

Edición génica aplicada a la agricultura: Políticas de patentes y licencias CRISPR en América Latina

Margo Bagley, JD

Profesora Asa Griggs Candler de Derecho, Facultad de Derecho de la Universidad de Emory

Diseño editorial de Patti Mulligan

Centro de Ingeniería Genética y Sociedad,
Universidad Estatal de Carolina del Norte

Integrando el conocimiento científico y la diversidad de valores públicos en el diseño del futuro de la biotecnología

go.ncsu.edu/ges-idb-crispr-es

JULIO 2021

EDICIÓN GÉNICA APLICADA A LA AGRICULTURA: POLÍTICAS DE PATENTES Y LICENCIAS CRISPR EN AMÉRICA LATINA

Índice

PRÓLOGO	03
POLÍTICAS DE PATENTES Y LICENCIAS DE CRISPR	04
I. INTRODUCCIÓN	04
II. PRESENTACIONES DE PATENTES CRISPR	05
III. PROTOCOLOS DE LICENCIAMIENTO DE PATENTES CRISPR	11
A. CRISPR-CAS9: CORTEVA AGRISCIENCE	12
B. CRISPR-CAS9 Y CAS12A Y B: THE BROAD INSTITUTE	15
C. CRISPR-CMS1 (CRISPR 3.0): BENSON HILL BIOSYSTEMS	16
D. ENTIDADES DE INVESTIGACIÓN CHINAS	18
IV. CONCLUSIÓN	18
INFORMACIÓN SOBRE LAS LICENCIAS CRISPR PARA AGRICULTURA VEGETAL PARA CORTEVA AGRISCIENCE, THE BROAD INSTITUTE Y BENSON HILL BIOSYSTEM	19
RECONOCIMIENTOS	20

Copyright © 2021 Inter-American Development Bank. Este trabajo se encuentra sujeto a una licencia Atribución-NoComercial-SinDerivadas IGO 3.0 de Creative Commons (CC-IGO BY-NC-ND 3.0 IGO) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/legalcode>) y puede ser reproducido con propósitos no comerciales otorgándole el reconocimiento correspondiente al Banco Interamericano de Desarrollo (BID). No se permiten obras derivadas.

Toda disputa relacionada con el uso de material del BID que no pueda resolverse en buenos términos se someterá a arbitraje de conformidad con las reglas de la Comisión de las Naciones Unidas para el Derecho Mercantil Internacional (CNUDMI). Para utilizar el logotipo del BID o el nombre del BID con propósitos que no sean el del reconocimiento explícito, se deberá celebrar por escrito un contrato de licencia entre el BID y el usuario, ya que la licencia CC-IGO no autoriza dicho uso.

Tenga en cuenta que el enlace anterior incluye términos y condiciones adicionales de esta licencia.

Las opiniones expresadas en esta publicación son de los autores y no necesariamente reflejan el punto de vista del Banco Interamericano de Desarrollo, de su Junta Directiva, ni de los países que sus miembros representan.

Prólogo

El poder y la promesa de la edición génica, específicamente con tecnologías basadas en CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas, o Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, por sus siglas en inglés), se hizo realidad con el descubrimiento de los procesos de CRISPR en bacterias y arqueas en la década de 1980.ⁱ Desde entonces, los sistemas CRISPR-CAS se han desarrollado aún más, permitiendo la edición de genomas en prácticamente todos los organismos vivos.ⁱ En los últimos años, hemos visto el desarrollo de un conjunto diverso de tecnologías basadas en CRISPR (tecnologías CRSISPR, o simplemente CRISPR) que ha revolucionado la manipulación y mejoramiento de genomas.ⁱⁱ CRISPR ha permitido la inclusión de un sector más diverso de actores que redefinen y desarrollan la investigación y desarrollo de productos biotecnológicos que abarcan la alimentación, la agricultura y la medicina, de los que se vió antes con otras tecnologías emergentes. En la actualidad, la comunidad global de investigadores que utilizan CRISPR cuenta con más de 40.000 miembros en 20.000 instituciones, que han documentado su investigación en más de 20.000 estudios revisados y publicados por pares en revistas indexadas.ⁱⁱⁱ Estas herramientas de edición génica basadas en CRISPR abren enormes oportunidades en la agricultura para el mejoramiento de cultivos y animales, a lo largo de la cadena de suministro de alimentos. Potencialmente, también podrán contribuir a abordar los problemas asociados con la creciente población mundial, a temas de sostenibilidad, y posiblemente a los efectos del cambio climático.ⁱ Sin embargo, estas promesas van acompañadas por preocupaciones relacionadas a potenciales riesgos medioambientales y socio-económicos asociados con la edición génica basada en CRISPR, y a la preocupación de que los sistemas de gobernanza o regulatorios, no siguen el ritmo del desarrollo tecnológico y están mal equipados, o no sean apropiados para evaluar los potenciales riesgos.

El Banco Interamericano de Desarrollo (BID) lanzó una iniciativa en 2020 para entender las complejidades de estas nuevas herramientas, sus impactos potenciales en la región de ALC (América Latina y el Caribe), y analizar cómo el BID puede invertir mejor en su potencial adopción y estrategias de gobernanza. Esta primera serie de documentos para discusión—"Edición Génica en América Latina: Panorama Regulatorio" y "Políticas de Patentes de CRISPR" son parte de una iniciativa más amplia para examinar los marcos regulatorios e institucionales de la edición génica por CRISPR en América Latina y el Caribe.

Centrándose en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Honduras, México, Paraguay, Perú y Uruguay, la iniciativa establece el escenario para un análisis más profundo de los problemas que se presenten, y que se estudiarán a lo largo del próximo año, mediante consultas a expertos de la región, el desarrollo de una serie de estudios de casos específicos de los cultivos y un análisis regional completo de los problemas identificados

**—Todd Kuiken, investigador principal,
Centro de Ingeniería Genética y Sociedad,
Universidad Estatal de Carolina del Norte**

i. Anzalone, A. V., Koblan, L. W. & Liu, D. R. Genome editing with CRISPR–Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat. Biotechnol.* **38**, 824–844 (2020).

ii. Kuiken, T., Barrangou, R. & Grieger, K. (Broken) Promises of Sustainable Food and Agriculture through New Biotechnologies: The CRISPR Case. *Cris. J.* **1–7** (2021). doi:10.1089/crispr.2020.0098

iii. Huang, Y., Porter, A., Zhang, Y. & Barrangou, R. Collaborative networks in gene editing. *Nat. Biotechnol.* **37**, 1107–1109 (2019).

EDICIÓN GÉNICA APLICADA A LA AGRICULTURA: POLITICAS DE PATENTES Y LICENCIAS CRISPR EN AMÉRICA LATINA

Margo Bagley, JD

Profesora Asa Griggs Candler de Derecho, Facultad de Derecho de la Universidad de Emory

I. INTRODUCCIÓN

La edición génica con tecnologías CRISPR CAS brinda soluciones para la salud humana y para la seguridad alimentaria. Asimismo, puede también ser una herramienta lucrativa. Por ello, no resulta sorpresivo que las solicitudes de patentes relacionadas con tecnologías CRISPR hayan incrementado. De acuerdo con la base de datos de IP Studies, más de 8100 familias de patentes a nivel mundial estarían relacionadas con tecnologías CRISPR al 30 de enero del año 2021. De ese total, 1400 estarían vinculadas al sector agrícola vegetal que involucra investigación en células y organismos vegetales.¹

Los propietarios de patentes tienen la potestad de excluir a otras personas y entidades de realizar, utilizar, vender, ofrecer a la venta o importar el invento patentado durante el periodo de vigencia de la patente (aproximadamente 20 años). Sin embargo, los derechos de patentes son territoriales por lo que los inventores deben conocer los procedimientos para patentar sus inventos en cada país o región en la que requieran protección. Los inventos reclamados generalmente se examinan en base a su originalidad, capacidad inventiva, la redacción de una descripción adecuada y elegibilidad antes que sea emitida una patente de utilidad. Por tanto, este proceso puede variar de un país a otro debido a las diferencias en los procedimientos de examinación y a normativas legales.

En consecuencia, en el entorno CRISPR se han emitido patentes con declaraciones diferentes según su jurisdicción. Por tanto, aquellas empresas que requieran emplear tecnologías CRISPR fundacionales para la edición génica en agricultura vegetal probablemente tendrán que buscar orientación en un entorno complejo de patentamiento que puede involucrar la obtención de licencias de múltiples entidades.

El objetivo de este documento es proporcionar una descripción general de la coyuntura de las patentes relacionadas con tecnologías CRISPR en el sector agrícola vegetal. Asimismo, se pretende identificar y describir los protocolos de obtención de licencias para empresas y otras entidades latino-americanas interesadas en desarrollar investigación con tecnologías CRISPR. En la Parte II se detalla la cantidad de patentes, su ubicación, así como a las organizaciones encargadas de emitir las en los países de interés de este estudio: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Honduras, México, Paraguay, Perú y Uruguay. En la Parte III, se identifican a los propietarios de patentes fundacionales, así como sus protocolos generales de licenciamiento para implementar la tecnología en la región. A manera de conclusión, se señala que la coyuntura de patentes vinculadas al uso de tecnologías CRISPR en el sector agrícola vegetal atraviesa un proceso de cambio acelerado y que a los investigadores involucrados les compete evaluar regularmente la necesidad de obtener licencias de otras entidades.

¹ Las estadísticas de patentes de CRISPR que se proporcionan en este documento se obtuvieron de IP Studies, un servicio por tarifa que realiza un seguimiento de las patentes relacionadas con la edición génica a nivel mundial. Consulte <https://www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics/>.

