CRISPR-Cas9 Gene-Editing Technology from Intellectual Property and Biosafety Law Perspective

Mohammad-Reza Parvin[1], Ali Seyedin[2]

Abstract

In recent years, inexpensive and fruitful gene editing techniques such as CRISPR-Cas9 and NaAgo have revolutionized the biotechnology industry. Genetically edited organisms, gene therapy, treatment of diseases such as AIDS and editing human cells are some of the marvelous applications of such technologies. Using such technologies in large scale or granting exclusive rights on their products or their application in living organisms might challenge biosafety regulations and patent system principles. The aim of the present article is to analyze the two crucial aspects of CRISPR-Cas9 through a comparative analytical study of the relevant international documents, the procedures of the competent authorities in EU, US and current Iran's regulations. From biosafety point of view, the main question that we intend to respond is whether gene-edited products can be considered as GMOs or not? The response to this question considering both legal and technical aspects, will determine applicability of the biosafety regulations governing GMOs on the products resulted from CRISPR-Cas9. From intellectual property angle, we discuss the most important challenges with respect to patenting inventions based on CRISPR-Cas9 including inventive step, sufficiency of disclosure, ordre public and morality requirements. At the end, we conclude that trying to match "Gene-Editing Technology" with "Genetic Engineering" through different interpretations of the Cartagena biosafety protocol without considering the Article 31 of the Vienna Conventions on the Law of Treaties (VCLT) which offers clear guidance for the interpretation of treaties also without considering the technical nature of such technologies will have undesirable outcomes. Meanwhile, protecting the Gene Editing Technologies under patent system involves passing

---

1. Assistant Professor, Agricultural Biotechnology Research Institute of Iran (ABRII), Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran. (Corresponding author) Email: mrparvin@abrii.ac.ir

2. MA In Intellectual Property Law, Faculty of Law, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

Original Article Received: 3 April 2017 Accepted: 23 August 2017

patentability requirements and CRISPR-Cas9 based inventions are not excluded from this rule. Therefore, what can be effective in development and appropriate regulating of such technologies from biosafety point of view, also in legal protection of these technologies is indeed development of doctrines.

Keywords

CRISPR-Cas9, Gene Editing, GMO, Biosafety, Inventive Step, Ordre Public, Morality

Please cite this article as: Parvin MR, Seyedin A. CRISPR-Cas9 Gene-Editing Technology from Intellectual Property and Biosafety Law Perspective. Iran J Med Law 2017; 11(42): 191-228.

فناوری ویرایش ژن کریسپر ـ کَس ۹ از منظر حقوق مالکیت فکری و ایمنی زیستی

محمدرضا پروین[۱]

علی سیدین[۲]

چکیده

در چند سال اخیر، فناوری‌های کم‌هزینه و مفید ویرایش ژن مانند کریسپر ـ کَس ۹ (CRISPR-Cas 9) و NgAgo توانستند در حوزه زیست‌فناوری تحولات خارق‌العاده‌ای را ایجاد کنند. موجود زنده ویراسته ژنتیکی، درمان اختلالات ژنتیکی و بیماری‌هایی چون ایدز و ویرایش سلول‌های انسان تنها بخشی از کاربردهای شگفت‌انگیز این فناوری‌ها هستند، لیکن بهره‌برداری از دستاورد فناوری‌های مذکور در خارج از محیط آزمایشگاهی و پژوهشی و دریافت حقوق انحصاری برای فرآورده‌ها یا روش استفاده از آن‌ها در سلول موجودات زنده، قابلیت به چالش‌کشاندن مبانی و قواعد ایمنی زیستی از یکسو و شروط نظام اختراعات را نیز از سوی دیگر دارا می باشد. هدف از نگارش مقاله حاضر، بررسی این دو بُعد بسیار مهم کریسپر ـ کَس ۹ با تکیه بر مطالعات تطبیقی و تحلیلی اسناد بین‌المللی، رویه مراجع ذی‌صلاح در اتحادیه اروپا، آمریکا و قوانین موضوعه ایران است. در بخش اول، از منظر ایمنی زیستی مترصد پاسخ به این پرسش هستیم که آیا فرآورده‌های حاصل از ویرایش کریسپر ـ کَس ۹، تراریخته (GMO) محسوب می‌شوند؟ به عبارت دیگر آیا «موجود زنده ویراسته ژنتیکی» همان «موجود زنده تغییر شکل‌یافته ژنتیکی/ تراریخته» می‌باشد؟ پاسخ به این سؤال می‌تواند متناسب با رویکردهای فنی ـ حقوقی ذی‌ربط متخذه تبیین‌گر قابلیت/ عدم قابلیت اعمال مقررات ایمنی زیستی حاکم بر فرآورده‌های تراریخته بر فرآورده‌های حاصل از کریسپر ـ کَس ۹ باشد. در بخش دوم، از بُعد مالکیت فکری به مهم‌ترین چالش‌های فراروی ثبت اختراع فناوری کرسپر ـ کَس ۹، یعنی احراز شرط گام ابتکاری،کفایت افشا و اخلاق حسنه و نظم عمومی می‌پردازیم. در نهایت با عنایت به بررسی و مطالعات تطبیقی انجام‌یافته در

