tengan fines de lucro, con lo que quedarían excluidas por ejemplo las asociaciones entre universidades y empresas donde las últimas financian a las primeras, ya que las empresas privadas no lo harán si no obtendrán beneficio económico alguno. (Lamprea & Lizarazo, 2015), será necesario entonces esperar eventuales conflictos para saber qué tan amplio será el alcance que le dará la Superintendencia de Industria y Comercio a esta excepción para el caso de CRISPR/Cas y si en virtud de ello la asimilará lo suficiente a una *Research Tool*.

Hay que mencionar finalmente, que el país se han venido comercializando polimerasas por entes nacionales ya que no llegaron las patentes iniciales de ADN recombinantes ni de PCR (Lamprea & Lizarazo, 2015). Y que además existen entidades sin ánimo de lucro, como AddGene que han creado depósitos de plásmidos que incluyen los elementos básicos de la tecnología, a los cuáles los investigadores también podrían acceder para mitigar los costos de la licencia y minimizar así el impacto negativo de la exclusividad recién otorgada sobre CRISPR/Cas9. Sin embargo, este tipo de repositorio de plásmidos usan las figuras de Acuerdos de Transferencia de Material (ATM), para limitar el uso y protección de los desarrollos, por lo que los investigadores deberán tener en cuenta los términos de estos acuerdos. (Lamprea & Lizarazo, 2016, pág. 83)

E. Necesidad de actualización en materia regulatoria

Hacer un análisis completo y detallado de la que sería una adecuada regulación en nuestro país para modificación genética sería objeto de otro trabajo investigativo completo, por lo que para evitar extendernos excesivamente y desviar el tema del presente trabajo, baste por

ahora decir que aunque la Resolución 29299 de 2018 del Instituto Colombiano Agropecuario sentó las bases para el manejo de cultivos modificados y fitomejorados, inclusive organismos vivos modificados, y diseñó el procedimiento que debe seguirse para su autorización, queda por fuera lo relativo a animales modificados y células humanas no pluripotentes ni germinales, que como sabemos quedaron cobijados por la patente concedida.

Lo único que se encuentra regulado actualmente en el país respecto de modificación genética en humanos es lo contemplado en el Código Penal, a todas luces insuficiente ya que solo establece unas pocas prohibiciones que indican a los investigadores lo que no pueden hacer en esta materia, y aunque en principio lo que no está prohibido está permitido en virtud de la cláusula general de libertad, no existe parámetro legal alguno que les indique que reglas deben seguir o que precauciones deben tener al investigar con material genético humano.

Se hace necesario regular la competencia de los organismos estatales para la vigilancia y control de la creación y comercialización de productos de la tecnología CRISPR/Cas que escapen a la competencia del ICA, ya que a la luz de las reivindicaciones concedidas, varias de las aplicaciones de la técnica no serían agropecuarias.

Deben establecerse estándares para la producción y parámetros de seguridad para laboratorios que quieran utilizar la técnica, así como los lineamientos para la obtención de los insumos necesarios y controles de propagación y reproducción.

En opinión de quien escribe, no se trata de una regulación excesivamente exhaustiva y que limite sus definiciones a CRISPR/Cas, porque podrían aparecer nuevas y mejoradas tecnologías dado el acelerado desarrollo de la ciencia, sino de fijar parámetros de seguridad, control y supervisión a cargo de entidades estatales pertinentes para evitar que se haga un uso inadecuado o desproporcionado de este tipo de técnicas.

4. Conclusiones

La aparición de CRISPR/Cas significó una sacudida entre la comunidad científica y en el mundo en general; el Derecho, por supuesto, por lo transversal de sus campos de acción, no escapó a la anterior; muy poco tiempo después de que se publicó el amplio abanico de aplicaciones y posibilidades que ofrecía esta tecnología, inició en Estados Unidos una disputa

sin precedentes sobre la titularidad de las patentes que la cubrían y sobre hasta qué punto podían llegar las mismas.

Esta disputa naturalmente no se limitó al ámbito estadounidense, sino que como la gran mayoría de los temas de propiedad intelectual, trascendió fronteras territoriales y jurisdiccionales llegando a tribunales europeos y latinoamericanos donde por supuesto, el debate jurídico no fue poco. A nuestro país solo llegó una de las solicitudes de patente que tanto revuelo causaron en otras latitudes, de manera que el debate no giró en torno a cuál de los dos inventores favorecer, sino en cuanto a la procedencia de una solicitud que por muchos ha sido criticada por considerarla más un descubrimiento que una invención y/o una grave amenaza al orden público dada la posibilidad de modificación a la línea germinal humana que esta ofrece.