II. PRESENTACIONES DE PATENTES DE CRISPR

Es ampliamente aceptado que el descubrimiento de la edición génica CRISPR-Cas9 revolucionó la investigación agrícola vegetal.² Como se muestra en la Figura 1, su relativa facilidad de uso, eficacia y flexibilidad ha dado lugar a que esta tecnología sea ampliamente utilizada en diversos cultivos para desarrollar características de interés como aquellas que determinan mayores cosechas, resistencia a herbicidas, tolerancia a sequías, resistencia a enfermedades y el crecimiento acelerado.³ Asimismo, la edición génica tiene el potencial de reducir a la mitad el tiempo que toma desarrollar una característica mejorada. Por ejemplo, si se emplean técnicas de hibridación convencional, selección por mutación o reproducción transgénica se estima un intervalo que va de 8 a 12 años. En contraste, si se emplea la tecnología CRISPR CAS se estima que el tiempo se reduzca a un intervalo que va de 4 a 6 años.⁴

Los investigadores han desarrollado muchas aplicaciones y variantes basadas en la proteína Cas9, las cuales incluyen técnicas de edición básica en distintas plantas.⁵ Sin embargo, debido a que inicialmente la comunidad científica se enfocó casi exclusivamente en esta tecnología, las patentes vinculadas a CRISPR-Cas9 se superponen entre sí. Ello ha generado inquietud sobre el proceso de obtención de licencias y la libertad de operabilidad (freedom to operate, FTO).⁶ Por este motivo, los investigadores se encuentran explorando alternativas como CRISPR Cas 12 a y b, 13, y 14, CRISPR-Cms1 y MAD7 para aplicaciones de edición génica.⁷ Muchas de las nucleasas de CRISPR tienen potencial para ser aplicadas a la agricultura vegetal por lo cual son objeto de futuras investigaciones.⁸ No obstante, la nucleasa Cas9 en sus distintas formas, es la más empleada en aplicaciones agrícolas vegetales y también es la más patentada.⁹

2 Consulte, p. ej. C.C.M. van de Wiel, New traits in crops produced by genome editing techniques based on deletions, *Plant Biotechnol. Rep.* (2017) 11:1-8; Naoki Wada et al., Precision genome editing in plants: state-of-the-art in CRISPR/Cas9-based genome engineering, *BMC Plant Biology* (2020) 20:234;

3 Consulte, p. ej. Kunling Chen et al, CRISPR/Cas Genome Editing and Precision Plant Breeding in Agriculture, *Annu. Rev. Plant Biol.* (2019), 70:667-97, (detailing traits); Corteva Agriscience, How CRISPR Works in Agriculture, https://crispr.corteva.com/wp-content/uploads/2020/12/FINAL_Corteva-How-CRISPR-Works-Infographic_12.01.2020.pdf (detailing traits).

4 Consulte Kunling Chen et al, CRISPR/Cas Genome Editing and Precision Plant Breeding in Agriculture, *Annu. Rev. Plant Biol.* (2019), 70:667-97 (Figura 1).

5 Consulte, p. ej. Naoki Wada et al., Precision genome editing in plants: state-of-the-art in CRISPR/Cas9-based genome engineering, *BMC Plant Biology* (2020) 20:234 (“the simplicity, ease, and high efficiency of the CRISPR/Cas9 system have facilitated its development into the most widely applied genome-editing tool” [la simpleza, facilidad y la alta eficacia del sistema de CRISPR/Cas9 lo ha convertido en la herramienta de edición genética más empleada]); Haocheng Zhu, Chao Li, and Caixia Gao, Applications of CRISPR-Cas in Agriculture and Plant Biotechnology (Supplementary Information), 21 *Nature Rev. Molecular Cell Biology*, (Nov. 2020) (se describe en detalle más de 60 aplicaciones en más de 24 cultivos diferentes de CRISPR-Cas9 para la mejora del cultivo desde el año 2018).

6 Consulte, p. ej. Marc Doring & Daniel Lim, Questions about CRISPR, (Apr. 2017) www.intellectualpropertymagazine.com, (“After the first few foundational patents, the CRISPR IP landscape will only become more complex—there are now hundreds, if not thousands, of CRISPR-related patent applications filed worldwide, by a wide array of companies. If even a fraction of these applications proceed to grant, we will be faced with an incredibly complex web of patent rights: many different owners holding patents of varying levels of strength and likely validity, with varying overlap and differing global coverage.” [La propiedad intelectual de las tecnologías CRISPR se volvió más compleja luego de la aparición de las patentes fundacionales. Una gran cantidad de empresas han presentado cientos, si no miles, de solicitudes de patentes relacionadas con CRISPR en todo el mundo. Si tan solo una fracción de estas solicitudes logran aprobarse, nos enfrentaríamos a una red altamente compleja de derechos de patentes: muchos propietarios diferentes adquirirían patentes con diversos niveles de fortaleza y con una validez similar, con distintos niveles de superposición y con diferente cobertura global.]).

7 Consulte, p. ej. Kunling Chen et al, CRISPR/Cas Genome Editing and Precision Plant Breeding in Agriculture, *Annu. Rev. Plant Biol.* (2019), 70:667-97, que analiza el uso exitoso de CRISPR-Cas 9, Cas12a y b, Cas 13 y Cms1 en la edición genómica vegetal). Inscripta MAD7 en www.inscripta.com/technology/

8 Consulte, p. ej. Haocheng Zhu, Chao Li, and Caixia Gao, Applications of CRISPR-Cas in Agriculture and Plant Biotechnology, 21 *Nature Rev. Molecular Cell Biology*, (Nov. 2020); Allen & Overy, Benson Hill Biosystems developing “CRISPR 3.0” system based around Cms1 family of Cas proteins, (Sept. 2017), www.allenoverly.com/en-gb/global/news-and-insights/publications/benson-hill-biosystems-developing-crispr-3-0-system-based-around-cms1-family-of-cas-proteins.

9 Consulte, p. ej. Julia Jansing et al., Genome Editing in Agriculture: Technical and Practical Considerations, *Int. J. Mol. Sci.* (2019), 20(12), 2888, (“The most recent addition to the toolbox of programmable nucleases (and the most widely used in plants) is Cas9 from *Streptococcus pyogenes* (SpCas9), which is part of the CRISPR/Cas9 system” [La nucleasa Cas9 de *Streptococcus pyogenes* (SpCas9), parte de sistema CRISPR/Cas9 y la más utilizada en plantas, ha sido recientemente incorporada a la caja de herramientas de nucleasas programables]).

Cartera de cultivos									
Empresas	Canola	Algodón	Frutas	Maíz	Arroz	Soja	Vegetales	Trigo	Otros
Arcadia Bioscience									
Bayer									
Benson Hill Biosystems									
Calyxt									
Cibus									
Corteva									
Inari Agriculture									
Pairwise Plants									
Precision Biosciences									
Syngenta									
Tropic Biosciences									
Yield10									

Figura 1. Cultivos en los cuales se están implementando tecnologías CRISPR-Cas9¹⁰

Como indica la Figura 2 y de acuerdo con la base de datos de patentes CRISPR de IP Studies, existen más de 1400 familias de patentes a nivel mundial. La cantidad de patentes publicadas, así como la cantidad de solicitudes de patentes que emplean tecnologías CRISPR para la agricultura vegetal (ej. plantas modificadas o células vegetales modificadas) van en aumento.¹¹ Como se muestra en las figuras que van de la 3 a la 9, se estima que existen más de 175 familias de patentes agrícolas vegetales que emplean CRISPR que componen al menos 300 solicitudes de patentes y/o patentes registradas en seis (Argentina 65, Brasil 155, Colombia 10, México 51, Perú 2 y Uruguay 17) de los nueve países latinoamericanos que forman parte de este proyecto.¹² Debido a que algunas de ellas son solo solicitudes, es posible que nunca reciban el carácter de patentes.

10 Consulte ihsmarkit.com/research-analysis/special-reports-gene-editing-technologies-2020.html. La categoría "Otro" incluye cebada, pepino, lechuga, papa, sorgo, girasoles, camelina y tabaco. Consulte, p. ej. Syngenta obtains non-exclusive IP license from Broad Institute for CRISPR-Cas9 genome-editing technology for agriculture applications, (Nov. 2017), www.businesswire.com/news/home/20171102005938/en/Syngenta-obtains-non-exclusive-IP-license-from-Broad-Institute-for-CRISPR-Cas9-genome-editing-technology-for-agriculture-applications; y Yield10 Bioscience Signs Research License Agreement Covering CRISPR-Cas9 Genome-Editing Technology with the Broad Institute and Pioneer, (Aug. 2018), www.globenewswire.com/news-release/2018/08/08/1548914/0/en/Yield10-Bioscience-Signs-Research-License-Agreement-Covering-CRISPR-Cas9-Genome-Editing-Technology-with-the-Broad-Institute-and-Pioneer.html.

11 Una familia de patentes abarca todas las patentes presentadas en diferentes países para una invención. Por ejemplo, una familia de patentes (1 de 175) podría tener un miembro de patente individual en Argentina y otro en Brasil. Este es el caso de la familia de patentes WO2019185609 que incluye una solicitud de patente en Brasil (BR112020017535) y una solicitud de patente en Argentina (AR115018). Las patentes presentadas abarcan al conjunto de patentes publicadas y a las solicitudes de patentes. Debido a que algunos de los documentos publicados son únicamente solicitudes, es posible que nunca se emitan como patentes. Generalmente, existe un intervalo de tiempo de 18 meses entre la presentación de una solicitud y la publicación de la patente, por lo que se puede esperar que las patentes para 2019 y 2020 aumenten aún más.

12 Además, la base de datos demuestra que Chile (28), Costa Rica (4) y Ecuador (2) también han recibido presentaciones de patentes agrícolas vegetales de CRISPR.