---

۱. استادیار، حقوق مالکیت فکری، پژوهشکده بیوتکنولوژی کشاورزی ایران، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران. (نویسنده مسؤول) Email: mrparvin@abrii.ac.ir

۲. دانش‌آموخته کارشناس ارشد حقوق مالکیت فکری، دانشکده حقوق، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

نوع مقاله: پژوهشی **تاریخ دریافت مقاله:** ۱۳۹۶/۱/۱۴ **تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۹۶/۶/۱

دو بخش یادشده، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که عدم لحاظ مفهوم و ماهیت فنی متمایز دو فناوری «ویرایش ژن» و «تراریختگی» و تلاش صرف جهت انطباق شکلی و یا لغوی هر دو اصطلاح به ویژه از طریق پروتکل ایمنی زیستی کارتاهنا و عدم لحاظ شروط رسمی تفسیر معاهدات مندرج در پاراگراف دوم ماده ۳۱ کنوانسیون وین ۱۹۶۹ نتیجه مطلوبی را دربر نخواهد داشت. مضافاً بر این، حمایت از هر اختراعی تحت نظام ثبت اختراع نیازمند تطبیق توامان ماهیت فنی و حقوقی آن اختراع با شروط حمایتی این نظام می‌باشد و فناوری کریسپر ـ کَس ۹ نیز از این قاعده کلی مستثنی نیست، لذا آنچه که به طریق اولی می‌تواند به توسعه و تسریع ضابطه‌مندی صحیح از منظر ایمنی زیستی از یکسو و حمایت حقوقی مؤثر از این فناوری از سوی دیگر بیانجامد، توسعه دکترین است.

واژگان کلیدی

کریسپر ـ کس ۹، ویرایش ژن، تراریخته، ایمنی زیستی، گام ابتکاری، اخلاق حسنه و نظم عمومی

مقدمه

توسعه روش‌های کارآمد و مطمئن جهت ایجاد تغییرات هدفمند و دقیق در ژنوم سلول‌های زنده یکی از اهداف مهم پژوهشگران حوزه بیوتکنولوژی می‌باشد. تغییرات اختصاصی و هدفمند در ژنوم و اطلاعات زیستی موجود زنده را ویرایش ژنوم می‌نامند (۱). در ویرایش ژنوم «تشخیص جایگاه هدف» اهمیت دارد و در فناوری‌های جدید آن عموماً ژن خارجی به موجود زنده وارد نمی‌شود. یکی از روش‌های نوین، شناخته‌شده و از همه مهم‌تر دقیق برای ویرایش ژنوم، «کریسپر ـ کَس ۹ (CRISPR-Cas9)» است. کریسپر ـ کس ۹ اولین فناوری ویرایش ژن نبوده (۲) و آخرین هم نیست (در حال حاضر، فناوری‌های NgAgo و کریسپر ـ سی‌پی‌اف ۱ (CRISPR-CPF1) توانسته‌اند گوی رقابت را از کریسپر ـ کَس ۹ در سرعت و دقت بربایند)؛ ویژگی که این فناوری را از فناوری‌های پیشین خود متمایز می‌سازد، سهل‌تر و کم هزینه‌تربودن بهره‌برداری و دقت بالای آن است (۳). با این‌که کشف اولیه کریسپر به سال ۱۹۸۴ بر می‌گردد (۴) و سال‌ها پژوهشگران در این حوزه معتقد بودند این توالی کوتاه، DNA بی‌ارزش (Junk) است، اما در سال‌های اخیر پژوهشگران یافتند که این توالی نه تنها بی‌ارزش نیست، بلکه همراه با پروتئین کَس ۹ می‌تواند هر قسمت از دی‌ان‌ای را برش دهد یا قسمتی از ژن را خاموش (Knocking Out) نماید (۵). در واقع این فناوری شگرف، ابزاری قدرتمند جهت دست‌ورزی هدفمند ژنوم با پتانسیل بالا در پژوهش‌های زیست‌فناوری و بالینی است (۶). اگر قرار باشد به طور خیلی ساده و غیر علمی، فناوری کریسپر ـ کَس ۹ را توصیف کنیم، آن را به نرم‌افزار وُرد مایکروسافت آفیس (Microsoft Office Word) تشبیه می‌نماییم. همانطور که با این نرم‌افزار می‌توان هر جمله‌ای را ویرایش نمود یا واژگان را در سطور مختلف پاک یا جا به جا نمود، فناوری کریسپر ـ کس ۹ هم می‌تواند توالی DNA را ویرایش و ژن‌ها را خاموش یا جا به جا نماید.

