

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE ECONOMIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM POLÍTICAS PÚBLICAS, ESTRATÉGIAS
E DESENVOLVIMENTO**

ALICE BORGES FERNANDES PEREIRA

**GENES BRCA1 E BRCA2: UMA ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO
CIENTÍFICO, DO CONTEXTO JURÍDICO-INSTITUCIONAL E
ALGUMAS IMPLICAÇÕES ÉTICAS RELACIONADAS AO CASO MYRIAD**

RIO DE JANEIRO

2018

ALICE BORGES FERNANDES PEREIRA

**GENES BRCA1 E BRCA2: UMA ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO
CIENTÍFICO, DO CONTEXTO JURÍDICO-INSTITUCIONAL E
ALGUMAS IMPLICAÇÕES ÉTICAS RELACIONADAS AO CASO MYRIAD**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Graça Derengowski da Fonseca

RIO DE JANEIRO
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

P436 Pereira, Alice Borges Fernandes.
Genes BRCA1 e BRCA2: uma análise do desenvolvimento científico, do contexto jurídico-institucional e algumas implicações éticas relacionadas ao caso Myriad / Alice Borges Fernandes Pereira. – 2018.
130 p. ; 31 cm.

Orientadora: Maria da Graça Derengowski Fonseca.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, 2018.

Bibliografia: f. 119 – 127.

1. Câncer de mama. 2. Teste genético. 3. Patentes - Biotecnologia. I. Fonseca, Maria da Graça Derengowski, orient. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Economia. III. Título.

CDD 616.99


ALICE BORGES FERNANDES PEREIRA

GENES BRCA1 E BRCA2: UMA ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO
CIENTÍFICO, DO CONTEXTO JURÍDICO-INSTITUCIONAL E
ALGUMAS IMPLICAÇÕES ÉTICAS
RELACIONADAS AO CASO MYRIAD

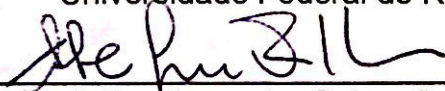
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas,
Estratégias e Desenvolvimento do Instituto de Economia, da Universidade Federal
do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em
Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento.

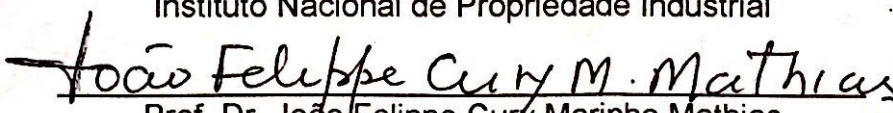
Aprovada em:

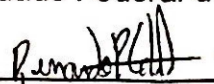
BANCA EXAMINADORA:

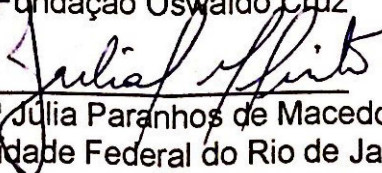

Prof.^a. Dr.^a. Maria da Graça Derengowski Fonseca (Orientadora)
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof.^a. Dr.^a. Ana Célia Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof. Dr. Alexandre Guimarães Vasconcellos
Instituto Nacional de Propriedade Industrial


Prof. Dr. João Felipe Cury Marinho Mathias
Universidade Federal do Rio de Janeiro


Prof. Dr. Bernardo Pereira Cabral
Fundação Oswaldo Cruz


Prof.^a. Dr.^a. Júlia Paranhos de Macedo Pinto
Universidade Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Para que fosse possível alcançar o meu projeto de vida que foi, por muito tempo, escrever esta tese de doutorado, contei com muitas pessoas abençoadas, as quais se dedicaram ao meu bem-estar e ao meu sonho. De certa forma, os meus sonhos foram dessas pessoas também.

Entre as pessoas das quais não esquecerei e que marcaram a minha vida de forma positiva durante este processo que se encerra, estão os meus professores de mestrado e de doutorado. Esses profissionais sempre estiveram ao meu lado. Agradeço aos professores por terem me ensinado como buscar os dados e como interpretá-los, de uma forma técnica e acadêmica.

Agradeço a todos os meus familiares e parentes por me darem o suporte necessário para sobreviver nas horas de hesitação. Por último, agradeço à natureza, ao sol, que alegrava meus dias e que não me deixava esquecer de que a vida sempre continua, e aos dias nebulosos, que me davam vontade de estar só para poder me concentrar.

“Chaque homme est coupable de tout le bien qu’il n’a fait pas” [“Cada homem é culpado por todo o bem que não fez”] (VOLTAIRE).

RESUMO

PEREIRA, A. B. F.

Genes BRCA1 E BRCA2: uma análise do desenvolvimento científico, do contexto jurídico-institucional e algumas implicações éticas relacionadas ao caso Myriad. Rio de Janeiro, 2018. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) - Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Instituto de Economia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Esta tese teve por base uma pesquisa dedicada a contextualizar os problemas que envolvem as empresas de biotecnologia e as patentes relacionadas ao diagnóstico do câncer de mama e sua repercussão. O câncer de mama tem sido tratado com bastante seriedade pelos órgãos de saúde em todo o mundo. O esforço de tornar as drogas e exames diagnósticos acessíveis é um dilema que protagoniza duas forças sociais. De um lado, algumas instituições se unem para tornar os medicamentos mais acessíveis e viabilizar que a sociedade possa ter o tratamento o mais humano e eficaz possível. De outro lado, as empresas, que investem na pesquisa para o tratamento e para a cura do câncer de mama, contrapõem-se a essas instituições. Esta pesquisa tratará os conflitos e as implicações éticas. Os métodos que propiciaram a pesquisa mais avançada na área genética para o tratamento e diagnóstico do câncer de mama, também, serão apresentados.

Palavras-chave: Câncer. Câncer de mama. Exames genéticos. BRCA1. BRCA. Caso Myriad. Genética. Genômica. Patentes.

ABSTRACT

PEREIRA, A. B. F. **Genes BRCA1 e BRCA2**: uma análise do desenvolvimento científico, do contexto jurídico-institucional e algumas implicações éticas relacionadas ao caso Myriad. Rio de Janeiro, 2018. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) - Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Instituto de Economia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

The present thesis is an attempt to analyze the biotechnology firms, focusing on the breast cancer issue as this disease has been taken very seriously by the National Health Institutions around the world. The effort to make the drugs and diagnostic tests affordable is a dilemma with two main characters which have big social strength. On the one hand, the governments should make efforts to let the drugs more accessible in order to make it easier for people to get the more human and effective treatment as possible. On the other hand, the laboratories invest in research for the treatment and for the cure of breast cancer, and other types of cancer. This research will bring up the ethical consequences and the researches, which developed the most advanced methods in the genetic sciences for the diagnose and treatment of breast cancer.

Keywords: Cancer. Breast câncer. Genetic tests. BRCA1. BRCA2. Myriad case. Genetics. Genomics. Patents.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACLU	American Civil Liberties Union
BIRD	Banco Internacional para a Reconstrução e Desenvolvimento
CCS	Canadian Cancer Society
CLIA	Clinical Laboratories Improvement Amendments
CRC	Cancer Research Campaign's
CSGE	Conformation-Sensitive Gel Electrophoresis
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ENCODE	Encyclopedia of DNA Elements
EUA	Estados Unidos da América
EPO	European Patent Office
FISH	Florence In Situ Hybridization
FMI	Fundo Monetário Internacional
GATS	Acordo Geral sobre o Comércio de Serviços
GATT	General Agreement on Tariffs and Trade
HCP	Hereditary Cancer Program
ICTSD	Centro Internacional para Comércio e Desenvolvimento Sustentável
LPI	Lei de Propriedade Industrial
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MDIC	Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
MRE	Ministério das Relações Exteriores
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NHS	National Health Service
NSA	Agência de Segurança Nacional
MS	Ministério da Saúde
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OEA	Organização dos Estados Americanos
OHIP	Ontario Health Insurance Plan
OMC	Organização Mundial do Comércio
ONU	Organização das Nações Unidas
OSC	Órgão de Solução de Controvérsias
PIB	Produto interno bruto
SUS	Sistema Único de Saúde
TRIPS	Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights
UE	União Europeia
USPTO	U.S. Patent and Trademark Office

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	RECUPERAÇÃO HISTÓRICA DAS INSTITUIÇÕES INTERNACIONAIS E A BIOTECNOLOGIA	16
2.1	A ORIGEM DO FINANCIAMENTO DAS EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA	22
2.2	AS EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA.....	25
2.3	A PESQUISA DENTRO DAS INSTITUIÇÕES PÚBLICAS E A DESCOBERTA DO DNA.....	33
2.4	AS PRIMEIRAS PESQUISAS NA ÁREA DE BIOTECNOLOGIA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS.....	36
2.5	O SEQUENCIAMENTO DO GENOMA HUMANO COMO UMA PESQUISA DE INSTITUIÇÕES PÚBLICAS E PRIVADAS	38
3	O CONFLITO SOBRE AS PATENTES DOS GENES BRCA: O CASO MYRIAD GENETICS.....	42
3.1	OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO DAS MUTAÇÕES DO BRCA1 E BRCA2.....	45
3.2	OS INVESTIMENTOS NA PESQUISA SOBRE OS GENES BRCA	46
3.3	A DESCOBERTA DOS GENES BRCA E O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA	47
3.4	O CONTEXTO INSTITUCIONAL E AS PATENTES DOS GENES BRCA	55
3.5	OS FUNDADORES DA MYRIAD	67
4	AS PATENTES DE BIOTECNOLOGIA	71
4.1	AS PATENTES ASSOCIADAS A ALGUMAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS	72
4.2	A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DAS PATENTES DE BIOTECNOLOGIA	76
4.3	CLASSIFICAÇÃO DE PATENTES	78
4.4	PATENTES QUE DEMONSTRAM A EVOLUÇÃO NA ÁREA DA BIOTECNOLOGIA.....	79
5	O CONTEXTO INSTITUCIONAL: DIREITO E BIOÉTICA	88
5.1	OS PROBLEMAS ÉTICOS NO CASO DA MYRIAD	99
5.2	A DISCUSSÃO SOBRE A ÉTICA NO CASO MYRIAD NA EUROPA	101
5.3	A DISCUSSÃO SOBRE A ÉTICA NO CASO MYRIAD NOS ESTADOS UNIDOS E NA AUSTRÁLIA	103
5.4	COMPARAÇÃO DA PATENTEABILIDADE: CONTEXTO INTERNACIONAL E BRASILEIRO	108
5.5	POLÍTICAS QUE MITIGARIAM O IMPACTO DAS PATENTES DA MYRIAD SOBRE PARTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA	110
	CONCLUSÃO.....	114
	REFERÊNCIAS	119
	ANEXOS	128
	ANEXO A - O ÉXON E O ÍNTRON.....	129
	ANEXO B - PRODUÇÃO DE UM DNA RECOMBINANTE A PARTIR DA COMBINAÇÃO DE SEQUÊNCIAS DE DNA PROVENIENTE DE DIFERENTES FONTES.....	130

1 INTRODUÇÃO

O tema desta tese é relacionado às empresas privadas que investiram no aperfeiçoamento de medicamentos com base em biotecnologia e a estratégia de proteção das pesquisas dessas empresas. A patente é a estratégia de proteção contra os concorrentes adotada pela maioria das empresas de biotecnologia. A apropriação de material biológico, por sua vez, envolve um debate ético que se destacou durante as buscas desta tese.

Alguns pacientes e órgãos que representam a sociedade civil foram contrários às estratégias de patenteamento das empresas de biotecnologia. Essa forma de apropriação é bastante contestada, tanto por não possuir transparência, na retirada de tecidos, quanto em relação ao uso comercial das informações contidas nesses tecidos e no DNA de pacientes.

A pesquisa sobre o tema dos genes BRCA teve início por uma outra pesquisa, anterior, relacionada à solução de controvérsias na área de propriedade intelectual. A dissertação de mestrado, da mesma autora desta tese, tratou das formas de solução de controvérsias em propriedade intelectual. Foi a partir dessa pesquisa que houve o primeiro contato com as informações sobre as patentes da empresa que patenteou os genes BRCA. Foi nesse momento, também, que ocorreu o primeiro contato com as pesquisas que possibilitaram a descoberta dos genes relacionados a determinados tipos de câncer. Essa pesquisa, sobre o sistema de solução de controvérsias do European Patent Office (EPO), foi realizada em 2012.

Naquele ano, ainda não havia terminado o contencioso contra as patentes da Myriad nos Estados Unidos. O EPO, por sua vez, já havia se pronunciado sobre as patentes desses genes que tinha concedido à Myriad. A agência reformulou parte da sua decisão anterior sobre a concessão de patentes dos genes BRCA1 e BRCA2.

A definição de em qual área de pesquisa se insere o BRCA exigiu bastante critério. Algumas áreas são envolvidas na pesquisa genética e molecular. Áreas de estudo diferentes interagem na busca de um resultado final na área de biotecnologia. Para

simplificar o entendimento, optou-se pelo uso do termo “biotecnologia”, num sentido *lato sensu*, porém as áreas de atividade são múltiplas.

A estrutura da tese é apresentada em três contextos: o contexto da saúde pública, o contexto do diagnóstico e o contexto do tratamento do câncer. A partir destes contextos, são apresentados os conflitos em relação às patentes dos genes do câncer de mama e os resultados apontados pelas pesquisas em relação aos avanços científicos, à legislação e ao ambiente institucional.

As patentes de biotecnologia são polêmicas, pois implicam exclusividade de pesquisa de temas sensíveis para a saúde. Por isso, há necessidade de estudar uma infinidade de conceitos das áreas das ciências biológicas, para se entender uma relação sutil entre o princípio da livre iniciativa econômica, os princípios jurídicos e a ética. Neste sentido, a pesquisa, para esta tese, prosseguiu para os limites entre a pesquisa de soluções, curas e tratamentos de doenças de um lado e, de outro lado, a tentativa de encontrar o equilíbrio social e ético.

O primeiro item da tese é a Introdução. No segundo capítulo, a tese descreve como ocorreram as primeiras iniciativas de associar-se a biotecnologia à indústria farmacêutica e de diagnósticos. Conforme Coriat (CORIAT, 2002), as empresas de biotecnologia estão inseridas no contexto que corresponde ao conjunto de características das empresas chamadas de “science-based.” Dos primórdios desse fenômeno, nos anos entre 1970 e 1980, foi introduzida uma nova forma de tratamento, a terapia por genes. Neste capítulo, trata-se do contexto institucional, que envolve a pesquisa genética, e do patenteamento de material biológico. As instituições envolvidas são muitas, desde a legislação até órgãos do governo e da saúde pública. Será visto que a ocorrência de problemas com a apropriação de material biológico data de muitas décadas atrás. As empresas de biotecnologia são colocadas em evidência e a pesquisa focaliza na recuperação histórica das pesquisas iniciais na área da biotecnologia.

No terceiro capítulo, as características específicas da Myriad foram discutidas. No quarto capítulo, que trata de patentes, analisa-se a base de dados da Espacenet e

da Patent Lens para encontrar o perfil dessas patentes e de seus laboratórios. Em seguida, analisam-se as patentes emblemáticas de biotecnologia.

No último capítulo será apresentada a repercussão internacional das patentes da Myriad e os principais problemas éticos relacionados a essas patentes. Observa-se que, conforme ocorre o desenvolvimento na área de patentes de biotecnologia, a legislação impõe limites éticos às empresas. As organizações que representam parte da sociedade, por sua vez, manifestam-se em relação aos excessos na área patentária. Acompanha-se uma parte desse debate científico e social que traz muitas polêmicas éticas e legais ao campo da pesquisa científica. Encerra-se a tese com uma conclusão dos temas referentes aos problemas e desafios que serão apresentados e com uma sugestão para uma pesquisa acadêmica posterior.

A metodologia utilizada foi a análise do estado atual da discussão sobre patentes de biotecnologia. Foram descritos os fatos jurídicos e o marco legal relevantes na área de propriedade intelectual que envolvem as patentes. Os dados foram coletados, junto às bases de dados de patentes, para a análise quantitativa e para o levantamento de patentes. Entre as bases de dados estudadas, serão apresentados dados dos sites Patent Lens e Espacenet.

Esta tese contém duas formas de pesquisa. Inicialmente, foi realizada a revisão da literatura, sobre a apropriação de tecidos e do DNA humano. Nesta oportunidade, foram pesquisadas as patentes das empresas de biotecnologia. Por meio desta pesquisa, foram indicadas as origens das primeiras empresas de biotecnologia.

A revisão da literatura, com base em material de fontes textuais. Essa coleta de informações da pesquisa foi realizada, em parte, pelo acompanhamento dos avanços na área de pesquisa genética e genômica, por meio de jornais, revistas científicas, processos judiciais e estudos de caso. A ideia principal desta tese de doutorado é descrever o processo de formação das empresas de biotecnologia e sua relação com o uso do sistema de patentes. As empresas de biotecnologia se protegem por meio da estratégia de acumular um grande número de patentes. Essas empresas estão inseridas no ambiente institucional local onde praticam suas

atividades. Cada ambiente institucional apresenta diferentes contextos jurídicos menos ou mais rígidos para que as patentes sejam aceitas.

A outra forma de pesquisa utilizada, posteriormente, foi a busca nos bancos de dados por aquelas patentes que poderiam exemplificar a evolução das empresas de biotecnologia. A finalidade desta fase da pesquisa era encontrar o ambiente institucional no qual atua a Myriad. Esse ambiente possibilita o entendimento do motivo pelo qual a Myriad escolheu defender o seu direito, sobre os genes BRCA, contra as organizações sociais que alegavam que esses genes não eram passíveis de patenteamento. Essa alegação era justificada com o argumento de que o pedido dessas patentes não cumpria os requisitos de patenteabilidade. O material recolhido dos dados pesquisados sobre a atuação da Myriad evidenciou os aspectos éticos envolvidos no debate no caso da empresa Myriad.

A forma de pesquisa com base nos bancos de dados, foi importante para coletar os números referentes ao patenteamento realizado pelas empresas de biotecnologia. Ocorreu, posteriormente, a avaliação dos gráficos e desses números, além da análise dos outros resultados da busca. Nessa segunda forma de pesquisa, ficou claro que era necessário fazer uma separação entre a etapa de revisão da literatura e a etapa de análise quantitativa para uma compreensão mais clara desses resultados. Por isso, existe um capítulo específico, em que esses dados são indicados.

O fio condutor desta ideia principal sobre o desenvolvimento das empresas é o estudo de caso da Myriad. A estratégia de patentear suas invenções tem sido continuamente usada, antes e depois do caso da Myriad. O estudo do caso da Myriad é importante por ser ao mesmo tempo um marco no desenvolvimento da biotecnologia e um caso emblemático da discussão sobre em que ponto a propriedade intelectual poderia atuar dentro de limites éticos. Dessa forma, no caso de a estratégia de patentes das firmas de biotecnologia encontrar limites ao direito de proteção por patentes, conferida por autoridades judiciais, este limite ocorreria por causas éticas. Analisa-se o caso Myriad para serem debatidas as questões éticas e a apropriação dos genes é uma das maiores questões envolvidas nessa discussão.

O objetivo geral da pesquisa, para esta tese, foi acompanhar a evolução da área genômica e genética e suas repercussões no direito de patentes, a partir do caso dos genes BRCA1 e BRCA2. Especificamente, procurou-se descrever os avanços da pesquisa no campo científico na área do patenteamento genético e molecular. Para alcançar os objetivos da tese, foi necessário contextualizar a discussão no que se refere às patentes de genes, neste sentido, no decorrer da composição do texto, foram feitos debates sobre a importância do marco legal. Além disso, procurou-se descrever, paralelamente, os fatores institucionais e jurídicos que influenciam as políticas públicas em relação às patentes de genes.

Foram feitas pesquisas específicas, com o intuito de alcançar os objetivos desta tese. Essas pesquisas, para a tese, foram realizadas em etapas. A primeira etapa foi uma busca de dados sobre o cenário geral das empresas de biotecnologia. A segunda etapa foi a análise da questão específica do caso Myriad. As patentes dos genes BRCA são um importante exemplo de patentes genéticas que tiveram grande repercussão. Esse exemplo é importante para a compreensão da forma como as patentes de biotecnologia promovem um debate ético com dimensões institucionais. Por esse motivo, a empresa Myriad foi apresentada em um capítulo separado para entender melhor o conflito de patentes do caso dos genes BRCA1 e BRCA2.

A tese foi delimitada de acordo com o seu objetivo. Esses objetivos são analisar as discussões envolvendo as patentes de biotecnologia, relacionar o caso dos genes relacionados ao câncer de mama e de ovário ao contexto das empresas de biotecnologia e destacar a repercussão institucional do seu patenteamento. Esse caso é apresentado por meio do contencioso jurídico dos genes BRCA1 e BRCA2. Não se pretende citar todos os casos judiciais, nem todos os lugares em que foram depositados pedidos de patentes do BRCA1 e BRCA2. A análise não é exaustiva. Neste sentido, e , em função da formação original da autora, exemplifica-se, com a análise de casos judiciais, promovendo um perfil geral do tema e suas questões em relação às leis de patentes e entendimentos judiciais, sem exaurir todas as esferas políticas internacionais ou nacionais em polêmicas que esse tema pode ter levantado.

2 RECUPERAÇÃO HISTÓRICA DAS INSTITUIÇÕES INTERNACIONAIS E A BIOTECNOLOGIA

A Myriad possui características semelhantes em relação a outras empresas de biotecnologia. Devido às semelhanças entre as empresas de biotecnologia, será analisada a trajetória geral de apropriação das empresas de biotecnologia, para, depois, se seguir com o contexto específico do caso da Myriad.

As empresas estão inseridas em um ambiente institucional, o qual possui características próprias, dependendo do ramo de atuação dessas empresas. O ambiente institucional específico das empresas de biotecnologia tem características que as diferenciam das demais. Os fatores que tornaram possível esta nova realidade serão analisados, para se conhecer o cenário composto por novos agentes, com objetivo de apresentar a dinâmica do aparecimento das novas empresas de biotecnologia.

A principal característica deste tipo de empresa é a pesquisa intensiva em ciência. O perfil dessas empresas é inovador e os recursos usados por essas empresas são obtidos de forma diferenciada. Algumas dessas empresas entram no mercado de ações com o conhecimento, sendo essa a base da sua valoração na bolsa. A forma de financiamento dessas empresas também é semelhante.

Durante o período analisado, entre os anos 1970 e 2010, o perfil da empresa sempre agrega empreendedorismo, “venture” capital e o “know-how” de diversos cientistas no processo de surgimento de uma nova tecnologia. Os cientistas presentes no quadro de P&D e no quadro executivo dessas empresas, muitas vezes, focam na descoberta de novas terapias para a cura de doenças, e, outras tantas vezes, focam na pesquisa genética para perseguir o ideal de curar doenças que desafiam a medicina e que causam males irreparáveis à saúde.

A empresa de biotecnologia é uma empresa inovadora cujo padrão é seguido desde a década de 1970 e, atualmente, existem empresas que se dedicam à pesquisa genética. O seu padrão de funcionamento e as características variantes de uma empresa para a outra são semelhantes. As empresas serão analisadas por seu

potencial para desenvolver a inovação em biotecnologia e em desenvolver inovações genéticas ou, ainda, na área de biologia molecular. É neste nicho do empreendedorismo que se encontram as empresas que desenvolvem a pesquisa genética.

Muitas são as nomenclaturas das ciências que são discutidas nesta tese. Na área de desenvolvimento de tratamentos com base nas funções biológicas, para facilitar a compreensão deste estudo, utiliza-se a denominação biotecnologia. A biotecnologia, para efeitos desta tese, compreende estudos na área molecular, genética e genômica. Além de compreender outros seguimentos científicos que se assemelham com a área analisada nesta tese.

A biotecnologia atende a áreas como a saúde humana, o desenvolvimento de medicamentos e de melhoramentos ambientais, a produção de alimentos e de materiais químicos (CABRAL, 2018). A definição de biotecnologia é “a aplicação de conhecimento de organismos vivos em processos industriais” (CABRAL, 2018). A principal característica da biotecnologia é seu caráter baseado em ciência. Esse conceito foi explorado no livro sobre firmas inovadoras (PAVITT, 1984). Neste texto, apresenta-se a firma inovadora como baseada em ciência, essa firma teria sido descrita por Adam Smith (PAVITT, 1984). Essas firmas operam com o desenvolvimento de sucessivas ondas de produção e dependem do desenvolvimento de ciência básica. As firmas baseadas em ciência apresentam elementos encontrados em Pavitt (1984), mas um aspecto é fundamental, “A existência de uma ampla diversidade de padrões institucionais entre essas firmas, no que tange a inovação”. As empresas que desenvolvem a biotecnologia e tecnologia da informação não são tão maduras quanto a indústria da aeronáutica e de equipamentos elétricos (CABRAL, 2018).

As instituições influenciam a decisão das empresas em relação à apropriação e à forma de interação dos pesquisadores com a sociedade. A história da paciente Henrietta Lacks exemplifica essa interação. O motivo desta história constar nesta tese é que a autora, Rebecca Skloot, desenvolveu uma linha do tempo ao redor dos fatos relacionados à história de Henrietta Lacks, antes e após a sua morte.

As células HeLa foram um marco na pesquisa genética. A possibilidade de multiplicação das suas células propiciou que se procedesse a pesquisa genética que se seguiu à coleta das amostras dessas células cancerígenas pelo Hospital John Hopkins. Depois de ter ocorrido a coleta de seus tecidos, começou a polêmica em torno da ética envolvida no que concerne o dever de informar o paciente em relação aos seus direitos de dispor sobre o seu material biológico. Seguiram-se ao caso de Henrietta Lacks, outros casos relacionados ao direito de informação dos pacientes, propiciando a criação de uma cláusula de informação assinada no momento da coleta da amostra de material biológico para que esta seja usada para fins de pesquisa médica. Alguns desses casos foram levados à Justiça.

A leitura do livro de Rebecca Skloot (SKLOOT, 2009), além de inspiradora, mostra as raízes da pesquisa genética na tentativa de cura de doenças que acometem os seres humanos. Ao ler o livro, descobrem-se os meandros das pesquisas laboratoriais do século passado até os dias atuais. Nesse espaço de consultas, diagnósticos e coleta de amostra biológica dos pacientes, foi descoberta a célula cancerígena de Henrietta Lacks como uma célula que revolucionou a ciência médica por terem sido muitas vezes usadas para as pesquisas na área da saúde, também pela importância dos tratamentos e experiências feitas com essas células.

A célula de Henrietta Lacks se duplicava “em menos de 24 horas” e apresentava grande resistência, sobrevivendo ao tempo e aos testes científicos ao qual era submetida. A história das células cancerígenas (HeLa) toca a evolução da própria medicina genética, por isso destacam-se episódios da história contada no livro de Rebecca Skloot com a intenção de delimitar todos os pontos importantes que trataram dos conflitos judiciais e éticos que envolveram os pacientes que se sentiram lesados pelo surgimento de bancos de amostras de tecidos humanos.

Tudo começa com a fundação de um dos maiores centros de saúde do mundo. Onde convivem grandes nomes da área da saúde. O Hospital John Hopkins foi fundado em 1889 para o benefício dos pobres, ao leste de Baltimore (SKLOOT, 2009). John Hopkins nasceu em uma plantação de tabaco em Maryland. O avô de John Hopkins libertou os seus escravos sessenta anos antes da emancipação nos Estados Unidos. Hopkins foi um milionário que enriqueceu como banqueiro, além de

possuir uma venda de hortaliças e a sua própria marca de whisky. Ele nunca foi casado e nunca teve filhos.

Em 1873, ele doou 7 milhões de dólares para dar início à construção de um hospital de caridade e escola de medicina. Ele escreveu uma carta ao seu quadro de homens escolhidos para dar o início ao hospital, destacando que o propósito do Hospital Hopkins seria ajudar as pessoas que, de outra forma, não teriam acesso a nenhuma assistência médica. Ele especificou que os únicos pacientes que seriam cobrados seriam aqueles que pudessem pagar pelas despesas e que todo o dinheiro recebido desses pacientes seria usado para tratar aqueles demais, sem recursos. Ele destinou 20.000 dólares por ano, especificamente, para tratar de crianças negras. O quadro escolhido por Hopkins para dar prosseguimento ao Hospital criou umas das melhores escolas de medicina nos Estados Unidos, a qual pôde tratar dos pobres e dos negros (SKLOOT, 2009).

Em primeiro de agosto de 1920, na cidade de Roanoke, no Estado norte-americano da Virgínia, nasceu a mulher cujas amostras de tecido foram retiradas e sobreviveram/sobrevivem para serem estudadas na pesquisa e na cura de muitas doenças. A pessoa de quem foi extraída a linhagem celular HeLa chama-se Henrietta Lacks. Henrietta era uma pobre mãe de família, afrodescendente que trabalhava nas fazendas de Tabaco de uma cidade chamada Clover e casada com David Lacks desde 1941, quando tinha vinte anos.

Em 1951, um médico do Hospital Hopkins, chamado George Gey, conseguiu multiplicar e manter vivas as células cancerígenas retiradas de Henrietta. Henrietta foi diagnosticada com carcinoma cervical epidermóide no estágio 1. O câncer é diagnosticado pelo tipo de célula de onde ele se originou (SKLOOT, 2009).

As células de Henrietta foram usadas na pesquisa de genes que causam câncer e que suprimem o câncer. Elas auxiliaram no desenvolvimento de medicamentos e de tratamentos de herpes, leucemia, influenza, hemofilia e de mal de Parkinson. As células HeLa têm seus cromossomos bem conhecidos e são usadas como padrão para os experimentos científicos. Henrietta, em 29 de janeiro de 1951, encaminhou-se para a clínica ginecológica dizendo que tinha um nódulo em seu útero que o

médico precisava checar. Howard Jones foi o ginecologista que atendeu Henrietta. Naquele dia, o tumor de Henrietta apresentava o tamanho de uma moeda. Jones cortou a amostra do tecido e enviou ao laboratório e patologias para o diagnóstico e Henrietta foi para casa. O tumor de Henrietta foi comentado por Jones como um caso de crescimento com uma violenta velocidade, pois, seis meses antes, Henrietta esteve no hospital e não havia nenhuma “anomalia cervical” (SKLOOT, 2009).

Henrietta morreu naquele mesmo ano de câncer e, em 1952, as células HeLa tornaram-se as primeiras células vivas enviadas por via postal e, também, foram usadas para o desenvolvimento da vacina para pólio. Em 1953, as células de Henrietta foram as primeiras a serem clonadas. Contudo, os cientistas também fizeram uso das células HeLa para fins não tão nobres, em 1954, Chester Southam começou a conduzir experimentos, sem o consentimento de seus pacientes, com o objetivo de descobrir se as células HeLa poderiam causar câncer em seus pacientes. O experimento consistia em injetar células HeLa nos seus pacientes para observar se eles seriam “contaminados” com câncer. Em 1965, a Universidade do Estado de Nova Iorque declarou que Southam era culpado de cometer má conduta profissional e passa a requerer a observação de um manual de pesquisa sobre assuntos humanos e requerer, também, a assinatura da informação consentida pelo paciente ou doador.

Em 1970, George Gey morre de câncer pancreático e, antes de sua morte, admite que o nome da paciente dona das células HeLa seja revelado. Em 1973, a família Lacks ouve pela primeira vez que as células de Henrietta continuam vivas. Depois de saberem dessa notícia, os filhos de Henrietta são chamados para a coleta de amostras de sangue para que se fizessem mais pesquisas sobre as células HeLa, isso foi realizado sem o expreso consentimento dos seus filhos. Apenas em 1974, foi criada uma lei federal para a proteção dos doadores de material biológico “Protection of Human Subjects”. Essa lei obrigava a assinatura de um termo de informação consentida para todas as pesquisas com base em material biológico humano (SKLOOT, 2009).

Em 1984, ocorre a primeira ação que responsabilizou os médicos que colhem suas amostras sem informar, anteriormente, o propósito da coleta ao paciente. John

Moore foi um paciente cujas células foram retiradas e tiveram uso para pesquisas. Esse paciente sentiu-se enganado e acionou o seu médico juntamente com a Universidade da Califórnia por entender que possuía direitos sobre os seus tecidos. Depois de múltiplos recursos de ambas as partes, John Moore teve o seu pedido rejeitado pela Suprema Corte da Califórnia em 1991. A motivação do órgão jurisdicional baseou-se no argumento de que o tecido removido, com ou sem consentimento, não mais pertence ao paciente (SKLOOT, 2009).