Patentes y solicitudes de patentes publicadas

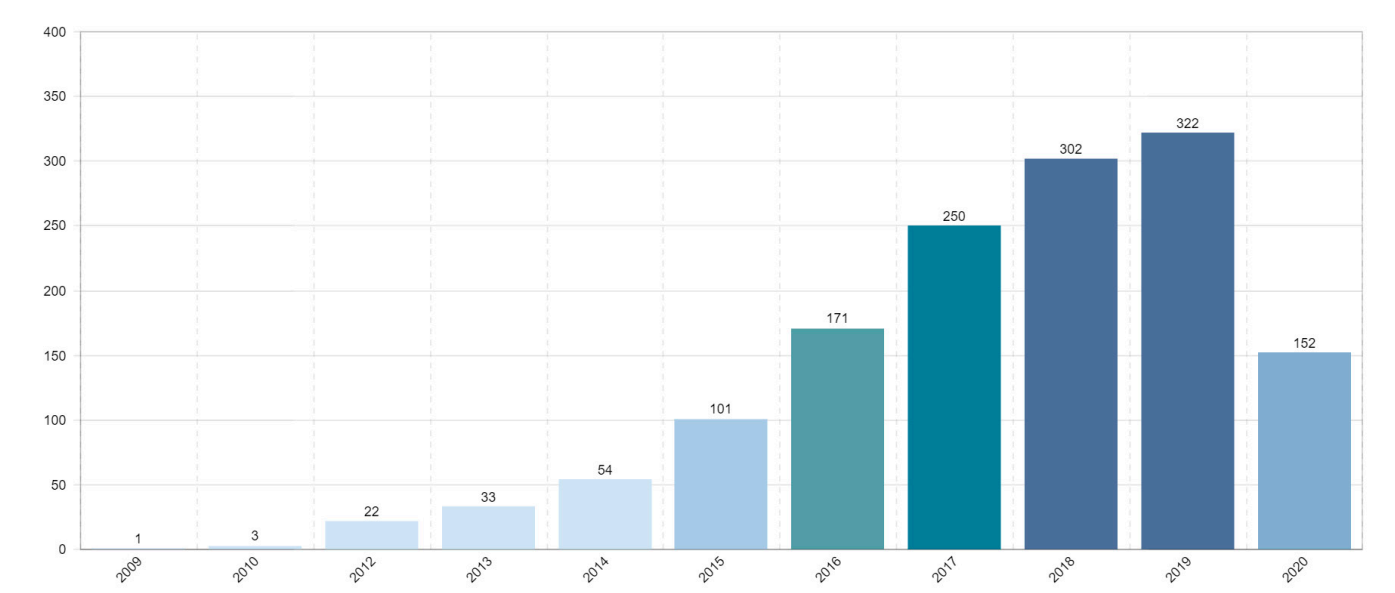
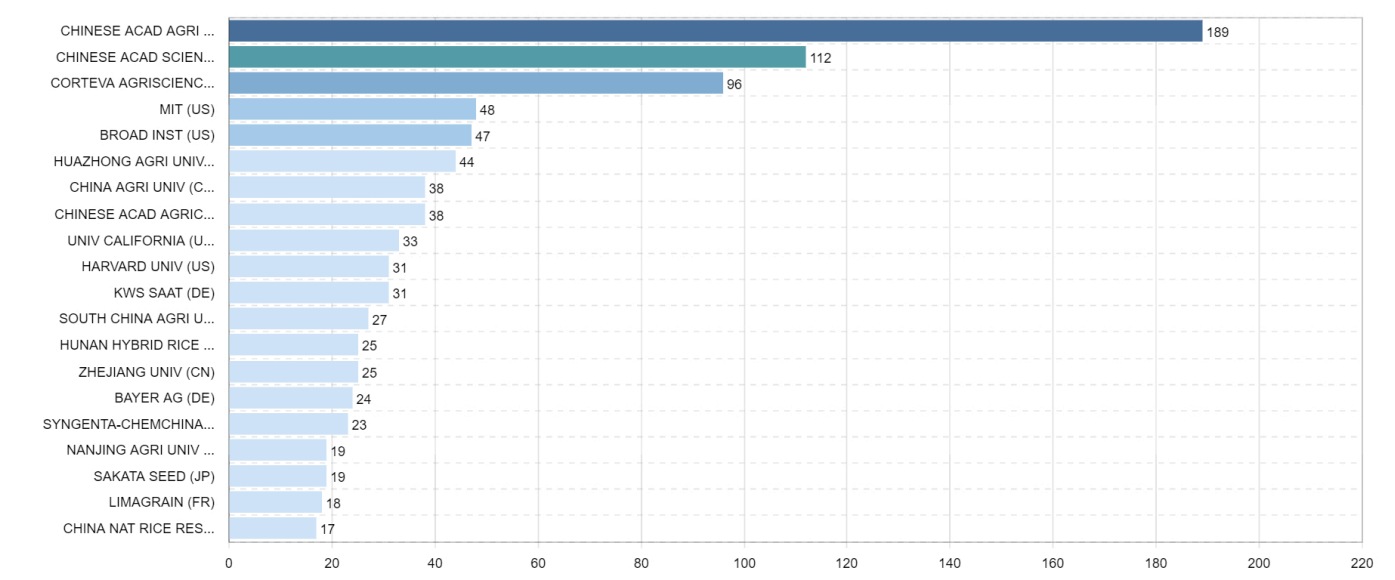


Figura 2. Familias de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en todo el mundo



Los primeros 10 registradores de solicitudes de patentes o patentes agrícolas vegetales publicadas de CRISPR en todo el mundo (a enero de 2021).¹³

13 Algunas solicitudes de patentes pueden estar afiliadas a varias entidades. Por consiguiente, cantidad que se indican para cada entidad no necesariamente coinciden con el número total de patentes o solicitudes publicadas. www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics. Asimismo, muchas solicitudes de patentes chinas se publican en menos de 18 meses, lo que puede aumentar de manera artificial su volumen comparativo en un determinado momento. Consulte Jacqueline Martin-Laffon, Marcel Kuntz, and Agnes E. Ricroch, Worldwide CRISPR Patent Landscape Shows Strong Geographical Biases, 37 NAT. BIOTECH. 601-621, (Jun. 2019).

Patentes y solicitudes de patentes publicadas

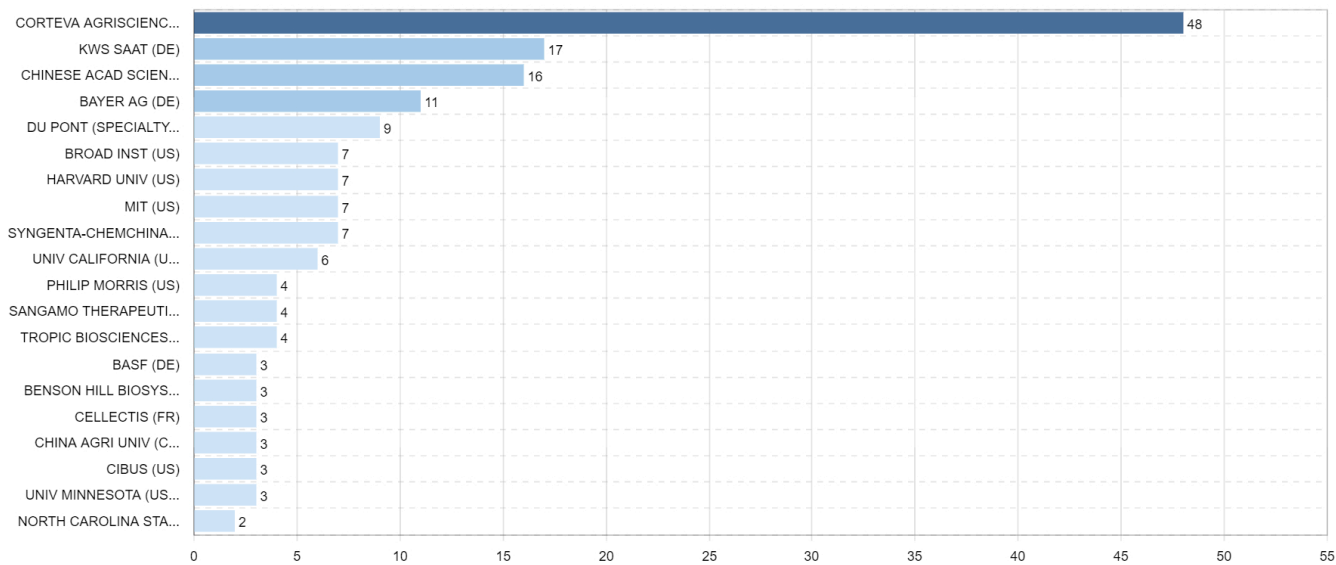


Figura 4. Principales 20 registradores de patentes agrícolas vegetales en países latinoamericanos de interés.¹⁴

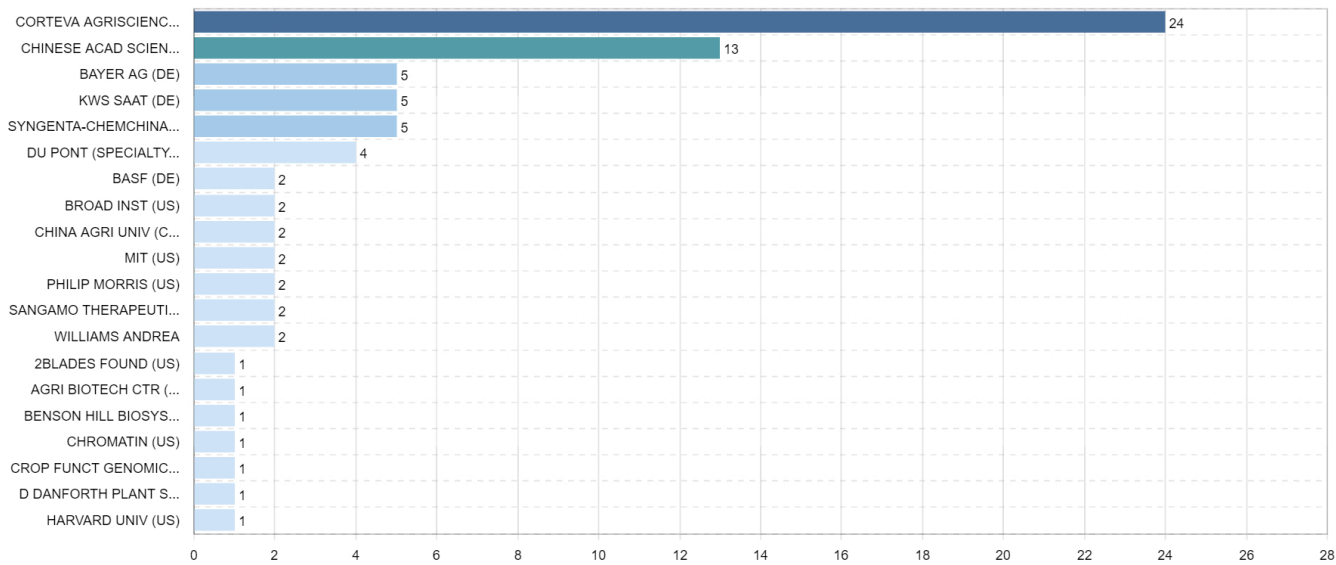


Figura 5. Principales registradores de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en Argentina.¹⁵

14 Ibid.

15 Las filiales/registradores adicionales incluyen la Univ. de Agr. de Huazhong (CN), J.R. Simplot (US), Reynolds Tobacco (US), S.W. Seed Co., Soft Flow (HU), Tianjin Genovo Biotech (CN), Univ. Estadual De Campinas (BR), Univ. Gent (BE), Univ. Laval (CA), Vlaams Inst. Biotech (BE).