مهندسی ژنتیک در گیاهان (غیر تراریختگی)، درمان اختلالات ژنتیکی و بیماری‌هایی چون دیستروفی ماهیچه‌ای (۷)، ایدز (۸) و سرطان (۹)، به نژادی حیوانات خواه به جهت زیبایی (حیوانات طراحی‌شده (Designer Pets)) و خواه به منظور بهره‌برداری آزمایشگاهی یا بهبود عملکرد آنان و ویرایش سلول‌های انسان، تنها بخشی از کاربردهای شگفت‌انگیز کریسپر ـ کَس ۹ هستند و می‌توان اذعان داشت که ظرفیت کامل این فناوری هنوز مشخص نیست. هم‌اکنون

این فناوری در گونه‌های مختلف گیاهان پیاده‌سازی شده است که می‌توان به گیاه «نکوتیان (Nicotiana Benthamiana)» (۱۰)، «توتون (N.tabacum)» (۱۱)، «آرابیدوپتس (Arabidopsis)» (رَشادی) (۱۲)، گندم (۱۳)، ذرت (۱۴)، برنج (۱۵)، «سورگوم (Sorghum)» (۱۶)، گوجه (۱۷) و پرتقال (۱۸) اشاره داشت. به طور حتم عرضه و بهره‌برداری از این دستاوردها در خارج از آزمایشگاه یا دریافت حقوق انحصاری برای آن‌ها، مبانی حقوق ایمنی زیستی و نظام اختراعات را به چالش می‌کشد. مراجع ذی‌صلاح در کشورهای مختلف تاکنون قادر به پاسخ به مسائل پیرامون این فناوری به طور کامل نبوده‌اند و نتوانستند آن را در چارچوب قانونی نظام‌مند کنند و تنها به قوانین موجود متوسل می‌شوند (۱۹)، اما آیا مقررات و راهبردهای کنونی می‌توانند جوابگوی نیازهای این مراجع برای ضابطه‌مندنمودن چنین دستاوردهایی باشند؟ فرآورده‌ها یا فرآیندهای مبتنی بر این فناوری چه خطراتی می‌توانند داشته باشند؟ از سوی دیگر، مؤسسات، دانشگاه‌ها و شرکت‌های بزرگ چند ملیتی به دنبال کسب درآمد از کاربردهای کریسپر ـ کَس ۹ به طور انحصاری هستند و به همین خاطر خواستار حمایت از این دستاوردهای نوین تحت نظام اختراعات هستند، در نتیجه ادارات مالکیت صنعتی کشورها با مسائل جدیدی در رابطه با این دستاوردها رو به رو می‌گردند که به سادگی نمی‌توان برای حل آن‌ها به کاربست اصول و قواعد موجود اکتفا نمود.

در این مقاله از منظر ایمنی زیستی، تنها به این سؤال پاسخ می‌دهیم که آیا فرآورده‌های حاصل از ویرایش کریسپر ـ کَس ۹ تراریخته (GMO) می‌باشند یا خیر؟ پاسخ به این سؤال می‌تواند متناسب با رویکردهای فنی ـ حقوقی ذی‌ربط متخذه تبیین‌گر قابلیت و یا عدم قابلیت اعمال مقررات ایمنی زیستی حاکم بر فرآورده‌های تراریخته بر فرآورده‌های حاصل از فناوری کریسپر ـ کَس ۹ باشد. از بعد مالکیت فکری نیز به مهم‌ترین چالش‌های فراروی ثبت اختراعات مبتنی بر کرسپر ـ کَس ۹، یعنی احراز شرط گام ابتکاری، کفایت افشا (Sufficiency of Disclosure) و اخلاق حسنه و نظم عمومی می‌پردازیم. اهمیت بررسی این چالش‌ها به استناد ماده ۲۷ موافقت‌نامه تریپس به طریق اولی معطوف به اصل عدم تأثیر نوع فناوری برای کسب حق اختراع و یا عدم تبعیض در حمایت از فناوری است. بر این اساس، چگونگی و قابلیت انطباق برخی شروط چالشی مهم نظام ثبت اختراع با ماهیت و نوع فناوری کریسپر ـ کَس ۹ از جمله مصادیق این بررسی به شمار می‌روند.