Essa decisão é polêmica por desumanizar um material biológico, o qual mantém todos os atributos e informações genéticas de seu doador. Por exemplo, as células HeLa, eram de reprodução agressiva e rápida, estas propriedades foram mantidas ao longo de várias décadas. As células HeLa são tão predominantes que contaminam com seu DNA muitas das células com as quais entra em contato durante as pesquisas. Dizer que algo que venha do ser humano, em termos biológicos, não será mais pertencente ao ser humano do qual esse material saiu, pode dar margem ao aparecimento de interpretações jurídicas que propiciem o surgimento de pesquisas cada vez mais antiéticas, pois não consideram que dentro do código de DNA está um conteúdo humano que expõe as qualidades e deficiências de um doador. Essas características fazem parte da personalidade do ser humano e, também, fazem parte dos direitos que compõem a sua autoimagem e a sua privacidade. Esta não é uma opinião, apenas se levanta a controvérsia contida neste argumento. Esse assunto ainda será muito debatido no futuro, pois o número de pesquisas genéticas é cada vez maior.

Em 1985, parte dos relatórios médicos de Henrietta são publicados, sem o prévio consentimento de sua família. Em 2005, o governo dos Estados Unidos confere patentes relativas a vinte por cento dos genes humanos para os laboratórios que descobriram genes relacionados a doenças como o Alzheimer, asma, câncer de colo e de câncer de mama. Em 2005, o National Institute of Health (NIH) foi responsabilizado por violar proibições legais em relação ao provimento de milhares de amostras de tecidos vendidos ao laboratório Pfizer por 500.000 dólares.

No ano de 2009, o NIH investe 13,5 milhões de dólares no desenvolvimento de um banco para armazenamento de amostras de sangue fetal. Pais de Minnesota e do

Texas processaram a prática de armazenamento para pesquisa, sem consentimento, de amostras de sangue fetal, os quais podem ser rastreadas para fins de encontrar informações sobre a criança de quem o material foi recolhido. Neste mesmo ano, mais de 150.000 cientistas juntam-se à American Civil Liberties Union e aos pacientes de câncer de mama no processo contra a Myriad Genetics sobre os genes BRCA1 e BRCA2 (SKLOOT, 2009). Nessa ação, discute-se que a prática de patenteamento de genes viola a lei de patentes e que inibiu a pesquisa científica (SKLOOT, 2009).

2.1 A ORIGEM DO FINANCIAMENTO DAS EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA

As pesquisas para o tratamento de doenças eram realizadas de modo diferente do modo de pesquisa das empresas de biotecnologia. Antes do aparecimento das empresas de biotecnologia (ex. Genentech), três setores dominavam a pesquisa biomédica: os cientistas da pesquisa básica, as empresas fármaco-químicas, além da burocracia que gerencia a alocação de recursos (TEITELMAN, 1989). Deve-se atentar ao fato de que mesmo as organizações privadas tiveram em seu início, cientistas que começaram, muitas vezes, as suas pesquisas em instituições públicas.

Os Divisores de água entre a pesquisa da indústria farmacêutica tradicional e a pesquisa na área da biotecnologia ocorreram devido a descobertas científicas. Em 1970, a cooperação entre Boyer, cientista da Universidade de São Francisco e Stanley Cohen, da Universidade de Stanford, ocorreu de forma bastante positiva. Como resultado dessa parceria, Boyer e Cohen desenvolveram um produto baseado em biotecnologia. Esse produto se tratava de uma enzima, descoberta por Boyer, que cortava um plasmídeo. O plasmídeo era usado por Cohen para inserir um pedaço de DNA em uma célula. Esse plasmídeo modificado carregava um novo DNA para que uma bactéria tivesse as funções daquele pedaço de DNA inserido em laboratório (DNA recombinante) (TEITELMAN, 1989).

Boyer foi o cientista que retirou um gene de um organismo e inseriu em outro (DNA recombinante) e que licenciou esta invenção para a Eli Lilly. A Eli Lilly usou esta

tecnologia no desenvolvimento de insulina (DNA Learning Centre, 2011). Herb Boyer nasceu em Derry, Pennsylvania. Boyer graduou-se no St. Vincent's College e começou com um curriculum de "pre-med". Quando se graduou em 1958 com o título de biologia e química, Boyer decidiu seguir a carreira de pesquisador. Ele trabalhou como estagiário na Universidade da Pennsylvania e fez pós-graduação em Yale.

Em 1966, Boyer aceitou um bolsa de professor assistente na Universidade da Califórnia, São Francisco. Ele se interessou pela bactéria *E. coli* e pelas enzimas isoladas desta bactéria, *E. coli*. Em uma conferência no Havaí, Boyer conheceu Stanley Cohen, que trabalhava com plasmídeos — os dois se uniram para criar o primeiro DNA recombinante.

As universidades e as empresas fazem muitas parcerias na área da biotecnologia. Este é um desses casos, em que a criação de um organismo em laboratório teve por consequência a primeira patente na área da biotecnologia (DNA, 2011). Essa patente foi originada, em parte, por recursos da Universidade de Stanford e é conhecida como insulina humana sintetizada. Para gerar este produto, foi usada a tecnologia do DNA recombinante. Essa patente teve suas origens em 1975, quando Boyer conheceu Robert Swanson, que trabalhava com uma empresa de venture capital. Swanson acreditava na viabilidade de uma empresa de biotecnologia. Com os esforços combinados por essas pessoas e pela Universidade de Stanford, em 1976, a Genentech clonou e sintetizou a insulina humana usando o DNA recombinante e esta criação de Boyer e Cohen foi patenteada.

O outro cientista que desenvolveu o DNA recombinante foi Stanley Cohen, o qual nasceu em Perth Amboy, New Jersey. Depois do ensino médio em Rutgers College, em 1956, Cohen foi para a Escola de Medicina da Universidade da Pennsylvania, terminando em 1960. Ele trabalhou no National Institutes of Health (NIH), na Universidade de Stanford, em 1968. Foi quando começou seu experimento com plasmídeos. Boyer é membro do California Inventors Hall of Fame, do American Academy of Arts and Sciences e do National Academy of Sciences (DNA, 2011). Boyer e Cohen ganharam inúmeros prêmios pela sua

descoberta, em 1996, o prêmio Lemelson-MIT por Invenção e Inovação, em 1993, o prêmio Helmut Horten Research Award, na Suíça e, em 1980, o prêmio Albert Lasker Basic Medical Research Award, entre outros (DNA, 2011).

Os irmãos Isaac e David Blech nasceram no Brooklyn. Seu pai, Meyer Blech, trabalhou na agência de ações Muller & cia. Certo dia, David leu a respeito dos anticorpos monoclonais. Os Blech começaram a investir na compra e venda de ações de empresas de biotecnologia na bolsa de valores porque queriam aproveitar a onda da biomania, antes que ela terminasse.

Entre 1980 e junho de 1981, os Blech venderam ações da Genetic Systems, uma empresa de conceito que não possuía produtos. A Genetic Systems foi levada ao mercado de ações sem nenhum produto. Neste momento, a tecnologia hibridoma não havia sido testada. Demoraria um pouco mais antes que essas atividades gerassem vendas e, em 4 de junho de 1981, a Genetic Systems teve suas ações desvalorizadas (TEITELMAN, 1989).

A onda de investimentos em empresas de biotecnologia teve seus momentos de auge e declínio, mas nunca desapareceu, desde aquele momento. Em 1981 dois cientistas saíram da fábrica da Campbell para fundar a DNA Plant Technology e Johnston fundou a Genex em Rockville, Maryland, de DNA recombinante. Os Blech tornaram-se sócios da Schroeder Venture Managers Inc. Em 1982 houve a abertura para o mercado de ações da Cambridge BioScience, Massachussets. Isaac, David e Schroeder compraram ações dessa empresa. Dessa vez, Schroeder os auxiliou e eles passaram a ser grandes atores da Wall Street (TEITELMAN, 1989).

Com a apresentação dos eventos cronológicos relacionados às pesquisas com as células HeLa, pode-se concluir que provavelmente, depois do caso Myriad, outros processos tocarão os temas presentes no livro de Rebecca Skloots, sobre propriedade intelectual e violações de direitos de informações genéticas de pacientes envolvidos. Os casos judiciais relatados nesse livro beneficiaram os laboratórios e as universidades, a pretensão dos autores não foi contemplada pela Justiça. Na área jurídica costuma-se dizer que o voto vencido de hoje é a decisão

de amanhã. Com isso, pretende-se expor que a balança poderá pesar para o lado do paciente, no futuro, em relação aos embates do tipo dos que foram descritos anteriormente, entre paciente e instituição de pesquisa.

Os casos não devem deixar de surgir, ao contrário, devem existir cada vez mais casos nesse sentido. A consequência disso será uma demanda crescente por regulamentação sobre os direitos referentes à dignidade humana. Esses direitos deverão versar sobre a pesquisa genética e sobre a pesquisa com base em material biológico humano.

2.2 AS EMPRESAS DE BIOTECNOLOGIA

O que é essencial para o entendimento do setor “science-based” é o processo de inovação industrial, com suas condições de produção e de difusão do conhecimento básico. A empresa tem dificuldades de combinar elementos diferentes do conhecimento técnico e a inovação do tipo “science-based” é fundada na pesquisa, a qual é adquirida de fora da empresa. A inovação é dependente das conexões entre as empresas e a pesquisa acadêmica. A inovação significa o uso e a apropriação do conhecimento. A principal característica da inovação “science-based” é a base do seu conhecimento que pode variar entre os tipos de atividades de P&D e as suas condições de apropriação. As diferenças que mais se destacam são relativas a dois setores, o de fármacos e biotecnologia e o de computadores e semicondutores (CORIAT ET AL., 2002).

A estrutura de P&D interna é diferente na indústria farmacêutica porque a pesquisa básica é predominante. Os fármacos são mais patenteados em maior número do que os produtos das empresas de semicondutores, de acordo com as informações nos pedidos de patentes e, em relação às publicações de instituições públicas, os fármacos são bastante mencionados. Em relação às pesquisas acadêmicas, nas empresas farmacêuticas e químicas, as pesquisas se concentram em campos mais restritos (CORIAT ET AL., 2002).

O fortalecimento da proteção patentária, nas últimas décadas, é uma das maiores transformações institucionais dos Estados Unidos sobre as condições de apropriação (CORIAT ET AL., 2002 *apud* COHEN ET AL., 2000). No setor de fármacos, o patenteamento é importante para se poder angariar renda proveniente das licenças de uso. Dessa forma, barreiras patentárias são criadas para impedir o desenvolvimento de produtos competidores. Essas barreiras são importantes estratégias no modo de financiamento das empresas de biotecnologia. Esse fortalecimento da proteção patentária parece ser acompanhado pelo crescimento das patentes disputadas em litígios.

A prevenção contra ações judiciais é um dos principais motivos para ocorrer o patenteamento nas empresas em geral (CORIAT ET AL., 2002 *apud* COHEN ET AL., 2000). O caso das empresas de biotecnologia é um exemplo único do caminho evolutivo dos setores “science-based.” Fundado na revolução científica no campo da biologia molecular, o setor das empresas de biotecnologia era essencialmente desenvolvido em laboratórios, financiada pelas instituições públicas na área da ciência básica. O surgimento do setor de biotecnologia ocorreu pela combinação de três eventos (CORIAT ET AL., 2002).

1. A mudança na base de conhecimento é um dos eventos que marcou o surgimento do setor de biotecnologia. A biologia molecular e a engenharia genética foram motivadas a partir da descoberta da estrutura do DNA em 1953. A descoberta da estrutura do DNA possibilitou o desenvolvimento da biologia molecular. A engenharia genética foi bastante estimulada nos anos 1970, na expectativa de que o campo médico fosse ser muito beneficiado com o aparecimento de novas terapias e tratamentos. A primeira empresa voltada para a engenharia genética foi a Genentech. Fundada em 1976, esta empresa foi pioneira nos anos seguintes e desenvolveu um processo novo de empreendedorismo, especializado na pesquisa e em biotecnologia.

2. A regulamentação da pesquisa na área da biotecnologia foi marcada por três fatores. A propriedade intelectual, o Bayh-Dole Act e o caso Chakrabarty mudaram as possibilidades de investimento e de concessão de patentes nos Estados Unidos.

As primeiras organizações híbridas exploravam as novas descobertas científicas, com o espaço aberto pelo Bayh-Dole Act. A pesquisa básica passou a ser mais desenvolvida pelos laboratórios das universidades. Isso propiciou um avanço nas pesquisas porque essa norma permitia que os resultados obtidos por uma instituição pública fossem remunerados. Esses resultados poderiam ser transformados em renda pela concessão de licenças de exclusividade para empresas privadas. Os incentivos aos pesquisadores no meio acadêmico aumentaram nos setores “science-based.” Por consequência desses avanços científicos, a engenharia genética se tornou uma atividade commercial e as empresas de biotecnologia e genômicas se envolveram na pesquisa básica sobre o genoma humano.

3. O papel do “venture-capital” e do surgimento do financiamento da inovação deve ser entendido pelo modo como as empresas eram promovidas. O caso Genentech foi um modelo para várias empresas de biotecnologia. A técnica de Cohen e Boyer de produzir rDNA e o “venture-capital” de Swanson foram precursores de uma empresa *startup*, poucos anos depois. Essa empresa alcançou bons resultados em sua avaliação na NASDAQ. Depois da Genentech, o setor de biotecnologia foi acompanhado por outras novas empresas *startups* que se estabeleceram a partir do “venture-capital,” seguindo este modelo de negócios. Considerando esse setor de biotecnologia, é possível destacar um modelo original “science-based.” Isso possibilitou um novo padrão de financiamento na bolsa de NASDAQ, em que se financia a geração de inovação (CORIAT ET AL, 2002).

As empresas mais bem sucedidas na área de biotecnologia foram as que desenvolveram inovações genéticas ou de biologia molecular. Em São Francisco, no ano de 1980, a Genentech abriu sua empresa para o mercado de ações. Era uma empresa de biotecnologia, fundada pelo bioquímico, Herbert Boyer, e pelo empreendedor, Robert Swanson. Um milhão de ações foram vendidas a US\$35. Menos de uma hora depois da abertura da bolsa, as ações chegaram a US\$89. Boyer, Swanson e Kleiner Perkins fundam a Genetic Engineering Technology (GENENTECH) (TEITELMAN, 1989).

Em 1979, Nelson Schneider, um analista de ações de empresas farmacêuticas, notou que a Eli Lilly estava comprando ações da Genentech e que a Schering-

Plough comprou uma empresa chamada Biogen. Surpreso com o rumo dos investimentos na área de biotecnologia, Schneider agendou uma conferência em Nova Iorque para 100 pessoas que foi assistida por 500 empresários e investidores. O nome da conferência era DNA: a revolução genética.

Robert Swanson é reconhecido como um empreendedor que desempenhou um papel importante na revolução da engenharia genética. (WRIGHT, 1999) Robert Swanson, co-fundador da Genentech, foi o pioneiro nesta empresa, a qual foi a primeira a explorar a nova tecnologia de engenharia genética. Ele morreu aos 52 anos, de câncer no cérebro. Swanson foi chefe executivo de 1976 a 1990 e presidente de 1990 a 1996. Swanson, com apenas 29 anos, convenceu o bioquímico, Herbert Boyer, a criar a Genentech, em 1976.

Boyer havia desenvolvido a técnica que possibilitaria a transferência de genes de um organismo para outro. A exploração comercial dessa técnica por Swanson e Boyer marcou o aparecimento das empresas que pesquisam na área de biotecnologia. A Genentech permaneceu como uma das mais bem sucedidas, devido à série de invenções na era de terapias baseadas em proteínas e moléculas.

Em 1977, Swanson formulou uma produção em massa da primeira proteína humana, multiplicada geneticamente dentro de uma bactéria. No ano seguinte, a Genentech criou o primeiro remédio produzido por engenharia genética, a insulina humana (WRIGHT, 1999).

Swanson nasceu no Brooklyn, Nova Iorque, e cresceu na Flórida, onde seu pai trabalhava para a Eastern Airlines. Ele graduou-se em química pelo Massachusetts Institute of Technology. Em 1970, ele uniu-se à Citicorp Venture Capital em Nova Iorque e abriu a agência em São Francisco, em 1973. Em 1975, foi admitido pelo Kleiner, Perkins, Caufield & Byers, uma conhecida empresa de “venture capital” para empresas hi-tech do Vale do Silício da Califórnia (WRIGHT, 1999).

A comunidade científica ficou muito entusiasmada com os avanços no desenvolvimento da microbiologia. Assim como eles, Swanson ficou curioso em

relação à possibilidade de comercializar produtos desta nova área do conhecimento. Apesar dos avanços na área da biologia molecular, as empresas não reconheciam o potencial da nova tecnologia para criar novos produtos. Swanson disse que os outros cientistas, menos Boyer, pensavam que demoraria dez anos para encontrar aplicação na tecnologia do DNA recombinante (WRIGHT, 1999).

Em 1976, Swanson convenceu o patrão de Boyer, Thomas Perkins, a investir na Genentech. Essa empresa, em 1978, desenvolveu a insulina sintética igual à do ser humano. Em 1985, ela tornou-se a primeira empresa de biotecnologia a lançar um produto no mercado. Mas a atitude agressiva de Swanson gerou controvérsias, quando ele começou a vender o produto no mercado.

Uma das utilizações dessa descoberta foi realizada para compor um remédio chamado Tecido Ativador Plasminogênico. Esta tecnologia salvou milhares de vidas, mas existiam outras drogas disponíveis para tratar o ataque cardíaco, por um preço mais acessível. A Genentech ganhou uma ação contra a Universidade da Califórnia por infringir uma patente sobre o hormônio do crescimento humano, totalizando U\$ 200 milhões. Robert Swanson, foi um químico e capitalista de risco que viveu entre 1947 e 1999 (WRIGHT, 1999).

A Cetus é uma empresa de biotecnologia que arrecadou US\$120 milhões em ações, este fenômeno é denominado biomania. Perkins, auxiliado por Swanson, investiu em uma startup chamada Cetus, fundada em 1971. Os seus fundadores são Ronald Cape (bioquímico) e Peter Farley (médico). A Cetus produzia de antibióticos a vacinas. Produtos da área da saúde e de outras áreas, como produtos da indústria química, atraindo outras empresas. Entre essas empresas que investiram, havia algumas empresas interessadas pelas descobertas no setor de petróleo, como, por exemplo, a Shell. Tempos depois, as ações de Perkins e Swanson foram vendidas à Canadian Minerals Inco (TEITELMAN, 1989).

Em maio de 1998, o Projeto Genoma Humano tornou-se uma espécie de corrida em que foram angariados recursos de variadas fontes. Essas fontes vieram de recursos públicos de governos de diferentes países, de organizações filantrópicas

e de novas empresas de *startup*, que se juntaram com o nome de Celera. O esforço de sequenciamento em larga escala foi incalculável e muitos eventos foram necessários para levar o Projeto Genoma Humano na direção certa. Um desses eventos é particularmente interessante, o mapeamento de uma sequência inteira do genoma de bactérias e de outros organismos (COOK-DEEGAN, 2010).

Os esforços para publicar o resultado do programa de sequenciamento da Celera geraram conflitos entre os grupos de pesquisadores, quando os cientistas hesitavam entre a técnica de sequenciamento, denominada TIGR, e a técnica da empresa Human Genome Sciences (COOK-DEEGAN, 2010). O programa de sequenciamento rendeu uma base enorme de dados sobre a sequência de DNA e outras publicações privadas geraram uma sequência sobre a qual se queria assegurar a publicidade da informação (COOK-DEEGAN, 2010).

Em 1980, é fundada a Applied Molecular Genetics Incorporates, na cidade de Thousand Oaks, Califórnia, com o capital venture do investidor William K. Bowes. George Rathman é nomeado o primeiro CEO, cientista e homem de negócios. Nos primeiros 3 anos fizeram experimentos com o aperfeiçoamento da criação de frangos, clonando vagalumes e explorando o setor de produtos químicos especiais.

Em 1983, liderados por Gordon Binder, a Amgen arrecadou U\$ 40 milhões. A Amgen foi a primeira empresa. Um pesquisador de Taiwan, Fu Kwen Lin, e sua equipe começaram as pesquisas e depois clonaram o gene da eritropoietina, o qual é envolvido na produção desta substância. Essa descoberta rendeu a criação do fármaco Epogen.

A Amgen foi a primeira empresa a patentear uma sequência genética, com o uso desse gene em um medicamento. Em 1984, A Amgen e a Kirin se uniram para comercializar a Erythropoietin (EPO) e, em 1985, Larry Souza clona a substância que se tornou o fármaco Neupogen e, em 1988, Gordon Binder torna-se CEO. Em 1989, o Epogen é nomeado o produto do ano pela Fortune Magazine. A Amgen cria uma subsidiária em Lucerna e, depois, muda-se para Zug, na Suíça.

Nos anos 1990, continuou como empresa importante do setor de biotecnologia. Em 1991, o Neupogen é nomeado o produto do ano e, em 1994, a Amgen recebe a National Medal of Technology. No ano 2000, Kevin Sharer torna-se CEO e, em 2001, a Amgen torna-se a primeira incubadora de biotecnologia. Em 2002, a Amgen compra a Immunex e desenvolve o medicamento Enbrel e, dois anos depois, em 2004, a Amgen adquire a Tularik.

Em 2005, a Amgen funda a Break Away From Cancer para aumentar a autoestima e recuperar a esperança das mulheres com câncer e, a partir de 2006, a Amgen passou a colaborar com várias instituições no mapeamento de genes associados ao câncer.

A partir de 2009, a Amgen é premiada várias vezes. A empresa ganha o prêmio de melhor produto de biotecnologia com o Nplate pela agência Prix Galien. Em 2011, os fármacos Prolia e Xgeva ganham o mesmo prêmio. No mesmo ano, a Amgen compra a Bergamo no Brasil.

Em 2012, Robert Bradway é nomeado CEO e, em 2013, a Amgen se estabelece no Japão e na China. As fusões e aquisições continuam em 2013, quando a Amgen adquire a Onyx e desenvolve o Kyprolis. Por fim, em 2015 a empresa comemora 35 anos (AMGEN, 2015).

A Erythropoietin (EPO), eritropoietina, é um hormônio produzido pelo rim. Esse hormônio tem por característica ser uma proteína bioativa celular, membro da família EPO/TPO, que promove a formação de glóbulos vermelhos das células sanguíneas. Essa produção de glóbulos vermelhos ocorre na medula óssea.

Esse hormônio, também, regula a produção de glóbulos vermelhos. O nível de eritropoietina no sangue é medido por um exame, EPO test. Esse exame serve para diagnosticar algumas enfermidades. O hormônio pode ser sintetizado para tratar a anemia. Outra particularidade dessa proteína é ser neuroprotetiva contra potenciais danos cerebrais (ELOMSY, 2014).

Amgen Inc., uma das empresas de biotecnologia de maior sucesso, comprou a Synergen Inc., uma fraca competidora, por U\$240 milhões em dinheiro. Cada ação custou U\$9,25. Os analistas disseram que o negócio demonstra que as empresas de biotecnologia estavam sem recursos financeiros por terem sentido os efeitos de grandes obstáculos em arrecadar fundos no mercado.

A Synergen já chegou a valer bem mais, U\$67 por ação, por um valor de mercado de U\$1,7 bilhão, mas seus medicamentos não passaram da fase clínica. Essas falhas contribuíram para o declínio das ações de biotecnologia e assustaram os investidores (FISHER, 1994).

As ações da Synergen aumentaram no dia da venda de U\$3,65625 para U\$9,03125, na Nasdaq e as ações da Amgen fecharam em U\$56.875. Ainda que o acordo tenha dado um prêmio substancial aos acionistas da Synergen, o valor de mercado de outras empresas do setor estava encontrando dificuldades de se manter em alta. A Biogen, a Genzyme, a Genentech e a Amgen procuram por novas aquisições que estivessem no processo de testes clínicos e com ações a preços baixos. Os analistas afirmaram que a Amgen, adquiriu a Synergen de forma acertada. Apenas dois produtos da Amgen: Epogen, que trata anemia e doença renal, e o Neupogen, para o aumento de glóbulos brancos em pacientes de quimioterapia, somados, renderam lucros de U\$750 milhões (FISHER, 1994).

Gregory Brown, um analista da Vector Securities, analisou que a Amgen não adquiriria apenas tecnologias, mas, também, produtos que se somaram aos seus rendimentos. A Synergen estava desenvolvendo remédios para o sistema nervoso central, o que poderia levar a Amgen a um mercado diferente e com grande potencial. O CEO da Amgen na época da aquisição, Gordon Binder, disse que a neurobiologia é uma das áreas chaves da pesquisa da empresa e que quase tudo que a Synergen promove é nessa área.

A Synergen tem cerca de U\$125 milhões em dinheiro e dívidas de U\$240 milhões, o que deprecia o valor de aquisição. Mark Simon, um analista da Robertson Stephens, disse que existem 25 empresas de neurobiologia que se consolidaram no setor de biotecnologia. Com o novo negócio com a Synergen "A Amgen

demonstra claramente que focou na neurociência como uma oportunidade de crescimento para os anos 1990". Gregory Abbott, presidente e CEO da Synergen reconheceu que o acordo traria a certeza da continuidade dos programas desenvolvidos pela empresa comprada.

A empresa de biotecnologia do Colorado, Synergen, perdeu U\$47 milhões, demitiu 375 empregados, o que corresponde a 60% do seu pessoal. O acordo faz da Amgen a maior empresa de biotecnologia dos Estados Unidos. As ações da Synergen valiam U\$75 em 1992, e caíram em 1993, por falharem com os testes do medicamento Antril. Gregory Abbott, o presidente da Synergen, começou a procurar parcerias depois do fracasso dos testes do Antril (FISHER, 1994).

A Amgen em 1993 teve um rendimento de u\$1,4 bilhão, graças a drogas muito bem sucedidas: Epogen and Neupogen. Produtos de rendimento secundário Anti-inflamatórios: ex. Interleukin-1, Ciliary de fator neurotrópico (síndrome de Lou Gehrig) e Glial (para auxiliar no combate ao mal de Parkinson) (OLMOS, 1994).

2.3 A PESQUISA DENTRO DAS INSTITUIÇÕES PÚBLICAS E A DESCOBERTA DO DNA

O desenvolvimento da ciência genética se deve à descoberta de que a hereditariedade é transmitida pelo código genético. O código genético seria metaforicamente um livro em uma linguagem codificada, a qual os cientistas estão decifrando aos poucos para, aos poucos, ler este livro que conta as histórias da própria vida.

As instituições públicas, também, foram responsáveis pelo avanço das pesquisas em biotecnologia. Segundo os dados indicados pelo autor Williams-Jones, os governos prestaram um auxílio fundamental para custear as pesquisas para mapear o genoma humano. Sem o auxílio do governo dos países envolvidos nesta pesquisa, não teria sido possível viabilizar a decodificação do genoma humano. Os Estados Unidos investiram um valor estimado em US\$3 bilhões no Projeto Genoma Humano. A indústria biotecnológica nos Estados Unidos investiu US\$11 bilhões em P&D no

ano de 1999 e US\$ 15.6 bilhões em 2001. No Canadá, em 1998, o fundo federal para a biotecnologia alcançou C\$314 milhões; a indústria canadense investiu outros C\$341 milhões e sociedades sem fins lucrativos investiram C\$115 milhões na criação do Projeto Genoma naquele país em fevereiro de 2000. O governo federal continuou a apoiar a pesquisa em biotecnologia investindo mais C\$300 milhões especificamente para o genoma (WILLIAMS-JONES, 2002). Fundos assim foram lançados no Reino Unido, na Europa e na Ásia. Enquanto os potenciais benefícios derivados da biotecnologia foram motivados pelos investimentos públicos, essa motivação ficou para trás frente à voracidade da indústria de biotecnologia. O financiamento público foi apoiado por políticas de governo que regularam e facilitaram a transferência de tecnologia e a sua comercialização (WILLIAMS-JONES, 2002).

O DNA foi isolado, pela primeira vez, em 1869 pelo bioquímico suíço Johann Friedrich que nasceu em Basel, Suíça, em uma família de cientistas e desenvolveu interesse pela ciência quando muito jovem (DAHM, 2004). Nos últimos 60 anos, o DNA passou de uma molécula obscura para o ícone da ciência moderna. A história do DNA não começou em 1944, com Avery, MacLeod e McCarty demonstrando o material genético. Não foi assim que tudo começou, anteriormente, em 1869 foi que o médico suíço Friedrich Miescher se mudou para Tübingen para trabalhar como bioquímico no laboratório de Hoppe-Seyler e para descobrir os tijolos com que se produz a vida. Miescher obteve a substância pura do DNA e demonstrou como a substância tinha propriedades diferentes das proteínas. Ele denominou a substância de nucleína, conhecida como ácido desoxirribonucleico. Em 1944 Oswald T. Avery, Colin MacLeod e Maclyn McCarty's demonstraram que o DNA é uma molécula hereditária (DAHM, 2004). A descrição do DNA, porém, começou 138 anos atrás, com a descoberta de Friedrich Miescher, quem isolou o material hereditário em 1869 (DAHM, 2004).

A segunda metade do século XIX foi uma época em que muitos conceitos chave para a biologia foram estabelecidos. A publicação da “Teoria da Evolução” pela seleção natural de Charles R. Darwin e Alfred R. Wallace de 1858 e a “Origem das Espécies” de 1859, foi de grande impacto nesse campo. Em 1865, Gregor Mendel descreve as leis da hereditariedade com ervilhas. Carl Correns, Hugo de Vries e

Erich von Tschermak escreveu novamente a respeito em 1900. Em 1870, Alexander Fleming descreveu a morfologia e o comportamento dos cromossomos durante a mitose, mas o DNA era depreciado pela comunidade científica naquele momento (DAHM, 2004).

Para dar ênfase à importância das instituições públicas nas descobertas científicas que possibilitaram chegar-se ao conhecimento da existência do DNA, exemplificam-se alguns casos de cientistas de universidades públicas. Francis Harry Compton Crick é um cientista que pesquisou em universidades com o incentivo público. Nasceu em Northampton, na Inglaterra, foi físico da University College de Londres. O norte-americano James Dewey Watson nasceu em Chicago. A parceria dos dois iniciou-se somente em 1951, em Nápoles, sul da Itália, num congresso internacional consagrado ao tema da estrutura de moléculas encontradas em células vivas. Maurice Wilkins, fisiologista neozelandês, trabalhou com raios X junto a Rosalind Franklin. Muito do modelo de Watson e Crick foi baseado em fotografias tiradas por Wilkins e Franklin. Francis Crick e James Watson em Cambridge, no Reino Unido, construíram o modelo que foi publicado na revista Nature, em 25 de abril de 1953, com a dupla hélice¹. Em 1957, cientistas demonstraram que o DNA se autoreplica (RAHAL, R. L, 2009).

A estratégia de Watson e Crick foi desenvolver um modelo molecular que levasse em conta o tamanho e a configuração espacial dos nucleotídeos. Por meio de estudos de difração de raios X, Watson e Crick revelaram que a molécula de DNA é composta por duas longas cadeias paralelas, constituídas por nucleotídeos dispostos em sequência. Os nucleotídeos são feitos de "corrimãos" de fosfato e açúcar. Os estudos de difração de raios X revelaram também que o diâmetro externo da dupla hélice é de cerca de 2 nm, enquanto que a distância entre os pares de bases vizinhos é de 0,34 nm. A hélice dá uma volta completa a cada 3,4 nm, que corresponde a cerca de 10 pares de bases. Watson e Crick em 1962, receberam o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, tornando-se dois dos cientistas mais importantes da história moderna (RAHAL, R. L, 2009).

¹ Essa descoberta é uma das mais importantes em termos de quantidade de possibilidades de diversas aplicações e para o desenvolvimento da história da biologia.

O interesse por esta área foi aumentando e alguns cientistas começaram, a partir da década de 1960, a estudar os genes. Nas décadas seguintes, foram desenvolvidos estudos relacionados ao conhecimento dos cromossomos e do código genético. Esse campo passou a motivar pessoas de diversas áreas científicas, como os biólogos, geneticistas e profissionais da tecnologia da informação.

2.4 AS PRIMEIRAS PESQUISAS NA ÁREA DE BIOTECNOLOGIA EM INSTITUIÇÕES PÚBLICAS

Na área da biotecnologia, ocorreram, muitas vezes, pesquisas mútuas de instituições públicas e privadas. Em 1975, outro fato foi um divisor de águas. Georges Kohler e Cesar Milstein produziram anticorpos monoclonais a partir de células que produzem anticorpos que eram fusionadas a células cancerígenas, multiplicando apenas um tipo de anticorpo (hibridoma) (WADE, 1995).

Georges Kohler foi o ganhador de um prêmio Nobel de Medicina, em 1984, e morreu em Freiburg, Alemanha, aos 48 anos, por falência cardíaca, de acordo com Marinus Lamers, seu colega no Instituto Max Planck de Imunologia, em Freiburg.

Kohler inventou um método para produzir os anticorpos específicos para um dado antígeno. Antes havia uma profusão de agentes produzidos para tratar um vírus ou bactéria invasora. Esta proteína é conhecida como anticorpo monoclonal. Isso transformou a biotecnologia em uma indústria multimilionária, a qual oferece o diagnóstico de parasitas infecciosos e o ataque preciso a específicos tecidos do corpo humano (WADE, 1995).