Estas tensiones y discusiones se vieron plasmadas en el debate que se ha dado en el proceso de la solicitud de patente, entre los solicitantes y el opositor; en todo caso, la Superintendencia de Industria y Comercio colombiana zanjó estas discusiones en una Resolución de Concesión Parcial donde se otorgó exclusividad a los solicitantes para 32 reivindicaciones, las cuales aún no es posible afirmar que serán definitivas ya que continúan pendientes dos recursos de reposición, de los solicitantes y del opositor, con los que se determinará si queda en firme el fallo que concedió las 32 reivindicaciones o no.

Esta Resolución marca un hito importante en materia de patentes de biotecnologías en Colombia, ya que a diferencia de otras patentes de técnicas de edición genética que falló la SIC en años anteriores, en esta no se utilizó el argumento de que se trataba de elementos presentes en la naturaleza y excluidos de patentabilidad para excluir gran parte de lo solicitado; sino que por el contrario se desestimó esta observación del opositor, y la principal razón para negar la concesión de bastantes reivindicaciones fue el orden público y las buenas costumbres. La Resolución cobra una gran importancia para el desarrollo de la ciencia en nuestro país, ya que como se ha venido mencionando, es una tecnología sencilla y económica con la que muchos laboratorios podrían trabajar, pero la patente, naturalmente, restringe su campo de acción y los desarrollos a los que pueden apuntar sin necesidad de solicitar una licencia.

Del estudio de las reivindicaciones concedidas, que resultan más amplias que en el ordenamiento norteamericano, pero más restringidas que en el europeo, se puede extraer que si bien en principio los laboratorios nacionales necesitan licencia para usar la técnica, no la necesitan para caspasas diferentes a *Cas9*; y adicionalmente, podrían ampararse por la excepción de investigación que en nuestro ordenamiento tiene una aplicación un poco más amplia que en el derecho anglosajón, donde lo restringido de su aplicación ha sido criticado por la doctrina, de cualquier forma será necesario un eventual conflicto para que la Superintendencia de Industria y Comercio colombiana determine qué tratamiento específico le dará a la excepción frente a esta tecnología gracias al amplio abanico de posibilidades que representa ya su potencial cercanía al concepto de *Research Tool*.

Nuestros investigadores podrían también recurrir a depósitos de plásmidos para reducir sus costos, o al menos facilitar el acceso a los insumos biológicos de la tecnología.

En Colombia existe un gran potencial entre nuestros investigadores para el logro de nuevos desarrollos biotecnológicos, ya se ha logrado utilizar CRISPR/Cas en mejoras agropecuarias y el panorama solo se vuelve cada vez más prometedor, por lo que tanto las regulaciones generales que se emitan en materia de edición genética, como los fallos de la SIC sobre posibles y eventuales infracciones a la patente, deben tener como punto central y criterio fundante la no restricción excesiva a la investigación y la protección al pequeño investigador nacional cuya única salida puede ser verse amparado por la excepción de investigación.

Como ya hemos mencionado, interpretaciones bastante restrictivas pueden resultar peligrosas, esta premisa no puede perderse de vista ya que el debate sobre CRISPR/Cas y este tipo de nuevas tecnologías aún no ha concluido, y seguramente resurgirá cuando los avances científicos nos presenten una nueva herramienta revolucionaria como esta.

Por ahora resta ver qué decisión tomará la SIC sobre los recursos de reposición y esperar que se dé una interpretación generosa a las excepciones y limitaciones que se aleguen frente a esta tecnología.