Patentes y solicitudes de patentes publicadas

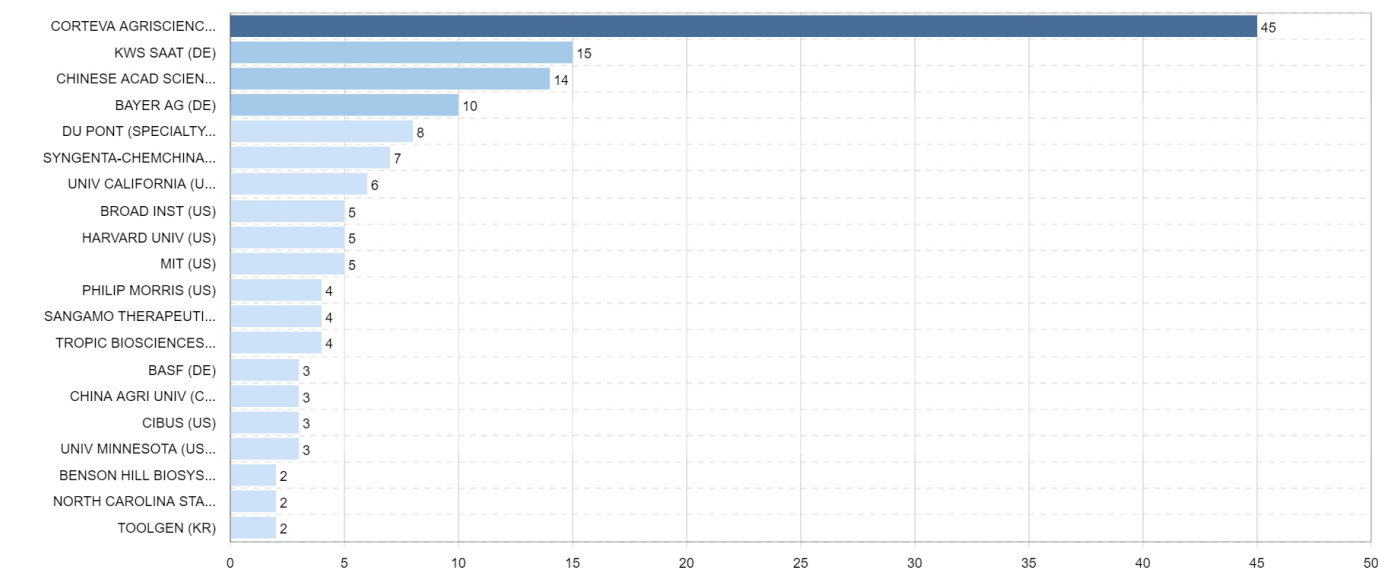


Figura 6. Principales registradores de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en Brasil.¹⁶

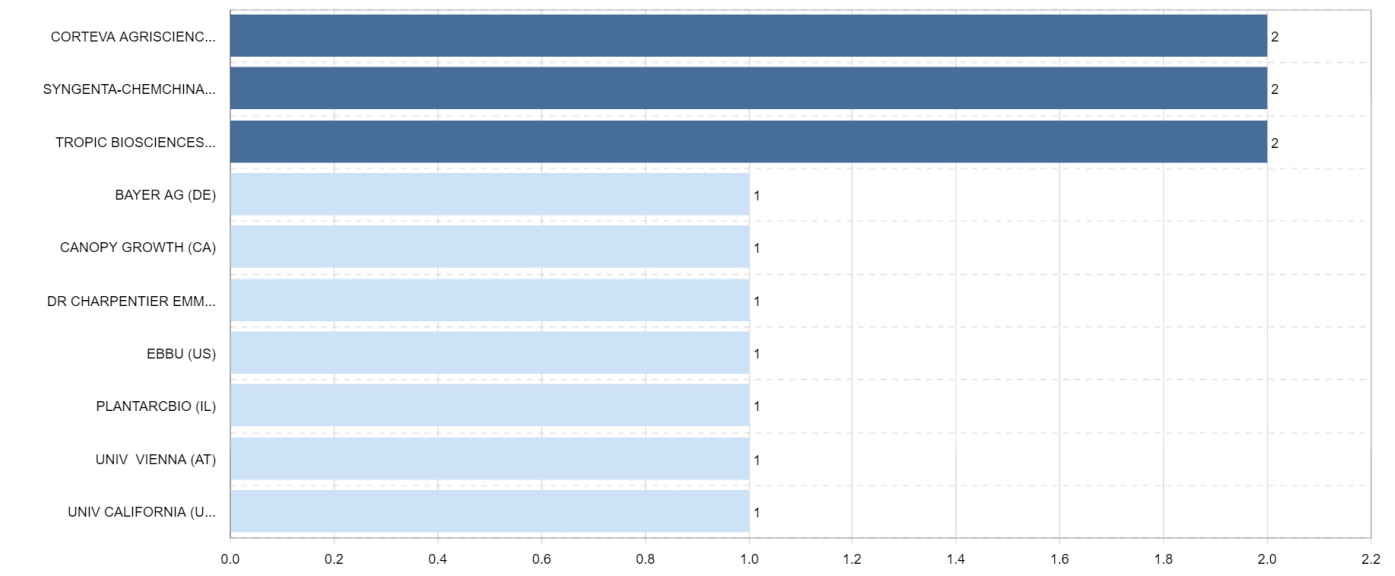


Figura 7. Registradores de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en Colombia

16 Las filiales/registradores adicionales incluyen Andrea Williams (GB), 2 Blades Found. (US), Agri. Biotech. Ctr. (HU), AICT (KR). Benchbio PVT (IN), Canopy Growth (CA), Celectis (FR), Ceres (US), China Nat. Rice Res. Inst. (CN), Academia China de Ciencias Agrícolas (CN), Chromatin (US), Crop. Funct. Genomics Ctr. (KR), Dr. Emmanuelle Charpentier (FR), Ebbu (US), Encoded Therapeutics (US), Univ. Fed. de Río De Janiero (BR), Futuragene (IL), Hortigenetics Res. (TH), Univ. de Agri. de Huazhong (CN), Illumina (US), Inst. Basic Science (KR), Univ. Estatal de Iowa (US), Estado de Israel (IL), Japan Tobacco (JP), Keygene (NL), Univ. de Kobe (JP), Namdhari Seeds Pvt. (IN), Univ. de Osaka (JP), Penn State Univ. (US), Pivot Bio (US), Plantarcbio (IL), Univ. Rockefeller (US), S.W. Seed Co., Univ. Nac. de Seúl (KR), Soft Flow (HU), Swetree Tech (SE), Tianjin Genovo Biotech (CN), Tweed (CA), Univ. de Vienna (AT), Univ. de Florida (US), Univ. de Illinois (US), Univ. de Iowa (US), Univ. de Laval (CA), Univ. de Missouri (US), Univ. de Pennsylvania (US), Univ. de Sheffield (UK), Gobierno de los Estados Unidos (US), Weizmann Inst. (IL).

Patentes y solicitudes de patentes publicadas

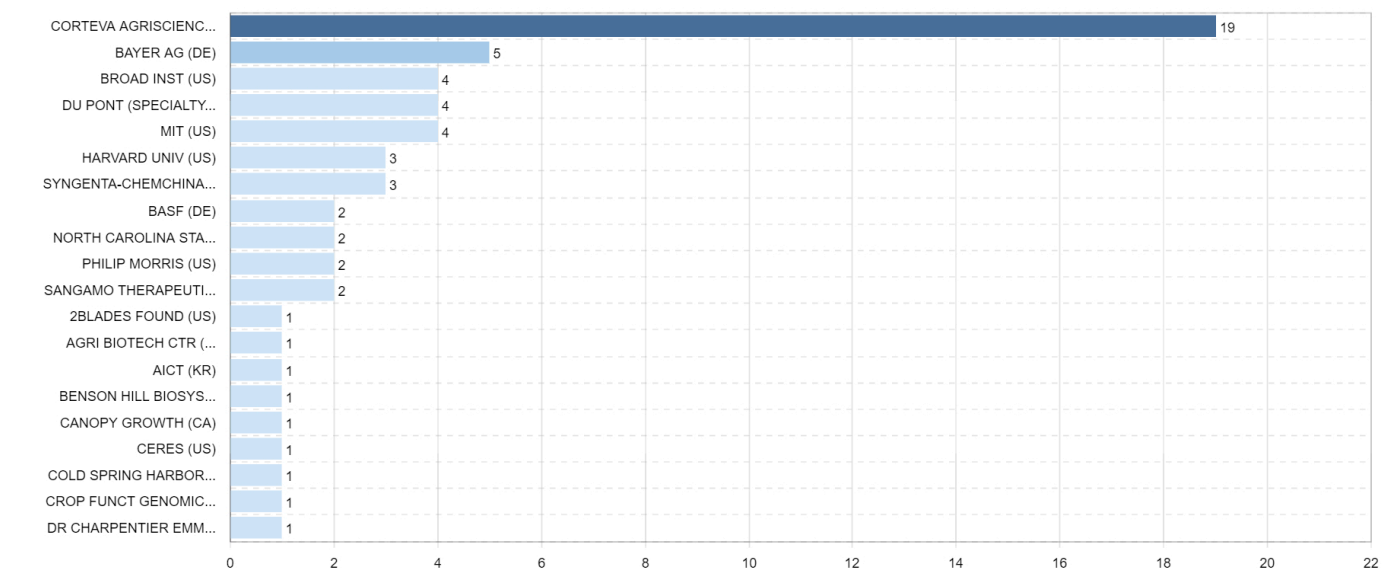


Figura 8. Principales registradores de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en México.¹⁷