A invenção foi criada em 1974, quando Kohler era aluno de pós-doutorado, trabalhando em parceria com Cesar Milstein, no Laboratório de Biologia Molecular de Cambridge, Inglaterra. O governo britânico não achou a invenção relevante e não a patenteou.

Algumas descobertas aparecem na vida de alguns cientistas. Kohler dedicou-se a solucionar um problema, afortunadamente, descobriu muito cedo na sua carreira.

Por meio de sua tese de doutorado, o Instituto de Imunologia de Basel, Suíça, estudou a diversidade existente no sistema imunológico, estabelecendo que o rato pode gerar mil tipos diferentes de anticorpos contra uma única proteína invasora.

Esta diversidade tornava o sistema imunológico difícil de se entender. Ao mudar-se para Cambridge, depois de ouvir a palestra de Milstein em Basel, Kohler imaginou uma maneira de criar uma linha de células que produziria um único tipo de anticorpo (WADE, 1995).

Ele pretendia injetar, em um rato, um antígeno para extrair anticorpos em glóbulos brancos (linfócitos) de seu baço. Os linfócitos seriam fundidos a um tipo de célula cancerígena. Esta célula cancerígena o replicaria indefinidamente, em seu tubo de ensaio. Seriam multiplicadas células irmãs, que produziram sempre o mesmo anticorpo puro. Milstein acreditava que o experimento seria de longo prazo, mas queria dar a chance de Kohler desenvolvê-la, assim mesmo (WADE, 1995).

Perto do natal de 1974, Kohler tinha sua fusão de células pronta para ser posta à prova. Um antígeno poderia ser testado: se elas estivessem produzindo anticorpos, um disco surgiria em torno de cada células (WADE, 1995).

Conforme Kohler descreveu a descoberta muitos anos mais tarde, ele preparou as células e foi para a casa jantar e esperou três horas para o teste evoluir. Ele pediu a sua esposa, Claudia, para voltar com ele para o laboratório. Eles foram até o porão do instituto. Ele olhou para as duas lâminas. Ele viu os discos em volta das células. Ele pensou que esse fato era fantástico. Aquele era o melhor resultado que ele poderia esperar (WADE, 1995).

Por motivos que não se entendiam naquele momento, os linfócitos encarregados de produzir os anticorpos eram próprios para fundirem-se no mieloma, o que explicava o sucesso do experimento. Kohler criou um poderoso método para gerar anticorpos puros contra um antígeno específico.

Esses anticorpos puros, por causa de sua especificidade marcante, poderia ser usado para o diagnóstico de doenças ou carregar agentes terapêuticos para um determinado tecido celular (WADE, 1995).

À medida em que a importância dessa invenção tornou-se clara, pensou-se que Milstein, porque era um reconhecido imunologista, teria realizado a pesquisa, ainda que o artigo tenha sido assinado por dois cientistas. Em 1980, a Universidade de Columbia deu um prêmio Horwitz de U\$20.000 apenas ao Milstein por ter inventado uma técnica juntamente com Kohler. A General Motors Cancer Research Foundation, também, premiou apenas Cesar Milstein em U\$100.000 com a gratificação Sloan pela técnica que Milstein desenvolveu, em 1981.

Kohler, um senhor tímido, não se queixou e disse que ele teve um papel essencial na invenção, porém, ele não a teria realizado se estivesse em outro laboratório, além do laboratório de Cesar Milstein, que foi a única pessoa a encorajá-lo, isso foi o que escreveu em um memorandum em 1981.

Os comitês de premiação começaram a incluir o nome de Kohler em suas bonificações ao analisar a técnica do anticorpo monoclonal, também conhecida como hibridoma. Em 1984 o prêmio Lasker, cujos jurados costumavam antecipar-se ao prêmio Nobel, incluíram Milstein, Kohler e Michael Potter, como criadores das células mielomas usadas por Kohler. No mesmo ano, o prêmio Nobel de medicina recebido pelos imunologistas Milstein, Kohler e um outro cientista de mesma função que também foi premiado (WADE, 1995). O Interferon foi outro grande divisor de águas. Os cientistas disseram ao jornal Saturday Evening Post em 1980 que o interferon era o melhor acontecimento para o tratamento do câncer (TEITELMAN, 1989). Outro importante avanço na área da biotecnologia foi o DNA recombinante.

2.5 O SEQUENCIAMENTO DO GENOMA HUMANO COMO UMA PESQUISA DE INSTITUIÇÕES PÚBLICAS E PRIVADAS

Em maio de 1998, o Projeto Genoma Humano tornou-se uma espécie de corrida em que foram angariados recursos de variadas fontes. Essas fontes vieram de recursos públicos de governos de diferentes países, de organizações filantrópicas

e de novas empresas de *startup*, que se juntaram. O esforço de sequenciamento em larga escala foi incalculável e muitos eventos foram necessários para levar o Projeto Genoma Humano na direção certa. Um desses eventos é particularmente interessante, o mapeamento de uma sequência inteira do genoma de bactérias e de outros organismos (COOK-DEEGAN, 2010).

A publicação do genoma do *Haemophilus influenzae* em junho de 1995 foi um importante marco para o reconhecimento do genoma como uma ferramenta poderosa para o estudo de bactérias patogênicas e também foi uma demonstração de como era feita a estratégia para sequenciar um genoma (COOK-DEEGAN, 2010). O projeto começou com a geração de uma quantidade enorme de informação sobre a sequência de DNA e processamento das sequências pelos computadores, os quais sobrepõem as leituras dos dados coletados. Essa estratégia contrasta com a primeira estratégia de mapeamento em que a sequência de DNA só se evidenciava depois de passos intermediários que juntavam os mapas genômicos e alinhavam vários fragmentos de DNA (COOK-DEEGAN, 2010).

Outro evento importante para o Projeto Genoma Humano foi o avanço das tecnologias na área de sequenciamento genético. A segunda geração de ferramentas de sequenciamento de DNA automatizado foi um fator de contribuição para essa área. Entre as ferramentas usadas, havia o instrumento de sequenciamento ABI e o Prism 377, denominado de sequenciamento de mercado de DNA, em 1997 (COOK-DEEGAN, 2010). Depois, essa tecnologia foi ameaçada pela tecnologia Megabace, de uma empresa do Vale do Silício – a Molecular Dynamics. Tal ferramenta consiste em um sequenciador em gel com a espessura de um fio de cabelo (COOK-DEEGAN, 2010). Os fios de gel usam menos DNA e geram dados com mais rapidez.

Em novembro de 1997, teve início a ideia de usar 200 máquinas ABI para sequenciar o genoma em três anos. Em junho de 2000 foi anunciado o desenho do genoma humano pelo presidente Bill Clinton na Casa Branca e, em fevereiro de 2001, foram publicados artigos sobre o genoma na Science e na Nature (COOK-DEEGAN, 2010). Essa história se mostrou como uma corrida, apesar de repetidas

negações dos organismos institucionais envolvidos no processo de que as empresas estivessem competindo por serem as primeiras a chegar na corrida para revelar a sequência completa do genoma humano (COOK-DEEGAN, 2010).

A Incyte, a Human Genome Sciences e outras empresas identificaram, sequenciaram e tentaram patentear vários genes. Havia uma discussão sobre a possibilidade de se fechar o campo de pesquisas em torno do genoma por causa do patenteamento (COOK-DEEGAN, 2010). Aos poucos, esse tópico se tornou mais comum nas reuniões científicas e a atenção em relação ao assunto foi aumentando. No setor privado, o pensamento da maioria era viabilizar e difundir a sequência do genoma humano (COOK-DEEGAN, 2010). As patentes de métodos relevantes de sequenciar o DNA, para o avanço médico e de exames, poderiam apresentar menos evidências de benefícios porque havia indícios de que as patentes de métodos de sequenciamento do DNA se dirigiam cada vez mais a licenças de exclusividade. Isso é observado em relação às várias pesquisas nesse campo, que se confrontam com a possibilidade de infringir patentes e levar a litígios judiciais (COOK-DEEGAN, 2010).

Os esforços para publicar o resultado do programa de sequenciamento geraram conflitos entre os grupos de pesquisadores, quando os cientistas hesitavam entre a técnica de sequenciamento, denominada TIGR, e a técnica da empresa Human Genome Sciences (COOK-DEEGAN, 2010). O programa de sequenciamento rendeu uma base enorme de dados sobre a sequência de DNA e outras publicações privadas geraram uma sequência sobre a qual se queria assegurar a publicidade da informação (COOK-DEEGAN, 2010).

Depois que a corrida resultou no sequenciamento do genoma humano, entre as empresas que desenvolviam serviços baseados no sequenciamento de DNA, ficou convencionalizado que a proteção mais confiável para o proprietário das sequências genômicas seria a patente (COOK-DEEGAN, 2010). A grande anunciada corrida para obtenção do genoma humano foi um dos estímulos para que se formulassem pedidos de patentes de DNA, embora a quantidade de informação levantada ainda não possuísse aplicação médica, comercial ou uma invenção tangível (COOK-DEEGAN, 2010).

Neste último parágrafo, será apresentada uma conclusão parcial do que foi tratado neste primeiro capítulo. Neste capítulo, foi demonstrado que as instituições privadas contaram, muitas vezes, com incentivos públicos para o início de suas pesquisas em biotecnologia. A sociedade paga coletivamente desde o princípio e em todo o processo, pelas pesquisas da área da biotecnologia, mas não recebe nenhum incentivo dos laboratórios quando precisa de um medicamento e não tem o recurso econômico que viabilize que a saúde dos indivíduos, que compõem esta sociedade, seja restabelecida. Ao mesmo tempo, o sistema econômico, em que se inclui o setor farmacêutico e de exames clínicos, talvez, possa converter o benefício coletivo de incentivos públicos, em pesquisa em universidades e instituições públicas, em benefícios coletivos à saúde da sociedade.

3 O CONFLITO SOBRE AS PATENTES DOS GENES BRCA: O CASO MYRIAD GENETICS

O debate sobre a ética e a aplicação das novas tecnologias na área médica é muito intenso. As instituições que são responsáveis pela saúde pública direcionam as empresas privadas. No caso da empresa Myriad, pode-se entender que a política de patentes das empresas, para proteger as suas invenções de possíveis cópias, tem sido intensiva. A Myriad foi até as últimas instâncias jurídicas para garantir que se fosse possível patentear genes em vários países, como por exemplo nos EUA. As empresas de biotecnologia adotaram estratégias de proteção similares. Dessa discussão, surgiram diversas questões de saúde, de direito de patentes e, com destaque, surgiram também questões éticas. Foi analisado o caso do câncer de mama, por causa das patentes da Myriad. Essa é uma doença que vai estar cada vez mais presente no orçamento dos governos nos cuidados e tratamentos de saúde pública. Existe uma preocupação com o estudo do sequenciamento de genes em células tumorais no Brasil. Os elementos presentes no custo de tratamento do câncer no Brasil são influenciados com a chegada de novas tecnologias. A prevenção a esta doença ajuda na redução dos custos dos setores públicos e privados na ordem de 14,28% (BORSATTO, 2013, p. 38).

O câncer representa um conjunto de 100 doenças que necessitam de assistência oncológica do governo federal, envolvendo gastos que aumentaram 103%, entre os anos de 2000 e 2005. O câncer foi responsável por 7 milhões de mortes anuais. Isso representa 12% dos óbitos mundiais (BORSATTO, 2013, p. 39). Muitas são as causas do aumento de pessoas atingidas por esta doença entre fatores ambientais, de nutrição, agentes químicos e genéticos. Os números revelam o aumento da incidência e de políticas voltadas para a prevenção, pesquisa, qualificação profissional e assistência dos pacientes do SUS. O estudo de sequenciamento dos genes é um grande aliado na busca de mutações que indicam uma propensão ao desenvolvimento do câncer. O objetivo é o diagnóstico precoce para a terapia e a cura (BORSATTO, 2013, p. 41).

A história dos genes BRCA e seu descobrimento tiveram início nos anos 1980. No caso Myriad foram debatidas muitas das questões que já eram polêmicas há décadas, como o exemplo de Henrietta Lacks demonstra. Os temas envolvidos neste debate dizem respeito à ética e à apropriação da vida, com suas funções vitais. Nos anos 1980, as pesquisas de uma cientista, que não pesquisava a saúde humana, desde o princípio da carreira, levaram alguns cientistas a pesquisarem a relação entre dois genes específicos e o câncer de mama. Em 1988, formou-se um grupo de pesquisa na Grã-Bretanha que se tornou mais tarde o International Breast Cancer Linkage Consortium. A meta desse grupo de pesquisa era encontrar as bases genéticas para o câncer de mama e de ovário. Nos Estados Unidos, paralelamente, pesquisadores conduziram pesquisas similares.

Em 1990, a American Society of Human Genetics Meeting, liderada por Mary-Claire King (KING, 2003), na Universidade da Califórnia, em Berkeley, anunciou a localização do gene associado com o risco de contrair câncer de mama (BRCA1) na longa cadeia de genes do cromossomo 17 (WILLIAMS-JONES, 2002). A carreira dessa cientista é peculiar, pois Mary-Claire King não pretendia estudar os genes associados ao câncer. A sua área era completamente diferente. Inicialmente pesquisou sobre os genes do chimpanzé, concluindo que os genes humanos e os dos chimpanzés eram 99% iguais. A sua pesquisa posterior resultou na descoberta do gene relacionado ao câncer de mama, BRCA1, o qual transformou o diagnóstico e o tratamento dessa doença (DREIFUS, 2015). King, também, criou os testes genéticos que ajudaram a identificar vítimas de violência política, como em Ruanda e em El Salvador, ela era uma mãe solteira que criava a sua filha sozinha. King é uma geneticista da Universidade de Washington, a qual foi laureada com o prêmio Lasker.

King conta como começou seus estudos sobre os genes relacionados à propensão de desenvolver o câncer de mama e que estudou anteriormente estatística em Berkeley, no fim dos anos 1960. Foi em Berkeley que ela fez um curso de genética e passou a se dedicar a esta matéria. Ela mudou de área de pesquisa e nunca voltou atrás. Depois de terminar o seu doutorado, ela foi para o Chile para dar aulas, mas o golpe militar, de setembro de 1973, impediu os seus planos. Alguns alunos nem mesmo sobreviveram. Ela deixou o cargo e voltou em 1974 e foi aceita na

Universidade da Califórnia, em São Francisco, para estudar o câncer de mama. O câncer de mama não era a sua área originária, mas ela se interessou pela genética, pela biologia evolucionária e pela estatística. Para King, essas qualificações, que ela possuía, poderiam agregar dados importantes à pesquisa na “Guerra contra o Câncer” (DREIFUS, 2015).

Os estudos sobre a causa do câncer na década de 1970 caminhavam para a teoria dominante de que o câncer era viral. Ela acreditava que teria alguma causa hereditária. O National Cancer Institute estava entrevistando 1.500 mulheres com câncer de mama para um estudo sobre contraceptivos. King incluiu algumas perguntas sobre o histórico familiar dessas pacientes, sobre os parentes próximos para saber se os parentes apresentaram câncer de mama e de ovário.

King fez uma pergunta na área da estatística. Queria saber se a incidência do câncer de mama em uma mesma família era maior do que a esperada. A resposta a essa pergunta foi afirmativa. Entre todas as alternativas possíveis, a mais viável é que haveria uma mutação responsável pelo câncer de mama em cerca de 4% dos pacientes. A existência do gene ainda era uma hipótese. A melhor maneira de prová-lo seria encontrá-lo. Em 1990, o grupo de King publicou a evidência de que o gene BRCA1 estaria no cromossomo humano 17. A pesquisa dessa cientista desencadeou uma corrida pública entre os laboratórios privados, incluindo o seu próprio laboratório, para clonar esse gene (DREIFUS, 2015).

Após clonar esse gene, a Myriad o patenteou, King não recebeu créditos por essa patente. King se sentiu satisfeita por essa corrida ter acabado para que houvesse um entendimento maior sobre como as mutações influenciavam na ocorrência do câncer de mama, porém King não concordou com o pedido de direitos de exclusividade sobre o uso do BRCA1 (DREIFUS, 2015).

As patentes genéticas antecedentes foram licenciadas sem exclusividade e não diziam como os genes deveriam ser usados em termos de pesquisa ou de diagnóstico. O teste da Myriad custava U\$3.000 e havia apenas uma forma de obtê-lo. Para muitas mulheres, este exame não era coberto por seu plano de saúde e era muito caro para que tivessem acesso ao exame (DREIFUS, 2015).

3.1 OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO DAS MUTAÇÕES DO BRCA1 E BRCA2

O propósito da Myriad era identificar o gene do cromossomo 17 relacionado ao câncer de mama (PALOMBI, 2009). Segundo Phillip Futreal (FUTREAL, 1994), quatro mutações foram encontradas, três, em um tumor de mama e uma, em um tumor de ovário. As evidências sugeriam que as quatro correspondiam aos alelos do BRCA1. Em agosto 1994, Mark Skolnik e os pesquisadores da empresa Myriad Genetics, ligados à Universidade de Utah e à Universidade de McGill sequenciaram o BRCA1 (WILLIAMS-JONES, 2002).

Após 1990, quando foi descoberto o BRCA1, ficou aparente que ao menos outro gene envolvia-se no câncer de mama e de ovário, por isso os pesquisadores continuaram à procura pelo BRCA2 (WILLIAMS-JONES, 2002). A patente do BRCA1 pela Myriad e a habilidade da empresa em controlar o acesso e o preço do sequenciamento do gene para o uso na busca pela suscetibilidade ou por testes diagnósticos apresentou um cenário perturbador para muitos cientistas envolvidos na caça do BRCA1 e do BRCA2 (WILLIAMS-JONES, 2002).

Os grupos envolvidos na busca pelo segundo gene, o gene BRCA2, foram a equipe de Mark Skolnick, a Myriad, nos Estados Unidos, e o consórcio de pesquisadores do Reino Unido liderados por Michael Stratton, do Institute for Cancer Research e o Sanger Centre (WILLIAMS-JONES, 2002). Esses grupos foram os primeiros a descobrir e a controlar, por meio da obtenção de patente, o gene BRCA2. Em setembro de 1994, o BRCA2 foi localizado por análise do cromossomo 13. Skolnick atribuiu seu sucesso ao trabalho duro, alguns equívocos dos competidores e ao incrível recurso genético: às famílias estáveis e enormes do arquivo genealógico da Igreja dos Mórmons de Utah (ANGIER, 1994).

Antes da publicação da sequência do BRCA2 na revista Nature, a empresa do Reino Unido fez uma coletiva de imprensa para anunciar sua descoberta e o pedido de uma patente de gene no Reino Unido. Apesar de alguns pesquisadores serem contrários ao processo de patentes no Reino Unido, foi decidido que era necessário

prevenir um controle exclusivo por empresas como a Myriad (WILLIAMS-JONES, 2002). A patente do BRCA2 foi preenchida pela empresa CRC Technology, a Cancer Research Campaign (CRC), organização sem fins lucrativos, que financiou boa parte da pesquisa sobre o BRCA no Reino Unido (WILLIAMS-JONES, 2002). No dia 23 de novembro, O CRC e a Stratton fizeram o seu pedido de concessão, no Reino Unido, a Myriad só preencheu o pedido no dia 18 de dezembro de 1995, nos Estados Unidos (PALOMBI, 2009).

3.2 OS INVESTIMENTOS NA PESQUISA SOBRE OS GENES BRCA

A pesquisa sobre os genes BRCA foi patrocinada, em parte, pela empresa farmacêutica Eli Lilly e por agências do governo americano, que investiram na pesquisa de Skolnick. A quantia investida foi superior a 5 milhões de dólares, especificamente, para procurar o BRCA1. Skolnick e a Myriad preencheram os campos de patente “composition-of-matter” e “methods-of-use” para o gene inteiro e, também, para várias outras mutações relacionadas a doenças (WILLIAMS-JONES, 2002).

A Myriad formou-se do capital de US\$185 milhões em joint venture com a Hitachi e a Oracle para mapear as interações entre proteínas usando a inscrição da Myriad do Pronet para acesso de dados. Esse projeto foi conduzido por uma segunda subsidiária, a Myriad Proteomics, cujo objetivo era mapear as informações de todas as proteínas humanas em três anos, competindo lado a lado com a Celera Genomics, com a colaboração da Compaq e da IBM. A empresa também pesquisa meios para combater o câncer de próstata, HIV/AIDS e o linfoma.

Com a colaboração da Bayer, no uso da base de dados do Pronet, foram descobertas seis terapias candidatas ao tratamento da demência. As investigações progrediram para caminhos biológicos para o tratamento da obesidade. Além disso, estabeleceu alianças estratégicas com farmacêuticas e gigantes da biotecnologia como a Eli Lilly, a Monsanto, a Novartis, a Roche, a Shering AG e a Schering-Plough (WILLIAMS-JONES, 2002).

A empresa alavancou mais de US\$900 milhões em financiamentos desde 1992. Sua receita em 2001 totalizou US\$45 milhões. Em 2000, a receita era de US\$34 milhões. O aumento nos lucros correspondia a 32%. Esse lucro foi gerado pelo programa para teste genético, o qual correspondeu a US\$17.1 milhões do lucro em 2001. Em 2000, o lucro com testes genéticos totalizou US\$8.8 milhões. Em 2001, a Myriad aumentou em 20% o investimento em P&D, para o patamar de US\$33.8 milhões. A maior parte o P&D era alocada para tratamento do câncer de próstata. (WILLIAMS-JONES, 2002).

A Eli Lilly investiu mais US\$1.8 milhão ao longo de três anos de pesquisa por genes associados ao câncer de mama hereditário; em contrapartida, a Eli Lilly possui os privilégios de licença de kits diagnósticos e produtos terapêuticos para o BRCA1 e a Myriad mantém os direitos sobre o desenvolvimento das terapias do BRCA2 (WILLIAMS-JONES, 2002).

3.3 A DESCOBERTA DOS GENES BRCA E O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A importância da descoberta dos genes relacionados ao câncer começa a ser desenvolvida a partir de considerações iniciais sobre o impacto social do câncer. O câncer de mama é um dos mais comuns entre os cânceres, exceto os de pele, afetando mulheres, sendo a segunda causa de morte desse grupo. O câncer de mama é uma doença heterogênea, mas aproximadamente 80% dos cânceres de mama são de ductos infiltrados por carcinomas. O tratamento e a prevenção em muitos casos de cânceres dependem do tipo e do tamanho do câncer envolvido.

O tumor pode estar encapsulado e restrito a uma determinada área ou ter se espalhado para outras partes da mama ou do corpo. As opções incluem a lumpectomia, parcial ou a mastectomia total, radiação e quimioterapia, com drogas como o tamoxifeno e o raloxifeno (WILLIAMS-JONES, 2002).

Entre as mulheres com o desenvolvimento de câncer de mama e de ovário, evidências sugerem que apenas 5 a 10% são herdados de um alelo particular

associado com um risco crescente de desenvolvimento da doença. Esse percentual, aparentemente baixo, torna-se relevante quando se considera o elevado quantitativo absoluto de mulheres com câncer de mama (WILLIAMS-JONES, 2002). Esse estudo se inicia com um levantamento histórico dos genes. Após esse levantamento histórico, foram destacadas as consequências dos avanços científicos e com suas implicações jurídicas. Uma das consequências da exploração do conhecimento genético é a apropriação dos genes pelas empresas de pesquisa e por laboratórios.

Os genes BRCA1 e BRCA2 foram diretamente associados ao câncer de mama hereditário, sendo que o BRCA1 é um gene comprido no cromossomo 17. A proteína é crítica para reparar, regular e transcrever. Quando o gene é inativado por meio de uma mutação e a proteína é alterada, isso provoca uma expressão celular genética anormal. Já o BRCA2 é localizado no cromossomo 13 (WILLIAMS-JONES, 2002). A função do BRCA2 é similar ao BRCA1, apesar de os tumores relativos ao BRCA2 terem expressões celulares distintas.

Mutações deletérias nesses dois genes são provocadas pela inserção de deleções² (INFOPEDIA, 2018) de nucleotídeos, únicos ou múltiplos ou de deleções em larga escala ou rearranjos. Por exemplo, as mutações podem modificar o modo de leitura, que é dependente de grupos de 3 nucleotídeos de DNA, que funcionam como um código tradutor da leitura do gene, ao corresponderem, cada um deles, a um aminoácido específico (WILLIAMS-JONES, 2002). Isso resulta em uma instrução de parada prematura, terminação abrupta de uma síntese de proteína correspondente, que truncada e disfuncional. O BRCA1 e o BRCA2 são considerados clássicos genes supressores de tumor porque estão associados ao surgimento de cânceres por inativação de genes e proteínas (WILLIAMS-JONES, 2002).

O primeiro processo é uma mutação não funcional, herdada de um dos pais, de um dos genes de uma célula da linhagem germinativa, permanecendo uma cópia funcional de outro alelo em todas as células do organismo. Uma pessoa com o

² Deleção é a designação dada em genética à perda total ou parcial de um segmento do cromossomo. O termo designa a perda de sequência nucleotídica pelo genoma de um organismo. A perda de material genético é a causa de inúmeras doenças genéticas, resultando em desequilíbrio do cromossomo por perda de um segmento cromossômico. (INFOPEDIA, 2018)

BRCA deletério mutante é, assim, predisposta ao câncer de mama e ao câncer de ovário porque o segundo alelo pode sofrer uma mutação somática aleatória, ao longo da vida, ficando tal célula com comprometimento dos mecanismos de controle do crescimento celular (WILLIAMS-JONES, 2002).

É estimado que os indivíduos com esse tipo de mutação apresentem um risco cumulativo de 40 a 85% durante suas vidas de desenvolver o câncer de mama. O risco é de 16 a 40%, de desenvolver câncer de ovário, dependendo da mutação e do histórico da família. As mutações nos dois genes BRCA conferem um risco de nível autossômico dominante. Em outras palavras, apenas um alelo é necessário para aumentar o risco de desenvolvimento do câncer, ainda que a pessoa com a mutação deletéria possa nunca manifestar os cânceres de ovário ou de mama. Alguém com uma mutação em um alelo de célula germinativa carrega a probabilidade de 50% de passá-la a um descendente. Isso se aplica aos genes BRCA1 e BRCA2 (WILLIAMS-JONES, 2002).

Há mais dúvidas científicas sobre os genes e os BRCA1 e BRCA2 e a sua relação com as funções de fabricação de proteínas. Poucas famílias, de 20 a 25%, são afetadas pela restrição de proteínas não fabricadas em função desses genes mutantes. Apenas 20 a 25% das famílias em que se encontram essa doença possuem câncer relacionado com esse critério. Por exemplo, no caso de famílias com um extenso histórico familiar de surgimento do câncer precoce. Esse grupo de pessoas poderia recorrer ao setor público para ir a clínicas de diagnósticos genéticos com uma maior possibilidade de identificar uma mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2 (WILLIAMS-JONES, 2002).

É provável que haja outros genes a serem descobertos que afetem os riscos das famílias de forma negativa em relação às mutações do BRCA1 e do BRCA2 na propensão de desenvolvimento do câncer de mama (WILLIAMS-JONES, 2002). Ou seja, a sintetização de proteínas de defesa não sofreria inibição por parte dessas mutações nos BRCA1 e BRCA2 porque outro gene agiria de forma a estimular essa sintetização defensiva ainda que haja o BRCA1 e o BRCA2 indesejados. Dessa forma o malefício estaria despistado, apesar de sabermos que fatores sociais e

ambientais influenciam o risco de desenvolvimento do câncer de mama (WILLIAMS-JONES, 2002).

Os conflitos judiciais e as oposições às patentes dos genes BRCA1 e BRCA2 destinam-se, muitas vezes, aos direitos sob o controle da Myriad Genetics. Essas patentes têm sido objeto de atenção da sociedade dos Estados Unidos. Na Europa, por sua vez, os conflitos relacionados com a questão iniciaram-se há mais de uma década (GERT, 2013).

As patentes do BRCA nos Estados Unidos cobrem uma grande variedade de genes causadores de patologias que se localizam nos genes BRCA1 e BRCA2. O uso das mutações para diagnósticos para o câncer de ovário e de mama levou à produção do teste que determina a pré-disposição ao câncer e ao desenvolvimento de terapias para o tratamento do câncer nos dois tipos de mutação genética. O maior propósito de proteger essas patentes era resguardar o novo teste produzido pela Myriad e de estabelecer um controle sobre os mercados americano e internacional (WILLIAMS-JONES, 2002). O final dessa história tem como objetivo a proteção exclusiva dessa nova tecnologia pelas empresas envolvidas no processo de descoberta dos genes responsáveis pelo câncer de mama e de ovário.

Os laboratórios e empresas de pesquisas genéticas entraram em conflito para obter os direitos de patentes sobre os genes descobertos. Na área do diagnóstico de sequências genéticas, diversas doenças hereditárias foram pesquisadas e o seu diagnóstico está disponível em laboratórios especializados (MENDELICS, 2015). Em relação aos laboratórios que realizam diagnósticos de doenças raras tem-se um exame chamado Exoma, por meio do qual é possível determinar a predisposição para milhares de doenças raras que abrangem as seguintes especialidades: cardiologia, dermatologia, endocrinologia, erros inatos do metabolismo, genética médica, ginecologia, mastologia, hematologia, imunologia, nefrologia, urologia, neurologia, oftalmologia, otorrinolaringologia e pneumologia (MENDELICS, 2015). A análise e interpretação médica são utilizadas para análise do exame (MENDELICS, 2015).

Apenas uma patente para um gene normal ou uma patente de gene com mutação poderia ser suficiente para limitar o teste clínico para uma determinada doença por outros laboratórios (COOK-DEEGAN, 2010). Foi assim que a Athena Diagnostics se tornou a única provedora do teste genético para muitas condições endócrinas e neurológicas, incluindo distrofias musculares, mal de Alzheimer e surdez hereditária. Muitas mutações associadas com as doenças testadas não são patenteadas e para muitos tipos de câncer não há impedimento de exame bloqueado por patente, mas pode haver direitos de exclusividade para exames com doenças associadas, o que poderia impedir futuras pesquisas (COOK-DEEGAN, 2010).

Mais de 2/3 dos direitos de exclusividade licenciados para a Athena são originados de universidades ou de instituições acadêmicas de pesquisas. Sob esse modelo de licença de patentes de exclusividade, principalmente de centros acadêmicos, a Athena teve a maior quantidade de direitos de exclusividade estudados por Cook-Deegan (2010) e foi responsável por quase todas as barreiras que levaram os laboratórios a se retirarem dos testes genéticos em 2003 (COOK-DEEGAN, 2010).

A empresa subsidiária da Clinical Data, a Pgxhealth, até 2009 controlava o mercado de testes genéticos da síndrome do QT-Longo – uma arritmia que acelera os batimentos cardíacos, com pulsações caóticas que podem disparar uma tontura repentina e, em alguns casos, o coração bate erratically por tanto tempo que pode ocasionar a morte súbita (MAYO, 2015). A Pgxhealth tinha direitos exclusivos de patente para apenas 5 genes associados com a síndrome (COOK-DEEGAN, 2010). Quando a empresa Genedx, subsidiária do Bioreference Laboratórios, assegurou direitos exclusivos sobre outras variantes, houve violação das normas de patentes.

Ambos os laboratórios oferecem o teste genético com 10 genes associados à síndrome do QT-Longo. Essa situação deixa claro que existe um potencial de situações chamadas de bloqueio duplo. Nesse caso, segundo Cook-Deegan, as aquisições da Genedx foram eficazes para contornar o bloqueio dos direitos de exclusividade por meio de patentes e para mudar a situação de dificuldade de acesso ao teste genético para a síndrome do QT-Longo, nos Estados Unidos. Em

outros casos, pode-se requerer um esquema de licenças cruzadas mais complexo (COOK-DEEGAN, 2010).

Esses conflitos de licenças de patentes ocorreram historicamente até mesmo com máquinas de costura, aeronaves e transmissão de rádio. O processo para solução é lento, nenhuma das analogias é exata, mas os acadêmicos estão contemplando novas formas de solução desses litígios (COOK-DEEGAN, 2010). O sistema de propriedade intelectual prevê a proteção das invenções. Em relação à proteção do método de diagnósticos de doenças hereditárias, com base na análise genética do código genético processo ou do kit de diagnóstico, por exemplo, existem previsões legais para concedê-la. Uma patente é conferida por uma instituição do governo como um direito de excluir outros de fazer, usar ou vender uma invenção patenteada. Este direito é reforçado por cortes nacionais (COOK-DEEGAN 2010). A definição de patente, nos Estados Unidos, é "qualquer novo processo útil, máquina, manufatura ou composição material ou qualquer nova melhoria útil" (COOK-DEEGAN 2010).