5. Bibliografía

Normativa Colombiana

Ley 165 de 1994 “por medio de la cual se aprueba el "Convenio sobre la Diversidad Biológica", hecho en Río de Janeiro el 5 de junio de 1992”

Ley 208 de 1995 “Por medio de la cual se aprueba el "Estatuto del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología", hecho en Madrid el 13 de septiembre de 1983”

Decisión 391 de 1996 de la comisión del acuerdo de Cartagena que consagra el “Régimen Común sobre Acceso a los Recursos Genéticos”

Decreto 730 de 1997 “por el cual se determina la Autoridad Nacional Competente en materia de acceso a los recursos genéticos”

Resolución 620 de 1997 del Ministerio del Medio Ambiente “por la cual se delegan algunas funciones contenidas en la Decisión 391 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y se establece el procedimiento interno para tramitar las solicitudes de acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados”

Código penal colombiano

Ley 740 de 2002 “por medio de la cual se aprueba el "Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica", hecho en Montreal, el veintinueve (29) de enero de dos mil (2000)”

Decreto 4525 de 2005 “por el cual se reglamenta la Ley 740 de 2002”

Resolución 946 de 2006 del ICA “Por la cual se establece el procedimiento para el trámite ante el ICA de solicitudes de Organismos Vivos Modificados, OVM; se aprueba el Reglamento Interno del Comité Técnico Nacional de Bioseguridad, CTNBio para OVM con fines exclusivamente agrícolas, pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustria, y se dictan otras disposiciones”,

Decreto ley 3570 de 2011 “por el cual se modifican los objetivos y la estructura del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible y se integra el Sector Administrativo de Ambiente y Desarrollo Sostenible”

Decreto 1375 de 2013 “por el cual se reglamentan las colecciones biológicas”

Decreto 1376 de 2013 “por el cual se reglamenta el permiso de recolección de especímenes de especies silvestres de la diversidad biológica con fines de investigación científica no comercial”

Resolución 1348 de 2014 del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible “por la cual se establecen las actividades que configuran acceso a los recursos genéticos y sus productos derivados para la aplicación de la Decisión Andina 391 de 1996 en Colombia y se toman otras determinaciones”

Resolución 3168 de 2015 del ICA “por medio de la cual se reglamenta y controla la producción, importación y exportación de semillas producto del mejoramiento genético para la comercialización y siembra en el país, así como el registro de las unidades de evaluación agronómica y/o unidades de investigación en fitomejoramiento y se dictan otras disposiciones”

Resolución 1352 de 2017 del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible “por la cual se modifica la resolución 1348 de 2014”

Ley 1926 de 2018 “por medio de la cual se aprueba «protocolo de Nagoya-Kuala Lumpur sobre responsabilidad y compensación suplementario al protocolo de Cartagena sobre seguridad de la biotecnología», adoptado en Nagoya el 15 de octubre de 2010”

Resolución No. 29299 de 2018 del ICA "por la cual se establece el procedimiento para el trámite ante el ICA de solicitudes de un cultivar mejorado con técnicas de innovación en fitomejoramiento a través de Biotecnología moderna, con el fin de determinar si el cultivar corresponde a un Organismo Vivo Modificado o a un convencional"

Expedientes

Expediente No. 09061116 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Proteínas de dedo de zinc no canónicas optimizadas”

Expediente No. 12128704 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Remoción de transgenes por medio de nucleasas de dedo de zinc en organismos genéticamente modificados”

Expediente No. NC2017/0012026 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Regulación de la expresión génica mediada por nucleasa”

Expediente No. 13279038 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Composiciones de nucleasa terapéuticas y métodos”

Expediente No. 15234237 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Composiciones que comprenden polipéptidos heterólogos de nucleasa-RNasa y métodos asociados”

Expediente No. NC2016/0005005 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Nucleasa efectora tal para la inactivación específica del correceptor del VIH CCR5”

File 10,266,850, United States Patent and Trademark Office, Patent application for “Methods and compositions for RNA-directed target DNA modification and for RNA-directed modulation of transcription”

File 8,697,359, United States Patent and Trademark Office, Patent application for “CRISPR-Cas systems and methods for altering expression of gene products”

File EP2800811, European Patent Office, Patent application for “Methods and compositions for RNA-Directed target DNA modification and for RNA-Directed modulation of transcription”

File EP2764103, European Patent Office, Patent application for “CRISPR-Cas systems and methods for altering expression of gene products”

Expediente No. 14259531 de la Superintendencia de Industria y Comercio Colombiana, correspondiente a la solicitud de patente de “Método y composiciones para la modificación de ADN objetivo dirigida por ARN y para la Modulación de la transcripción dirigida por ARN”

Referencias bibliográficas

Agencia AFP. El Espectador. (27 de Noviembre de 2018). *El Espectador. Sección Ciencia*. Obtenido de Sitio web de El Espectador:
<https://www.elespectador.com/noticias/ciencia/china-abre-investigacion-sobre-bebes-geneticamente-modificados-articulo-825885>

Conde, C. A. (2012). Consecuencias de la biología sintética en los derechos de propiedad intelectual y acceso a los recursos genéticos y distribución de los beneficios. *Revista La Propiedad Inmaterial No. 16. Universidad Externado de Colombia*.