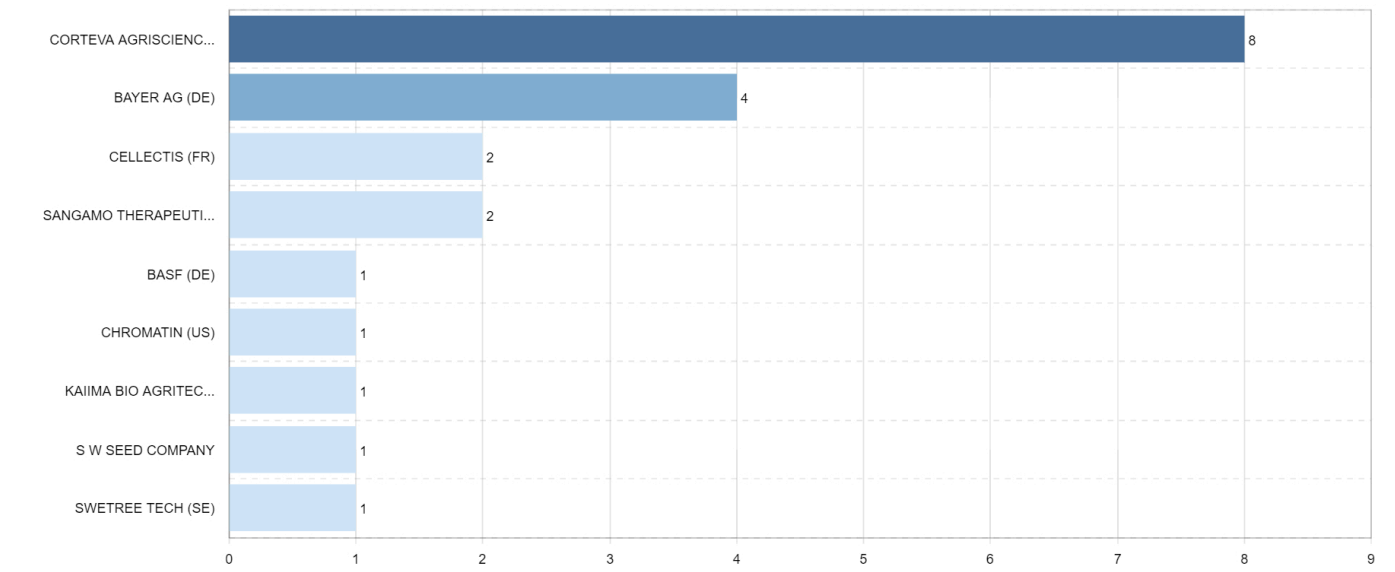


Figura 9. Registradores de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en Uruguay.

¹⁷ Las entidades registradoras adicionales (cada una de las cuales tiene una solicitud, pero al mismo tiempo puede haber múltiples entidades afiliadas a la misma solicitud) incluyen Ebbu (US), Illumina (US), Inst. Basic Science (KR), Univ. Estatal de Iowa (US), Estado de Israel (IL), J.R. Simplot (US), Pivot Bio (US), Plantarcbio (IL), Rijk Zwaan (NL), Univ. Nac. de Seúl (KR), Soft Flow (HU), Tweed (CA), Univ. de Viena (AT), Univ. de California (US), Univ. de Iowa (US), Univ. De Minnesota (US)

En muchos países es complicado y toma mucho tiempo obtener la protección que provee una patente. Por este motivo muchas de las solicitudes de patentes presentadas en los Estados Unidos de América en el rubro CRISPR para agricultura vegetal también han sido presentadas en algún otro país de América Latina incluido en este estudio. Ello sucede por distintos motivos entre los cuales se encuentra el menor costo que ello conlleva. En aquellos países en los que no se han presentado patentes fundacionales de CRISPR Cas-9, se podría pensar que los investigadores no tienen restricciones ni responsabilidades para con el uso de la tecnología. Sin embargo, ello sería arriesgado ya que probablemente los inventores o los propietarios de dichas patentes hayan presentado otras solicitudes en otros países de la región.

Además, para exportar productos agrícolas desarrollados con tecnología CRISPR a Estados Unidos es muy probable que se requiera una licencia. Ello sucede debido a que importar productos realizados con patentes foráneas a Estados Unidos es considerado una infracción.¹⁸ Además, es complicado para un propietario de un patente saber si su invento ha sido utilizado para desarrollar un producto o si ha sido usado junto a otra herramienta de edición génica o mutación natural. Sin embargo, en conformidad al Artículo 34 del Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual Vinculados al Comercio (Acuerdo TRIPS), muchos países requieren que se demuestre que el presunto infractor no utilizó el invento. Por tanto, el curso de acción más prudente para las organizaciones que se dediquen a la comercialización de estos productos parece ser la obtención de licencias para tecnologías CRISPR fundacionales.

III PROTOCOLOS DE LICENCIAMIENTO DE PATENTES DE CRISPR

Como se mencionó anteriormente, la cantidad de solicitudes de patentes que se presentan sobre inventos relacionados a tecnologías CRISPR, incluidos los agrícolas vegetales, vienen en aumento. En la mayoría de los países las solicitudes se publican 18 meses después haber sido registradas. Asimismo, las declaraciones de patentes pueden estar escritas de manera general, con un carácter un tanto ambiguo.¹⁹ De esta manera, resulta imposible saber los detalles sobre todos los posibles propietarios de patentes que deberían tener licencia para utilizar tecnologías CRISPR Cas para desarrollar aplicaciones específicas.

Adicionalmente, los investigadores que trabajan con tecnologías CRISPR licenciadas están desarrollando y patentando invenciones “no obvias” que podrían requerir de licencia para su uso. Asimismo, podrían existir otras herramientas (ej. promotores, vehículos de entrega de agrobacterium, etc.) que faciliten el uso de tecnologías CRISPR Cas y que tengan similares retos en cuanto a su patentamiento. No obstante, los siguientes son protocolos para algunos de los principales licenciantes de tecnologías CRISPR para la agricultura vegetal que los investigadores latinoamericanos posiblemente encuentren útiles para la edición génica de cultivos. En las Figuras 10 y 11 y en el Cuadro 1, se puede encontrar más información sobre estos licenciantes, sus licenciarios, y los términos de licenciamiento.

18 Título 35 del Código de los Estados Unidos (U.S.C.) §271(g)

19 Consulte Benjamin N. Gray and W. Murray Spruiell, CRISPR-Cas9 Claim Sets and the Potential to Stifle Innovation, 35 *Nature Biotech.*, 630 (Jul. 2017).

A. CRISPR-Cas9: Corteva Agriscience (anteriormente Dow DuPont Pioneer)

Corteva se está posicionando como una organización líder en el licenciamiento de patentes CRISPR Cas9 para la agricultura vegetal.²⁰ Al tener el derecho de sublicenciar patentes CRISPR Cas9 que son propiedad o controlado por: Broad Institute, la Universidad de California Berkeley (UC Berkeley), ERS Genomics, Caribou Biosciences, Universidad de Vilnius, Corteva/Pioneer, entre otras, Corteva puede ofrecer una única agrupación de licencias.²¹ De esta manera, los licenciarios de Corteva obtienen derechos para utilizar tecnologías Cas9 de distintas entidades. De acuerdo con la base de datos IP Studies, Corteva habría tramitado 48 solicitudes de patentes en el rubro agrícola vegetal en los países de interés de este estudio a enero del año 2021. Esta cifra ascendería a 96 solicitudes a nivel mundial.²²

Tener un sistema basado en licencias agrupadas es interesante e importante ya que muchas de las entidades licenciadoras, como el Broad Institute y UC Berkeley, están involucradas en intensas disputas ante la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos y la Oficina Europea de Patentes (European Patent Office, EPO) en torno a las prioridades y a los aspectos clave que la tecnología CRISPR Cas9 fundacional debería tener.²³ Ya que las partes involucradas en estas disputas otorgaron previamente licencias a Corteva para desarrollar aplicaciones agrícolas vegetales, los potenciales licenciarios no necesitan acudir a las diferentes entidades para negociar por separado sobre el estado las solicitudes y las patentes fundacionales. Esto les permite ahorrar tiempo y reducir riesgos.²⁴

El portafolio de patentes y de aplicaciones licenciables de Corteva incluye patentes CRISPR Cas-9 fundacionales y, recientemente, métodos y productos de desarrollo basados en tecnologías Cas9. Como se observa en su página web: “Corteva busca habilitar a quienes deseen desarrollar productos agrícolas usando CRISPR a través del acceso a propiedad intelectual, capacidades tecnológicas, infraestructura y experiencia científica.”²⁵

Actualmente, Corteva ofrece cinco tipos de licencias:

- (1) una licencia I&D (investigación y desarrollo) de uso interno;
- (2) una licencia para cultivos y semillas comerciales;
- (3) una licencia comercial para otros productos agrícolas (no ganaderos) (como usar una planta como una fábrica para producir proteínas terapéuticas);
- (4) una licencia para otorgar servicios de CRISPR-Cas9; y
- (5) una licencia gratuita para realizar investigación académica.

20 Broad Institute ha restringido la capacidad de los licenciarios para utilizar tecnología con licencia para desarrollar genética dirigida, crear semillas estériles (Terminator), o producir productos de tabaco para el consumo humano. Issi Rozen, Licensing CRISPR for Agriculture: Policy considerations, <https://www.broadinstitute.org/news/licensing-crispr-agriculture-policy-considerations>.

21 Es importante mencionar que la licencia es un acuerdo de licencia de tres partes firmado por Corteva Agriscience, el Broad Institute y el licenciario.

22 Consulte las figuras 3 y 4.

23 El Broad Institute describe las disputas como “un escenario de patentes y licenciamiento complejo que amenaza la innovación.” Broad Institute, For Journalists: Statements and Background on the CRISPR Patent Process, (Sept. 2020), www.broadinstitute.org/crispr/journalists-statement-and-background-crispr-patent-process.

24 Issi Rozen, Removing a major CRISPR licensing roadblock in agriculture - The Broad Institute of MIT and Harvard announce an agreement that removes a major roadblock that had threatened to limit the potential of CRISPR-Cas9 genome editing to dramatically advance agriculture, *SeedQuest* (Oct. 2017), www.seedquest.com/news.php?type=news&id_article=92751&id_region=&id_category=&id_crop=. Consulte también, Let MPEG LA Help Solve the CRISPR Puzzle, www.mpegla.com/crispr/ (creating a CRISPR patent pool).