Um teste genético para câncer hereditário de ovário ou de mama, baseado na sequência de DNA completo dos genes BRCA1 e BRCA2, por motivo de identificar mutações deletérias, foi desenvolvido pela Myriad e posto nos canais publicitários como BRACAnalysis. Em 1996, a Myriad inicialmente fez propaganda do kit de teste do BRCA1 por US\$900 dólares, mas o kit foi rapidamente retirado do mercado depois de uma enorme crítica por parte da comunidade médica, sob o argumento de que faltava o aconselhamento genético e o potencial para causar danos ao público como um efeito colateral do erro de interpretação dos resultados (WILLIAMS-JONES, 2002).

O BRACAnalysis foi deixado como um teste caseiro de laboratório, requerendo um médico envolvido como facilitador ou intermediário com a finalidade de interpretar o teste, deixando de ser um serviço estritamente direto ao consumidor. Os resultados do teste poderiam prover ao médico ajuda para aumentar a probabilidade de que o paciente recebesse algum nível de aconselhamento genético (WILLIAMS-JONES, 2002).

A Myriad desenvolveu e mantém recursos para educação de pacientes e de médicos, em um formato acessível online e, também, de impressão sobre o câncer de ovário e mama hereditário. A Myriad investiu para obter uma maior interação, diretamente, com os médicos e trabalhou em parceria com a Aetna U.S. Healthcare para distribuir pacotes de informação para médicos pela Aetna Network. Promoveu um programa na American Medical Association Continuing Medical Education para médicos, visando a adaptação aos testes genéticos na rotina de exames para câncer de mama e de ovário (WILLIAMS-JONES, 2002).

O teste BRACAnalysis foi comercializado em três sub-testes: em apenas um local, que atinge a análise de uma única mutação para reconhecimento de uma mutação de família, ao custo de US\$295; o Multisite 3 BRACAnalysis, que analisa três mutações comuns de judeus ashkenazi (187delAG, 5385insC e 617delT) por US\$450 e; por último, a sequência completa de genes BRACAnalysis, por US\$2.600 (WILLIAMS-JONES, 2002).

Além disso, os pacientes que não têm um parente com um teste prévio de BRCA pagariam pela sequência completa para os dois casos dos genes BRCA para buscar uma mutação associada com câncer hereditário na sua família. Se a tal mutação for detectada, outros membros da família podem ser testados pelo valor reduzido para análise de uma mutação simples para determinar o caso de que essa pessoa carregue a conhecida mutação familiar (WILLIAMS-JONES, 2002).

Em 1999, a Myriad introduziu um rápido programa de teste de BRACAnalysis, realizado em sete dias corridos e com um custo adicional de US\$1.100 acima do preço do sequenciamento completo. O programa de teste do gene BRCA da Myriad baseou-se em automação de um rápido processamento de dados de números de muitos dígitos em sequenciadores de DNA. O método é caro, mas a Myriad representa como um "padrão de ouro" do teste genético porque cada par de base em uma região codificada dos dois genes do BRCA é checada e a mutação deletéria pode ser especificamente identificada. Este teste detecta mutações de alterações de um único nucleotídeo que modifiquem um aminoácido e a maior parte de mutações que resultam em proteínas truncadas (WILLIAMS-JONES, 2002).

Antes que os conflitos nos Estados Unidos fossem resolvidos, os testes com o BRCA estavam disponíveis ao comércio em 1996 e sua disponibilidade gratuita servia como base de pesquisa. A Myriad, a OncorMed Genetics, o IVF Institute e o Laboratório de Diagnósticos Genéticos da Universidade da Pensilvânia ofereceram os testes comercialmente, mas os métodos eram variados e a população tinha acesso aos resultados. Dr. Agrupa Ângulo, do Laboratório da Universidade da Pensilvânia desenvolveu um teste de BRCA usando um gel de nome conformation-sensitive gel electrophoresis (CSGE) que foi oferecido comercialmente aos pacientes por US\$1.900 (KESSELHEIM, 2013). Este método detecta mutações pela criação de DNA híbridos contidos nesse gel electrophoresis. A OncorMed fez, em seus pacientes, um teste que usava a técnica de truncação³ de proteínas (PTT). Outros laboratórios usavam técnicas de mapeamento como um único polimorfismo conformacional (SSCP), que identifica mutações baseadas nas alterações no modo como o DNA se dobra em si mesmo e afeta a mobilidade do gel electrophoresis (KESSELHEIM, 2013).

Por meados dos anos 1990, o teste do BRCA se tornou disponível em laboratórios públicos, sendo que a maior parte deles optou por um método mais barato de duas etapas que usava uma técnica de mapeamento seguida por uma sequência limitada de genes. Por exemplo, PTT ou SSCP usariam primeiro a detecção das mutações das terminações nas regiões do código do gene (WILLIAMS-JONES, 2002).

Uma vez que o gene alvo fosse isolado, o DNA ou RNA e o uso das reações em cadeia da polimerase amplificada (PCR) serviria como um molde para a síntese do RNA, o qual seria revertido em proteína. Essas proteínas poderiam ser analisadas para detectar quando fossem menores do que seria esperado, como o resultado da truncação de alelos mutados. Alguns técnicos de laboratório e especialistas do campo criticam que o PTT em conjunção com a sequência local é igualado à efetividade de uma sequência inteira do DNA, nenhum dos métodos é 100% preciso (WILLIAMS-JONES, 2002).

³ Processo através do qual uma mensagem genética transportada pelo Ácido Ribo Nucleico (ARN) mensageiro é traduzida numa sequência de aminoácidos durante a síntese de determinada proteína (INFOPEDIA, 2018).

Um método francês desenvolvido pelo Instituto Curie é capaz de detectar grandes deleções e rearranjos do BRCA1 e do BRCA2 que são ausentes no sequenciamento oferecido pela Myriad. Ainda que o método do teste mais apropriado seja uma polêmica, não surpreende que a Myriad mantenha a sua abordagem de sequenciamento inteiro como o "padrão de ouro". A Myriad detém as patentes dos dois genes BRCA nos Estados Unidos, Europa, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, saindo-se vitoriosa em superar seus iniciais concorrentes. A OncorMed e a Universidade da Pensilvânia foram sistematicamente ameaçadas com processos até que a Myriad fosse a única fabricante do teste do BRCA nos Estados Unidos. A Myriad continua a enfatizar os seus direitos de patente nos Estados Unidos e tem se empenhado internacionalmente, mais recentemente, no Canadá e na Europa (KESSELHEIM, 2013). Até o NIH e o National Cancer Institutes disponibilizam ao custo de US\$1.200 a sequência de DNA aos pesquisadores desde que a pesquisa não inclua serviços clínicos (KESSELHEIM, 2013).

O fator complexo para a Myriad no lançamento de um programa de testes genéticos na Europa e a proteção desse programa é que o Cancer Research Campaign (CRC) U.K. obteve parte da patente do BRCA2. O CRC licenciou sua patente para o OncorMed com o aval do U.K. National Health Service (NHS), o resultado do teste pode ser usado sem pagamento de licença, taxas ou royalties. Quando a Myriad comprou as patentes da OncorMed, depois contratou com a Rosgen Ltda., da Escócia, um acordo de cinco anos para o comércio do teste de BRCA no Reino Unido e na Irlanda. Qual foi a falha? A Rosgen não levantou o investimento para pagar e desistiu em 2001 (KESSELHEIM, 2013). A Myriad continua com as negociações no Departamento de Saúde do Reino Unido sobre a oferta do teste do BRCA e as patentes na União Europeia do BRCA1 e BRCA2 (KESSELHEIM, 2013).

3.4 O CONTEXTO INSTITUCIONAL E AS PATENTES DOS GENES BRCA

A concessão de patentes é influenciada por decisões institucionais e essas decisões podem ser modificadas por sentenças judiciais. No que tange a Europa, em janeiro e maio de 2001, o EPO (2009) registrou as patentes da Myriad dos genes do BRCA1 e do BRCA2. Antes dessa decisão havia bastante pressão para que o Reino Unido e

para que as comunidades de pesquisas genéticas francesas impedissem a comercialização dos testes do BRCA. Uma vez registradas as patentes, a oposição se consolidou em ações contrárias às patentes da União Europeia, por meio do Instituto Curie em Paris e da coalizão de 16 outros laboratórios franceses. As patentes do BRCA foram criticadas por não atingirem critérios básicos de admissibilidade para que atendessem à lei de patentes europeia (EUROPEAN PATENT OFFICE, 2009).

As críticas que mais se destacaram foram: as patentes não representavam novidade, pois outros testes já estavam disponíveis anteriormente à entrada de pedido de patentes da Myriad; a ausência de inventividade devido à Myriad ter se beneficiado do conhecimento adquirido por um consórcio público não reconhecido nas patentes e; a descrição ter sido insuficiente, como a sequência da proteína usada no formulário de pedido da patente, o que tornou a descrição insuficiente para produzir o método de diagnóstico coberto pela patente (EUROPEAN PATENT OFFICE, 2009).

O Instituto Curie e outros laboratórios europeus fundamentaram suas críticas em uma expansiva rejeição à patenteabilidade dos dois genes. Primeiro, a França discutiu a legitimidade de a Myriad proclamar que provê um "padrão ouro" dos testes genéticos. A abordagem do teste da Myriad envolve o sequenciamento inteiro do DNA de dois genes BRCA, mas apenas pode detectar, em pequena escala, os arranjos. Um estudo mais recente, contudo, promovido por pesquisadores do Instituto Curie, usando uma técnica desenvolvida e patenteada, em 1994, pelo Instituto Pasteur identifica a deleção de 3 éxon (Anexo A) no BRCA1 em um paciente que receberia um resultado negativo (WILLIAMS-JONES, 2002). Em outras palavras, esse paciente não teria sua mutação genética detectada quando testada pela Myriad.

Esta e outras pesquisas sugerem que rearranjos e deleções em larga escala podem ser responsáveis por 36% das mutações no BRCA1. Os pesquisadores do Instituto Curie expuseram que o método de testes da Myriad não consegue detectar entre 10% e 20% das mutações esperadas. A qualidade dos resultados dos testes é prejudicada seriamente e é, igualmente, prejudicada a utilidade dessa informação

para o tratamento do paciente. A polêmica se dá em torno de que o teste do Instituto Curie para deleções de larga escala deveria ser usado ao menos como suplementar ou, até mesmo, como uma alternativa à abordagem do sequenciamento inteiro na Myriad. A natureza ampla das patentes do BRCA na Europa, as quais cobrem qualquer diagnóstico ou terapia dos dois genes, direcionou o mercado clínico para esta nova técnica, infringindo as patentes e dando possibilidade de aumentar as ações judiciais, bloqueando a finalidade de prover o melhor serviço possível ao paciente (WILLIAMS-JONES, 2002).

Outros argumentos criticaram as patentes da Myriad, afirmando que são um direito sem motivos que bloqueia negativamente a pesquisa e a ciência impedindo o desenvolvimento de testes e tratamentos melhores, mais rápidos e precisos. A taxa pedida pela Myriad é muito cara para ser coberta com facilidade pelos sistemas de plano de saúde, particularmente se o serviço for pago à parte das tarifas hospitalares. Na França, o teste do BRCA de uso doméstico custaria aproximadamente um terço do custo da Myriad. De acordo com o sistema de patentes europeu, o pagamento à Myriad pelos testes custaria 36 milhões de francos a mais ao orçamento hospitalar. Esses altos preços resultariam em restrições ao acesso aos serviços médicos necessários e são contrários ao interesse público (WILLIAMS-JONES, 2002).

Muitas nações europeias, pelos motivos expostos, declaram-se opostas às patentes. A Holanda e a Bélgica uniram-se aos processos do Instituto Curie e pretendiam continuar provendo seu próprio teste BRCA ainda que o EPO tenha concedido a patente à Myriad. Tal posição foi apoiada pelos membros do Parlamento Europeu que adotaram uma resolução crítica à decisão do EPO favorável à Myriad. O Parlamento Europeu advertiu que essas patentes criariam um direito injusto e prejudicariam a Europa. Na França, a preocupação com as patentes da Myriad causou atrasos no novo relatório da Diretiva de Patentes Biotecnológicas e levou a uma norma sobre controvérsias bioéticas, as quais iriam difundir os esquemas das licenças compulsórias para facilitar o acesso ao teste de diagnóstico de serviços e banir as patentes de genes humanos (WILLIAMS-JONES, 2002).

No Canadá, os testes genéticos para as mutações nos dois genes BRCA foram disponibilizados pela primeira vez em uma pesquisa iniciada em 1996. Na Columbia Britânica, serviços clínicos foram disponibilizados desde 1996 pelo Hereditary Cancer Program (HCP) na Breast Cancer Agency. A capacidade foi desenvolvida pela fundação da Columbia Britânica, Canadian Breast Cancer Foundation, com o propósito de investir no sequenciador de DNA, que pudesse executar o teste do BRCA como um estudo piloto para definir como oferecer, da melhor maneira, a consulta genética e o teste para o câncer de mama e de ovário hereditários. O orçamento operacional, cobrindo a provisão do teste, o aconselhamento do paciente e a educação para médico e paciente do HCP eram provenientes do orçamento global do B.C. Cancer Agency, que é uma fundação específica dessa província.

Em média, 80 famílias registraram-se no HCP a cada mês, com 1500 pacientes no programa, em cinco anos. A província de Manitoba fazia um mapeamento das mutações apenas para os judeus ashkenazi. Québec mapeou entre 5 e 7 mutações ashkenazi e franceses-canadenses, mas a sequência completa de DNA foi enviada à Myriad e paga pelo governo provincial.

Apesar da existência de programas provinciais, o sistema de saúde pública do Canadá permanece com dificuldades de oferecer testes compreensivos e em tempo hábil para o câncer de ovário e de mama hereditários. Isso resultou em uma lista de espera muito longa, com mais de um ano em alguns centros. Em agosto de 1999, Ontário foi marcado pelo caso de Fiona Webster, que apresentava risco de câncer de mama hereditário e conseguiu ganhar uma disputa contra o Ontario Health Insurance Plan (OHIP) para cobrir seu teste porque não preenchia os requisitos do protocolo do programa, que foi considerado como um serviço essencial. O OHIP concordou em cobrir os custos do teste da Myriad para que a Sra. Webster tivesse um rápido acesso à informação com a qual poderia tomar a decisão sobre a cirurgia de profilaxia. Em março de 2000, o governo de Ontário decidiu incluir o teste como parte do seguro de saúde da província e expandir o número de laboratórios hábeis a testar e aconselhar clinicamente os pacientes que fossem encaminhados para realização desse.

Enquanto os testes genéticos no Canadá foram oferecidos pelos serviços públicos, em várias províncias, ainda havia a disponibilidade de adquiri-los de empresas como a Myriad Genetics. Em março de 2000, a Myriad anunciou um acordo de licença exclusiva com o laboratório de Serviços MDS de Toronto, para oferecer o teste BRCAAnalysis em todo o Canadá. O Laboratório MDS é um dos maiores em capacidade de serviços de testes médicos diagnósticos por todo o país. Existem diferenças regionais na operação do MDS, a partir de duas facções que operam com certa independência. No Oeste do Canadá, a MDS é estabelecida nos serviços de laboratórios para os testes de uma só mutação, mas envia casos indexados e amostras requerendo o sequenciamento total à Myriad, em Utah.

No Leste do Canadá, diferentemente, a MDS estabeleceu um local de referência para pacientes que buscam o teste BRCA e envia todas as amostras para a análise da Myriad. Além disso, o MDS está expandindo o seu mercado canadense de testes genéticos, introduzindo outros testes a exemplo do Colaris da Myriad para câncer colorretal e para câncer uterino. O MDS fará, além dos testes, um esforço educativo para os pacientes e médicos para facilitar um melhor acesso a todo processo do exame (WILLIAMS-JONES, 2002).

Em outubro de 2000, a primeira patente do BRCA1 foi concedida à Myriad e a patente do BRCA2 teve o mesmo destino em abril de 2001, com um total de 4 patentes. A Myriad e o MDS foram notificados pelas instituições de saúde pública que o MDS teria os direitos exclusivos no Canadá para o uso as patentes dos genes BRCA1 e BRCA2 em todas as formas de testes clínicos. Os laboratórios públicos tiveram que se conformar com as patentes canadenses referentes aos testes com o BRCA, deixando que uma exclusividade de oferta fosse estabelecida entre o MDS e a Myriad. Entre as províncias canadenses que ofereciam o teste público do BRCA até a Columbia Britânica ficou em estado de neutralidade, temporariamente. As patentes da Myriad oferecidas para uso doméstico foram vendidas na província até 13 de julho de 2001, quando o HCP da B.C. Cancer Agency foi forçado a parar de testar para o Ministério da Saúde Pública da Columbia Britânica. O HCP também não pôde comprar testes da Myriad ou do MDS, fora do orçamento do HCP. O custo de realização de um teste genético no HCP triplicou e iria ultrapassar o orçamento do HCP (WILLIAMS-JONES, 2002).

Essas medidas políticas impossibilitaram o serviço prestado aos pacientes em vários tipos de síndromes de câncer hereditários. Para os pacientes que tiveram seus testes coletados, o HCP completou as análises, mas não pôde prosseguir com os testes para outros membros da família se a mutação fosse detectada. Os pacientes foram informados para dirigirem-se ao MDS e à Myriad para pagar por seus exames, mas a HCP continuaria com as consultas pré e pós os exames genéticos, facilitando a compra do teste se fosse desejável pelos pacientes e suas famílias (WILLIAMS-JONES, 2002). Insatisfeitos com essa situação, o HCP e o BC Cancer Agency evitaram infringir as patentes e formularam uma tática para finalizar o projeto em andamento relativo a pesquisa com o BRCA em Ontário (WILLIAMS-JONES, 2002).

Os indivíduos que estivessem qualificados para a pesquisa recebiam o seu teste, que se baseava em critérios de mais difícil compreensão dos que os providos pelo HCP e recebiam resultados privativos, os quais eram compartilhados com a equipe do HCP, como parte das consultas pós-testes e para interpretação. Em fevereiro de 2003, o Ministério de Serviços de Saúde da Columbia Britânica mudou seu posicionamento de obedecer às patentes da Myriad e permitiu que o HCP e a BC Cancer Agency recomeçassem o teste BRCA doméstico (WILLIAMS-JONES, 2002).

O primeiro ministro de Ontário, em exercício em 2001, Mike Harris declarou publicamente sua oposição à comercialização dos testes do BRCA no Canadá. Em agosto de 2001, Harris discutiu sobre as patentes genéticas e, em particular, o caso da Myriad na Conferência Anual dos Premiers, em Vitoria, na Columbia Britânica. O governo Harris posicionou-se com a declaração de que Ontário não infringia as patentes da Myriad pagando hospitais para executar os testes de BRCA e que o teste público deveria ser contínuo devido aos benefícios em prol das mulheres canadenses (WILLIAMS-JONES, 2002).

Nos discursos de Harris e do Ministro da Saúde de Ontário, em exercício em 2001, Tony Clement, ao Comitê de Recomendações sobre Tecnologias Genéticas Preventivas, foram levantadas questões acerca da comercialização de genes em geral e das patentes BRCA da Myriad. Harris e Clement criticavam os efeitos do lucro extraordinário na provisão continuada da saúde pública e se as patentes inibiam ou facilitavam as pesquisas na área médica (WILLIAMS-JONES, 2002).

Harris argumentou que os benefícios advindos do Projeto Genoma Humano deveriam ser livres do controle de empresas, pois o patrimônio genético pertence a todos. Afirmou ainda que o governo federal e o Ministério da Saúde de Ontário teriam uma tarefa de longo prazo preparando um relatório em nome dessa conferência de premiers que versasse sobre a genética e as patentes de genes, definindo um novo território na saúde pública.

Este relatório discutiu a ética e a implicação política das patentes genéticas e recomendou a modernização do Canadian Patent Act para melhorar a clareza e a transparência, a exclusão de patentes genéticas com uma base muito ampla e dos genes que, como o BRCA, envolvem um grande escopo no campo da saúde pública. Uma cláusula de moralidade similar à da União Europeia sobre os direitos de patentes e o estabelecimento de salvaguardas poderiam proteger os técnicos e pesquisadores de patentes que não objetivassem fins comerciais, como os genes para fins de pesquisas, experimentais ou para uso não comercial (WILLIAMS-JONES, 2002).

Finalmente, a Canadian Cancer Society (CCS) e o National Cancer Institute of Canada (NCIC) decidiram que o governo federal deveria ter tomado uma atitude para se proteger das patentes da Myriad, não deixando que interferissem no acesso das mulheres canadenses aos testes BRCA1 e BRCA2. As pacientes teriam direito à consulta apropriada ou poderiam ser beneficiadas pelo desenvolvimento de novos conhecimentos sobre os genes e sobre a saúde. A CCS e o NCIC estimularam as províncias a iniciar ações judiciais com pedidos contra a administração prejudicial dessas patentes (WILLIAMS-JONES, 2002).

O caso da Myriad poderia indicar um possível futuro para a exploração comercial associada à tecnologia que envolve as sequências do DNA humano, possibilitando novas terapias e exames de diagnóstico (LIPTAK, 2013). Devido ao caso polêmico, em relação à ética envolvida no patenteamento de genes, é que o American College of Medical Geneticists pediu a proibição do patenteamento de genes humanos, argumentando que levam a uma licença injusta e a taxas abusivas (WILLIAMS-JONES, 2002).

Em março de 2002, audiências públicas foram sediadas na U.S. Federal Trade Commission e um subcomitê da House of Representatives' Judiciary Committee dirigiram-se aos aspectos relacionados às políticas patentárias. Nesse mesmo mês, foi introduzida uma lei pelo Democratic Representative Lynn Rivers que pediu ao diretor do Office of Science and Technology Policy para estudar o impacto das políticas do governo sobre o processo de inovação para tecnologias genômicas e criar uma exceção para patentes infringentes por pesquisadores e clínicos que usassem a base de diagnóstico genético para testes de propósito não comercial (WILLIAMS-JONES, 2002).

Em 2009, as questões relacionadas às patentes genéticas nos Estados Unidos foram levadas à Justiça, quando a Association of Molecular Pathologists e a American Civil Liberties Union (ACLU) processaram a Myriad Genetics, o USPTO e a Universidade de Utah. A ação desafiou a constitucionalidade e a validade das patentes dos genes BRCA1 e BRCA2 (NHGRI, 2017).

A Myriad Genetics foi ativa em reforçar a sua exclusividade de licenciar o uso dos genes cuja a mutação pode determinar a suscetibilidade para o câncer de mama. A Myriad mandou uma carta exigindo que outros laboratórios e cientistas cessassem as pesquisas e que foi violada em seus direitos de propriedade intelectual. Os críticos à atitude da empresa indicaram que o preço do exame era muito alto e que havia uma clara distinção no acesso ao exame de apenas uma pequena parcela dos pacientes que precisavam fazer esse exame e que poderiam arcar com esses custos (NHGRI, 2017).

O caso foi, primeiramente julgado pela United States District Court for the Southern District of New York, em março de 2010. O juiz designado para este processo foi Robert Sweet, o qual decidiu em favor dos autores e contra a Myriad Genetics. Em suas motivações, declarou que os genes BRCA1 e BRCA2 eram produtos da natureza e que, portanto, não eram patenteáveis (NHGRI, 2017). O juiz Sweet decidiu que é a informação contida no gene, não a estrutura molecular, que representava o valor do gene para o detentor de uma patente genética. Uma vez que a informação codificada no DNA é um produto da natureza, o juiz Sweet afirmou

que o gene não é patenteável, segundo a seção 101, do título 35, do Código de Patentes dos Estados Unidos.

A Myriad e os outros réus apelaram da decisão do juiz Sweet e o processo sobre as patentes genéticas foi para a Court of Appeals for the Federal Circuit, a qual reformou parcialmente a decisão do juiz Sweet, em relação ao pedido da Myriad sobre o gene isolado, em uma decisão não unânime de 2 contra 1, o que permitiu que a Myriad permanecesse com a sua patente. O juiz relator Alan Lourie rejeitou o argumento do juiz Sweet sobre a informação contida no gene e ressaltou o fato de o gene isolado ter criado uma nova substância.

O juiz Kimberly Moore concordou em parte com o juiz Lourie, por entender que isolar o gene tornava o produto patenteável. O juiz Moore, porém, não concordou que o gene tornava-se uma nova substância. Esse juiz concordou com a patenteabilidade. A patenteabilidade dos genes, na visão deste juiz, é uma prática adotada pelo USPTO desde os anos 1980. Esta prática já era comum e poderia causar danos à indústria de biotecnologia, se viesse a ser interrompida (NHGRI, 2017).

Os apelados recorreram da decisão dos apelantes, os grupos representantes da sociedade recorrem da decisão e o processo foi encaminhado à corte superior. A decisão da corte de apelação foi reformada, em uma segunda reviravolta. Para a juíza Clarence Thomas, que julgou o caso nos Estados Unidos, em 2013, a Myriad não criou nada: “*Myriad did not create anything*”. Escritas em sua sentença no Tribunal, estão as declarações de que um gene pode ser útil, mas ele não opera isolado em um organismo (LIPTAK, 2013). Prosseguindo em seu discurso, a juíza conclui que a patente da Myriad deveria possibilitar os avanços no acesso aos testes genéticos, acelerando os resultados e reduzindo, paulatinamente os preços, mas um dos exames, Datais, por exemplo, não se adquire por menos de US\$1.000,00.

Em 13 de junho de 2013, a Suprema Corte dos EUA decidiu, unanimemente, que os genes extraídos do corpo humano não podem ser protegidos por patentes, reconhecendo que o material genético sintético pode ser patenteado. Para os juízes norte-americanos, a questão central é: genes isolados são produtos da natureza, não patenteáveis, ou invenções humanas, patenteáveis? Alguns pontos são

importantes para direcionar o que a sociedade poderia obter com a pesquisa de diagnósticos com base no DNA (LIPTAK, 2013).

De um lado, Aaron Kesselheim (2013) afirma que a Myriad argumentou que sua patente isolada envolvia a separação do BRCA de outros genes do genoma; do outro lado, um dos desejos da população em geral é expandir a capacidade de análise das amostras. Essa discussão sobre o que seria melhor para a sociedade fica evidente, com o exemplo que ocorreu nos itens que constam nos pedidos do formulário que concedeu a patente à Myriad. Entre esses itens, existe o pedido de bloqueio de toda a análise que envolve a sequência genômica pleiteada. Neste ponto, a patente da Myriad ultrapassa sua função de premiação e exclusividade pelos esforços de pesquisa e passa dos limites, comprometendo o aperfeiçoamento dos testes e dificultando, que se possa desenvolver um resultado mais rápido no exame das amostras coletadas em relação aos genes BRCA1 e BRCA2 (LIPTAK, 2013).

Em 13 de junho de 2013, a sentença foi publicada, apesar de a Suprema Corte decidir que os organismos não modificados isolados da natureza não são patenteáveis. O DNA, sintético e as moléculas de DNA modificadas, que contenham éxon⁴ (Anexo A) de genes, envolveram uma atividade inventiva, e, por isso, continuam patenteáveis nos Estados Unidos. A opinião da juíza Clarence Thomas converge com a do juiz anterior, do ano de 2010, juiz Sweet. Ambos concordam que a informação dentro do DNA é tão importante quanto a sua estrutura. O NIH e o NHGRI concordam com a decisão da Suprema Corte americana, por se tratar de um potencial bloqueio que possibilitaria o impedimento da difusão da medicina genômica (NHGRI, 2017).

⁴ O **éxon** (português brasileiro) é derivado do inglês "expressed regions" é um segmento de DNA de um gene eucariótico cuja transcrição sobrevive ao processo de excisão (ou splicing ou processamento). Em uma molécula de mRNA, um éxon pode codificar aminoácidos de uma proteína, em outras moléculas de RNA, como tRNAs e rRNAs, constituindo parte estrutural. Em um gene existem distintos grupos de éxons, cada grupo produz uma proteína diferente. Pesquisas recentes têm revelado que isso é a regra no funcionamento dos genes. É possível haver 5 variações possíveis na expressão do gene. Essa característica propicia que um mesmo gene exerça funções diferentes dependendo do tipo de que tipo de célula faça parte. Isso resulta em uma nova definição de gene, quanto à forma de organização do genoma e da transmissão da herança genética (LOPES, 2004).

A apropriação com a qual a Myriad vem exercendo sua posição, no campo de diagnósticos com base genética, é uma questão que foi visitada em muitos conflitos que pretendiam reduzir a dificuldade do acesso aos testes de diagnóstico de câncer de ovário e de mama. A dominância da Myriad, por conseguinte, encontrou rivais em diversos *fronts*. No período de 1994 até 1996, grupos de apoio como o Breast Cancer Action criticaram publicamente o programa educativo da Myriad, acusando-o de ter aumentado a ansiedade e convencido mulheres e seus médicos de que deveriam fazer o teste, em vez de informar ao público sobre os fatos que envolvem o câncer de mama.

Um debate surgiu sobre o teste genético comercial e, particularmente, a respeito da patente dos genes do BRCA, com foco de disputas no Canadá e na Europa, onde a Myriad obteve patentes e iniciou os licenciamentos de testes para empresas locais. Esse cenário se modificou por conta da decisão da Suprema Corte dos Estados Unidos, também, houve a decisão contrária às patentes na Austrália. Esse cenário modificado, o qual respondeu negativamente às patentes, ainda não ocorreu na Europa. O conflito sobre a patenteabilidade de genes humanos continuará por muito tempo, enquanto os limites da ciência vão sendo discutidos no campo judicial e da ética.

Nesta tese, foram descritas as origens do sistema de patentes, como existe hoje, e que todas as invenções devem se submeter à avaliação de agências de patentes locais para que seja avaliado se os critérios de patenteabilidade estão presentes para que, depois dessa análise, seja decidido sobre a concessão da patente pelo governo local. Com os genes BRCA, ocorreu a mesma coisa. As instituições são de suma importância no processo de concessão de uma patente. A existência ou não de uma previsão legal a respeito da patenteabilidade de parte de seres vivos irá determinar se a patente será concedida localmente. Foi visto o perfil geral de como essas instituições podem se estabelecer e influenciar na tomada de decisão de um país sobre a permissão ou proibição de patentear partes de seres vivos. A importância dos genes BRCA foi discutida e foram apresentados os marcos legais locais e internacionais que deixam a discussão sobre as patentes genéticas mais acalorada e polêmica.

A Myriad está inserida em um contexto de muitos conflitos éticos e institucionais. Para enquadrar a Myriad no cenário competitivo da área de atividade dessa empresa destacam-se os pontos conflitantes atuais com os quais ela se depara. Em 1997, a US Patent and Trademark Office declarou que havia conflito de patentes entre os pedidos da Myriad e da OncorMed para diagnóstico e aplicações terapêuticas do gene BRCA1 (WILLIAMS-JONES, 2002). A patente da empresa dos Estados Unidos, a OncorMed, para um alelo do BRCA1, que não apresentava mutação, descrevia uma sequência de DNA encontrada em todos os seres humanos, com algumas pequenas variações em relação à sequência de DNA descrita pela patente da Myriad. A infração de direitos de patentes foi alegada por ambas as empresas em 1998. A Myriad, por sua vez, acionou judicialmente a OncorMed alegando infração de patentes (WILLIAMS-JONES, 2002). Por causa dessa ação judicial, sob a alegação de que a OncorMed infringiu suas patentes, a Myriad adquiriu as patentes da OncorMed, nos Estados Unidos (PALOMBI, 2009).

A Myriad começou a sua vida como uma empresa de descoberta de genes, focada na descoberta e na comercialização de genes envolvidos na maior parte das doenças comuns, incluindo o câncer e as doenças cardíacas. Esse foco inicial foi possível porque os pesquisadores foram capazes de acessar e conectar informações genéticas e médicas (WILLIAMS-JONES, 2002). O Centro de Dados da População de Utah desenvolveu-se como parte da pesquisa de doutorado no início dos anos de 1970, contendo informação sobre 200.000 grupos de famílias e mais de 1.6 milhão de descendentes dos primeiros 10.000 habitantes de Utah. Tais informações foram integradas ao Registro de Câncer de Utah, que contém mais de 100.000 entradas e resultou em 40.000 cruzamentos de dados.

Os pesquisadores da Myriad trabalharam na descoberta de várias doenças de suscetibilidade genética, o que permitiu a empresa desenvolver ou capacitar-se comercialmente para disponibilizar testes genéticos de suscetibilidade para câncer colorretal não poliposo hereditário (Colaris), câncer de ovário e de mama hereditário, doenças cardiovasculares (CardiaRisk) e melanoma (Melaris), enquanto os seus testes para câncer de próstata (Prolaris) continuam em desenvolvimento. Além disso, é uma empresa que atuou desde o início das pesquisas genéticas associada

com câncer de pulmão, obesidade, asma, osteoporose e distúrbios no sistema nervoso central, bem como depressão e demência (WILLIAMS-JONES, 2002).

Desde o início, a Myriad expandiu seus serviços, além da descoberta de genes e testes genéticos comerciais. Tais serviços são um ramo subsidiário em que atua a Myriad Genetics Laboratories, campo das proteínas sintetizadas artificialmente envolve um sistema de análise de genes no nível da proteína dentro do organismo, com a finalidade de entender o processo patológico, de facilitar a descoberta e o desenvolvimento de novas terapias (WILLIAMS-JONES, 2002).