فرآورده‌های حاصل از ویرایش کریسپر ـ کس ۹: تراریخته (GMO) یا غیر تراریخته؟

بند ۱-۴ ماده یک قانون ایمنی زیستی کشور مصوب ۱۳۸۸ «موجود زنده تغییر شکل‌یافته» را هر گونه موجود زنده‌ای که دارای ترکیب جدید مواد ژنتیکی است و با استفاده از فناوری‌های زیستی جدید به دست می‌آید، تعریف نموده است. از سوی دیگر، دستورالعمل اجرایی وزارت بهداشت، درمان و آموزش در خصوص موجودات زنده تغییر ژنتیک یافته و فرآورده‌های آن مرتبط با مواد غذایی (۱۳۹۳ ش.) در بند ۴-۴ موجودات تغییریافته یا تراریخته (GMO) را این‌گونه تعریف کرده است: «هر موجودی که ماده ژنتیکی آن به صورتی تغییر یابد که به طور طبیعی به وسیله تولید مثل جنسی یا نوترکیبی طبیعی امکان‌پذیر نباشد.» همچنین بخش ۴-۵ (مواد تشکیل‌دهنده) و ۵-۳ (اظهارات برای غذای خاص) دستورالعمل، «حداقل ضوابط برچسب‌گذاری مواد غذایی و مکمل‌های رژیمی ـ غذایی و ورزشی» مصوب معاونت غذا دارو، اداره کل نظارت بر مواد غذایی، آشامیدنی، آرایشی و بهداشتی ۱۳۹۰ در خصوص مواد حاصل از بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک تکالیفی را پیش‌بینی نموده است. در نهایت شایان ذکر است بند «چ» ماده ۳۱ قانون برنامه ششم توسعه مصوب ۱۴ بهمن ۱۳۹۵ هر گونه رهاسازی، تولید، واردات و مصرف تراریخته در چارچوب قانون ایمنی زیستی با رعایت مقررات و موازین ملی و بین‌المللی که به تصویب مجلس شورای اسلامی رسیده، ممنوع دانسته است. حال با نظر به قوانین مذکور باید اذعان داشت مهم‌ترین سؤال در رابطه با فرآورده‌های حاصل از ویرایش کریسپر ـ کس ۹ این است که تراریخته یا موجود زنده تغییر شکل‌یافته هستند یا خیر؟ اگر پاسخ مثبت باشد که مشمول قوانین موصوف می‌گردند، ولی اگر پاسخ منفی باشد، اشخاص حقیقی یا حقوقی ملزم به رعایت مفاد و انجام وظایف مقرر در قوانین (مانند ماده ۲ قانون ایمنی زیستی) و دستورالعمل‌ها در رابطه با فرآورده‌های حاصل از ویرایش کریسپر ـ کَس ۹ نیستند و مراجع قانونی مستندی جهت کنترل و ضابطه‌مندنمودن تولید، واردات، صادرات و عرضه فرآورده‌های مزبور ندارند. قبل از بررسی و پاسخ به سؤال فوق در حقوق ایران، برآنیم تا رویکرد اتحادیه اروپا و رویه دیگر کشورها ازجمله کانادا، آمریکا و آرژانتین را در این خصوص بررسی کنیم.

۱ـ چارچوب مقررات و رویکرد اتحادیه اروپا

فناوری‌های ویرایش ژن یا روش‌های نوین به‌نژادی گیاه (New Plant Breeding Techniques) همانند یکدیگر نیستند و ممکن است برخی از آن‌ها حاوی مراحلی باشند که منجر به تغییر یا اصلاح ژنتیکی (منظور از تغییر یا اصلاح ژنتیکی این است که توالی نوترکیب دی‌ان‌ای در ژن ایجاد شود) در ژنوم گردند. با این حال، عموماً تغییر ژنتیکی در گیاه حاصل یا بخشی از آن (مانند میوه) دیده نمی‌شود. مطابق تعریف مقرر در اولین دستورالعمل اروپایی راجع به بهره‌برداری حفاظت شده از میکروارگانیسم‌های تغییر ژنتیک‌یافته (۲۰) و رهاسازی عمدی موجود تغییر ژنتیک‌یافته در محیط (۲۱) در سال ۱۹۹۰، تراریخته یا موجودات تغییر ژنتیک‌یافته (GMO) عبارتست از «هر ارگانیسمی که ماده ژنتیکی آن به گونه‌ای تغییر یابد که به طور طبیعی از طریق تولید مثل جنسی یا نوترکیبی طبیعی امکان‌پذیر نمی‌باشد» (دقت داشته باشیم که این تعریف کاملاً مشابه تعریف دستورالعمل ۱۳۹۳ وزارت بهداشت کشور است). این تعریف همسو با پروتکل ایمنی زیستی کارتاهنا که در ۲۹ ژانویه ۲۰۰۰ تصویب و در ۱۱ سپتامبر ۲۰۰۳ لازم‌الاجرا شده است، می‌باشد. دستورالعمل‌های مذکور چندین بار اصلاح شده و نتیجه این اصلاحات دو دستورالعمل ۲۰۰۱/۱۸ و ۲۰۰۹/۴۱ است. هر دو دستورالعمل روش‌هایی که: ۱ـ منجر به تغییر ژنتیکی می‌شوند؛ ۲ـ آن‌هایی که موجب تغییر ژنتیکی نمی‌شوند؛ ۳ـ ارگانیسم‌هایی که از شمول دستورالعمل خارج هستند را در ضمیمه خود فهرست می‌کنند (۲۳-۲۲). این ضمائم و پیوست‌ها متعلق به سال ۱۹۹۰ با تغییرات جزئی هستند و با روش‌های نوینی چون ویرایش ژن و فناوری کریسپر ـ کس ۹ مطابقت ندارند. به همین دلیل بحث‌های حقوقی در رابطه با این مسأله در سه سال اخیر در اروپا مطرح شدند و اولین‌بار در سال ۲۰۱۱ شرکت کیبوس (CIBUS) از شش مرجع ذی‌صلاح در اروپا ازجمله سازمان فدرال حمایت از مصرف‌کننده و ایمنی غذا آلمان راجع به گیاه کُلزای مقاوم به علف‌کش با روش «جهش‌زایی اولیگونوکلئوتیدِ مشخص ((Oligonucleotide-Directed Mutagenesis (ODM))» از نوع سیستم توسعه سریع صفت (Rapid Trait Development System) درخواست نظر نمود که در نهایت هم یکی از این مراجع (وزارت امور اجتماعی و سلامت و هیأت فناوری ژن فنلاند) در سال ۲۰۱۴ خواستار کمک از شورای اروپا درباره این موضوع شد (۲۴). وزارت محیط زیست، غذا و امور روستایی انگلستان، هیأت مشاوره فناوری ژن سوئد و سازمان ایمنی