25 Corteva Agriscience, Our Promise, crispr.corteva.com/our-promise-crispr-cas-corteva-agriscience/.

Al redactar este documento, las licencias de tipo 1 son las menos complicadas de gestionar e involucran un pago por adelantado de una tasa por la emisión de la licencia y una tasa anual que varía de acuerdo con el presupuesto I&D de la empresa y en función a la cantidad de empleados a tiempo completo o equivalentes (full-time equivalent employees, FTE). Sin embargo, si una empresa decide cambiar de orientación y desea desarrollar productos comerciales, es necesario que se obtenga una licencia tipo 2 que es más costosa.²⁶ Por lo general, las licencias de tipo 2 incluyen las tasas para las licencias de tipo 1, además de los pagos por los objetivos comerciales cumplidos y regalías que varían en función al cultivo y al mercado. Algo similar ocurre con las licencias tipo 3 y 4 que generalmente incluyen tasas de tipo 1 y regalías que se estiman en función al porcentaje de ventas netas o ingresos adicionales por la utilización de la tecnología. No resulta sorprendente que los pagos por objetivo cumplido, así como las regalías sean el resultado de negociaciones entre las partes. Es importante tener presente que “los términos financieros de las licencias escalan en función al tamaño de la entidad que otorga la licencia y al mercado objetivo.”²⁷

Las patentes y las solicitudes de patentes CRISPR-Cas9 fundacionales de propiedad de Broad Institute y de UC Berkeley, cuya licencia otorga Corteva, contienen declaraciones amplias que parecen cubrir el uso de cualquiera de las nucleasas de CRISPR Cas9 en organismos eucarióticos y procarióticos. Sin embargo, un artículo publicado en el año 2017 por dos investigadores de Benson Hill Biosystem cuestiona la validez de algunas de las declaraciones en las solicitudes y patentes fundacionales de UC Berkeley y el Broad Institute en base a la descripción de las declaraciones y los requisitos de habilitación de la ley de patentes de los EE. UU.²⁸ De acuerdo con los autores, el éxito del inventor de la edición génica al solicitar la patente sucedió solo con las nucleasas SpCas9 (UC Berkeley) y SaCas9 (Broad Institute). Asimismo, se habría demostrado también que desde entonces muchos de los ortólogos Cas9 tienen una identidad de secuencia menor a SpCas9 y SaCas9. Dichos ortólogos pueden tener diferentes propiedades bioquímicas y, por ello, podrían no tener una eficacia similar para la edición génica.²⁹

26 Consulte www.globenewswire.com/news-release/2018/08/08/1548914/0/en/Yield10-Bioscience-Signs-Research-License-Agreement-Covering-CRISPR-Cas9-Genome-Editing-Technology-with-the-Broad-Institute-and-Pioneer.html (“The joint license covers intellectual property consisting of approximately 48 patents and patent applications on CRISPR-Cas9 technology controlled by the Broad Institute and Pioneer. Under the agreement, Yield10 has the option to renew the license on an annual basis and the right to convert the research license to a commercial license in the future, subject to customary conditions as specified in the agreement.” [La licencia conjunta cubre la propiedad intelectual de aproximadamente 48 patentes y solicitudes de patente que emplean tecnología CRISPR-Cas9 controlada por el Broad Institute y Pioneer. En virtud del acuerdo, Yield10 tiene la opción de renovar la licencia anualmente y el derecho a convertir la licencia de investigación en una licencia comercial en el futuro, sujeto a las condiciones habituales que se especifican en el acuerdo.]). Existen señales de que las entidades que obtienen licencias de Tipo 1 pueden luego ser capaces de negociar términos más favorables.

27 Corteva Agriscience, CRISPR-Cas, openinnovation.corteva.com/crispr-cas/.

28 Benjamin N. Gray and W. Murray Spruill, CRISPR-Cas9 Claim Sets and the Potential to Stifle Innovation, 35 *Nature Biotechnology* 630 (Jul. 2017) (Noting that “the broadest claims made by the Broad Institute are drawn to ‘a nucleotide sequence encoding a Type-II Cas9 protein’ while the broadest claims made by UC Berkeley recite ‘a Cas9 protein.’” [Se observa que “las afirmaciones más amplias realizadas por el Broad Institute se asemejan a ‘una secuencia de nucleótido que codifica una proteína Cas9 de Tipo II’ mientras que las afirmaciones realizadas por UC Berkeley hacen referencia a ‘una proteína Cas9.’”])

29 Consulte F. A. Ran et al., In vivo genome editing using *Staphylococcus aureus* Cas9, *Nature*, 2015 Apr 9;520(7546):186-91. doi: [10.1038/nature14299](https://doi.org/10.1038/nature14299).

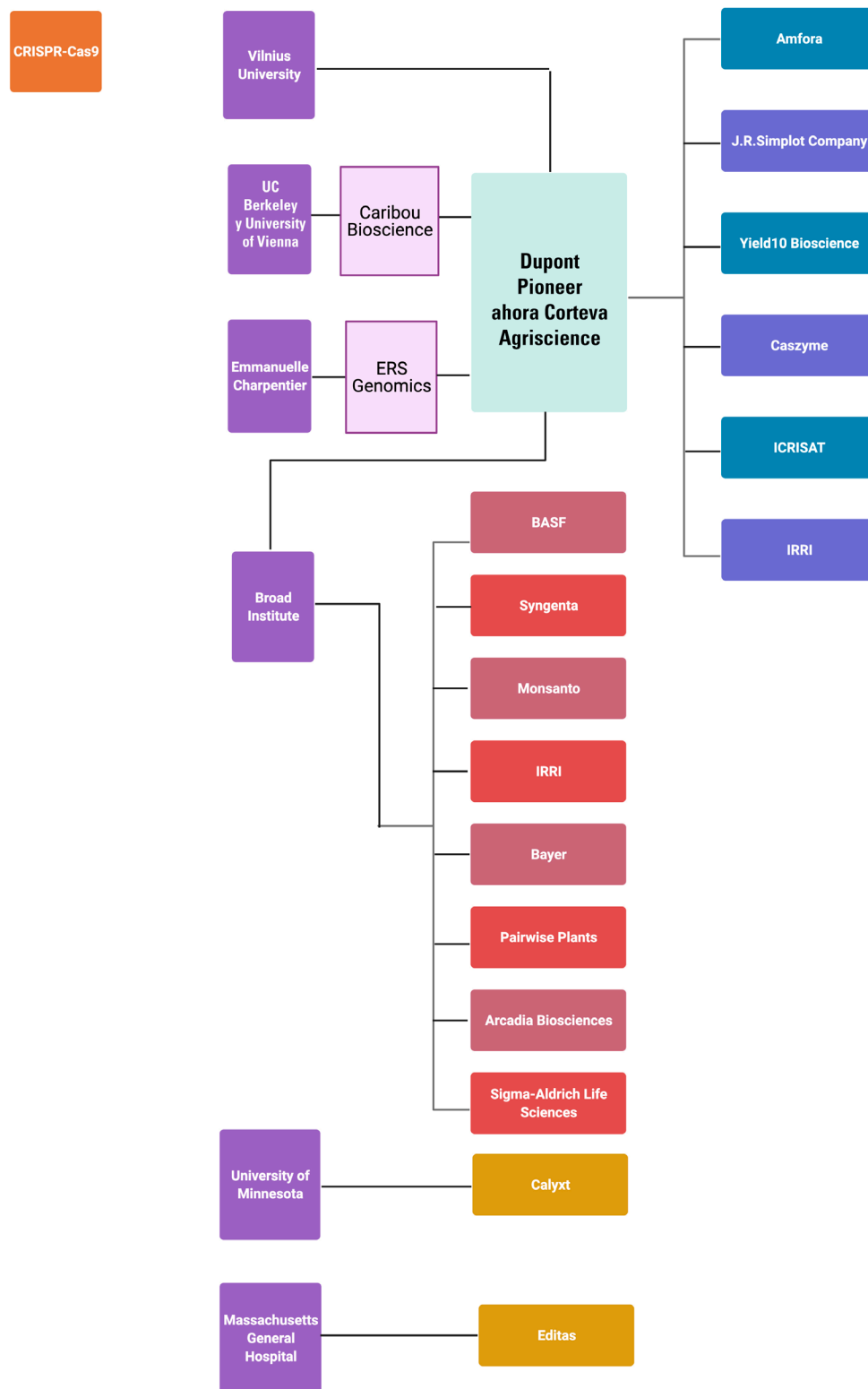


Figura 10. Licencias de CRISPR-Cas9 informadas en agricultura vegetal³⁰

30 Consulte ihsmarkit.com/research-analysis/special-reports-gene-editing-technologies-2020.html; consulte también www.ipstudies.ch/crispr-pat-

No obstante, las patentes emitidas se aceptan como válidas hasta que cualesquiera de ellas sean disputada o invalidada. Las entidades que requieran cualesquiera de las nucleasas CRISPR Cas9 para uso agrícola vegetal, necesitarían una licencia de Corteva o se arriesgaría ser demandas por infracción de patente.³¹ Es más, aun siendo necesaria, dicha licencia puede resultar insuficiente. Ello debido a que muchas entidades han presentado solicitudes de patentes sobre inventos CRISPR Cas9 al igual que algunos licenciarios de patentes de CRISPR-Cas9 fundacionales. En suma, se recomienda evaluar la libertad para operar antes de comercializar inventos desarrollados utilizando herramientas CRISPR.

B. CRISPR-Cas9 y Cas12a y b: The Broad Institute

Mientras que las partes interesadas pueden licenciar las nucleasas de Cas9 del Broad Institute a través de Corteva, también pueden acudir al Broad Institute directamente para obtener las siguientes licencias: CRISPR/Cas9, Cas12a y Cas12b.³² Cas12a, originalmente denominada CRISPR/cpf1, está generando un aumento de interés para los usos agrícolas vegetales. La licencia para Cas12a, originalmente denominada CRISPR/cpf1, es requerida para usos agrícolas vegetales. El Broad Institute otorga en licencia cada una de sus nucleasas por separado debido a que cada familia de patentes tiene un conjunto diferente de copropietarios en función de las diferentes colaboraciones de inventores.

El Broad Institute administra sus licencias para uso agrícola vegetal de manera similar a Corteva, ya que brinda los mismos tipos de licencias no exclusivas.³³ Asimismo, los términos de las licencias generalmente involucran un pago por adelantado, una tasa anual basada en FTE total y pagos por objetivo cumplido y regalías para características comerciales y desarrollo de semillas. Los objetivos se evalúan característica por característica y por especie de cultivo. Por ejemplo, si se desarrolla una característica específica para maíz y otra para tomates, los pagos por objetivos cumplidos se efectuarían para cada cultivo y diferirían en función al tamaño y el valor del mercado de los cultivos. El pago de regalías por cada característica se basa por lo general en el ingreso neto o las ventas netas por cada característica.

Los licenciarios deben respetar la reglamentación del Broad Institute que señala que la tecnología con licencia no puede ser utilizada para desarrollar genética dirigida, crear semillas estériles (terminator) o producir productos de tabaco de consumo humano.³⁴ Al igual que Corteva, los investigadores continúan desarrollando nuevas e innovadoras nucleasas para la edición génica. Por este motivo es probable que estén disponibles tecnologías alternativas para la obtención de licencias en el futuro.