Em 1991, Walter Gilbert enriqueceu devido às patentes e aos prêmios adquiridos. Sua empresa, a Biogen, foi fundada em 1978. Em 1991, Mark Skolnik, da Universidade de Utah, e Peter Meldrum (ex-presidente e CEO da Agridyne e ex-presidente e CEO da Myriad) fundaram a Myriad, em Salt Lake City, posteriormente se associaram a Walter Gilbert. Walter Gilbert da Universidade de Harvard e cofundador da Myriad Genetics, sugeriu que o sucesso de Skolnick se deve à equipe de colaboradores que continuaram no ritmo equilibrado e em harmonia (ANGIER,1994).

3.5 OS FUNDADORES DA MYRIAD

Walter Gilbert era um químico que sempre se interessou pela ciência, pela mineralogia e pela astronomia por exemplo. Ele gostava de química na escola. No ensino médio, em 1949, ele gostava de física nuclear e frequentava a biblioteca do Congresso para ler sobre os geradores de Van de Graaf e sobre a colisão de partículas atômicas. Ele estudava física teórica e a teoria das partículas elementares. Ele entrou para Harvard e, depois de Harvard, ele foi para a Universidade de Cambridge, por dois anos, onde ele recebeu o seu doutorado em 1957. Sua tese era orientada por Abdus Salam. A sua pesquisa tratou das relações de dispersão das partículas elementares. Esforçava-se por usar a noção da causalidade, para prever alguns aspectos da interação entre as partículas elementares.

Ele conheceu Jim Watson nesta época. Ele voltou para Harvard e terminou o seu pós-doutorado. Em seguida foi assistente de Julian Schwinger e começou a dar aulas de física. Durante os anos 1950 e 1960, ele lecionou em vários cursos de física teórica e trabalhou com estudantes de graduação em problemas teóricos. Porém, depois de alguns anos, seu interesse mudou de formulações matemáticas de física teórica para o campo experimental. No verão de 1960, Jim Watson contou-lhe sobre um experimento em que ele, François Gros e seus alunos estavam pesquisando. As ideias eram estimulantes e ele se juntou a eles para o verão.

Eles dedicaram-se a encontrar o RNA mensageiro, um RNA de curta longevidade que copiava o gene do DNA, o qual servia como uma grande fonte de informação sobre o genoma e sobre os ribossomos, os produtores de proteína. Após cada mensageiro ser usado, algumas vezes, para ditar a estrutura da proteína, ele se partia e era reciclado para que fosse fabricado uma outra molécula de RNA mensageiro. Os experimentos observaram um novo componente que finalmente aparecera. A pesquisa com esse experimento empolgou Gilbert, que continuou seus estudos na área da biologia molecular desde então.

Depois de um ano trabalhando com o RNA mensageiro, ele retornou brevemente para a física, então voltou para a biologia para estudar a síntese de proteínas. Ele demonstrou que uma única molécula mensageira poderia servir a vários ribossomos e o polipeptídeo em cadeia sempre permanecia ligada à molécula de RNA transmissora. Esta última descoberta deixou aberto o caminho para a síntese de proteínas.

A cadeia proteica era transferida por um aminoácido transmissor de RNA enquanto a cadeia crescia. A ordem dos aminoácidos era conduzida pelo RNA mensageiro e, em última instância, pelo código genético do DNA. Em meados da década de 1960, Benno Müller-Hill e Walter Gilbert isolaram o repressor da lactose, essa técnica foi o primeiro exemplo de controle genético de um elemento. Um repressor é um produto de uma proteína fabricada por um gene no interior de uma bactéria para controlar um segundo gene indesejado.

Esta função de controle foi definida em nível genético pela pesquisa de Jacob e de Monod, mas o repressor é produzido em pequenas quantidades. Gilbert identificou, caracterizou e purificou esse repressor. Ele também desenvolveu cadeias de bactéria feitas com milhares de proteínas a mais, além de demonstrar como o repressor funcionava.

No final dos anos 1960, David Dressler trabalhou juntamente com Gilbert para inventar o modelo para explicar uma das duas formas que existem para que as moléculas de DNA se autoduplicassem. No início dos anos 1970, Gilbert isolou fragmentos de DNA para estudar a interação da polimerase do DNA da bactéria e o DNA repressor da bactéria. Em meados da década de 1970, ele e Allan Maxam desenvolveram um sequenciador químico de DNA mais rápido do que os precedentes, naquela época. A partir de então ele se dedicou às técnicas para produzir o DNA recombinante. Ele demonstrou a forma mais eficiente de associar e juntar fragmentos de DNA.

No fim dos anos 1970, com a cientista Lydia Villa Komaroff e com Argiris Efstratiadis, Gilbert pesquisou as cadeias de bactérias as quais expressavam um gene produtor de um hormônio dos mamíferos, a insulina. Fica evidente que o interesse de Walter Gilbert existe tanto na pesquisa de proteínas úteis dentro de uma bactéria, quanto na pesquisa das estruturas dos genes e da evolução das sequências de DNA. Depois de focar sua carreira da física para a biologia molecular, Gilbert foi promovido em Harvard em Biofísica e, mais tarde, a Bioquímica e Biologia Molecular. Desde 1974, ele é professor de Biologia Molecular da American Cancer Society (ODDELBERG, 1981).

Outro importante ator foi o executivo que teve grande papel na fundação da Myriad. A Myriad anunciou a aposentadoria de Peter Meldrum, presidente e CEO da empresa. O indicado para substituí-lo foi Mark C. Capone como novo presidente e CEO, desde 1º de julho de 2015. Capone trabalhou 13 anos na empresa. Peter Meldrum, desde a fundação da Myriad, 24 anos atrás, desenvolveu a estratégia que propiciou que a Myriad viesse a se tornar líder no diagnóstico molecular. Este executivo foi responsável pelo crescimento anual de U\$14 mi para U\$700 mi

(DREIFUS, 2015) e tem 30 anos de experiência, dentre os quais, passou a ocupar vários cargos na Eli Lilly por 17 anos (MYRIAD, 2015).

Nestes últimos três parágrafos, serão desenvolvidas as considerações e conclusões parciais referentes a este capítulo. Existe uma dinâmica comum no surgimento das empresas de biotecnologia, as fases de desenvolvimento e de solidificação dessas empresas são semelhantes. Este padrão foi definido conforme, durante as décadas de 1970 e 1980, novas formas de empresas de biotecnologia surgiam e as empresas se sucediam na bolsa. Após a falência ou incorporação da empresa por uma farmacêutica (ex. Eli Lilly) os cientistas criavam uma outra empresa de biotecnologia com modelos de negócio similares à precedente.

Os cientistas desenvolveram suas pesquisas de biotecnologia e as empresas, por sua vez, começaram a comercializar novos produtos, principalmente na área da indústria farmacêutica, ao longo das últimas décadas. Esses produtos precisaram ser submetidos à fase de testes clínicos, nem sempre saindo-se bem nesta fase. A captação de recursos passou por muitas dificuldades na década de 1990. O projeto genoma influenciou as novas diretrizes da biotecnologia a partir de meados da década de 1990. A partir da década de 1990, houve um crescimento de invenções dessas empresas voltadas para a área de genética. Nesse sentido, caminharam as descobertas de genes com aplicação médica e terapêutica, como é o caso dos genes BRCA. A polêmica sobre se haveria fundamento na patente de um gene veio dessas invenções que deram uso e aplicação para experimentos e pesquisas na área genética.

As patentes das invenções dessas empresas, ao longo das décadas de 1990 até os dias de hoje, assumem grande importância no mercado de medicamentos. Observa-se, a seguir, que, nas décadas de 2000 e nas décadas seguintes, o número de patentes na área da biotecnologia cresce a cada ano.

4 AS PATENTES DE BIOTECNOLOGIA

O tema desta tese trata de um questionamento a respeito das consequências advindas da apropriação de material genético por parte de algumas empresas de biotecnologia, por meio das patentes. Essa forma de apropriação é a estratégia usada por essas empresas. Até este capítulo, a base da pesquisa foi a revisão da literatura e, nesta etapa, demonstram-se os dados quantitativos para indicar a evolução das patentes de biotecnologia ao longo das últimas décadas. O aumento considerável no número de algumas patentes, que serão expostas a seguir, é uma das evidências no sentido da evolução da biotecnologia. Depois deste capítulo quantitativo, serão discutidas algumas dessas patentes pelo ponto de vista ético. O ambiente institucional das empresas de biotecnologia foi analisado e, neste momento, destacam-se as estatísticas das patentes de algumas dessas empresas. As patentes dos genes BRCA também terão um destaque importante, dada a repercussão do caso Myriad.

Após o sucesso alcançado pelo projeto genoma em mapear todos os genes que constituem os seres humanos, a área da biotecnologia, da genômica e da genética vem sendo pesquisada para desenvolver produtos. Esses produtos têm uma vasta aplicação comercial, principalmente, na área de medicamentos. Esse é o caso do BRCA1 e do BRCA2 utilizados para diagnóstico de suscetibilidade para o câncer. Essas patentes são polêmicas, por se tratar de apropriação de partes de seres vivos.

O DNA carrega a informação de uma forma diferente de outras partes do organismo. Por exemplo, um exame de colesterol informa uma taxa que é comparada a um resultado ideal para revelar informações sobre a saúde do paciente. Porém o DNA carrega informações sobre a constituição de um indivíduo que vai acompanhá-lo por toda a sua existência e que, ainda, vai ser transmitida a gerações posteriores. Os genes são singulares porque dizem mais sobre nós do que um raio X, de acordo com James Evans, médico, doutor e professor da Universidade da Carolina do Norte, Chapel Hill (LEWIS, 2013).

O caso do patenteamento dos genes é bastante polêmico e a discussão sobre a patente dos genes relacionados à suscetibilidade ao câncer, genes *BRCA1* e *BRCA2*, é um exemplo disso. Existem outros casos de partes do corpo exploradas para pesquisas de cura do câncer.⁵

John Moore, em 1976, retirou o seu baço durante o tratamento para leucemia, sem saber que o seu médico extraiu uma proteína peculiar produzida por suas células. Moore processou-os, mas o Tribunal do Estado da Califórnia entendeu que ele não tinha direito sobre as suas células porque estas células não são consideradas como um produto de propriedade da pessoa que as cedeu (LEWIS, 2013).

Os casos de patente sobre o DNA são de patentes de parte da vida porque é algo que propicia a existência dos seres vivos, como suas células e as informações que vão possibilitar a vida. O U.S. Patent Act foi promulgado em 1790 e definia uma invenção patenteável como nova, útil e não óbvia (LEWIS, 2013).

4.1 AS PATENTES ASSOCIADAS A ALGUMAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS

O advento de um sistema de patentes de biotecnologia em larga escala nos Estados Unidos teve suas origens na década de 1970, mas esses números são de expressão impressionante a partir dos anos 2000. Em abril de 2009, o U.S. Patent and Trademark Office (USPTO) concedeu a 50.000^a patente americana que foi registrada no banco de dados de patentes de DNA da Universidade de Georgetown (COOK-DEEGAN, 2010). O banco de dados inclui patentes que pedem ácidos nucleicos específicos, DNA, RNA, nucleotídeos, plasmídeos. A primeira patente de DNA foi concedida em 1970, mas os números aumentaram em meados dos anos 1990, por conta do início das técnicas moleculares e genéticas de produzir invenções patenteáveis (COOK-DEEGAN, 2010).

Desde que Parke-Davis fez o pedido de patente para a adrenalina, em 1911, por conseguir isolá-la do corpo humano e manipulá-la com as suas características

⁵ Uma delas, é o caso do baço de John Moore. Outro caso é o das células HeLa, do colo do útero de Henrietta Lacks, em 1951. Esse caso foi apresentado em um filme da HBO.

conservadas, vem sendo permitida a patente de material originado de partes de seres vivos naquele país.

A lei de patentes dos Estados Unidos invadiu o campo da biologia em 1980, com os plasmídeos combinados com bactérias da General Electric chamada de “oil eater”. Apesar de não existir na natureza, esta bactéria, produzida em laboratório, é uma combinação de organismos vivos preexistentes.

Em 1990, o USPTO adicionou novas regras aos pedidos por patentes contendo sequências de DNA. Segundo Lewis, o primeiro gene a ser patenteado foi o que constou no pedido associado à produção da eritropoietina, o medicamento Erythropoietin (EPO), da Amgen, no início da década de 1990. Este medicamento é usado para o combate da anemia, mas tem sido usado de forma irregular por atletas famosos. A União Europeia se posiciona a favor do patenteamento dos genes desde 1998.

De acordo com a Myriad, um gene sem os íntrons⁶ (Anexo A) lhe dá o direito de requerer as suas patentes em relação a uma sequência de genes. O argumento da Myriad consiste em estabelecer que, sem os íntrons, a substância sobre a qual recai o pedido de patente já não apresenta características que a representem como um produto da natureza. A substância isolada já não existe na natureza, portanto, não seria um produto da natureza. A Justiça americana concordou que um DNA complementar torna-se uma novidade e um novo composto. O DNA complementar significa que este composto corresponde a um RNA mensageiro que exclui o íntron, sendo uma parte que não compõe o DNA (LEWIS, 2013).

⁶ Os **íntrons** (do inglês, "intragenic regions"), sequências intervenientes ou IVS (do inglês "intervening sequence") são seções de DNA de um gene que não codificam qualquer parte da proteína produzida pelo gene e que se separa da sequência constituída pelos éxons. Podem ser considerados como parte do DNA-lixo. O íntron é inicialmente transcrito na molécula de pré-RNA_m mas, depois, é eliminado durante o processo de excisão (ou splicing) do RNA pelos spliceossomas, antes da saída deste do núcleo celular. Os íntrons permitem que a célula realize um processo denominado splicing alternativo, onde formas protéicas diferentes podem ser produzidas a partir de um mesmo RNA_m, ou RNA mensageiro. O íntron sai do RNA Mensageiro, o que possibilita que o RNA Ribossômico faça a tradução gênica ficando só os éxons. Embora as regiões não codificantes tenham sido chamadas de *Junk DNA* uma vez que não são expressas, pesquisadores tem descoberto que muitas delas regulam a expressão de outras seções do DNA (LOPES, 2004).

A doença de Canavan prejudica as células do cérebro na barra de mielina, começando ainda na infância e geralmente é letal ainda quando o portador dessa doença é criança ou antes da idade adulta. A doença de Canavan é comum na comunidade judaica, mas, obviamente, não é restrita à religião e, por isso, os médicos podem demorar a diagnosticar a doença quando fora do círculo religioso comum entre o paciente e seus familiares.

O exame genético é essencial para determinar o diagnóstico da doença de Canavan por causa da semelhança dos seus sintomas com outras leucodistrofias. A enzima responsável pela doença não é encontrada facilmente em testes de sangue e urina, por isso a necessidade de realização do teste de DNA. Em 1997, a patente para a sequência de genes da doença de Canavan foi depositada por vários cientistas do Miami Children's Hospital, embora os laboratórios já estivessem utilizando estes genes. O hospital que depositou a patente passou a entrar em contato com esses laboratórios para impedi-los de usar este gene.

Na opinião de Lewis, a cobrança foi descabida, primeiro, porque foi um estudante de graduação que desenvolveu os testes e nunca depositou o pedido desta patente. Segundo, porque não é moralmente aceitável que os pais que doaram o cérebro de seus filhos para fazer as pesquisas estavam sendo cobrados para realizar o teste em outros filhos, irmãos do falecido cujo cérebro havia sido essencial para criar o método de diagnóstico genético. O caso Greenberg et al. v. Miami Children's Hospital et al. foi arquivado por falta de recursos do hospital. Desde esse momento, o preço do exame caiu.

A American Civil Liberties Union (ACLU) e a Association for Molecular Pathology, representando 150 mil geneticistas processaram o U.S. Patent and Trademark Office (USPTO), a Myriad e a Universidade de Utah, em 2009. Em 2010, o juiz Robert W. Sweet da Corte Federal de Nova Iorque declarou que as patentes eram inválidas. O juiz disse, durante o International Congress of Human Genetics, em 2011, que "Um gene humano não é uma invenção. A existência de um DNA isolado e formado de maneira artificial não altera a qualidade fundamental do DNA que já existe no corpo e as informações carregadas por ele". Esta decisão é importante porque um quinto dos 20.325 genes humanos é patenteado (LEWIS, 2013).

A questão da patenteabilidade dos genes tem sido debatida desde o Projeto Genoma Humano. No centro do debate está a questão de serem invenções ou descobertas os resultados associados à determinada pesquisa. Na decisão de junho de 2013, a Suprema Corte dos Estados Unidos determinou que o DNA era um produto da natureza, não podendo ser patenteado. As primeiras patentes genéticas foram depositadas em 1971 (VASCONCELLOS ET AL, 2017), no caso *Diamond vs. Chakrabarty*, o qual abriu a porta para as patentes biotecnológicas.

No caso das patentes de genes, os críticos indicam que essas patentes são equivocadas e que não possuem a maioria dos critérios de patenteabilidade. Os genes são produtos encontrados na natureza, apesar do esforço científico para encontrá-lo, ele termina por ser descoberto, não é fruto da criatividade humana (invenção). Com o fim do Projeto Genoma em 2003, todos os genes humanos estavam publicados. Finalmente, descobrir o lócus do gene é óbvio, sendo um lugar comum desde 1990. O patenteamento de genes tem sido uma área bastante discutida, dado que já foi feito em um quinto do DNA humano (NHGRI, 2017).

O que estava combinado entre os líderes no sequenciamento do Projeto Genoma era que a sequência de DNA seria publicada em 24h depois de sua descoberta. Isso foi codificado nos Princípios de Bermuda de 1997. Em 2010 o Comitê da Secretaria de Aconselhamento de Genética, Saúde e Sociedade lançou um relatório chamado de *Gene Patents and Licensing Practices and Their Impact on Patient Access to Genetic Tests*. O relatório tinha por conteúdo que as patentes de genes humanos eram aceitáveis e recomendava que o diagnóstico feito por exames genéticos não infringe os direitos de patentes, além de reconhecer que as patentes sobre diagnóstico genético era um assunto controverso. Os casos que acompanhavam o relatório demonstravam evidências variadas de prejuízos à saúde dos pacientes resultantes das patentes sobre os genes (NHGRI, 2017). A discussão sobre as patentes genéticas nas decisões do Congresso sobre o investimento dos Estados Unidos no Projeto Genoma Humano. O National Human Genome Research Institute (NHGRI) foi questionado a respeito do impacto legal das patentes do genoma humano em relação aos assuntos éticos e sociais.

O U.S. Trademark and Patent Office (USPTO) precisava elaborar regras sobre as patentes de biotecnologia. A partir desse momento, foram feitos manuais declarando que a identificação de genes não era patenteável, mas o gene isolado do seu estado natural poderia ser patenteável. Isso se daria sob a condição de demonstrar a "utilidade específica, substancial e confiável" (NHGRI, 2017).

Os termos de licença de uma patente, que forem negociados livremente, podem facilitar a aplicação comercial da tecnologia patenteada. Para se explorar a variedade de assuntos que se relacionam à propriedade intelectual na área da genética, o NHGRI, em parceria com o NIH, preparou um relatório, em 2005, chamado *Reaping the Benefits of Genomic and Proteomic Research: Intellectual Property Rights, Innovation, and Public Health*. O NHGRI trabalhou em conjunto com o NIH Office of Technology Transfer para desenvolver um manual de boas práticas para licenciar as invenções genômicas, *Best Practice Guidelines for the Licensing of Genomic Inventions*, publicado em 2005. O NHGRI procura manter o nível de acesso básico às informações genômicas, capazes de causar efeitos positivos e negativos na sociedade. As medidas adotadas pelo NHGRI podem impactar na liberdade de operação dos cientistas e vários profissionais que atuam na área de saúde.

4.2 A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DAS PATENTES DE BIOTECNOLOGIA

O caso Chakrabarty foi um divisor de águas (VASCONCELLOS ET AL, 2017). O pedido havia sido indeferido pelo USPTO, por considerar que seres vivos não constituem uma nova composição da matéria, não sendo patenteáveis. Em 1980 a Suprema Corte dos Estados Unidos decidiu favoravelmente ao pedido da Chakrabarty e foi concedida a sua patente em 1981 (VASCONCELLOS ET AL, 2017).

A biotecnologia moderna, que envolve técnicas de DNA recombinante, acelerou o debate sobre a possibilidade de patenteamento dos seres vivos (VASCONCELLOS ET AL, 2017). O DNA Recombinante é uma tecnologia que abriu o caminho para as futuras patentes genéticas. A eritropoietina foi um dos primeiros genes a ser

patenteado. Os genes BRCA1 e BRCA2, por sua vez, formaram o primeiro caso de patentes de grande repercussão, o qual redefiniu, por sentença, que os genes presentes na natureza não podem ser patenteados nos Estados Unidos, em 2014. Essas tecnologias foram emblemáticas no desenvolvimento das empresas de biotecnologia e, por este motivo, serão analisadas as patentes que são relacionadas a estas tecnologias a seguir.

Quadro 1 - Patentes de biotecnologia emblemáticas publicadas nos Estados Unidos (USPTO)

CAMPO DA INVENÇÃO	INVENTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	DEPOSITANTE	NÚMERO DA PATENTE
DNA RECOMBINANTE	Lin K.	1974	Du Pont	US 3821219 A
ERYTHROPOIETIN (EPO)	Fu-Kuen Lin	1987	AMGEN	US 4703008 A
INTERFERON	Stanley Cohen e Herbert Boyer	1988	Univ. Leland Stanford JR.	US 4342832 A
BRCA1	Mark Skolnick	1998	Myriad/ Univ. UTAH	US 5710001 A
BRCA2	Mark Skolnick	1998	Myriad/ Univ. UTAH	US 6162897

Fonte: Patent Lens (2017)

No próximo quadro (Quadro 2), identificam-se os critérios diferentes de patenteabilidade de alguns países na área de biotecnologia. É importante ressaltar que o material isolado da natureza foi um entendimento retirado da jurisprudência do caso Chakrabarty. Esse caso possibilitou que os genes viessem a ser patenteados por se tratarem de um material isolado da natureza quando são desenvolvidos em laboratório.

A decisão da Suprema Corte dos Estados Unidos, no caso Myriad, veio causar grandes transformações na área de patentes de biotecnologia, pois o argumento de a substância ser isolada na natureza passou a não ser a única interpretação determinante para a concessão de patentes de biotecnologia. No Quadro 2, estão as diferentes formas de patenteamento de material biológico em determinadas localidades.

Quadro 2 - Comparação de patenteabilidade de genes e moléculas entre Brasil, União Europeia e Estados Unidos da América (EUA)

Comparação entre os critérios de patenteabilidade de produtos e processos biotecnológicos dos países estudados			
Matéria	Brasil	União Europeia	EUA*
Descoberta	Não	Não	Sim *
Material isolado da natureza	Não	Sim	Não
Célula Humana Modificada	Não	Sim	Sim
Célula Animal Modificada	Não	Sim	Sim

Fonte: Instituto Nacional de Propriedade Industrial (2017).

* A legislação americana define invenção como invenção ou descoberta 35USC100. A tecnologia descrita deve atender ao conceito de composição de matéria nova e útil.

4.3 CLASSIFICAÇÃO DE PATENTES E METODOLOGIA DE BUSCA NA BASE DE DADOS DE PATENTES

Além da pesquisa documental, utilizou-se a pesquisa por patentes genéticas em diversas bases de dados, principalmente, Espacenet e Patent Lens, para levantar algumas patentes emblemáticas para a evolução das patentes de biotecnologia.

Em relação aos avanços científicos, a área de patentes das sequências genéticas do BRCA demonstra alguns resultados. A revisão da classificação internacional de patentes é feita no âmbito da OMPI e os pedidos de patentes publicados são classificados na área tecnológica a que pertencem. A classificação adotada é chamada de IPC (NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA, 2018).

A metodologia de busca nas bases de dados de patentes foi realizada no site da Patent Lens (<https://www.lens.org/>). Como próximo passo, analisam-se as patentes de biotecnologia para acompanhar, com apenas alguns exemplos, a evolução histórica dessas patentes (LENS.ORG, 2017).

Na busca foram utilizados termos relacionados à pesquisa em inglês. Buscou-se na base de dados pelo período em que a tecnologia começou a ser citada no USPTO.

Levantaram-se as invenções que constavam nas bases de dados que empregavam esses termos relacionados à pesquisa. Dessa forma, foram selecionados os pedidos mais antigos depositados no Patent Lens.

Em relação aos avanços científicos brasileiros, a área de patentes das sequências genéticas do BRCA demonstra alguns resultados. Ao realizar uma busca na base de dados Espacenet, foi obtida a informação de que as patentes do BRCA nos Estados Unidos estão publicadas com os números: US 5710001 A e US 6162897. No EPO, essas patentes estão publicadas sob o número: EPO705902, EPO705903 e EPO699754. Ao procurar pelas patentes depositadas com os números acima, observou-se que existem 58 patentes depositadas que estão relacionadas a esse número, em vários países. A busca na base de dados Espacenet envolve mais de 100 países.

As patentes pesquisadas são de propriedade da empresa Myriad Genetics, não foi encontrada outra empresa ou pessoa física com propriedade sobre esses genes. O que pode ser compreendido pela pesquisa da família de patentes dos genes BRCA no Brasil, feita na base de dados Espacenet, é que não foi identificado o depósito de patentes dessa família.

A legislação dos países influencia na concessão de patentes. Foram analisadas as normas de alguns países e de que forma influenciaram na concessão ou não das reivindicações contidas nos pedidos dessas patentes. Fez-se uma busca pela patente dos genes BRCA no Brasil, por meio do site do INPI, em que se buscou pelo nome do depositante: Myriad.

4.4 PATENTES QUE DEMONSTRAM A EVOLUÇÃO NA ÁREA DA BIOTECNOLOGIA

As patentes escolhidas para exemplificar a evolução na área da biotecnologia são diferenciadas pela repercussão e por representarem marcos temporais no desenvolvimento na área da pesquisa em biotecnologia. Estas serão apresentadas antes de se discutirem os dados encontrados no site de busca de patentes. As

patentes que serão apresentadas a seguir são referentes às seguintes tecnologias: DNA recombinante, Interferon, Erythropoietin, BRCA1 e BRCA2.

O DNA recombinante é a primeira tecnologia cujas patentes serão analisadas (Quadro 1). A tecnologia consiste em moléculas de DNA produzidas a partir da combinação de sequências de DNA proveniente de diferentes fontes. Um fragmento de DNA que contenha o gene de interesse, porque gera uma determinada proteína, é isolado. Depois, esse fragmento é colocado em um meio com um fragmento de DNA bacteriano circular, o plasmídeo, e com as enzimas de restrição.

O plasmídeo bacteriano possui a capacidade de inserir um fragmento de DNA externo ao seu próprio genoma e as enzimas de restrição vão cortar um determinado lugar do plasmídeo, onde será ligado o fragmento de DNA. O fragmento de DNA isolado irá unir-se com o DNA bacteriano, por meio das enzimas de ligação, ligases (PIERCE, 2016).

As bactérias já possuem normalmente a capacidade de inserir um fragmento de DNA do meio ambiente no seu próprio genoma e conseguem cortar alguns fragmentos de DNA para serem inseridos dentro dele. Essas enzimas são chamadas de enzimas de restrição ou endonucleases. Essas enzimas quebram materiais genéticos (Anexo B) (CHAGAS, 2004).

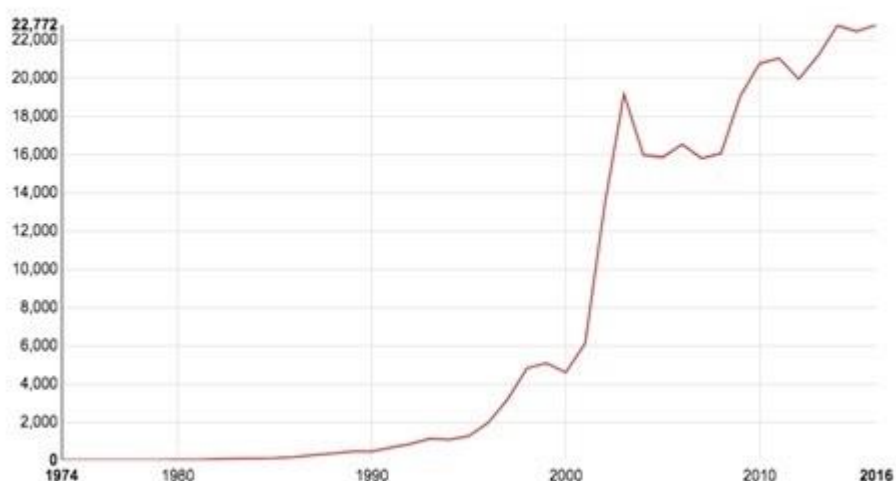
Como foi visto, anteriormente, os inventores da tecnologia DNA recombinante foram Milstein e Kohler, porém, a primeira patente depositada no USPTO com esta tecnologia, segundo o site de busca de patente, Patent Lens, foi feita pela empresa Du Pont, em 1974, tendo por inventor, o cientista Lin K. O código do Triazinones no USPTO é US 3821219 A. A Publicação de Milstein e Kohler (1975) na revista Nature de número 256, nas páginas 495 a 497, é citada 2.052 vezes, de acordo com o Patent Lens (LENS.ORG., 2017). Esse número demonstra que a invenção tem sido importante para outros cientistas e estudiosos em geral terem recorrido à publicação original dos primeiros inventores desta tecnologia.

As 8 empresas que mais patentearam tecnologias relacionadas ao DNA Recombinante são: Anylam (65 patentes), Novartis (33 patentes), Arrowhead

Research (25 patentes), Arrowhead Pharmaceuticals (8 patentes), Medical Research Council (4 patentes), Cambridge Enterprise (3 patentes), Addenbrookes NHS Trust (2 patentes), Cambridge University (1 patente) (LENS, 2017).

No gráfico 1, observa-se o crescimento do número de patentes depositadas com esta tecnologia até 2016. Naquele ano, o número de patentes relacionadas a esta tecnologia foi de 22.772 patentes.

Gráfico 1 – N. de patentes publicadas por ano relacionadas a patentes de DNA recombinante (1974-2016)



Fonte: Patent Lens (2017).

A segunda patente analisada é a que confere direitos de exclusividade sobre a tecnologia chamada de Interferon (Quadro 1). O Interferon é uma proteína com uma característica singular. Essa proteína é produzida para imunizar um organismo atacado por um vírus. Porém, mais tarde, descobriu-se que o Interferon fazia parte de uma família de proteínas que participam do sistema imunológico (ex. classes alpha, beta e gama) (TEITELMAN, 1989).

Os interferons (IFNs) são proteínas que participam da replicação celular, com efeitos imunológicos. As células que são infectadas por um vírus produzem interferons, o

qual provoca a síntese de enzimas que interferem no mecanismo de replicação viral. Os IFNs podem ser divididos em três grupos distintos. O tipo I pertence à primeira linha de defesa antiviral, com os seguintes nomes: IFN- α (alfa) IFN- β (beta). Os IFN- ϵ (epsilon), IFN- κ (kappa) e IFN- ω (ômega) (ANK, 2006).

O IFN tipo II humano inclui apenas o IFN- γ (gama), também chamado de IFN imune. Ele é produzido pelos linfócitos T auxiliares (Th1 CD4+) e T CD8+, quando estimuladas por um antígeno estranho e pelas células *natural killer* (NK). O IFN- γ está envolvido na regulação imunológica e inflamatória e tem efeitos antivirais e antitumorais, sendo uma de suas principais funções potencializar os efeitos do IFN tipo I, estimulando os macrófagos para eliminar bactérias. A produção do IFN- γ pode levar a doenças autoimunes. Os interferons do Tipo III incluem os IFN- λ (lambda): IL-29, IL-28A e IL-28B (ANK, 2006).

Todos os tipos de IFNs possuem a capacidade de aumentar a expressão de proteínas que promovem respostas de células T CD8+. Em contrapartida, apenas o IFN- γ é capaz de induzir a expressão de proteínas que geram respostas das células T CD4+. Entre outras funções gerais dos IFNs há o aumento da atividade da proteína supressora tumoral p53 para causar apoptose nas células infectadas por vírus. Os IFNs são utilizados para tratar várias doenças. O IFN- β é usado no tratamento da esclerose múltipla e o IFN- γ no tratamento da doença granulomatosa crônica (ANK, 2006).

O IFN- α é usado para tratamento de diversas doenças, entre elas: infecções por papiloma vírus humano (papilomatose respiratória recorrente e condiloma acuminado), hepatites virais (hepatite B crônica e hepatite C crônica), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, neoplasias do tecido hematopoiético (leucemia mielóide crônica e tricoleucemia), tumores sólidos (sarcoma de Kaposi, melanoma maligno e carcinoma renal) (ANK, 2006.)