غذا آلمان طی اعلامیه رسمی (۲۵) مورخ ۵ فوریه ۲۰۱۵ (نظر این سازمان بر اساس بیانیه کمیسیون ایمنی زیستی آلمان در ژوئن ۲۰۱۲ است (۲۶))، معتقد بودند که گیاهان به‌نژادشده توسط سیستم توسعه سریع صفت را نمی‌توان با توجه به دستورالعمل ۲۰۰۱ و ۲۰۰۹ تاریخته تلقی نمود، زیرا در این فناوری جهش‌زایی با نوترکیبی نوکلئیک‌اسید نیست (۲۷). لازم به ذکر است که اعلامیه فوق‌الذکر (منتشرشده توسط سازمان ایمنی غذا آلمان) مورد انتقاد بسیاری از سازمان‌های مردم نهاد قرار گرفته است. شورای اروپا نیز در جواب درخواست‌ها اعلام نمود که نظر خود را تا انتهای سال ۲۰۱۵ منتشر می‌نماید و از اداره ایمنی زیستی اروپا (European Food Safety) درخواست مساعدت فنی جهت تحلیل حقوقی روش‌های نوین به‌نژادی نمود. اداره مذکور در پاسخ بیان داشت که روش‌های «نوکلئاز هدفمند (Site-Directed Nucleases) ۱ و ۲» و اودی‌ام تنها برای جهش‌های نقطه‌ای و متمرکز هستند. این جهش‌ها همانند جهش‌های طبیعی یا جهش‌زایی از طریق موتاژن‌ها (Mutagenesis) هستند، فلذا باید به عنوان یکی از اشکال جهش‌زایی تلقی شوند. اگر به دلیل پیشرفت تکنولوژیک، تعریف موجود تکافوی نیاز حاضر نمی‌باشد و دیگر قابل اعمال نیست، باید تجزیه و تحلیل بیشتری صورت گیرد (۲۸). این دیدگاه همسو با نظر کارگروه فناوری‌های نوین (The New Technology Working Group) است و به لحاظ حقوقی گیاهان ایجادشده از طریق روش‌های ویرایش ژن از جمله کریسپر ـ کس۹ را طبقه‌بندی حقوقی نمی‌کند (۲۹). در ادامه اداره ایمنی زیستی اروپا «متلاسیون دی‌ان‌ای وابسته به آران‌ای ((RNA-Dependent DNA Methylation (RdDM))» را نوعی کنترل وراژن‌شناسی (Epigenetic Regulation) که می‌تواند بر بیان ژن (Gene Expression)، بدون تغییر در توالی نوکلوئتید در دی‌ان‌ای، اثر بگذارد، تلقی نموده است و اعلام می‌کند: «بنابراین اصطلاح «تغییر مواد ژنتیکی» موجود در تعریف، قابلیت اعمال نسبت به اردی‌دی‌ام را ندارد» (۲۸). سازمان ایمنی غذا آلمان هم ضمن جمع‌آوری نظرات (۳۰) مراجع ذی‌صلاح مختلف، همراه با نظر خود (که در ادامه به آن می‌پردازیم)، در راستای تحلیل اداره مزبور، از شورای اروپا خواستار شفاف‌سازی در این حوزه شد (۳۱). در نهایت تا به امروز شورای اروپا نظریه رسمی خود را اعلام ننموده است (۳۲).