Contreras, J. L., & Sherkow, J. S. (2017). CRISPR, surrogate licensing, and scientific discovery. *Science. Biotechnology and law. VOL 355 ISSUE 6326*.

González de Cancino, E. (2005). Biotecnología y terapias. *Boletín Derecho y Vida de la Universidad Externado de Colombia*.

Granahan, P., & Loughran, C. A. (2014). CRISPR/cas-9: An Exciting Addition to Genomic Editing. *Life Sciences Law & Industry Report*.

Lamprea, N., & Lizarazo, Ó. (2015). Tecnología CRISPR/CAS9 presente y futuro en biotecnología, y controversias de sus patentes. *Boletín virtual del Departamento de la Propiedad Intelectual, Universidad Externado de Colombia*.

Lamprea, N., & Lizarazo, Ó. (2016). Técnica de edición de genes CRISPR/Cas9. Retos Jurídicos para su regulación y uso en Colombia. *Revista La Propiedad Inmaterial No. 21. Universidad Externado de Colombia*.

Montoliu, L. (2019). *Editando genes: Recorta, pega y colorea. Las maravillosas herramientas CRISPR*. Pamplona, España: Next Door Publishers.

Mueller, J. M. (2001). No "dilettante affai" Rethinking the experimental use exception to patent infringement for biomedical research tools. *Washington Law Review Association, vol 76:1*.

OMPI. (2009). *Exclusiones de la materia patentable y excepciones y limitaciones a los derechos conferidos por las patentes*. Ginebra: Documento preparado por la Secretaría.

Payan, F. (2013). INVIMA implementa la excepción bolar. *Boletín del departamento de Propiedad Intelectual de la Universidad Externado De Colombia*.

Regalado, A. (2014). El hallazgo biotecnológico del siglo está envuelto en una guerra de patentes. *MIT Technology review*.

Sherkow, J. S. (2015). Law, history and lessons in the CRISPR patent conflict. *Nature America, Inc. Volume 33. Number 3*.

Sherkow, J. S. (2016). Who owns gene editing? Patents in the time of CRISPR. *Innovation Center for Law and Technology and New York Law School, USA*.

Sherkow, J. S. (2017). CRISPR, patents and the public health. *Yale Journal of biology and medicine 90*.

Sherkow, J. S. (2017). Inventive steps. The CRISPR patent dispute and scientific progress. *EMBO reports. Science & Society*, Jul; 18(7), 1047-1051.

Sherkow, J. S. (2017). Patent protection for CRISPR: an ELSI review. *J Law Biosci.*

Sitio web de Colciencias. (Consultado en abril de 2019). *Colciencias*. Obtenido de <https://sba.colciencias.gov.co/moduleQAProj/4719/#de>

Sitio web de Colciencias. (Consultado en abril de 2019). *CvLac Colciencias*. Obtenido de https://scienti.colciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000648221

Sitio web de la unidad de terapias avanzadas. IDC BIS. (Consultado en abril de 2019). *IDC BIS*. Obtenido de Unidad de terapias avanzadas: <https://idcbis.org.co/unidad-de-terapias-avanzadas/>

Sitio web del CIAT. (Consultado en abril de 2019). *CIAT*. Obtenido de <https://ciat.cgiar.org/la-edicion-de-genomas-acelera-el-fitomejoramiento/?lang=es>

Sitio web del CIAT. (Consultado en abril de 2019). *CIAT*. Obtenido de https://ciat.cgiar.org/event/simposio_edicion_genoma/?lang=es

Sitio web del CIAT. (Consultado en abril de 2019). *CIAT*. Obtenido de <https://blog.ciat.cgiar.org/es/la-edicion-de-genomas-da-un-impulso-al-fitomejoramiento/>

Sitio web del CIAT. (Consultado en abril de 2019). *CIAT*. Obtenido de https://ciat.cgiar.org/event/simposio_edicion_genoma/?lang=es

Tamayo, L. (2015). From dissertation to litigation: The first-to-invent system versus the first-to-file system: a comparative analysis in light of the legal dispute over the CRISPR Cas9. *Munich Intellectual Property Law Center (MIPLC)*.