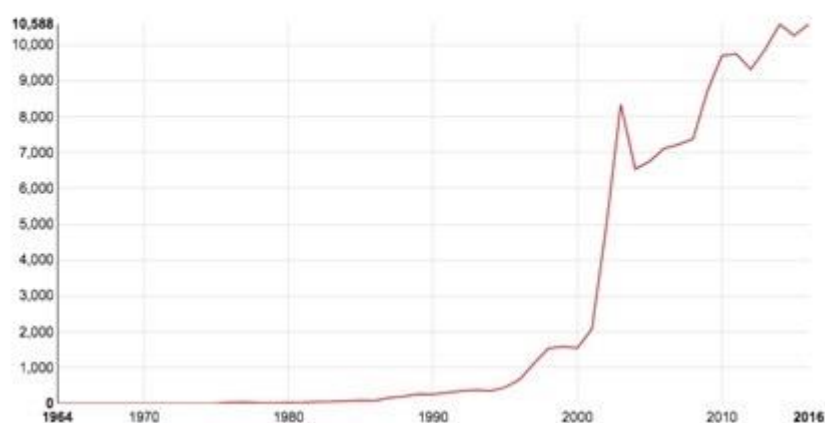
O Interferon sintético foi criado por Stanley Cohen e Herbert Boyer. O primeiro da Universidade de Stanford e o segundo da Universidade de São Francisco (ANDERSON, 1984). Existem múltiplos interferons: os Alpha, beta, gama, etc. O interferon gama foi patenteado pela Universidade de Nova Iorque em 1984, por

exemplo (JONES, 1984). A patente de Boyer e Cohen foi publicada em 1988, seu número de patente no site é: lens.org/171-471-737-568-146 e o código no USPTO é US 4740470 A, a instituição que a depositou foi a Universidade de Leland Stanford Junior (LENS.ORG, 2017).

A primeira patente da Genentech do Interferon data de 1982, sob o nome de *Method Of Constructing A Replicable Cloning Vehicle Having Quasi-synthetic Genes*. Os inventores são David Goeddel e Herbert Heyneker. O número da patente no site é: US 4342832 A, no USPTO. O interferon da empresa Genentech é do ano de 1982 (LENS.ORG, 2017).

O Interferon foi patenteado pela Genentech. Outras empresas, por sua vez, utilizaram-se de uma base comum dessa tecnologia e desenvolveram seus próprios produtos de biotecnologia e patentearam as suas pesquisas que se tratam dessa mesma tecnologia em comum, claro que possuem as suas variações, mas com uma mesma base de biotecnologia em comum. No gráfico 2, observa-se o crescimento do número de patentes depositadas com esta tecnologia até 2016. Naquele ano, o número de patentes relacionadas a esta tecnologia foi de 10.588 patentes.

Gráfico 2 - N. de patentes publicadas por ano relacionadas ao Interferon (1964-2016)



Fonte: Patent Lens (2017).

As 10 empresas que mais patentearam tecnologias relacionadas ao interferon e os números de patentes são: Merck (1.653 patentes), Bristol-Meyers Squibb (1.431 patentes), Novartis (1300 patentes), Genentech (1.093 patentes), Schering-Plough (1.019 patentes), Universidade da Califórnia (994 patentes), Abbvie (923 patentes), Takeda (904 patentes), Abbott (775 patentes), Universidade do Texas (7 patentes) (LENS, 2017).

Segue-se com a análise das patentes relacionadas ao medicamento Erythropoietin (EPO) (Quadro 1), que também é o nome da substância produzida por muitos animais, chamada em português de eritropoietina. A Amgen foi por muito tempo a campeã de vendas em remédios relacionados à anemia. Na época em que a EPO foi patenteada, já se falava na controvérsia acerca da patenteabilidade de uma proteína estruturada por engenharia genética, sob o argumento de este produto ter sido isolado da natureza (ANDREWS, 1991).

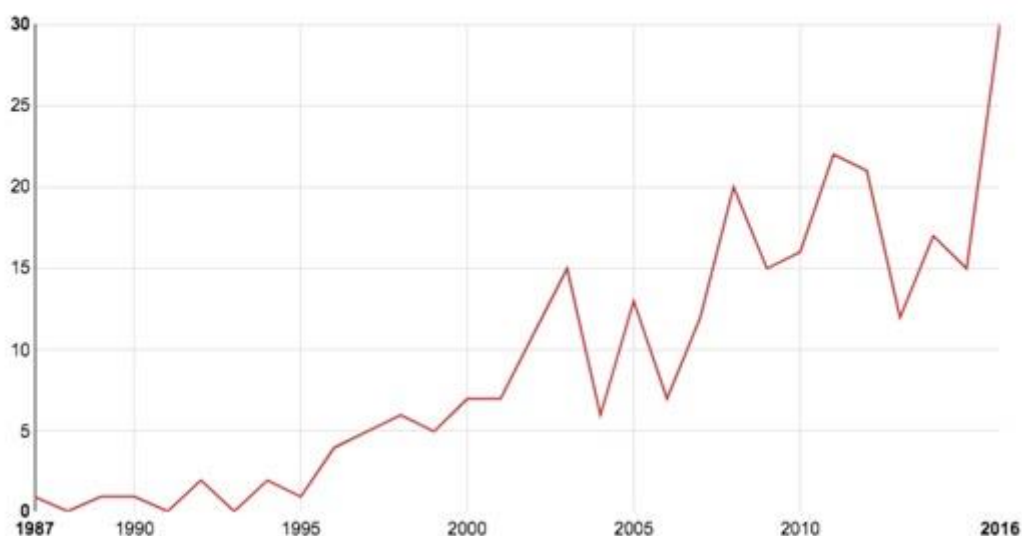
A empresa Amgen, foi a primeira a isolar a substância patenteada, em 1984, a qual produziu essa proteína, introduzindo o gene dentro de uma célula de um hamster chinês. A EPO é necessária para elevar a quantidade da substância a números comerciais porque isto seria impossível de se conseguir naturalmente.

A disputa sobre a propriedade das patentes foi decidida pelo juiz Judge Alan D. Lourie, O qual concluiu que a Amgen teria preferência em seu pleito porque o Genetics Institute não demonstrou ter purificado a molécula a qual foi patenteada. E o pedido de patente desse instituto foi declarada inválida. A EPO também foi pesquisada pela Genentech, que tentou desenvolver um produto que contivesse a EPO para ser patenteado, mas a Amgen encontrou-o primeiro (ANDREWS, 1991). A patente do Erythropoietin, com o nome de: Dna Sequences Encoding Erythropoietin, foi publicada em 1987.

O número dessa patente é: US 4703008 A, no USPTO, o seu código é: A. As empresas proprietárias foram a Amgen Inc. e a Kirin-Amgen, no ano de 1984. Essa patente foi citada 552 vezes, demonstrando o quanto ela representou em termos de futuras pesquisas. No gráfico 3, observa-se o crescimento do número de patentes

depositadas com esta tecnologia até 2016. Naquele ano, o número de patentes relacionadas a esta tecnologia foi de 30 patentes (LENS.ORG, 2017).

Gráfico 3 - N. de patentes publicadas por ano relacionadas ao medicamento Erythropoietin (EPO) (1987-2016)



Fonte: Patent Lens (2017).

As 8 empresas proprietárias dessas patentes relacionadas ao medicamento EPO e o número de patentes publicadas. A Amgen (281 patentes), Medarex (18 patentes), Squibb & Sons (10 patentes), Novartis (8 patentes), Kirin-Amgen (5 patentes), Children's Hospital of Los Angeles (4 patentes) Biovitrum AB (4 patentes), Amgen Canada (3 patentes) (LENS, 2017).

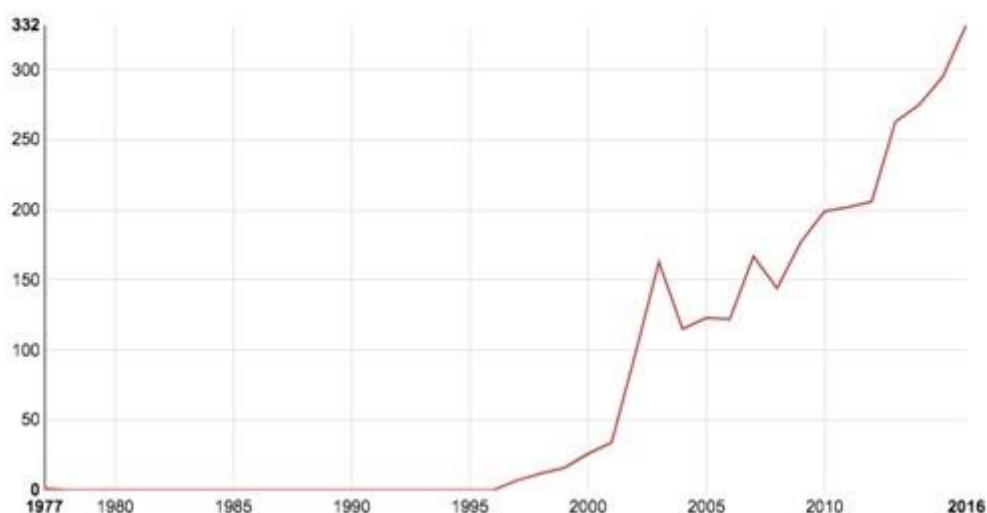
A análise das patentes que correspondem aos genes BRCA1 e BRCA2 (Quadro 1) será apresentada, em sequência. Uma das patentes do gene BRCA1, encontrada no patent lens, é a patente chamada: *17q-linked Breast And Ovarian Cancer Susceptibility Gene*. Os proprietários da patente são: University Of Utah Research Foundation, do ano de 2006, Health And Human Services Department Of The Government Of The United States Of America As Represented By The Secretary, do ano de 1995, Utah University, do ano de 1995 e a Myriad Genetics, do ano de

1995. Entre os nomes dos inventores, em primeiro lugar, está o nome de Mark Skolnick. O número da patente no USPTO é US 5710001 A.

No site de busca de patentes, estão disponíveis os nomes das 10 maiores empresas que patentearam tecnologias relacionadas aos genes BRCA e o número de patentes de cada uma: Immutics (67 patentes), Assuragen (62 patentes), Applera (47 patentes), Ambion (46 patentes), Universidade da Califórnia (39 patentes), Ricel (37 patentes), Merck (33 patentes), Diadexus (33 patentes), Dana-Farber Cancer Institute (32 patentes), Myriad Genetics (31 patentes) (LENS, 2017).

No ano de 2016, foram publicadas 332 patentes sobre os genes BRCA, como demonstra o gráfico 4 (LENS.ORG, 2017):

Gráfico 4 - N. de patentes publicadas por ano relacionadas ao BRCA1 e BRCA2 (1977-2016)



Fonte: Patent Lens (2017).

Neste parágrafo, será elaborada uma conclusão parcial sobre este capítulo. Neste capítulo sobre patentes, pode-se dizer que existe um impasse constante na estratégia de apropriação das empresas de biotecnologia, por meio de patentes. Esse impasse está na disputa entre dois princípios. De um lado, o princípio da livre

iniciativa possibilita a proteção das invenções das empresas de biotecnologia por meio das patentes. Por outro lado, o direito de acesso à saúde, que envolve o diagnóstico de doenças genéticas, influencia a decisão das instituições sobre o tratamento dos pacientes. No próximo capítulo, será analisado o debate ético no ambiente institucional.

5 O CONTEXTO INSTITUCIONAL: DIREITO E BIOÉTICA

As empresas foram motivadas pela descoberta do DNA e as pesquisas na área da genética aumentaram as expectativas de que muitas doenças fossem curadas. Por esse motivo é que os investimentos em P&D (Pesquisa e Desenvolvimento) foram intensificados nesta área. A ausência de legislação foi notada após o surgimento de discussões éticas, as quais ocorreram antes e durante a criação de novos códigos. A propriedade sobre a informação genética não era regulamentada para dar limites à apropriação por parte de laboratórios, devido ao advento de novas possibilidades trazidas pela descoberta do DNA. A legislação foi preenchendo esses espaços sem estipular limites que seriam aplicados às futuras pesquisas e inovações na área da genética.

A área da genética reforça as expectativas da sociedade no poder de mudanças trazidas pela ciência. Desde o século XIX, os cientistas das áreas mais diversas exploraram a hereditariedade com a finalidade de conhecer os elementos essenciais que constituíam a origem da vida. Muitas descobertas ocorreram sobre as células e seus componentes. Os cientistas demonstraram a função desses componentes e os diferenciaram uns dos outros. As leis seguiram essa tendência e foram criadas para proteger a sociedade com limites às pesquisas, ao material pesquisado, à apropriação do conhecimento e à exploração dos resultados.

O direito de propriedade é uma das ferramentas usadas como estratégia pelas empresas de biotecnologia, mas suas raízes estão em uma longa história de proteção da propriedade. Essa história trata das origens do direito de propriedade na Roma antiga. No capítulo anterior, foi observado que as empresas de biotecnologia permanecem com a estratégia de possuir um número crescente de patentes. As patentes dessas empresas são importantes instrumentos de proteção contra seus competidores. As patentes de empresas de biotecnologia, porém, são constantemente criticadas pela forma como se apropriam dos genes e de outras substâncias inerentes à vida.

Apesar de o número de patentes demonstrar o grande potencial dessas empresas, os conflitos éticos decorrentes dessa estratégia de proteção, por meio das patentes,

tendem a causar debates com argumentos fortes de ambos os lados, o lado dos pacientes e o lado das empresas que investem em biotecnologia. A bioética, o biodireito e a biotecnologia estão integrados para a construção de um entendimento acadêmico sobre o "dever ser" da sociedade, em se tratando dos genes relacionados ao câncer de mama e de ovário. A biotecnologia tem sido intensamente interligada à propriedade intelectual. A propriedade intelectual é uma parte importante do processo de pesquisa e posicionamento da biotecnologia, uma vez que o produto da pesquisa esteja disponível ao consumo. Os princípios e práticas de patenteamento variam em cada jurisdição. O que Luigi Palombi (2009) entende por uma "guerra de patentes" começou há décadas, ainda quando o genoma humano não havia sido decodificado.

Algumas das patentes pesquisadas nesta tese são criticadas pelo direito e pela bioética. No campo institucional, é grande o número de litígios que foram estimulados pelo interesse por patentes como, por exemplo, o caso do composto encontrado na insulina de mamíferos. A insulina é uma descoberta e não uma invenção, mas o USPTO concedeu patentes a diversos pedidos para o tratamento da diabetes (COOK-DEEGAN, 1997). Os donos das patentes, pesquisadores, clínicos e pacientes do atual sistema de patentes parecem não se beneficiar da forma ideal (HUYS, 2012). Existem algumas normas internacionais que harmonizam essas variações na interpretação das práticas de patenteamento. Os países-membros da Organização Mundial do Comércio (OMC) devem patentear invenções em todos os campos da tecnologia, desde que cumpram critérios válidos (art. 27 do TRIPS). O artigo 29 do TRIPS identifica os requisitos de publicação da patente: o membro deve requerer que a invenção seja totalmente descrita, incluindo o melhor método para obtê-la. A legislação é uma interface do ambiente institucional presente no contexto do caso Myriad e no caso de outras empresas de biotecnologia. As empresas de biotecnologia escolhem a patente como estratégia de proteção dos frutos de suas pesquisas. Essas patentes representam ativos financeiros importantes para determinar o valor de mercado das ações dessas empresas. Esse ambiente institucional é essencial para a compreensão da discussão dos direitos de patentes e do marco regulatório. O marco regulatório, por sua vez, permite que se acompanhe o desenvolvimento desse tema dentro do âmbito institucional.

O sistema jurídico é um ambiente institucional relevante para o entendimento da concessão de patentes às empresas de biotecnologia. O direito de propriedade foi bastante utilizado há séculos. A proteção da propriedade é um requisito presente no direito de patente, para determinar que a invenção seja usada com exclusividade por uma empresa, excluindo as suas concorrentes e criando uma vantagem competitiva. Os direitos de propriedade, de acordo com o direito romano, identificam os bens tangíveis que pertencem aos indivíduos que viviam na Roma Antiga. É comum que se faça distinção entre as categorias de direitos. Os principais elementos da posse seguem o que previa o direito romano. O uso físico dos objetos era o *ius utendi*. Os juros e frutos do objeto eram o *ius fruendi* (FURNBOTN. 2005). O poder de gerenciar, incluindo o de dispor e alienar o bem, era o *ius abutendi*.

A posse compreende esses três direitos e a posse completa conferia uso ilimitado do objeto. A análise da economia dos direitos de propriedade cria o direito de propriedade sobre a terra de forma a determinar que o proprietário de parte da terra tenha seus direitos protegidos. O outro proprietário teria direito a outra parte da terra, o que aumenta o valor do bem dos proprietários. A propriedade envolve obrigações. As obrigações são institutos jurídicos que se originam da propriedade e são deveres exigíveis, mutuamente, entre as partes, dentro do direito de propriedade. Entre as obrigações da propriedade no direito brasileiro, por exemplo, há a exigência de que a função social da propriedade seja cumprida.

As obrigações também apresentam efeitos na esfera da segurança jurídica. Existem três categorias de segurança jurídica: a propriedade, o *pacta sunt servanda*, chamado de “contracts” pelo autor e, por último, as obrigações advindas do rompimento do contrato, por acidente, por culpa ou por dolo. A parte prejudicada do contrato deve ser compensada por uma conduta da outra parte, quando há prejuízo causado por esta outra parte. Guardadas as proporções do dano, os prejuízos serão indenizados, e o nexo de causalidade deve ser provado.

Segundo Furnbotn (2005), os direitos originados da posse e da propriedade, quando sofrem interferências, podem ser prejudicados. Esses danos devem ser indenizados e regulados pelo direito. No caso de descumprimento contratual, os objetivos são relativos a considerar os incentivos e a estruturar a moldura legal ou o arcabouço

jurídico. No direito das obrigações, a negligência de uma das partes é considerada para medir os custos da indenização do contrato. No caso de negligência de uma das partes, os custos com os acidentes seriam os mais baixos quanto fosse possível. Se a parte afetada teve a condição de, no momento do sinistro, evitar o acidente, em inglês "cheapest-cost-avoider rule", esses custos do acidente serão minimizados.

O direito das obrigações também trata da regulação *ex post* do dano de efeitos externos "external effects" (FURNBOTN, 2005) e o direito de propriedade trata dos efeitos externos da mesma forma. A agência é onde ocorrem os atos dos agentes. Esses atos são difíceis de rastrear e de monitorar e, portanto, aqueles que estão sujeitos às agências, só percebem os resultados. Por não poderem prever a conduta de um agente, as pessoas que lhes são sujeitas podem optar por estimular determinada conduta dos agentes, que lhes seja mais vantajosa, por meios econômicos. Este fato induz as agências a adotarem a forma institucional que lhes seja mais conveniente.

É inevitável que o agente tenha poderes discricionários, o problema nesta conduta é que se torna difícil prever a reação das pessoas que tenham algum interesse em determinada prática institucional. Desta forma, pode ser que o poder econômico influencie esta decisão institucional (FURNBOTN, 2005). Este é o caso dos interesses na apropriação da tecnologia e nas patentes relacionadas a partes de seres vivos. O que não é permitido de acordo com as leis brasileiras. A influência dos agentes nas práticas institucionais pode refletir nas decisões sobre as futuras pesquisas e sobre a possibilidade de apropriação dos genes por empresas privadas.

A superestrutura, caracterizada pelas instituições que são subordinadas às decisões políticas, pode modificar o ambiente institucional, por meio de medidas que possibilitem reduzir o impacto, sobre a sociedade, da apropriação da biotecnologia. As decisões sobre a configuração das instituições influenciam na escolha das políticas públicas de proteção de patentes e a maneira como a sociedade vai se adaptar aos novos problemas apresentados por essa nova forma de diagnóstico de doenças genéticas que estará ou não disponível para o uso comum da sociedade ou

se restringirá a um grupo pequeno de pessoas que possam pagar o preço ditado pelo detentor das patentes dessa tecnologia.

As leis e as patentes são instituições, com um modelo de funcionamento organizado, inserido em um sistema legal que determina a conformação entre as normas e os órgãos de patentes. Os órgãos de patentes devem seguir as normas internacionais e locais. O Direito define a ordem social na medida em que dispõe dos meios próprios e adequados para que essa ordem seja respeitada, porém, essa definição é dificultada porque certos princípios estruturais do Direito são fundados na representação do destino biológico humano, como a indisponibilidade do corpo ou a fronteira entre as pessoas e as coisas, o que não é mais necessariamente compatível com o novo domínio do homem sobre os seres humanos (BARBOZA, 2000).

Apesar de o Acordo TRIPS estabelecer que devam ser concedidas patentes para invenções em todos os campos tecnológicos, o acordo não entra na definição do que é ou não invenção, ficando esta categorização a cargo de cada país. A genômica é um dos campos em que a fronteira relacionada ao que é ou não invenção é mais distinta. Os EUA concederam mais patentes com sequência de DNA e permitem mais pedidos do que os mercados de biotecnologia na Europa e no Japão. Essas patentes têm um prazo de avaliação mais rápido, comparativamente com a Europa, sendo mais rápido do que no Japão (COOK-DEEGAN, 2010).

Muitos tratados internacionais harmonizaram as regras de procedimentos globalmente. O Tratado de Cooperação de Patentes, de 1970, estabeleceu práticas internacionais no campo de depósito das patentes e a Convenção Europeia de Patentes, de 1973, criou o escritório europeu de patentes, European Patent Office (EPO), que pode processar uma patente válida nos países signatários, mas essas patentes devem ser reconhecidas formalmente por países membros durante a fase nacional e o litígio só é possível em cortes nacionais (COOK-DEEGAN, 2010).

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) é a agência especializada do Sistema ONU que trabalha no combate à fome e à pobreza por meio da melhoria da segurança alimentar e do desenvolvimento

agrícola. Criada em 1945, a FAO debate políticas e iniciativas para a erradicação da fome. A agência busca apoiar os países em desenvolvimento de projetos de assistência técnica para apoiar programas nas áreas alimentar e agrícola, incluindo todas as atividades primárias (BRASIL, 2018). O Tratado Internacional de Recursos Genéticos e suas Implicações para Melhoramento Genéticos das Plantas é uma norma da FAO que tem como objetivos principais a conservação e o uso dos recursos fitogenéticos para a alimentação e a agricultura, e a distribuição dos frutos de seu uso, em consonância com a Convenção de Biodiversidade. Esta norma indica uma serie de alternativas para o uso sustentável dos recursos fitogenéticos para o aumento da produção e à melhoria de vida do meio rural (FAO, 2002).

O Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), de 1995, comprometeu os países signatários com o esforço de adotar padrões de patentes principalmente modeladas segundo os parâmetros dos países desenvolvidos para proteção de patentes, incluindo as de produtos médicos, os quais haviam sido excluídos antes e protegiam apenas o processo e até mesmo, não previam esta modalidade de patente. Os países concordaram em adaptar a legislação nacional ao TRIPS ao longo dos anos. Primeiro, as economias mais desenvolvidas e depois os países de baixa renda teriam um prazo maior para adequarem-se ao acordo (COOK-DEEGAN, 2010).

A Diretiva de Biotecnologia de 1998 é uma norma que se tornou um importante elemento no debate, que durou uma década, sobre o patenteamento da biotecnologia na Europa. Neste documento estão as leis de patentes que norteiam os governos nacionais, apesar de haver resistência desses países na sua adoção. A Diretiva de Biotecnologia permite explicitamente que os genes sejam patenteados, mas, por exemplo, requer que os pedidos de sequências de DNA especifiquem a proteína, a sua função e a sua aplicação industrial (COOK-DEEGAN, 2010). Há diferenças importantes e as decisões podem requerer um conhecimento específico de um especialista; cientistas que não sejam preparados para um estudo extensivo precisam consultar suas agências de patentes e instituições de tecnologia para o licenciamento e outros dados que devem constar para realização de um exame detalhado do pedido de patentes (COOK-DEEGAN, 2010).

Agora será analisada a legislação dos Estados Unidos. A cláusula de patente constitucional é uma autorização do Congresso norte-americano que dá ao inventor o direito de excluir outros, temporariamente, em retorno por ter tornado a sua pesquisa pública e por ter obtido um novo produto que resultou de seus esforços. A Biotecnologia e as patentes na área da genética foram assuntos que se interligaram com bastante intensidade por volta dos anos 1990 (WILLIAMS-JONES, 2002).. Fundos públicos e privados investiram em pesquisas genéticas e em desenvolvimento biotecnológico.

Já foi analisado o caso da Suprema Corte dos Estados Unidos conhecido como “Diamond v. Chakrabarty”, o qual foi um marco decisório que influenciou as leis de patentes no mundo. Segundo Williams-Jones, este caso mudou as decisões nos Estados Unidos e nos escritórios de propriedade intelectual. Em seguida, no ano de 1982, o caso canadense “Re Application of Abitibi Co.” forçou a agência canadense de propriedade intelectual a patentear organismos biológicos e genes (WILLIAMS-JONES, 2002). A natureza permissiva da política de patentes norte-americana e o Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), entre outros acordos, tiveram um grande impacto sobre o patenteamento de genes internacionalmente. No fim dos anos 1980, plantas criadas pela engenharia genética e animais foram patenteados nos Estados Unidos. Na Universidade de Harvard, o “*Oncomouse*” foi patentado em 1988. O número de genes e patentes biológicas aumentou drasticamente a partir dessa data. Entre 1981 e 1995, mais de 1.175 genes humanos foram patenteados em todo o mundo, com mais de 25.000 bases de DNA patenteadas até o ano 2000 (WILLIAMS-JONES, 2002).

Embora exista um aparente sucesso econômico, a indústria é apenas uma pequena parcela das empresas que continuam independentes. As empresas *startups* muitas vezes são absorvidas pelas grandes empresas biofarmacêuticas, mas poucas estão obtendo lucro. A empresa de Utah, Myriad Genetics Inc. construiu sua reputação e estabeleceu-se como líder de mercado na descoberta genética e de diagnósticos, além de patentear os genes BRCA1 e BRCA2 (WILLIAMS-JONES, 2002).

A partir de 1988 instaurou-se no Brasil uma nova ordem jurídica constitucional, com uma série de valores fundamentais, como a vida, a dignidade humana, a liberdade e

a solidariedade. Tais valores amparam a Bioética moderna e devem constituir a rede estrutural do Biodireito. Nesse sentido, o princípio do respeito à dignidade humana é fundamental e deve ser observado, concomitantemente, com outros princípios que se impõem. A Lei de Biossegurança (Lei n. 8.974/95) restringiu-se ao art. 225, § 1o, II e V da Constituição, que preserva a diversidade e a integridade do patrimônio genético do país, além de fiscalizar as entidades dedicadas à pesquisa com base em material genético (BARBOZA, 2000).

De acordo com artigo publicado no jornal do Conselho Federal de Medicina (2015), a ética é uma característica que deveria estar presente nas áreas econômicas e sociais que envolvem a saúde. A compatibilidade do mercado com a Bioética é possível como um caminho para viabilizar o crescimento econômico com a realização do bem-estar social. A Medicina não pode ser tratada como um mercado, sob a ameaça de comprometer a relação de assistência entre a Medicina e a sociedade. Esse compromisso é importante para a geração de segurança social e deve ser colocado em primeiro lugar e em posição de destaque (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2015). A assistência é tão importante quanto o lucro, ambos se associam para estabelecer o amparo social tão necessário para que as bases sociais sejam mantidas, tornando-se ainda mais imprescindíveis em momentos de crise para sustentar a sociedade, num círculo virtuoso em que sociedade que propaga a ética, usa-a como fonte para enrijecer seus alicerces e não sucumbir às crises.

No Brasil, o modelo de apropriação da propriedade intelectual (BORSATTO, 2013) é regulado conforme a Lei 9279/96. Esta lei regulamenta, entre muitos outros dispositivos, que a patente de seres vivos ou de suas partes é proibida em território nacional. Existe, porém um projeto de Lei tramitando no Congresso que pretende possibilitar que esse dispositivo seja modificado.

O art. 225, parágrafo 1º, afirma que o Poder Público tem que preservar a diversidade e a integridade do patrimônio genético em território nacional e fiscalizar as empresas dedicadas à pesquisa e à manipulação de material genético. Neste país, como exemplo da consolidação dos direitos ao patrimônio genético, pode ser destacada a Lei de Biossegurança. O patrimônio genético encontra proteção ambiental

constitucional, são imprescindíveis os incisos II, IV e V do §1º do artigo 225 da Constituição Federal e, em âmbito infraconstitucional, a Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005:

[...] regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências.

Essa lei foi responsável por estabelecer as normas de segurança e os mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam os organismos geneticamente modificados (Lei nº 11.105/2005).

O art. 1º, III, da Constituição Federal fala da dignidade humana. Esse é um bem jurídico protegido por lei e a biotecnologia tem sido limitada pelo legislador para que esse bem jurídico seja assegurado. A biotecnologia viabilizou que os organismos vivos fossem manipulados geneticamente. Nesse sentido, foram criados organismos transgênicos ou geneticamente modificados, conforme a Lei nº 8.974/95, art. 3º. O debate sobre a propriedade intelectual envolve as consequências jurídicas da manipulação genética em geral e a Bioética se refere às questões da saúde e da pesquisa. A Biotecnologia e a ciência exigiram uma maior preocupação em matéria de proteção da propriedade intelectual. A capacidade criadora do homem faz parte do seu meio de subsistência e compreende a propriedade industrial. A Convenção de Paris (1883) tratou da proteção à propriedade industrial e a Convenção de Berna (1886) tratou da propriedade intelectual de obras literárias e artísticas (ALCOFORADO, 2007).

Os cuidados prestados no sistema de saúde, ao nível das doenças infecciosas, conduziram a um crescente aumento do peso relativo da morbidade e mortalidade associadas com as doenças genéticas. Faz-se, portanto, necessário conhecer a forma pela qual a genética humana contribui para o controle de vários problemas de saúde pública. No campo das vacinas, por exemplo, a nova tecnologia permite que

ocorra a transferência de um gene, que codifica uma proteína, dentro de um vetor, neste caso plasmídeo, que deve manifestar uma resposta imune para tipos específicos de células, ser de fácil produção, não apresentar toxicidade e não permitir a replicação autônoma do DNA. Existem dois tipos de vetores, os virais e os bacterianos. Os vetores virais são eficazes na resposta da atividade hormonal e celular, possuem um genoma grande e são facilmente manipuláveis enquanto os vetores bacterianos são pouco dispendiosos, de fácil produção e asseguram uma maior segurança biológica. As vacinas de DNA permitem que a manutenção sem refrigeração pois são estáveis à temperatura ambiente, além de estimular a produção de linfócitos T. responsáveis por identificar e matar as células contaminadas (ALMEIDA, 2015).

No Brasil, dois artigos da Lei de Propriedade Industrial (LPI), Lei nº 9.279/96, são fundamentais para o campo de biotecnologia (VASCONCELLOS ET AL., 2017). O artigo 10 da Lei estabelece em seus incisos (I), (VIII) e (IX) o que não se considera invenção ou modelo de utilidade. Os seres vivos naturais e suas partes, o extrato de plantas, moléculas isoladas de plantas e o material genético encontrado na natureza não são considerados como invenção. O artigo 18 da Lei nº 9279/96 diz que não são patenteáveis (III) invenções de plantas e animais. Esse texto está em consonância com o acordo TRIPS. Para regulamentar a proteção das plantas, o Brasil optou pela proteção de cultivares Lei nº 9.456/97.

O sequenciamento de genes não pode ser protegido por patente, pois representa uma descoberta de algo que já existe. O patenteamento do ser humano deve ser considerado além da biotecnologia porque o ser humano ou qualquer de suas partes não podem ser patenteados (BARBOSA, 2001).

O direito de exclusividade de 20 anos conferido pela patente é concedido pela autoridade patentária para pedidos que atendem aos requisitos de patenteabilidade: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Os pedidos devem, também, atender às condições de clareza e suficiência descritiva estabelecidas em lei. Desta forma, como aponta Nicol (2005), ao mesmo que a patente beneficia o inventor por meio do direito exclusivo temporário, beneficia, também, outros que aproveitam a informação contida no documento de patente que pode servir de aprendizado

tecnológico para terceiros e possibilita que se reproduza o produto ou o processo descrito na patente após a expiração desta patente (NICOL, 2005). Cabe destacar que, no caso da concessão de uma patente sem mérito, isso poderia causar um desestímulo para a atividade inovadora de terceiros, além de representar uma restrição à atividades de outros que poderiam atuar no mercado.