[ent-analytics/](#). La base de datos de IP Studies también muestra que las licencias de patentes agrícolas vegetales de CRISPR-Cas9 de Toolgen a Thermo Fisher Scientific y Monsanto (Bayer), Univ. de Kobe a Bio Palette, Collectis a Calyxt y Penn State Univ. pertenecen a una empresa agrícola no divulgada.

31 Ibid. (Se cita a la Dra. Jennifer Doudna, inventora de UC Berkeley y ganadora del premio Nobel, al comparar el alcance de su invento con la patente fundacional del Broad Institute: "They have a patent on green tennis balls; we will have a patent on all tennis balls." ["Si tienen una patente sobre las pelotas de tenis verdes; nosotros tendremos una patente sobre todas las pelotas de tenis"]. Asimismo, los autores señalan lo siguiente: "if the broadest UC Berkeley claims currently under examination issue as written, a researcher wishing to use Cas9 would need a license not only to the Broad Institute patent rights but also to the UC Berkeley rights. This situation would apply equally if a researcher wished to use SpCas9 or a distantly related Cas9 ortholog with very little sequence identity with SpCas9." ["si las afirmaciones más amplias de UC Berkeley que se encuentran actualmente bajo escrutinio se emitieran por escrito, un investigador que desee utilizar Cas9 necesitaría una licencia no solo para los derechos de patente del Broad Institute, sino también para los derechos de UC Berkeley. Esta situación sería la misma si un investigador deseara utilizar SpCas9 o un ortólogo de Cas9 con un parentesco lejano, con muy poca identidad de secuencia con SpCas9"].

32 Las partes interesadas pueden acercarse a solicitar licencias para cualquier otra nucleasa que cuente con protección de patente otorgada por el Broad Institute. El instituto otorga también licencias que incluyen editores básicos y editores principales como los del laboratorio del Dr. David Liu. Consulte Ryan Cross, David Liu unveils a search and replace CRISPR tool and a start-up to commercialize it, *Chem. & Engr. News*, Vol. 97, Is. 42 (2019).

33 También pueden negociarse otras licencias no estándar. El Broad Institute otorga licencias no exclusivas para usos agrícolas, pero también otorga licencias exclusivas a Editas Medicine para terapéutica humana.

34 Issi Rozen, Licensing CRISPR for Agriculture: Policy considerations, www.broadinstitute.org/news/licensing-crispr-agriculture-policy-considerations.

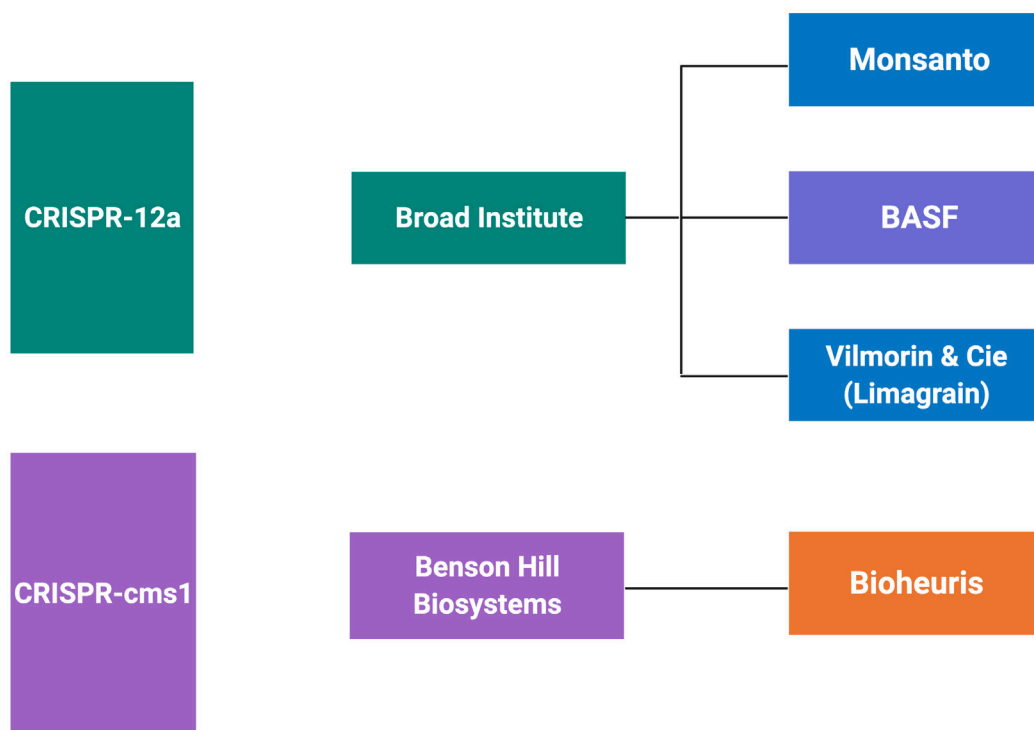


Figura 11. Licencias de CRISPR-12a y CRISPR-Cms1 informadas en agricultura vegetal.³⁵

C. CRISPR-Cms1 (CRISPR 3.0): Benson Hill Biosystems

Benson Hill Biosystems (Benson Hill) se ha posicionado como una empresa que ofrece alternativas viables y rentables de licenciamiento para tecnologías CRISPR Cas9, CRISPR Cas12a y b con suite de proteínas efectoras Cms1 conocida como “CRISPR 3.0”.³⁶ Las proteínas Cms1 son similares solo en un 10-15% a la proteína Cas9 a nivel de aminoácido. Su menor tamaño provee un sistema más compacto para la edición génica de precisión. Al respecto, la empresa señala lo siguiente:

El portafolio de patentes de Benson Hill de la familia CRISPR Cms1 representa una expansión importante de las herramientas de edición génica que actualmente están disponibles para los investigadores. De manera específica, las nucleasas CRISPR Cms1 son más pequeñas que la mayoría de las nucleasas CRISPR Cas9 y Cpf1 y tienen una estructura de ARN simple. Ello facilita en gran medida la entrega de reactivos centrales para la edición génica.³⁷

Al mantenerse al margen de las disputas de patentes en torno a las licencias CRISPR Cas9 y sus muchas aplicaciones, Benson Hill estaría en la capacidad de desarrollar productos eficaces a menor costo y con mayor claridad en torno a los derechos de patentes. Debido a ello, las nucleasas CRISPR Cms1 están en la capacidad de competir con otras tecnologías que emplean CRISPR Cas9, 12a y b que están siendo exploradas por los investigadores latinoamericanos.³⁸

³⁵ Consulte www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics/.

³⁶ Consulte Benson Hill Biosystems receives patent for novel CRISPR technology, EurekAlert (Feb. 2018), www.eurekalert.org/pub_releases/2018-02/bhb-bhb022018.php.

³⁷ Consulte Benson Hill Biosystems CRISPR Cms1, bensonhill.com/wp-content/uploads/2019/05/CRISPR-Nuclease-Portfolio-General.pdf.

³⁸ Consulte Gregory D. Graff & Jacob S. Sherkow, Models of Technology Transfer for Genome-Editing, *Ann. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2020. 21:509–34, 525 (Mar. 2020) (“the more that genome editing diversifies, the more its constituent technologies are likely to diverge rather than interfere and compete with

Nucleasa	Tipo	Actividad in planta	Actividad microbiana	Célula de mamífero	Actividad in vitro	Estado de IP
Sm	Cms1	Sí	Sí	En curso	En curso	Patente emitida
Su	Cms1	Sí	En curso	En curso	En curso	Patente emitida
Ob	Cms1	Sí	En curso	En curso	En curso	Patente emitida
Mi	Cms1	Sí	En curso	En curso	En curso	Patente emitida

Figura 12. Cartera de CRISPR Cms1 de Benson Hill Biosystems³⁹

Benson Hill ha desarrollado y ha evaluado al menos cinco nucleasas Cms1 diferentes. En la Figura 12 se muestran solo cuatro de ellas y todas tienen el potencial de generar mutaciones dirigidas en muchas especies de cultivos vegetales. Las pruebas iniciales se realizaron en arroz.⁴⁰ Ya que Benson Hill es una empresa pequeña, ha optado por emplear un enfoque flexible para el otorgamiento de licencias en función al tamaño, el tipo y las necesidades del potencial licenciataria. Las licencias otorgadas por esta empresa pueden incluir una cuota inicial grande, pagos por objetivos y/o pagos de regalías. Los acuerdos se negocian de manera individual para iniciar un proceso razonable acorde a las realidades económicas de los diferentes mercados de los cultivos involucrados.

Es importante mencionar que la primera licencia de Benson Hill anunciada públicamente para el año 2018 fue para Bioheuris, una empresa argentina. Carlos Pérez, director Ejecutivo y cofundador de Bioheuris, señala lo siguiente:

“Durante décadas, la I&D en genómica avanzada se limitó a simplemente un puñado de empresas multinacionales grandes que trabajaban en unos pocos cultivos.. La tecnología CRISPR 3.0 de Benson Hill equipa a nuestros científicos para que desarrollen los objetivos con tolerancia a herbicidas que los agricultores necesitan mediante métodos más rápidos y menos costos no relacionados con OGMs. La habilidad para acceder a esta ciencia de vanguardia a través de una sociedad verdaderamente justa y equitativa es el modelo que nuestra industria necesita para ofrecer una alternativa y una rentabilidad reales para los agricultores.”⁴¹

De acuerdo con el Instituto de Agrobiotecnología Rosario de Argentina, Bioheuris emplea la edición génica para desarrollar cultivos de soja, sorgo y trigo resistentes a herbicidas para su favorecer a su

one another. For example, discoveries of new nucleases beyond Cas9 fall outside of the principal patent dispute. More types of genome-editing technologies, especially where they are interchangeable for certain applications, may serve to operate as competing tools” [cuanto más se diversifique la edición genica, más probable es que sus tecnologías constitutivas se dispersen, en lugar de interferir y competir entre ellas. Por ejemplo, los descubrimientos de nuevas nucleasas más allá de Cas9 quedan por fuera de la disputa principal de patentes. Mas tecnologías de edición génica, especialmente cuando son intercambiables para determinadas aplicaciones, pueden servir para operar como herramientas en competencia.]].