در تفسیرهای حقوقی راجع به فناوری‌های ویرایش ژن در رابطه با نوکلئاز هدفمند ۱، ۲ و ۳، دو نظر کمیسیون ایمنی زیستی آلمان و کارگروه فناوری‌های نوین راجع به موجودات حاصل

از روش‌های نوکلئاز ۱ و ۲ همسو با یکدیگر است. موجودات حاصل از این روش‌ها دارای جهشی هستند که از طریق ترمیم سلولی توسط ساز و کارهای اتصال انتهای غیر همولوگ (Non-Homologous End Joining) یا نوترکیبی همولوگ (Homologous Recombination) ایجاد می‌شوند. هر دو ساز و کار مذکور در سیستم‌های طبیعی ترمیمی دی‌ان‌ای وجود دارند. این جهش‌ها از جهش‌های طبیعی یا مبتنی بر مواد شیمیایی یا تابش پرتو که منجر به تراریخته نمی‌شوند، متمایز نیستند (طبق ماده ۳ قانون مهندسی ژنتیک آلمان). به این خاطر که ساز و کار سلولی در این فرآیند وجود دارد، نوکلئاز هدفمند را می‌توان همانند جهش‌زایی شیمیایی یا پرتویی در به‌نژادی سنتی، عامل جهش‌زایی تلقی نمود و تنها تفاوتی که وجود دارد، این است که نوکلئاز هدفمند ۱ و ۲، هدف مشخص دارند (۲۶). کمیسیون ایمنی زیستی آلمان معتقد است که تمایز دی‌ان‌ای اضافه‌شده توسط نوکلئاز هدفمند ۲ در مقایسه «دی‌ان‌ای درون‌زا (Endogenous DNA)» تنها در چند جفت باز (کم‌تر از بیست جفت) است. بنابراین دی‌ان‌ای نوترکیب نیست. در مقابل، نسبت به نوکلئاز هدفمند ۳ رویکرد متفاوت اتخاذ شده است، زیرا گیاهان ایجادشده توسط نوکلئاز هدفمند ۳ دارای دی‌ان‌ای خارجی هستند و طبق ماده ۳ قانون مهندسی ژنتیک آلمان تراریخته محسوب می‌شوند. جهش‌های ایجادشده توسط نوکلئاز هدفمند ۱ و ۲ را نمی‌توان ردیابی نمود، چون ناقلِ (Vector) دی‌ان‌ای در بدن موجود تغییریافته پیدا نمی‌شود. این در حالی است که تغییرات ایجادشده توسط نوکلئاز هدفمند ۳ قابل ردیابی هستند و به همین دلیل تحت شمول مقررات تراریخته قرار می‌گیرند (۲۶). سازمان غذا آلمان هم با این نظر موافق است و بیان می‌کند که جهش‌های ایجادشده توسط نوکلئاز هدفمند ۱ و ۲ مطابق دستورالعمل ۲۰۰۱ تراریخته نیستند: «مضاف بر این، ارگانیسم‌ها بدون استفاده از نوترکیبی نوکلئیک‌اسید تولید شده‌اند. «آران‌ای راهنما (Guide-RNA)» در فناوری کریسپر ـ کس ۹ و اولیگونوکلئوتید در «جهش‌زایی اولیگونوکلئوتیدِ مشخص»، هیچ کدام طبق معانی مندرج در دستورالعمل، نوترکیبی نوکلئیک‌اسید محسوب نمی‌شوند، اگرچه عبارت «نوترکیبی نوکلئیک‌اسید» در دستورالعمل تعریف نشده است، اما لِسان ضمیمه یک (الف) بخش نخست اشاره دارد که «روش‌های نوترکیبی نوکلئیک‌اسید» باید حاوی شکل‌گیری ترکیبی از مواد ژنتیکی باشد. این در حالی است که اولیگونوکلئوتید استفاده‌شده در فناوری اخیرالذکر، به استثنا یک یا چند نوکلئوتید، دقیقاً همانند قسمت متقابل در ژنوم سلول گیاه