Há uma teoria que direciona a biotecnologia e pensa essa ciência dentro de um sistema integrado às questões da ética e da biologia. Os princípios da Bioética foram estabelecidos pelo Congresso dos Estados Unidos, de uma Comissão Nacional encarregada de identificar os princípios éticos básicos que deveriam guiar a pesquisa em seres humanos pela Biomedicina, em 1974. De acordo com Barboza (2000), em 1978 foi publicado por essa Comissão o chamado Informe Belmont, que tem por princípios:

- a) o da autonomia das pessoas por suas opiniões e escolhas, segundo valores e crenças pessoais;
- b) não prejudicar e minimizar os riscos;
- c) tratar as pessoas de forma igual, a não ser por alguma situação de diferença relevante.

A esses princípios Tom L. Beauchamp e James F. Childress acrescentaram outro, em obra publicada em 1979: a não maleficência. Esse princípio declara que não se deve causar mal a outro e se diferencia dos outros por: prevenir ou eliminar o dano e promover o bem e não há uma separação significativa entre um e outro princípio (BARBOZA, 2000).

É obrigatório serem aplicados sempre e quando não entrem em conflito entre si. Não há regras prévias hierárquicas de um princípio sobre outro, sendo necessário se chegar a um consenso entre todos os envolvidos. Esse é o objetivo fundamental dos comitês institucionais de ética (BARBOZA, 2000).

Segundo Heloísa Helena Barboza (2000, p. 214):

Talvez esse o maior mérito da Bioética: sistematizar (ou ao menos tentar) o tratamento de questões diversas, mas que devem guardar entre si, necessariamente princípios e fins comuns. Já se assinalou que as ameaças que pendem sobre a vida no planeta Terra e especialmente sobre a espécie humana derivam do grau diferenciado de desenvolvimento entre as ciências da natureza e as da sociedade.

5.1 OS PROBLEMAS ÉTICOS NO CASO DA MYRIAD

Alguns casos são importantes por evidenciar os problemas de Direito de patentes relativos à bioética. O caso da Myriad levantou questões sobre o patenteamento de pesquisas na área da genética e demonstrou que existem áreas da propriedade intelectual que tratam da patenteabilidade e que são relativas à bioética (art. 18, I da LPI). As patentes genéticas da Myriad, para avaliação do risco de desenvolvimento do câncer de mama e de ovário, servem para a verificação de determinadas mutações que se apresentam nos genes BRCA1 e BRCA2. Por isso é importante detectar essas mutações para o diagnóstico e prevenção da doença em mulheres que se encontram em situação de maior risco (OMPI, 2006).

Para o USPTO, a invenção no campo da genética existe a partir do momento em que é encontrado um procedimento para isolar um determinado gene. A informação contida no gene seria uma parte da invenção. Em se aplicando à biotecnologia, princípios de patenteabilidade da química tradicional, uma patente genética cobre todos os usos desse gene. Isso confere a uma descoberta as mesmas vantagens protetivas de uma invenção, com a única finalidade de protegê-la na forma de uma patente de invenção (BERGEL, 2012).

A Diretiva n. 44/98/C da União Europeia é um dos instrumentos normativos mais completos sobre proteção de inovações de biotecnologia. Embora esse documento tenha muitos dispositivos úteis e trate de modo mais abrangente o tema da biotecnologia do que outras normas que falem desse mesmo assunto, a redação, em certos pontos, merece algumas críticas, por mostrar-se contraditória.

O artigo 6 exclui a patenteabilidade de invenções contrárias ao interesse público. O artigo 7 trata da ética no direito de patentes. O artigo 16 dispõe que a Comissão se

reportará ao Parlamento e ao Conselho, a cada cinco anos, por meio de um informe com os problemas apresentados pela diretiva sobre os acordos internacionais e sobre a proteção dos direitos humanos. O artigo 5, entretanto, gera muita polêmica. Antes enuncia, no inciso primeiro, que o corpo humano e suas partes, incluindo a sequência do gene, não são patenteáveis. Depois enuncia, no inciso segundo, que um elemento isolado do corpo humano ou obtido mediante procedimento técnico, incluindo a sequência parcial de um gene, será considerado uma invenção patenteável, ainda que de estrutura idêntica à natural (BERGEL, 2012).

A Myriad Genetics, em colaboração com a Universidade de Utah, foi a primeira a decifrar a sequência do gene BRCA 1 e solicitou a proteção patentária em 1994. A Myriad é titular das patentes de números 5747282 e 5710001 sobre o DNA que codifica o polipeptídeo do BRCA 1 e sobre o método de detecção. Posteriormente, foram apresentados os pedidos de patentes sobre o segundo gene, BRCA 2, nos Estados Unidos de números 5837492 e 6033857. Estas patentes foram polêmicas. Objeções foram feitas contra as patentes na Europa no EPO (EP 705902). O partido social democrata suíço, o Greenpeace da Alemanha, o Instituto Curie da França, a Assistance Publique Hôpitaux de Paris, a Sociedade Belga de Genética Humana, os Países Baixos, representados pelo Ministério de Saúde e pelo Ministério Federal da Seguridade Social de Áustria (OMPI, 2006).

Essas entidades questionaram o critério de patenteabilidade utilizados pelo EPO, argumentando que a invenção carecia de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Além disso, discutiram que o conteúdo da patente não a divulgava suficientemente para que um especialista a reproduzisse. Por trás dos fundamentos de caráter técnico, havia uma preocupação de cunho ético e político. O caso Myriad moveu a sociedade em direção ao questionamento sobre os limites das patentes sobre o desenvolvimento dos novos métodos diagnósticos e sobre o acesso à pesquisa. Nestas reivindicações sobre os direitos de patentes, havia diferentes pontos de vista. Algumas entidades questionavam o uso da tecnologia patenteada, uma vez que fosse concedida a patente. Em 2004, a patente do EPO de número 699754 sobre o método de diagnóstico foi revogada. O EPO fundamentou a sua decisão argumentando que a solicitação continha erros que não permitiam a sua completa divulgação, que não era nova em sua totalidade da forma que foi descrita

no pedido. As patentes que permaneceram do BRCA 1 se modificaram para excluir os métodos de diagnóstico. A patente sobre o gene BRCA 2 foi mantida em sua forma modificada (OMPI, 2006).

O caso contém fundamentos éticos básicos, abrindo a questão para a discussão sobre a direção atual do patenteamento dos genes para o uso em diagnósticos. O Parlamento Europeu se manifestou a respeito na Resolução de 2001 contra as patentes de Myriad, remetendo uma nota ao EPO para garantir que não houvesse a patentabilidade dos seres humanos, de suas células e de genes no seu ambiente natural. O Parlamento Europeu afirmou que o código genético humano deveria permanecer totalmente disponível para a pesquisa em todo o mundo (OMPI, 2006).

O caso da Myriad não está circunscrito à questão das patentes, as patentes similares de outras entidades foram também criticadas a respeito da validade de suas patentes. A ética é uma questão presente nas críticas levantadas contra a Myriad neste caso. Os críticos da Myriad denunciaram a sua política de concessão de licenças e preços elevados para fazerem o exame diagnóstico. Os reguladores da propriedade intelectual foram acionados para lidar com questões relativas às práticas de concessão de licenças. Isso levou a uma série de intervenções governamentais e influenciou a legislação de patentes na França (OMPI, 2006). Por meio dessas iniciativas, buscou-se definir as práticas adequadas da OCDE sobre a concessão de licenças. As diretrizes da OCDE sobre a concessão de licenças de invenções genéticas propõem um enfoque aberto para as pesquisas genéticas (OMPI, 2006).

5.2 A DISCUSSÃO SOBRE A ÉTICA NO CASO MYRIAD NA EUROPA

A decisão sobre a patente da Myriad pode ter um efeito ainda mais interessante sobre a Europa, ainda que as decisões desses lugares sejam independentes umas das outras. A decisão da Suprema Corte dos Estados Unidos foi revolucionária, por sua importância para as leis e práticas dos direitos de patentes no mundo (LAI, 2015).

A norma de biotecnologia, Biotech Directive, é amplamente adotada para assegurar que a União Europeia possa competir com os Estados Unidos e com o Japão. O efeito da decisão sobre a Myriad em relação à Biotech Directive é pequeno porque é mais amplo do que apenas ácidos nucleicos e materiais isolados de seres vivos. Os países como a Holanda, a França e a Alemanha foram fortemente contra a Biotech Directive, particularmente contra o patenteamento dos genes humanos (LAI, 2015).

A Alemanha introduziu a Biotech Directive em 30 de julho de 2000, porém, o debate foi intenso no Parlamento Federal em relação à patenteabilidade da biotecnologia e dos genes. A Corte de Justiça da União Europeia determinou que a Alemanha estava violando as regras e, a partir desta pressão política, a Alemanha decidiu se submeter a essas regras de Biotecnologia (LAI, 2015).

O que é uma invenção nos Estados Unidos não está claro. A legislação é vaga, o que força as cortes a terem que interpretar o que seriam “produtos naturais”. Essa interpretação tem sido um desafio, desde que o homem adquiriu a capacidade de intervir na composição genética dos seres vivos. Por um lado, a decisão sobre a Myriad foi bastante esperada nos Estados Unidos. A União Europeia, por outro lado, aprovou a Biotech Directive, em 1998, que foi adotada pelo EPO. Por isso, a patenteabilidade da biotecnologia é muito mais clara na Europa (LAI, 2015). A Europa pode ser mais favorável às pesquisas de biotecnologia do que os Estados Unidos, contudo, isso depende do fato real que seja apresentado futuramente (LAI, 2015).

A discussão sobre a mudança de regras com a decisão da Suprema Corte dos Estados Unidos poderá ser debatida na Europa. Caso isso ocorra, essa decisão poderia repercutir em mudanças na Biotech Directive e no EPO. As leis que dizem respeito à patente de biotecnologia continuam sendo consideradas controversas. A discussão sobre a patenteabilidade dos pedidos em relação a genes é ainda mais controversa. Se considerarmos que essa norma foi adotada para dar condições competitivas à Europa em relação aos Estados Unidos, o caso Myriad parece ser uma ferramenta útil para os argumentos daqueles contrários à Biotech Directive na Europa (LAI, 2015).

5.3 A DISCUSSÃO SOBRE A ÉTICA NO CASO MYRIAD NOS ESTADOS UNIDOS E NA AUSTRÁLIA

A American Civil Liberties Union (ACLU) foi responsável por um avanço na ciência genômica e no direito. Por meio deste caso, foram declaradas inválidas algumas das patentes da Myriad Genetics, em relação aos genes BRCA, tanto os genes isolados, quanto as suas mutações, relativas ao câncer de mama e de ovário. O segundo *front* lançado pelo ACLU ataca o modelo de negócios da Myriad, o qual consiste em manter as informações das associações fenotípicas e genotípicas em segredo (CONLEY, 2016). A iniciativa da ACLU recebeu pouca atenção da mídia. A linha de chegada é que o governo norte-americano não criou regras para lidar com o sigilo das informações e disponibilização para os seus pacientes.

Quando outras instituições começaram a oferecer o exame do BRCA, da mesma forma que a Myriad, esta empresa os processou por terem infringido seus direitos de exclusividade contidos na proteção patentária. O Dr. Harry Ostrer, processou a Myriad com o pedido de invalidação da sua patente e foi seguido por outros doutores e grupos de advocacy (CARTWRIGHT-SMITH, 2014). A Suprema Corte americana considerou que o pedido violava as regras de que “As leis da natureza, fenômenos naturais, e ideais abstratas não são patenteáveis”. A Suprema Corte justificou sua decisão dizendo que a “[...] proteção de patentes não pode passar do limite de que a criação, a invenção e a descoberta inviabilizem o fluxo da informação, que permitirá que a invenção seja divulgada na prática”.

Os efeitos da decisão da Suprema Corte são incertos. À primeira vista, a decisão parece permitir que mais fornecedores disponibilizem o serviço de testes do BRCA, o que deveria, hipoteticamente, deixá-lo mais acessível e mais barato. Alguns laboratórios começaram a anunciar os exames com o custo reduzido imediatamente após a decisão da Suprema Corte (CARTWRIGHT-SMITH, 2014). O efeito da decisão deveria ser reduzir o custo de outros exames genéticos, além do BRCA.

Outros efeitos da decisão deveriam ser relacionados à remoção das barreiras para a obtenção de novos exames e tratamentos de outras doenças genéticas, uma vez

que as patentes do BRCA1 inibiriam as pesquisas subsequentes com o material biológico encontrado na natureza ou o DNA presente na natureza, sem a preocupação de violação da patente genética. A decisão da Suprema Corte apenas invalidou cinco dos 520 pedidos de patentes da Myriad.

A Myriad ainda pode processar qualquer laboratório que crie o mesmo c-DNA. A Myriad processou duas empresas concorrentes que começaram a oferecer o exame BRCA mais barato por violarem as suas patentes. Isso pode manter os direitos de exclusividade da Myriad. As patentes do BRCA, nos Estados Unidos expiraram. Por isso, a exploração dos exames com a patente do c-DNA é limitada. Porém o princípio articulado pela Suprema Corte no caso Myriad Genetics vai ser usado por outras empresas para protegerem suas pesquisas com o c-DNA em qualquer tipo de exame ou pesquisa (CARTWRIGHT-SMITH, 2014). Os planos de saúde entendem que a decisão aumenta o acesso dos pacientes porque reduziu os custos e permitiu a inovação (CARTWRIGHT-SMITH, 2014). O USPTO já concedeu as patentes de 4.000 genes humanos e 40% do genoma está coberto por alguma patente. Algumas dessas patentes foram invalidadas pela decisão da Suprema Corte no caso da Myriad Genetics, mas muitas outras patentes serão mantidas. Essas patentes que se mantém serão potenciais barreiras às pesquisas e aos exames para doenças genéticas.

Muitos laboratórios começaram a oferecer o exame com os genes BRCA por menos de U\$ 4.000,00, o valor cobrado pela Myriad (POLACK, 2015). Esta empresa acionava as suas concorrentes, enquanto a Suprema Corte americana não decidia sobre a questão. Mas, enquanto a corte superior não decidia a questão, juízes julgavam na primeira instância sobre a causa pontualmente, caso a caso. A Corte de Apelação de Utah manteve a decisão de um juiz de primeira instância sobre as patentes da Myriad. A decisão foi contrária ao pleito da Myriad sobre o impedimento de um laboratório chamado Ambry Genetics, determinando que os pedidos da Myriad não eram possíveis de serem protegidos por patentes.

A partir desse fato, de acordo com o representante da Myriad, Ronald Rogers, decidiram que aquele era um interesse de suma importância para a empresa e que deveriam debater a questão com os seus concorrentes. Alguns acordos foram

acertados com a LabCorp e com a Invitae e Pathway Genomics (POLACK, 2015). A Ambry, a Quest Diagnostics e a GeneDx também foram incluídas nesse plano de evitar mais desentendimentos e disputas judiciais no setor de exames genéticos.

As empresas decidiram não tentar derrubar a validade das patentes da Myriad e, em contrapartida, a Myriad se comprometeu a não acionar os seus concorrentes judicialmente, caso entendessem que a sua patente tinha sido violada por essas empresas. Esse fato contraria as regras de livre concorrência, estabelecendo que poucas empresas sejam as únicas provedoras de exames e, dessa forma, reduzindo a quantidade de competidores neste mercado. Sempre que isso acontece, o consumidor, um paciente que queira um diagnóstico referente ao câncer de mama e de ovário, será prejudicado (POLACK, 2015). A Myriad mudou a sua abordagem de testes com o gene BRCA. Este novo exame compreende 25 genes que são relacionados ao câncer. A empresa também está desenvolvendo novos exames para reduzir a sua dependência do teste do BRCA.

A decisão da Suprema Corte americana no caso Myriad foi muito esperada pela comunidade científica. A corte unanimemente decidiu que o DNA isolado não é patenteável. A corte também decidiu que criar sinteticamente um éxon ligado a nucleotídeos, o que é chamado de DNA complementar, é patenteável (c-DNA). Na verdade, a corte decidiu que cinco patentes da Myriad, que cobriam o DNA isolado, eram inválidas (NELSON, 2013).

Os juízes que decidiram sobre o caso eram Thomas, o relator, Roberts, Kennedy, Ginsberg, Breyer, Alito, Sotomayor, and Kagan. O juiz Scalia só concordou em parte com a decisão. Para os juízes, o DNA que ocorre naturalmente não é patenteável, em sua forma isolada, mas o c-DNA não ocorre naturalmente, este, portanto, é patenteável. Os juízes também concluíram que a principal contribuição da Myriad foi revelar a localização precisa da sequência genética dos genes BRCA1 e BRCA2. Apesar disso, a Myriad não criou uma informação genética diferente da natural que se encontra nos genes *BCRA1* e *BCRA2* ou uma nova estrutura de DNA (NELSON, 2013). A decisão deixa o terreno livre para o patenteamento, deixando clara a distinção entre DNA natural e DNA sintético.

Em 19 de maio de 2016, a ACLU, com base na Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), juntamente ao U.S. Department of Health & Human Services (HHS) acionou a Myriad Genetics. Vários pacientes haviam sido testados para determinar o risco de contrair várias formas de câncer e para tomar decisões que guiarão o tratamento do câncer (ACLU, 2016). Os pacientes requisitaram que a Myriad lhes disponibilizasse as suas informações genéticas. A Myriad negou disponibilizar as informações pertencentes aos pacientes, recusando-se a entregar as informações genéticas dos pacientes a respeito do conteúdo presente no relatório dos resultados dos exames (ACLU, 2016). O relatório entregue aos pacientes não continha as informações sobre as variantes genéticas que a Myriad identificou nos pacientes e que foram classificadas como benignas.

Os pacientes queriam o acesso completo à sua informação genética porque o entendimento dos genes e suas variantes é essencial para acompanhar e monitorar a o seu risco de contrair câncer e o risco associado a outros membros da família.

Muitos pacientes possuem variações genéticas raras, o que possibilita um controle ainda maior à Myriad sobre os genes BRCA, o qual fica em propriedade de sua base de dados. Essa atitude impede que os pesquisadores tenham recursos informacionais disponíveis para investigar as variantes que estejam conectadas a vários tipos de câncer (ACLU, 2016). Os pacientes gostariam de ter o arbítrio de compartilhar essas informações com a ampla comunidade de pesquisadores. Isso pode levar a interpretação no sentido de que a empresa está violando os direitos dos pacientes de acessar a informação sobre sua própria saúde, de acordo com o HIPAA Act e uma investigação do HHS Office for Civil Rights, que possa reforçar o escopo da lei.

A seguir, observam-se os diferentes perfis de alguns pacientes que acionaram a Myriad Genetics, no que diz respeito às suas informações genéticas não disponibilizadas e ocultadas dos relatórios entregues aos pacientes. Barbara Zeughauser e Ken Deutsch são primos cujas famílias portam um histórico de câncer. No rol de tipos de câncer estão: ovário, pulmão, pâncreas e mama. A mãe de Bárbara morreu de câncer de mama e o pai de Ken morreu de câncer de pâncreas. A bisavó dos dois também morreu de câncer de pâncreas. Bárbara é uma mulher de

mais de 60 anos que fez o exame dos genes BRCA da Myriad Genetics em 2009, seu exame detectou uma forma mutante do BRCA1 incomum e deletéria.

Ken tinha por volta de 50 anos quando foi diagnosticado com câncer metastático na bexiga em 2014. Ele também fez o exame da Myriad e encontrou a mesma mutação deletéria que a sua prima Bárbara. O resultado dos exames ajudou na tomada de decisão no tratamento de Bárbara e de Ken, os dois gostariam de ter acesso às suas informações genômicas para contribuir com as iniciativas de pesquisas na área de diagnóstico e tratamento do câncer.

Anne Marie Ciccarella é uma mulher que foi diagnosticada com câncer de mama dez anos atrás. Em 2006, AnneMarie foi testada pela Myriad e recebeu um relatório indicando uma determinada variante no seu gene BRCA1 e outra variante no seu gene BRCA2. A sua experiência em tratar a sua doença resultou na sua iniciativa de apoiar os direitos dos pacientes.

Runi Limary foi diagnosticada com uma forma agressiva de câncer de mama na idade de 28 anos. Ela fez o teste da Myriad em 2007 e recebeu um relatório que indicava uma variante genética do gene BRCA1 (ACLU, 2016). Ela foi informada que apenas algumas outras mulheres asiáticas possuíam esta forma de variante genética.

Enquanto, na América, a Myriad sofreu um ataque por suas estratégias de negócios, na Oceania, Yvonne D'Arcy enfrenta a mesma empresa, em relação aos direitos dos pacientes de acesso aos genes que possibilitam o diagnóstico de mutações relacionadas a diversos tipos de câncer. Em outubro de 2015, a Alta Corte da Austrália regulamentou unanimemente que as três patentes dos genes BRCA da Austrália, pertencentes à Myriad Genetics, Inc., de número 686.004, eram inválidas.

A patente da Myriad expirou em agosto de 2015, mas a decisão da Alta Corte abriu um precedente relevante para a propriedade intelectual na genética e na genômica (WAGNER, 2016). Os cientistas da Myriad foram os primeiros a clonar a sequência BRCA1. Todavia, a descoberta da cientista Mary-Claire King indicou que a suscetibilidade ao câncer era associada a um gene do cromossomo 17. Isso foi

publicado na revista Science no ano de 1990, a partir das pesquisas de Mary-Claire é que a Myriad identificou muitas mutações nos genes BRCA1.

A patente da Myriad na Austrália, 686.004, contém 30 pedidos separados (WAGNER, 2016). Yvonne D'Arcy questionou a validade dos primeiros três pedidos da patente sobre a forma isolada das sequências do BRCA1 com as suas mutações, as quais aumentam o risco de o paciente desenvolver câncer de mama e de ovário.

5.4 COMPARAÇÃO DA PATENTEABILIDADE: CONTEXTO INTERNACIONAL E BRASILEIRO

Desde que os laboratórios iniciaram a corrida para decodificar toda a cadeia de genes que compõem o DNA, houve modificações no direito de patentes, isso se deve aos princípios de premiação das invenções, que apoiam os interesses dos laboratórios que desejavam ser compensados. O lucro alcançado com a oferta desta tecnologia deve propiciar o fomento dessas pesquisas, porém deve existir um limite à premiação por pesquisas feitas por alguns laboratórios, na medida em que essa premiação excessiva afete o direito de outras pesquisas surgirem advindas de outros cientistas para que sejam encontrados exames diagnósticos alternativos e melhores.

Essa e outras questões surgem na prática diária dos consultórios e na relação entre o paciente e o serviço prestado por laboratórios que realizam esse tipo de exame. As patentes são um poderoso instrumento de proteção ao direito de propriedade intelectual, tanto pelo seu tempo de vigência, quanto por ter se tornado uma medida quantitativa de avaliação das empresas de biotecnologia.

Segundo os critérios de patenteabilidade, no Brasil, o art. 10 da Lei de Propriedade Industrial (LPI) versa que:

IX – O todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural e os processos biológicos naturais, exceto substâncias e materiais biológicos obtidos, extraídos ou isolados da natureza que atendam

aos requisitos de patenteabilidade previstos no art. 80, atendidas as disposições previstas na legislação de acesso aos recursos genéticos.

Apesar de o dispositivo da LPI ser da forma apresentada hoje, a norma poderá ser modificada por uma lei posterior. O Projeto de Lei de autoria do parlamentar Antônio Carlos Mendes Thame - PSDB/SP foi apresentado em 29/03/2005, com o n. 4961/2005. Na ementa encontra-se o escopo de alterar os dispositivos da Lei n. 9.279 (LPI), de 14 de maio de 1996. A explicação da ementa declara que o projeto pretende estabelecer que as substâncias ou materiais extraídos de seres vivos naturais e materiais biológicos serão considerados invenção ou modelo de utilidade, podendo ser patenteados. Esta mudança alteraria o art. 9º da LPI, que já foi copiado anteriormente, dando um salto para trás na história dos direitos de propriedade intelectual brasileiros, pois, em muitas décadas de avanços e retrocessos, o European Patent Office (EPO), entre outros foros decisórios, vêm, mundialmente, decidindo contrariamente a essa lei (BRASIL, 2015).

No momento, observou-se no site da Câmara dos deputados (BRASIL, 2017), que o projeto de Lei 4961/2005 teve sua última movimentação em 24/09/2015, quando foi recebido pela Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC) e que tem o projeto de Lei 654/2007 apensado. O projeto de Lei apensado prevê a proibição de patentes de material retirado de seres vivos, mas foi rejeitado em detrimento deste outro projeto de Lei do deputado Mendes Thame. Isso demonstra uma possibilidade de esse projeto de Lei vir a se tornar uma lei que modifique toda a forma como o sistema de patentes vem aplicando a lei de patentes, como resultado, viria registrar patentes com material retirado de seres vivos.

Em um capítulo de uma dissertação de mestrado, no item 5.5.3, a aluna do INPI, Cátia Zanei abordou esta questão. Este item da dissertação intitula-se: “Risco de inconstitucionalidade do PL 4.961/2005, se aprovado como lei”. A autora dispõe sobre o art. 199 da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, o qual proíbe a comercialização de sangue e derivados, concluindo que uma nova lei que previsse a patenteabilidade e o uso comercial de matéria extraída de seres vivos, como é o caso do Projeto de Lei 4.961/2005, poderia ter por consequência um controle de constitucionalidade. Nos casos em que os direitos fundamentais sejam negligenciados, é devido o controle de constitucionalidade. As normas que não

respeitem esses princípios devem sofrer controle preventivo, quando há vedação de sua promulgação ou vigência, ou controle repressivo de constitucionalidade, quando a lei já foi promulgada (BORSATTO, 2013).

Em alterando-se a lei vigente pela proposta do congressista, os materiais extraídos de seres vivos encontrados na natureza ou isolados passam a ser passíveis de ser declarados invenções. Passam a ser possíveis as invenções que advenham de genomas ou genoplasmas, segundo o artigo 8º da LPI. Se esses materiais biológicos puderem ser patenteados, conseqüentemente, seu uso será comercial e colocado à disposição no mercado. Desse fato, ocorreria desrespeito à Constituição de 1988, que não admite a comercialização de sangue e derivados. O Nuffield Council on Biotechs (2002), no item 3.7, dispõe sobre a não comercialização do corpo humano, pois existe a impossibilidade de as pessoas serem donas umas das outras, fato este similar ao que ocorria na escravidão (BORSATTO, 2013). Este Projeto de Lei (PL) é anacrônico, pois as cortes internacionais estão decidindo polêmicas de grande complexidade a respeito da invalidade de patentes de material genético apenas isolado e que não represente nenhuma funcionalidade distinta da sua função na natureza. Em um cenário em que houvesse a aprovação desse PL, haveria a necessidade do controle de constitucionalidade e de polêmicas que já foram resolvidas fora do Brasil e dentro do Brasil, com a LPI posta do jeito que está.

5.5 POLÍTICAS QUE MITIGARIAM O IMPACTO DAS PATENTES DA MYRIAD SOBRE PARTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA

O ambiente institucional pode influenciar na redução dos efeitos nocivos do alto custo dos diagnósticos com base no DNA. No Brasil, os planos de saúde foram comunicados pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) que devem prever esse exame em seu portfólio de serviços disponibilizados aos clientes (BRASIL, 2013). A ANS especificou em seu novo regulamento os critérios para o uso adequado de tecnologias no rastreamento e tratamento de 29 doenças genéticas. Esse regulamento teve o efeito de ampliar a cobertura obrigatória dessas doenças genéticas.

A medida amplia a cobertura obrigatória por meio de exames mais complexos, e beneficiaria 42,5 milhões de usuários de planos individuais e coletivos de assistência médica do país (BRASIL, 2013). Os procedimentos descritos na Nota Técnica 876/2013, que foi publicada pela ANS, são oferecidos pelos planos de saúde desde 2 de janeiro de 2014. Um exemplo de exame genético que passa a ter cobertura obrigatória é o dos genes BRCA1 e BRCA2 para detecção de câncer de mama e ovário hereditários. Outros destaques entre as novas diretrizes são: exame para a detecção da síndrome de Lynch (câncer colorretal não poliposo hereditário); de hemofilia A e B; e de doenças relacionadas ao gene FMR1, como a Síndrome do X Frágil, Síndrome de Ataxia/Tremor Associados ao X Frágil e Falência Ovariana Prematura (BRASIL, 2013). As novas diretrizes são seguidas pelos convênios médicos. A nota da ANS se destina a doenças genéticas e estava prevista quando houve a divulgação do novo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, em 21 de outubro de 2013.

Entre os benefícios aos clientes dos planos de saúde está uma lista de serviços oferecidos que engloba 87 tratamentos e medicamentos, entre eles a distribuição de remédios orais para câncer. Assim como estas diretrizes para os convênios médicos, um novo rol entrou em vigor a partir de 2 de janeiro de 2014. Essas novas diretrizes foram pensadas em conjunto com o rol publicado pela ANS. O Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde informa a cobertura mínima obrigatória para os beneficiários de planos contratados desde 2 de janeiro de 1999 ou adaptados à Lei nº 9.656/98 (BRASIL, 2013).

Esse rol de benefícios foi revisado por um grupo técnico específico criado para operar em equipe com a finalidade de discutir a cobertura para os exames genéticos. O grupo técnico foi constituído pela Associação Médica Brasileira e pela Sociedade Brasileira de Genética Médica, além do Ministério da Saúde. Participaram do grupo técnico, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), além da Federação Nacional de Saúde Suplementar (Fenasaúde) e da Associação Brasileira de Medicina de Grupo (Abramge). O plano de saúde Unimed do Brasil e técnicos da ANS, também estiveram presentes no grupo técnico (BRASIL, 2013). O grupo identificou e definiu critérios para que o paciente faça o exame, além de mais 22 itens para que se realize a assistência, o tratamento e o

aconselhamento das condições genéticas contempladas nos procedimentos de análise molecular de DNA e pesquisa de microdeleções e microduplicações por Florence In Situ Hybridization (FISH).

Esses procedimentos são utilizados para avaliação e identificação de diversas doenças genéticas. A identificação é importante para direcionar o tratamento mais adequado e avaliar como será a evolução do paciente, além de evitar que ocorram complicações da doença (BRASIL, 2013). A novidade com estas diretrizes não é a obrigatoriedade dos procedimentos. A definição de critérios de utilização da tecnologia e a ampliação de cobertura com exames mais complexos para determinadas doenças é que inovou no regulamento da ANS. As definições são detalhadas com o objetivo de evitar dúvidas na aplicação do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde e diminuir inclusive reclamações de consumidores que venham a se sentir lesados ao não serem atendidos pelos planos de saúde. Uma das diretrizes mais importantes é a presença do médico geneticista. A exigência de prescrição por um geneticista é resultado de consenso no grupo técnico, por ser este o único profissional adequado para solicitar esse tipo de exame (BRASIL, 2013).

Em artigo publicado na revista IstoÉ, Tarantino (2013) afirma que as operadoras de saúde pagam por testes de DNA desde de 2 de janeiro de 2014, incluindo também testes moleculares, o que segundo a ANS foi garantido por meio da norma técnica publicada com os procedimentos obrigatórios para os planos de saúde. Na lista estão diversos exames para detectar genes associados a doenças hereditárias, câncer e enfermidades neurológicas, dentre eles os indicam a presença dos genes BRCA1 e BRCA2, vinculado ao câncer de mama. Para a oncogeneticista Maria Isabel Achatz, do A. C. Camargo Cancer Center (até recentemente conhecido como Hospital do Câncer A. C. Camargo), em São Paulo, esse nível de cobertura é "[...] um grande avanço no diagnóstico das doenças genéticas" (TARANTINO, 2013, p. 1). "Quando o paciente preenche os critérios para uma investigação genética, na maior parte dos casos a confirmação depende do teste molecular", observa a especialista Maria Isabel (TARANTINO, 2013, p. 1). A previsão do pedido desses exames ser encaminhado por um geneticista causou polêmica no meio médico. Os que defendem essa posição argumentam que apenas os geneticistas têm todo o

conhecimento necessário para indicar os exames corretos e dar o suporte adequado aos pacientes.

Nestes dois parágrafos, será apresentada uma conclusão parcial do último capítulo. Em relação à decisão nos Estados Unidos, a nova definição dos limites patentários aumentou o acesso do teste genético em questão para a identificação do risco de desenvolvimento do câncer precocemente. Os pacientes podem se tratar melhor para se prevenir de forma mais adequada contra o câncer. Seja com mais mamogramas ou seja com uma cirurgia preventiva de profilaxia na remoção de seios e ovários.

O desenvolvimento dos métodos de diagnóstico do câncer de mama serve claramente ao interesse público. O valor da tecnologia é reconhecido, pela garantia na forma de normas protetivas vigentes. O patenteamento das sequências genéticas é controverso. O exame das patentes da Myriad foi bastante evidenciado pela mídia e pelas agências de patentes para analisarem se a empresa cumpriu as exigências técnicas de patenteabilidade. Os critérios técnicos, neste caso, foram importantes para garantir a predominância do interesse público para as áreas de vanguarda da tecnologia. As práticas éticas foram bastante discutidas em relação às concessões de licenças de patentes genéticas.