39 “Benson Hill’s patented portfolio of the CRISPR Cms1 family represents a major expansion of the genome editing toolbox that is currently available to researchers. Specifically, CRISPR Cms1 nucleases are smaller than most CRISPR Cas9 and Cpf1 nucleases and have a simple RNA structure, significantly streamlining delivery of core genome editing reagents.” [La cartera patentada de Benson Hill de la familia de CRISPR Cms1 representa una expansión importante de la caja de herramientas de edición génica que actualmente está disponible para investigadores. Específicamente, las nucleasas CRISPR Cms1 son más pequeñas que la mayoría de las nucleasas CRISPR Cas9 y Cpf1 y tienen una estructura de ARN simple, lo cual facilita de manera significativa la entrega de reactivos de edición genómica centrales.] ([bensonhill.com/wp-content/uploads/2019/05/CRISPR-Nuclease-Portfolio-General.pdf](https://www.bensonhill.com/wp-content/uploads/2019/05/CRISPR-Nuclease-Portfolio-General.pdf)).

40 Consulte Allen & Overy, Benson Hill Biosystems developing “CRISPR 3.0” system based around Cms1 family of Cas proteins, (Sept. 2017), www.allenoverly.com/en-gb/global/news-and-insights/publications/benson-hill-biosystems-developing-crispr-3-0-system-based-around-cms1-family-of-cas-proteins.

41 eFarm News Argentina, Bioheuris accesses to CRISPR 3.0 technology from Benson Hill Biosystems, (May 2018), efarmnewsar.com/2018-05-17/bioheuris-accesses-to-crispr-3-0-technology-from-benson-hill-biosystems.html

sociedad estratégica con Rotam CropSciences Ltd., una empresa de protección de cultivos con sede en Hong Kong.⁴²

D. Entidades de investigación chinas

Como se muestra en la Figura 3, las organizaciones chinas actualmente presentan la mayor cantidad de patentes agrícolas vegetales de CRISPR en todo el mundo. El principal registrador es la Academia China de Ciencias Agrícolas, una entidad pública. Al momento de redactar este documento, no se identificó ningún informe de licencias de patentes agrícolas de CRISPR Cas de los propietarios de patentes chinas registrados en la base de datos de IP Studies o a través de investigación independiente en idioma chino.

Esto puede ser interpretado como una política del gobierno chino para restringir el acceso únicamente a organizaciones chinas o para mantener la confidencialidad de dichas licencias.⁴³ Sin embargo, algunas patentes de CRISPR son el resultado de colaboraciones entre investigadores chinos y entidades foráneas y, por consiguiente, la licencia puede haber sido registrada por la entidad foránea.⁴⁴ Por tanto los investigadores latinoamericanos deberían evaluar si es necesario acudir a los titulares de patentes chinos para negociar acuerdos de licencia teniendo en cuenta esfuerzos agrícolas vegetales particulares.

IV CONCLUSIONES

Debido a la velocidad con la que se presentan solicitudes de patentes de tecnologías de edición génica CRISPR para uso agrícola vegetal a nivel mundial, no es posible conocer con certeza a la totalidad de los potenciales propietarios de patentes que requieran licencias para usar una aplicación en particular. No obstante, los titulares de patentes de tecnología CRISPR parecen tener disposición para facilitar el uso de la tecnología en agricultura vegetal al ampliar la disponibilidad de las licencias no exclusivas. Además, los titulares de patentes CRISPR siguen desarrollando nuevas e innovadoras nucleasas de edición génica de manera que es probable que se encuentren disponibles tecnologías alternativas para la obtención de licencias de múltiples entidades en el futuro.

Los investigadores que utilizan herramientas CRISPR también están desarrollando y patentando inventos derivados de CRISPR con dichas herramientas. Es posible que sea necesario evaluar dichas invenciones patentadas en función a su libertad para operar y a su potencial para ser licenciadas. Además, es posible que existan otras herramientas (ej., promotores, vehículos de entrega de agrobacterium) que faciliten el uso de tecnologías CRISPR-Cas y que tengan problemas de patentamiento con los que se debe lidiar.

Es importante señalar que ninguno de los licenciantes de tecnología CRISPR provee a los licenciarios libertad para operar o sobre si existe alguna garantía para que una licencia otorgada por ellos sea

42 Consulte www.rotam.com.

43 Syngenta, un actor muy importante en el espacio agrícola, ahora es de propiedad de Chem China y ha obtenido una licencia para la tecnología de CRISPR-Cas9 del Broad Institute para su uso en múltiples cultivos que incluyen trigo, arroz, tomate, maíz y girasol. Consulte Syngenta obtains non-exclusive IP license from Broad Institute for CRISPR-Cas9 genome-editing technology for agriculture applications, (Nov. 2017), www.businesswire.com/news/home/20171102005938/en/Syngenta-obtains-non-exclusive-IP-license-from-Broad-Institute-for-CRISPR-Cas9-genome-editing-technology-for-agriculture-applications.

44 Por ejemplo, el número de solicitudes de PCT WO2018CN90067 para Métodos de identificación, selección y producción de cultivos de maíz sureño resistente a óxido, identifica como entidades registradoras tanto a Dupont Pioneer (ahora Corteva) como a la Universidad de Agricultura de Huazhong. Se desconoce si la solicitud se incluye en el acuerdo de licencia de Corteva.

Cuadro 1: Información sobre las licencias CRISPR para agricultura vegetal para Corteva Agriscience, el Broad Institute y Benson Hill Biosystems

Licenciante	Tipos de licencias ofrecidas	Tecnología	Términos financieros	Información de contacto
Corteva Agriscience y The Broad Institute	(1) una licencia I&D (investigación y desarrollo) de uso interno (2) una licencia para cultivos y semillas comerciales (3) una licencia comercial para otros productos agrícolas (no ganaderos) (4) una licencia para otorgar servicios de CRISPR-Cas9 (5) una licencia gratuita para realizar investigación académica	Licencias de CRISPR-Cas9 para usos agrícolas, como se detalla aquí.	<u>Derecho de emisión de licencia y cuota de mantenimiento anual</u> › Escalas basadas en el tamaño del presupuesto de I&D de una empresa o a la cantidad de empleados a tiempo completo o equivalentes (full-time equivalent employees, FTE). <u>Pagos de hitos comerciales</u> › Variable, según el cultivo y el mercado <u>Regalías</u> › Porcentaje de las ventas netas o porcentaje del ingreso adicional por utilizar la tecnología › No hay tarifas para instituciones académicas o sin fines de lucro que usan la tecnología sin fines comerciales	Corteva Agriscience: Gwendolyn Humphreys gwendolyn.humphreys@corteva.com
The Broad Institute	Algunas categorías como se mencionó antes, con posibles modificaciones	CRISPR-Cas9, Cas 12a & b y más	Similar a Corteva Agriscience y The Broad Institute	The Broad Institute: partnering@broadinstitute.org
Benson Hill Biosystems	No hay categorías establecidas. Los acuerdos se negocian de manera individual para llegar a una opción de licencia adaptada a las realidades económicas del licenciatario y los mercados de cultivos involucrados.	CRISPR-Cms1	El enfoque flexible para el otorgamiento de licencias en función al tamaño, el tipo y las necesidades del potencial licenciatario. Las licencias pueden incluir una cuota inicial grande, pagos por objetivos y/o pagos de regalías.	Benson Hill Biosystems https://benzonhill.com/get-in-touch/

Reconocimientos

BANCO INTERAMERICANO DE DESARROLLO

El financiamiento del proyecto RG-T3431: “Evaluación del marco regulatorio e institucional de la edición genética mediante tecnologías basadas en CRISPR en América Latina y el Caribe” ha sido proporcionado por el Banco Interamericano de Desarrollo. El BID trabaja para mejorar las vidas en América Latina y el Caribe. A través del apoyo financiero y técnico a los países que trabajan para reducir la pobreza y la desigualdad, el BID ayuda a mejorar la salud, la educación y la infraestructura para lograr un desarrollo sustentable, sin efectos perjudiciales para el clima.

EQUIPO DEL PROYECTO

El equipo de asesoramiento incluye a expertos en economía, políticas públicas, derecho internacional, comunicaciones y biotecnología.

SOCIOS DEL BANCO INTERAMERICANO DE DESARROLLO

Gonzalo Muñoz, líder de equipo de tareas del BID, especialista sénior en desarrollo rural

Eirivelthon Lima, asesor, exespecialista líder de desarrollo rural del BID

INVESTIGADORES PRINCIPALES

Todd Kuiken, PhD, Académico sénior de investigación, Centro GES, Universidad Estatal de Carolina del Norte *(hasta el 31 de agosto de 2021)*

Katie Barnhill-Dilling, PhD, Académico sénior de investigación, Centro GES, Universidad Estatal de Carolina del Norte *(desde el 1 de septiembre de 2021)*

Michael S. Jones, PhD, Assist. Profesor de Economía, Universidad de Alaska Anchorage

COINVESTIGADORES PRINCIPALES

Luciana Ambrozevicius, PhD, consultora independiente, Brasil

Margo Bagley, JD, Profesora Asa Griggs Candler de derecho, en la Facultad de Derecho de la Universidad de Emory

Zachary S. Brown, PhD, Profesor titular de Economía agrícola y recursos, Universidad Estatal de Carolina del Norte

Jennifer Kuzma, PhD, Profesora emérita en Ciencias Sociales de Goodnight-NC GSK Foundation y codirectora del Centro GES, Universidad Estatal de Carolina del Norte

Maria Mercedes Roca, PhD, Directora ejecutiva, BioScience Think Tank

PERSONAL DEL PROYECTO DEL CENTRO DE GES

Patti Mulligan, Directora de comunicaciones | **Sharon Stauffer**, Gerente del programa del centro

Sebastián Zárate, Estudiante de doctorado

CENTRO DE INGENIERÍA GENÉTICA Y SOCIEDAD

El Centro GES de la Universidad Estatal de Carolina del Norte es un centro internacional en el que se fomenta la investigación interdisciplinaria, el estudio especializado y diálogos inclusivos en torno a las oportunidades y desafíos asociados con la ingeniería genética y sus impactos en la sociedad. Posicionado en el nexo entre ciencia y tecnología, las ciencias sociales y las humanidades, el Centro GES se ha posicionado como líder nacional e internacional en el estudio de las dimensiones técnicas, éticas y sociales de los productos e impactos de la biotecnología.

EN LÍNEA EN: [GO.NCSU.EDU/GES-IDB-CRISPR](https://go.ncsu.edu/ges-idb-crispr)