ترمیم‌شده هستند، هیچ ترکیب جدیدی، به معنای ترتیب نوین توالی ژنومیک وجود ندارد» (۳۰). علاوه بر این، سازمان غذا آلمان دستورالعمل ۲۰۰۱ را هم مبتنی بر فرآورده و هم فرآیند تفسیر می‌کند: «از عبارات بند ۲ ماده ۲ برنمی‌آید که تعریف تراریخته تنها فرآیند ژنتیکی را پوشش می‌دهد. در عوض، مهم این است که فرآورده ایجادشده دارای مواد ژنتیکی تغییریافته است که از طریق روش‌های به‌نژادی معمولی یا فرآیند طبیعی امکان‌پذیر نمی‌باشد. در این رابطه، مستثنی‌نمودن تغییرات طبیعی به طور مستقیم به مواد ژنتیکی مرتبط است نه به شیوه تغییر ژنتیکی. اشاره به عبارت «In a way (به طریقی)» در بند ۲ ماده ۲ به عنوان دلیلی جهت اختصاص‌دادن تعریف به فرآیندها قانع‌کننده نیست. عبارت «طریق» را نباید لزوماً روش تولید در نظر بگیریم، در عوض می‌توانیم «به طریقی» را به شکل توضیحی و صفت بخوانیم» (۳۰). این سازمان در ادامه برای تأیید نظر خود به پروتکل کارتاهنا استناد می‌کند: «تعریف بیان‌شده از تراریخته‌ها در پروتکل کارتاهنا می‌تواند در تفسیر راه‌گشا باشد. بند «چ» ماده ۳ پروتکل اصطلاح «موجود زنده تغییر شکل‌یافته (LMO)» را «هر گونه موجود زنده‌ای که دارای ترکیب جدید مواد ژنتیکی است و از طریق استفاده از فناوری‌های زیستی جدید به دست می‌آید» تعریف نموده است. این تعریف به وضوح هم فرآورده نهایی (موجود زنده با ترکیب جدید مواد ژنتیکی) و هم فرآیند (از طریق استفاده از فناوری زیستی جدید) را شامل می‌شود» (۳۰).

تحلیل حقوقی سازمان فدرال حفاظت از محیط زیست آلمان و برخی از سازمان‌های مردم نهاد در اروپا بسیار قابل توجه هستند، زیرا آن‌ها با استدلال خود به نتیجه‌ای کاملاً متفاوت رسیده‌اند. در این تحلیل‌ها اعلام شده است که باید با تفسیر مضیق از مقررات ناظر بر تراریخته‌ها، آن‌ها را محدود به فرآیند بدانیم. در این رابطه استدلال شده است که: «از تعریف تراریخته در بند ۲ ماده ۲ دستورالعمل ۲۰۰۱ برمی‌آید که دستورالعمل مبتنی بر فرآیند است، یعنی شامل ارگانیسم‌هایی می‌شود که با فرآیند خاصی ایجاد شده‌اند (مواد ژنتیکی به طریقی تغییر پیدا کرده است). بنابراین دستورالعمل ۲۰۰۱ به فرآورده نهایی توجه ندارد، بلکه مد نظرش طریقه رسیدن به نتیجه نهایی است. در واقع دستورالعمل ۲۰۰۱ خواستار ضابطه‌مندنمودن برخی از روش‌ها یا فناوری‌های زیستی است که قابلیت احتمالی ایجاد خطر برای سلامت انسان و محیط زیست را دارند» (۳۳).

در رابطه با فرآورده‌های مبتنی بر کریسپر ـ کَس ۹ نظر هیأت کشاورزی سوئد در سال ۲۰۱۵ قابل توجه است. این هیأت معتقد است که دستورالعمل اروپا جهش‌زایی را در پیوست خود استثنا نموده است. از سوی دیگر در بند ۱۷ مقدمه دستورالعمل صراحتاً بیان شده که دستورالعمل نسبت به ارگانیسم‌هایی که از طریق روش‌هایی که سابقه ایمنی دارند و به طور معمول استفاده می‌شوند، اعمال نمی‌گردد. بنابراین این استثنا جهش‌زایی نسبت به فرآیند مولکولی اعمال می‌شود، فارغ از روش جهش‌زایی. در نهایت هیأت مزبور استدلال می‌کند که «رَشادی گوش موشی (Mouse-Ear Cress)» یا «آرابیدوپزیس تالیانا (Arabidopsis Thaliana)» که توسط کریسپر ـ کَس ۹ ویرایش شده است، به این دلیل که عاری از هر گونه دی‌ان‌ای خارجی است همانند جهش‌زایی است و مشمول مقررات تراریخته‌ها نمی‌باشد (۳۴).