CONCLUSÃO

A conclusão dos temas, vistos nestas tese, propicia que se reflita sobre os aspectos polêmicos compreendidos no patenteamento de genes. Ao visitar a história do surgimento das empresas de biotecnologia, observou-se um mercado promissor, com seus avanços e retrocessos. Não há uma fórmula que possibilite equilibrar a equação das forças que participam desse embate ético. A melhor solução, todavia, é traçar um caminho em que essas forças antagônicas sempre se questionem para determinarem seus limites mutuamente. As novas tecnologias, na área da genética, sempre ocorrerão. Um concerto entre ética, regulamentação e agentes econômicos deve prosseguir. Caso essas forças se estabeleçam, com a mesma autonomia, é possível que ambas as forças consigam conviver. A sociedade poderia, nesse sentido, se beneficiar dos avanços gerados pelas pesquisas em biotecnologia. Caso contrário, esse embate resultará em perdas inestimáveis em relação à qualidade na área da saúde.

Em relação ao problema normativo, não se entende que o marco legal das patentes necessite de um volume maior de normas referentes a esse tema. Os juízes aplicam as normas em países como o Brasil, porém, o Brasil é um exemplo de um quadro normativo de patentes que promove a proteção dos interesses nacionais, segundo a LPI, de forma que as patentes de partes de seres vivos não sejam concedidas.

Em casos como o EPO, na Europa, as patentes seguem um procedimento institucional que se baseia em normas e em precedentes. Por existirem diversas formas de freios e contrapesos institucionais, em diversos países, a regulamentação não é a única forma de questionamento dos critérios de patenteabilidade. A ética, por outro lado, pode direcionar a aplicação da norma e orientar os juízes a aplicarem, de forma mais adequada a cada país, os princípios jurídicos. Esses princípios propiciariam que o equilíbrio entre a premiação dos investimentos, em P&D das empresas, e o acesso à saúde coexistam.

A tese abordou o tema das empresas de biotecnologia. As instituições públicas e privadas foram analisadas. Foi visto que os custos com as pesquisas genéticas foram pagos coletivamente e que, apesar disto, o resultado dessas pesquisas não

está acessível porque os custos desses medicamentos ou exames são muito altos. Foi visto que a área da pesquisa genética foi marcada pela descoberta do DNA e que, devido à existência de duas posições antagônicas, no que tange o interesse das empresas pelo patenteamento por um lado e o interesse público do acesso por outro, um debate ético se seguiu a essa descoberta.

As empresas que atuam na pesquisa da biotecnologia são empreendedoras e algumas de suas características são a pesquisa intensiva e o conhecimento. O seu grau de conhecimento é uma medida para a sua avaliação na bolsa de valores, como foi discutido anteriormente sobre o financiamento das empresas com “science-base” (CORIAT, 2002). O Projeto Genoma consistiu em um conjunto de pesquisas básicas, o qual era financiado por recursos internacionais e possuía uma grande dimensão institucional. Esse projeto influenciou a tomada de decisão das empresas de biotecnologia, quando ocorreu um crescimento de pesquisas voltadas para a área de genética. A partir dessas novas aplicações, a discussão de patentes de genes tornou-se uma discussão que envolve a ética.

As características da Myriad, também, foram analisadas. A Myriad é uma dessas empresas que se destacou no desenvolvimento de inovações em biotecnologia. A exclusividade que a Myriad obteve no campo de diagnósticos resultou em muitos conflitos. No Canadá e na Europa, o debate sobre o teste genético dos genes do BRCA, tinha como principal questão o fato de a Myriad ter licenciado os testes para empresas locais.

A decisão da Suprema Corte dos Estados Unidos e da Alta Corte da Austrália foram esforços institucionais e jurídicos de manifestar que o sistema jurisdicional desses dois países é contrário a algumas patentes registradas pela Myriad. Essa decisão, porém, ainda não foi revista na Europa. Por todas essas implicações, é que a polêmica sobre a patenteabilidade de genes ainda deve ser objeto de diversos debates.

A tese tratou das patentes de biotecnologia. Segundo o sistema de patentes, todas as invenções devem se submeter à avaliação sobre os critérios de patenteabilidade. A importância dos genes BRCA foi discutida em dois princípios do direito: O princípio

da livre iniciativa e o direito de acesso à saúde. O acesso à saúde envolve o diagnóstico de doenças genéticas. Quando foram destacadas as patentes, por meio de gráficos e tabelas, procurou-se demonstrar que existe um impasse constante na estratégia de apropriação das empresas de biotecnologia, por meio de patentes, e que dois princípios estão envolvidos nessa disputa: o princípio da livre iniciativa e o direito de acesso à saúde.

Na análise dos gráficos dos números de patentes publicadas a cada ano, percebe-se que, a partir do ano 2000, o número de patentes de genes publicadas aumentou consideravelmente. Um novo tema de pesquisa seria, possivelmente, a busca pela compreensão do motivo pelo qual o número de publicações dessas patentes aumenta tanto, a partir dos anos 2000. A respeito do aumento considerável de patentes publicadas, a partir dos anos 2000, desdobramentos futuros poderiam investigar se esse fato ocorreu pelo aumento de inovações tecnológicas, que poderia ser evidenciado pelo aumento de ações de empresas de biotecnologia nas bolsas, por exemplo. Seria necessário, para tal, investigar se esse fato ocorreu em relação às bolsas em geral, na área de patentes, ou a algum fator institucional, por exemplo, como um efeito de um marco regulatório como o acordo da OMC, TRIPS, que iniciou sua vigência na década de 1990.

O estudo da bioética, do biodireito e da biotecnologia foi analisado nesta tese. Essas são áreas do conhecimento que se unem para servir de substrato à discussão sobre o controle da vida. A biotecnologia, também, é discutida pelo direito de propriedade intelectual sobre as formas legais de dispor do produto das pesquisas em biotecnologia. A discussão da biotecnologia no cenário da propriedade intelectual pode ser entendida em sua relevância por meio do exemplo da “guerra de patentes” começada há décadas, desde antes que o genoma humano fosse decodificado. Essa “guerra” é a base que fomentou os litígios judiciais, um dos exemplos apresentados, neste campo, foi a descoberta da insulina. Ainda que seja uma descoberta, esta substância foi patenteada pelo USPTO.

Nesse sentido, percebe-se que existia, portanto, uma possibilidade de que fosse patenteado e controlado todo o acesso à pesquisa do DNA humano, por meio da concessão de patentes. A partir do momento em que os princípios da bioética foram

estabelecidos pelo Congresso dos Estados Unidos, em 1974, e, em 1978, pelo Informe Belmont, os comitês institucionais de ética aplicaram os princípios estabelecidos nesta norma mediante o consenso entre todos os indivíduos envolvidos.

A evolução da genômica foi acompanhada pelo aumento do número de registros de patentes depositadas pelas empresas de biotecnologia. A patente, também, tem um importante papel na divulgação do avanço técnico ou científico, o qual está contido na descrição do pedido de patente. Segundo o sistema de patentes, todas as invenções devem se submeter à avaliação de agências de patentes locais para que seja verificada a existência dos critérios de patenteabilidade. Nesse viés, as instituições são importantes para o estabelecimento desses critérios, que podem impossibilitar o patenteamento de partes de seres vivos. A importância dos genes BRCA foi discutida pela ética e por alguns princípios do direito.

O limite do pedido de patentes deveria estar relacionado àqueles direitos fundamentais do indivíduo. O indivíduo sem ser mais detentor de seus próprios genes, que o constituem como um ser vivo, é separado daquilo que lhe é imprescindível para a sua própria existência. O ser humano precisa ter livre acesso ao conhecimento sobre o seu próprio corpo. A indústria genômica é um ramo especial da biotecnologia, o qual foi se diferenciando ao longo de sua história, com suas características financeiras e científicas particulares. Esse objeto obtido da manipulação do código genético não é um produto ou uma atividade comercial em si mesma. Esse produto só obterá sucesso no mercado após a comprovação de seus benefícios e aplicações posteriores.

O produto vai ser utilizado por vários outros setores econômicos. A indústria farmacêutica pode explorá-lo, por exemplo, mas a estrutura do DNA não deve ser algo exclusivo daquela entidade que isolou uma de suas partes. Isso poderia repercutir negativamente para o avanço da ciência, pois a comunidade científica estaria desestimulada a pesquisar sobre os futuros usos para aquele gene. Caso o gene pudesse ser utilizado, haveria pesquisas e utilização realizadas sobre um determinado gene por vários laboratórios. O resultado dessas pesquisas, que poderia ser uma nova proteína descoberta, hipoteticamente, seria disponibilizado

para a sociedade. Isso resultaria em um benefício social muito maior, em que a sociedade se beneficiaria do investimento das empresas privadas no desenvolvimento de novos tratamentos e métodos de diagnóstico.

As empresas, todavia, não devem usar a tecnologia que pesquisaram sem compromisso com a promoção da saúde. As empresas deveriam se comprometer com a otimização dos benefícios, na área da saúde, causados pela tecnologia que desenvolveram. Desse modo, as novas tecnologias e os tratamentos poderiam ser oferecidos por preços mais acessíveis. Essas tecnologias poderiam garantir uma possível cura ou melhora dos pacientes acometidos por um mal hereditário. Além disso, essas empresas não podem impedir qualquer estudo futuro sobre os genes e impedir novas aplicações e tratamentos que farão uso desses mesmos genes em suas pesquisas.

O EPO reformou, em parte, a sua decisão a respeito das patentes dos genes BRCA 1 e BRCA 2. Neste caso, os fundamentos técnicos de patenteabilidade garantiram, de certa forma, o interesse público. O debate na Europa deveria tratar da possibilidade de determinada tecnologia ser patenteada, apenas, no caso de esta invenção representar um real desenvolvimento para a sociedade. Essa disputa, na Europa e em outros países, não acabou. A aplicação da ética, nessas situações, continuará a ser discutida. Espera-se que a sequência das medidas institucionais, no futuro, propicie uma resolução que seja favorável tanto para o desenvolvimento, quanto para o acesso a novas tecnologias na área da saúde.

REFERÊNCIAS

A TECNOLOGIA do DNA recombinante. **Só Biologia**. 2008-2017. Disponível em: <www.sobiologia.com.br/conteudos/Biotecnologia/recombinante.php>. Acesso em 27 dez. 2017.

ADLER, G. et al. Science, politics and ideology in lindholm's. **Politics and Markets**, European University Institute, 1983.

ALCOFORADO, J. F. C. **Patentes, genes e bioética, repositório institucional**, 2007. Disponível em: <<http://repositorio.pgsskroton.com.br/handle/123456789/1316>>. Acesso em: 16 jul. 2017.

ALDEIA, C. C. A. **A genética e a saúde humana**: desenvolvimento de vacinas através da manipulação genética. Escola Superior de Biotecnologia, 2015. Disponível em: <www.esb.ucp.pt/pt/central-noticias/genetica-e-saude-humana-desenvolvimento-vacinas-atraves-manipulacao-genetica>. Acesso em: 5 jul. 2017.

AMERICAN CIVIL LIBERTIES UNION (ACLU). **Our genes, our data**: patients rights to access their own genetic information., 18 maio 2016. Acesso em: <www.aclu.org/cases/our-genes-our-data-patients-right-access-their-own-genetic-information>. Acesso em: 26 jan. 2018.

AMGEN. **Unlocking the potential of biology for patients**, 2015. Disponível em: <www.amgenhistory.com/>. Acesso em: 4 nov. 2017.

ANDERSON, I. Gene giants line up for patent war. **New Scientist**, 1984. Acesso em: <https://books.google.com.br/books?id=R757oSWI5UQC&pg=PA3&lpg=PA3&dq=university+patent+interferon&source=bl&ots=n4AQgQjb8o&sig=Shy4u9z9cl82J5NSmLnbPqMF7k4&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwi0_vXeqfPXAhVEkZAKHebYCgEQ6AEIRzAF#v=onepage&q=university%20patent%20interferon&f=false>. Acesso em: 5 dez. 2017.

ANDREWS, E. L. Patents; unaddressed question in Amgen case. **New York Times**, 9 mar. 1991. Acesso em: <www.nytimes.com/1991/03/09/business/patents-unaddressed-question-in-amgen-case.html>. Acesso em: 5 dez. 2017.

ANGIER, N. Fierce competition marked fervid race for cancer gene. **New York Times**, 20 set. 1994. Disponível em: <www.nytimes.com/1994/09/20/science/fierce-competition-marked-fervid-race-for-cancer-gene.html?pagewanted=all>. Acesso em: 11 out. 2017.

ANK, N. Lambda Interferon (IFN- λ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. **Journal of Virology**, p. 4501-4509, 2006.

BARBOSA, D. B. **Biotecnologia e propriedade intelectual**, 2001. Disponível em: <<http://denisbarbosa.addr.com/81>>. Acesso em: 23 SET, 2017.

BARBOZA, H. H. Princípios da bioética e do biodireito. **Bioética**, v. 8, n. 2, p. 209-216, 2000.

BARONI, L. et al. Defining and classifying interest groups. **Interest Groups and Advocacy**, v. 3, n. 2, p. 141-159, 2014. Disponível em: <www.palgrave-journals.com/iga/journal/v3/n2/abs/iga20149a.html>. Acesso em: 27 set. 2016.

BERGEL, S. Patentes biotecnológicas y genéticas: enfoque jurídico y ético. **Revista de la Facultad de Derecho PUCP**, n. 69, p. 301-320, 2012.

BORSATTO, C. Z. **Visão sobre o patenteamento de gene humano no Brasil e a sua relação com a Constituição da República e Leis Infraconstitucionais**. 2013. 192p. Dissertação (Mestrado em Propriedade Intelectual e Inovação) - Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **ANS amplia cobertura obrigatória para 29 doenças genéticas**, 12 dez. 2013. Disponível em: <www.ans.gov.br/a-ans/sala-de-noticias-ans/consumidor/2316-ans-amplia-cobertura-obrigatoria-para-29-doencas-geneticas>. Acesso em: 15 nov. 2015.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **PL 4961/2005**. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=279651>. Acesso em: 12 maio 2017.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição (da) República Federativa do Brasil**. Brasília: Senado Federal, 1988. Disponível em: <www.planalto.gov.br>. Acesso em: 13 JUN. 2017.

BRASIL. **Lei nº 11.105**, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal e dá outras providências. Disponível em: <www.planalto.gov.br>. Acesso em: 5 jul. 2017.

BRASIL. **Sebrae**. Disponível em: <<http://ois.sebrae.com.br/comunidades/fao-organizacao-das-nacoes-unidas-para-a-alimentacao-e-a-agricultura/>>. Acesso em: 21 mar. 2018.

CABRAL, B. P. **Futuro esperado da atenção ao câncer**: um estudo de technology foresight baseado em expectativas de especialistas. 2018. Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas Estratégia e Desenvolvimento) - Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

CARTWRIGHT-SMITH, L. Patenting genes: what does association for molecular pathology v. myriad genetics mean for genetic testing and research? **Public Health Reports**, p. 289–292, maio 2014. Acesso em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982540/>. Acesso em: 23 jan. 2018.

CHAGAS, C. Vai uma vacina aí? **Ciência Hoje**, 8 jun. 2004. Acesso em: <http://cienciahoje.uol.com.br/noticia/v/ler/id/346/n/vai_uma_vacina_ai>. Acesso em: 29 dez. 2017.

COHEN ET AL., Appropriability Conditions and Why U.S. Manufacturing Firms Patent (or Not)". NBER n. 7552, 2000.

CONLEY, J.; ACLU V. Myriad Genetics: round 2: **The Problem of Governance-by-Guidance**, 9 jun. 2016. Disponível em: <www.genomicslawreport.com/index.php/category/badges/myriad-gene-patent-litigation/>. Acesso em: 22 jan. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Programa doutoral em Bioética: Brasil e Portugal fortalecem parceria. **Jornal Medicina**, n. 248, p. 12, jul. 2015. Disponível em: <www.flip3d.com.br/web/pub/cfm/index.jsp?ipg=178051>. Acesso em: 20 out. 2015.

COOK-DEEGAN, R. M.; MARSHALL, E. Insulin Gene Patent Litigation, **Science**, New Series, n. 24, p. 557-561, out. 1997.

COOK-DEEGAN, R. M. Patents in genomics and human genetics. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 11, n. 1, p. 383-425, 2010.

CORIAT ET AL., Science-based innovation regimes and institutional arrangements: Science-based “1” to Science-Based “2” regimes Towards a new science-based regime?, apresentada em DRUID Summer Conference on "Industrial Dynamics of the New and Old Economy - who is embracing whom?", Copenhagen/Elsinore, 2002.

DAHM, R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA, 2004. **Developmental Biology**, v. 278, n. 2, p. 274-288, fev. 2005.

DNA learning center, cold spring harbor laboratory. **DNA from the beginning**, 2011. Disponível em: <<http://www.dnafb.org/34/bio-2.html>>. Acesso em: 11 out. 2017.

DREIFUS, C. A never-ending genetic quest. **New York Times**, 9 fev. 2015. Disponível em: <www.nytimes.com/2015/02/10/science/mary-claire-kings-pioneering-gene-work-from-breast-cancer-to-human-rights.html>. Acesso em: 6 nov. 2017.

EISENHARDT, K. M. Agency theory: an assessment and review. **The Academy of Management Review**, v. 14, n. 1, p. 57, jan. 1989.

ELOMSY, G. Erythropoietin. **Medscape**. 5 dez. 2014. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/2087846-overview>>. Acesso em: 29 dez. 2017.

EUROPEAN PATENT OFFICE. **Mutation/University of Utah n.T 0666/05**: decisão de 17.02.2009. Disponível em: <www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t050666eu1.html>. Acesso em: 20 nov. 2015.

FERNANDES, J. S. Duty to Deal: the antitrust antidote to the gene patent dilemma. **UC Irvine Law Review**, p. 430-465, 2013.

FISHER L. M. Amgen to buy synergen, a troubled rival. **The New York Times**, 19 nov. 1994. Acesso em: <www.nytimes.com/1994/11/19/business/amgen-to-buy-synergen-a-troubled-rival.html>. Acesso em: 6 nov. 2017.

FURNBOTN, E.; RICHTER, R. **Institutions & economy theory**: the contribution of the new institutional economy. 2. ed. Michigan: The University of Michigan Press, 2005.

FUTREAL P. A. et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas, **Science**, v. 7, n. 266, p. 120-122, out. 1994.

GERT, M. The European BRCA patent oppositions and appeals: coloring inside the lines. **Nature Reviews Genetics**, v. 31, p. 704-710, jun. 2013.

GONÇALVEZ, F. S. Gene. **InfoEscola**. Disponível em: <www.infoescola.com/genetica/gene/>. Acesso em: 10 jun. 2018.

HUYS, I. et al. Impact of gene patents and licensing practices on access to genetic testing for inherited susceptibility to cancer: comparing breast and ovarian cancers to colon cancers. **Nature Biotechnology**, v. 31, n. 8, p. 704-708, ago. 2011.

HUYS, I. et al. The fate and future of patents on human genes and genetic diagnostic methods. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, jun. p. 441-448, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Critérios de Patenteabilidade**. 16 mar. 2015. Disponível em: <www.inpi.gov.br/menu-servicos/patente/consultas-publicas/arquivos/consulta_publica_-_diretrizes_de_exame_de_pedidos_de_patente_-_bloco_ii_-_patenteabilidade.pdf>. Acesso em: 5 out. 2015.

INFOPEDIA. Deleção in Artigos de apoio Porto Editora, 2003-2018. Disponível em: [https://www.infopedia.pt/apoio/artigos/\\$delecao](https://www.infopedia.pt/apoio/artigos/$delecao), visto em: 13/07/2018

NÚCLEO DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA. **Classificação internacional (IPC)**. Disponível em: <<https://inovacao.uema.br>>. Acesso em: 3 set. 2018.

JANNUZZI, A. H. L. **Sistemas de direitos de propriedade intelectual *sui generis* na indústria farmacêutica**: um mecanismo de incentive à inovação para doenças negligenciadas no Brasil? 2015. 298f. Tese (Doutorado em Políticas Públicas Estratégias e Desenvolvimento) - Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

JONES, S. Patents; enhancing the output of gamma interferon. **The New York Times**, 21 jul. 1984. Disponível em:

<www.nytimes.com/1984/07/21/business/patents-enhancing-the-output-of-gamma-interferon.html>. Acesso em: 5 dez. 2017.

KESSELHEIM, A. S. Gene patenting: the Supreme Court Finally Speaks. **National Center for Biotechnology Information**, National Library of Medicine, v. 369, n. 9, p. 216-9, jul. 2013. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777541/>. Acesso em: 15 nov. 2015.

KESSELHEIM, A. S. Gene patenting: the Supreme Court Finally Speaks. **National Center for Biotechnology Information**, National Library of Medicine, v. 369, n. 9, p. 216-219, jul. 2013. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777541/>. Acesso em: 15 nov. 2015.

KING, M. C. et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2, **Science**, New Series, 24, p. 643-646, out. 2003.

KLÜVER, H. et al. Legislative lobbying in context: towards a conceptual framework of interest group lobbying in the European Union, **Journal of European Public Policy**, v. 22, p. 461-447, 2015. Disponível em: <www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13501763.2015.1008792>. Acesso em: 23 set. 2016.

LAI, J. C. Myriad genetics and the BRCA patents in Europe, the implications of the U.S. Supreme Court decision. **U.C. Irvine L. Rev.** v. 15, dez. 2015. Disponível em: <<https://scholarship.law.uci.edu/ucilr/vol5/iss5/5>>. Acesso em: 12 jan. 2018.

LENS.ORG. **Results for erythropoietin**. 2017. Disponível em: <www.lens.org/lens/search?p=0&st=true&q=erythropoietin&s=filing_date&d=%2B&v=analysis&ownerF=Amgen&l=en&n=10>. Acesso em: 5 dez. 2017.

LEWIS, R. A brief history of DNA patents. **PLOS Blogs: DNA Science Blogs**, 20 jun. 2013. Disponível em: <<http://blogs.plos.org/dnascience/2013/06/20/a-brief-history-of-dna-patents/>>. Acesso em: 28 nov. 2017.

LIPTAK, A. Justices, 9-0, Bar Patenting Human Genes. **The New York Times**, 13 jun. 2013. Disponível em: <www.nytimes.com/2013/06/14/us/supreme-court-rules-human-genes-may-not-be-patented.html?_r=2>. Acesso em: 13 nov. 2015.

LOPES, S. **BIO-Volume único**. São Paulo: Editora Saraiva, 2004.

MAYO CLINIC.ORG. **Definições de patologias:** síndrome do QT-Longo. Disponível em: <www.mayoclinic.org/diseases-conditions/long-qt-syndrome/basics/definition/con-20025388>. Acesso em: 4 nov. 2015.

MELLO, M. T. L. Notas sobre o sistema de defesa da concorrência no Brasil, **Textos para Discussão do Instituto de Economia da UFRJ**, n. 458, mar. 2001.

MENDELICS LABORATÓRIO GENÉTICO. **Doenças raras**. Disponível em: <www.mendelics.com/doencas-raras/?search=oncologia>. Acesso em: 12 out. 2015.

MICELI, S. (Org.). **O que ler na ciência social brasileira (1970-1995)**. São Paulo: Sumaré, 1999.

MULLER, P. **Estudio de caso em políticas públicas**. Colômbia: Universidad Externado de Colombia, 2002.

MYRIAD Announces Retirement of Peter D. Meldrum, President and CEO, 2015 Disponível em: <<http://investor.myriad.com/releasedetail.cfm?releaseid=894466>>. Acesso em: 17 out. 2017.

NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE. Intellectual property and genomics. 23 de outubro de 2017. Acesso em: <www.genome.gov/19016590/intellectual-property/>. Acesso em: 27 nov. 2017.

NELSON, R. Myriad BRCA patents ruled invalid by US Supreme Court. **Medscape**, jun. 13, 2013. Disponível em: <www.medscape.com/viewarticle/805756>. Acesso em: 12 jan. 2018

NICOL, D. On the legality of gene patents. **Melbourne University Law Review**, v. 29, n. 3, p. 809, dez. 2005.

OELBERG, W. **The Nobel Prizes 1980**. Stockholm: Nobel Foundation Stockholm, 1981.

OLMOS, D. Amgen to acquire synergen in \$239-million biotech deal. **Los Angeles Times**, nov. 19, 1994.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A ALIMENTAÇÃO E A AGRICULTURA. **The international treaty on plant genetic resources for food and agriculture**. Roma: FAO, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL. Bioética y derecho de patentes: el caso de Myriad, **Revista de la OMPI**, ago. 2006. Disponível em: <www.wipo.int/wipo_magazine/es/2006/04/article_0003.html>. Acesso em: 16 jan. 2018

PALOMBI, L. Association for Molecular Pathology v Myriad Genetics (US) and D'Arcy v Myriad Genetics (AU): Are Gene Patents in Europe a Threatened Species? **European intellectual property review**, v. 38, n. 4, p. 231-236, 2016.

PALOMBI, L. **Gene cartels**: biotech patents in the age of free trade. Northampton, MA (USA): Edward Elgar, 2009.

PAVITT, K. Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory. **Research Policy**, v. 13, n. 6, p. 343-373, 1984.

PEDERSEN, K. Quem possui esse gene? Angelina Jolie, BRCA1 e a propriedade intelectual. **Willis Wire**, 11 jun. 2013. Disponível em: <<http://blog.willis.com/2013/06/quem-possui-esse-gene-angelina-jolie-brca1-e-a-propriedade-intelectual/>>. Acesso em: 25 out. 2015.

PIERCE, B. A. **Genética**: um enfoque conceitual. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

POLLACK, A. Myriad genetics ending patent dispute on breast cancer risk testing, **The New York Times**, 28 de janeiro de 2015. Disponível em: <www.nytimes.com/2015/01/28/business/myriad-genetics-ending-patent-dispute-on-breast-cancer-risk-testing.html>. Acesso em: 23 jan. 2018.

RAHAL, R. L. **Dupla hélice do DNA**: conheça a história da descoberta de Watson e Crick. São Paulo: Uol, 2009.

REIS, R. C. C. **Redes invisíveis**: grupos de pressão na Câmara dos Deputados - o processo de aprovação da Lei de Propriedade Industrial brasileira. 2015. Tese (Doutorado em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento) - Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

SABATIER, P. A. **Theories of the policy process**. California: University of California, 2013.

SKLOOT, R. **The immortal life of Henrietta Lacks**. New York: Broadway Books, 2009.

STEIN, E. et al. **A política das políticas públicas**: progresso econômico e social na América Latina: Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

TARANTINO, M. Operadoras de saúde pagarão por testes de DNA. **Isto É**, 4 dez. 2013. Disponível em: <www.istoe.com.br/colunas-e-blogs/coluna/paginar/339181_operadoras+de+saude+pagarao+por+testes+de+dna/3>. Acesso em: 10 nov. 2015.

TEITELMAN, R. **Gene dreams**: Wall Street, academia and the rise of biotechnology. New York: Basic Books Inc., 1989.

VASCONCELLOS, A. G. ET AL, Direitos de propriedade intelectual no campo de biotecnologia e seu papel estratégico para a inovação e seu papel estratégico com base nos recursos biológicos no Brasil, JRede NIT NE, Textos de referência em Inovação Tecnológica e Empreendedorismo, 2017. p.155

WADE, N. Georges Kohler, 48, Medicine Nobel Winner. **The New York Times**, 4 mar. 1995. Disponível em: <www.nytimes.com/1995/03/04/obituaries/georges-kohler-48-medicine-nobel-winner.html>. Acesso em: 17 out. 2017.

WAGNER, J. K. Australia revokes Myriad's three patent claims on isolated BRCA1 DNA. **The Privacy Report**, 19 out. 2015. Disponível em: <www.genomicslawreport.com/index.php/category/badges/myriad-gene-patent-litigation/>. Acesso em: 22 jan. 2018.

WILLIAMS-JONES, B. History of a gene patent: tracing the development and application of commercial BRCA testing. **Health Law Journal**, v. 10, p. 123, 2002.

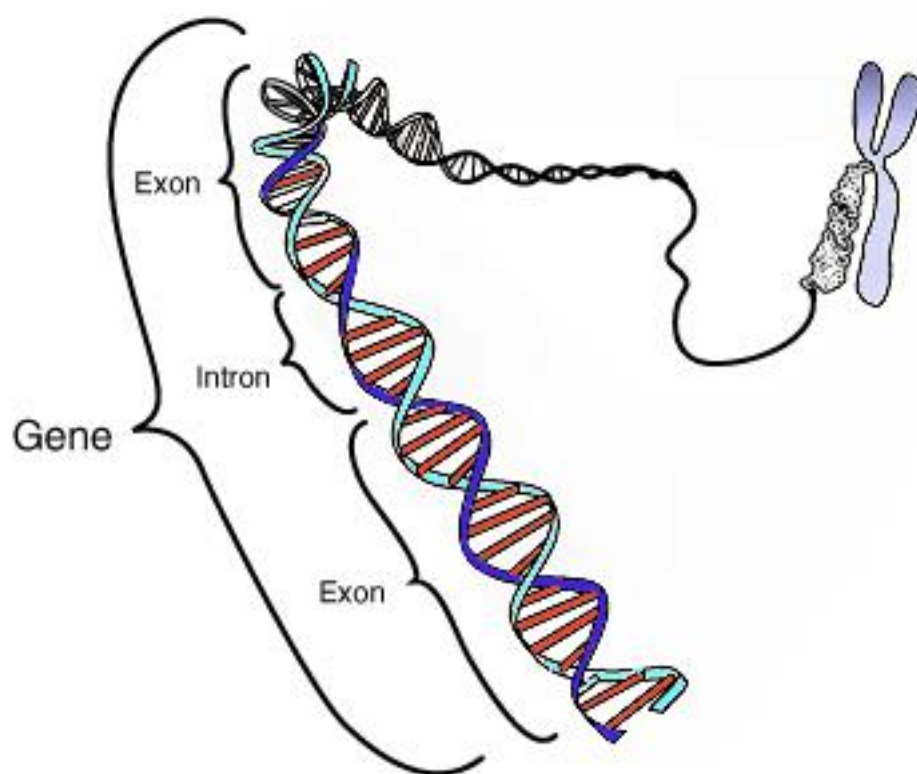
WRIGHT, P. Robert Swanson: entrepreneur of the genetic engineering revolution. **The Guardian, Science**, 10, dez. 1999. Disponível em: <www.theguardian.com/science/1999/dec/10/obituaries.genetics>. Acesso em: 17 out. 2017.

ZIMMEREN, E. et al. The BRCA patent controversies: an international review of patent disputes. In: GIBBON, S. et al (Org.). **Breast cancer gene research and**

medical practices: transnational perspectives in the time of BRCA. London: Routledge, 2014. p. 151-175.

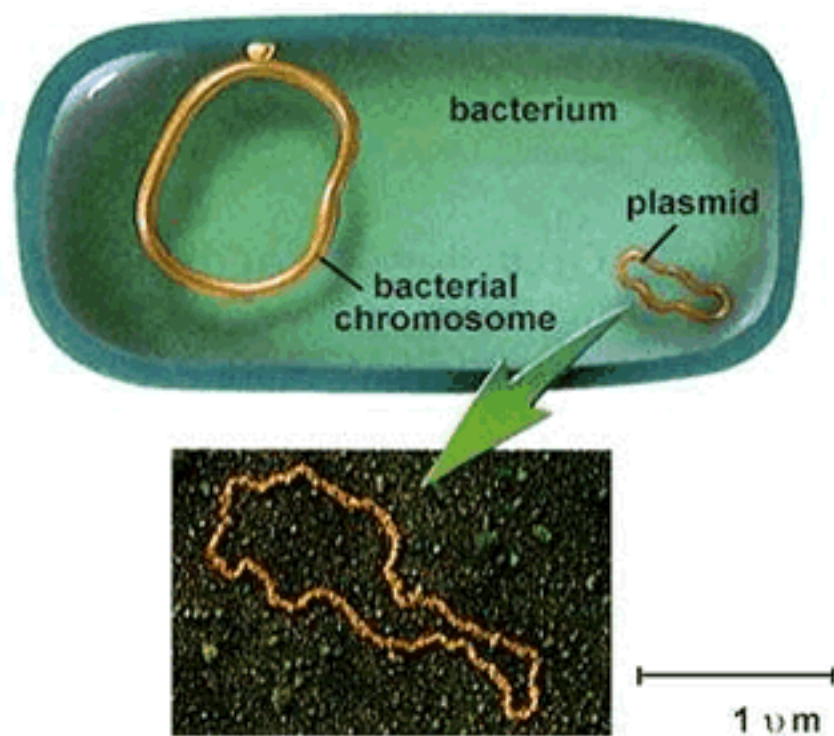
ANEXOS

ANEXO A – O ÉXON E O ÍNTRON



Fonte: Gonçalves (2018).

ANEXO B - PRODUÇÃO DE UM DNA RECOMBINANTE A PARTIR DA COMBINAÇÃO DE SEQUÊNCIAS DE DNA PROVENIENTE DE DIFERENTES FONTES



Fonte: Só Biologia (2017).