۲ـ رویکرد آمریکا، کانادا و آرژانتین

قارچ ویرایش‌شده توسط کریسپر ـ کَس ۹ اولین ارگانیسم ویرایش‌شده توسط این فناوریست که توانست چراغ سبز را از سازمان کشاورزی آمریکا بگیرد (۳۵). این سازمان اجازه کشت و فروش این محصول را بدون نیاز به اجرای فرآیند نظارتی مجاز می‌داند (۳۶). این قارچ گونه‌ای از «قارچ خوراکی دکمه‌ای (Agaricus Bisporus)» است که جهت مقاومت در برابر تغییر رنگ به رنگ قهوه‌ای مهندسی شده است. این ویژگی از طریق هدف قراردادن خانواده‌ای از ژن‌ها که وظیفه رمزنگاری «پُلی‌فِنُل اُکسیداز (Polyphenol Oxidase)» (آنزیمی که منجر به قهوه‌ای‌شدن قارچ می‌شود) و حذف چند جفت از بازهای ژن قارچ و همچنین خاموش‌نمودن یکی از شش ژن پلی‌فنل اکسیداز که منجر به کاهش فعالیت آنزیم به مقدار ۳۰٪ می‌شود، به دست آمده است. بنابراین در این فرآیند هیچ دی‌ان‌ای خارجی از طریق ویروس یا باکتری (که جهت تغییر ژنتیکی لازم است) وارد قارچ نمی‌شود و قارچ فاقد هر گونه دی‌ان‌ای خارجی است. همانطور که پیش‌تر بیان داشتیم، مقررات اروپا درباره تراریخته، هم مبتنی بر فرآیند است و هم مبتنی بر محصول، اما در تفسیر و اعمال مقررات بر روی فرآیند تولید تمرکز می‌کنند و بررسی می‌کنند که آیا فرآیند منجر به تولید تراریخته می‌شود یا خیر. در مقابل، در آمریکا ارزیابی خطر برای محیط زیست، انسان‌ها و حیوانات به طور کامل مبتنی بر محصول نهایی است و نه فناوری استفاده‌شده در فرآیند (۳۷). با این‌که تدابیر پیشگیرانه سفت و سختی در قانون آمریکا نسبت به تراریخته‌ها و زیست فناوری تعبیه شده، اما فرآیندی که منجر به ایجاد تراریخته و

انتقال ژن بین ارگانیسم‌ها می‌گردد، ذاتاً خطرناک محسوب نمی‌شود (۳۸). از نظر مقررات آمریکا و نظریه سازمان کشاورزی آمریکا درباره قارچ ویرایش‌شده تا زمانی که توالی خارجی به ژنوم وارد نشود، ویرایش ژن از طریق کریسپر یا دیگر فناوری‌ها مشمول ضوابط ایمنی زیستی نیستند.

در مقابل اروپا و آمریکا، کانادا رویکردی متفاوتی را دنبال می‌کند. کانادا مقرره خاص در رابطه با ارزیابی تراریخته‌ها ندارد و برای تشخیص این‌که گیاه جدید برای انسان یا محیط زیست مضر است یا خیر، تنها به ویژگی یا «صفت نوین (Novel Trait)» آن توجه می‌شود (مطابق با قانون حمایت از گیاهان ۱۹۹۰). سازمان بازرسی مواد غذایی کانادا ویژگی نوین را این‌گونه تعریف کرده است: «گیاه با ویژگی نوین، گیاهی است که حاوی صفتی باشد که نسبت به محیط زیست کانادا جدید باشد. همچنین به طور بالقوه قابلیت تأثیرگذاری برروی استفاده خاص گیاه و ایمنی گیاه در رابطه با محیط زیست و سلامت انسان را داشته باشد. این ویژگی‌ها می‌توانند از طریق زیست‌فناوری، جهش‌زایی و روش‌های به‌نژادی سنتی ایجاد شوند» (۳۹). این رویکرد موجب می‌شود حتی گیاهانی که به وسیله روش‌های سنتی یا جهش‌زایی دارای ویژگی جدید هستند هم مورد ارزیابی قرار بگیرند. در نتیجه فنوتیپ‌های ایجادشده جهت مقاومت علف‌کش محصولات کشاورزی به هر روشی که باشد از جمله به‌نژادی سنتی، جهش‌زایی یا انتقال ژن و یا همچنین ویرایش ژنوم از طریق کریسپر ـ کس۹ باید مورد ارزیابی و تأیید مرجع صالح در کانادا قرار گیرد (۴۰).

در سال ۲۰۱۶ بالغ بر ۱۰۰ گیاه تغییر ژنتیک‌یافته توسط سازمان بازرسی غذا کانادا تأیید شده است (۴۱) که در رابطه با فرآورده‌های ویرایش‌شده می‌توان به گیاه کانولا ویرایش‌شده از طریق «ODM» اشاره نمود (۴۲)، فلذا به نظر می‌رسد با این‌که تمامی گیاهان مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، اما احتمال تأیید فرآورده‌های ویرایش‌شده توسط کریسپر ـ کَس ۹ بسیار بالا است.

طبق آمارهای منتشرشده در سال ۲۰۱۴ آرژانتین سومین تولیدکننده بزرگ محصولات کشاورزی تغییر ژنتیک‌یافته است (۴۳). «قانون بذرها و آفرینش‌های فیتوژنتیک (Phytogenetic Creations)» و «قانون اشاعه و ارتقای توسعه و تولید زیست‌فناوری مدرن» ناظر بر استفاده از تراریخته‌ها در کشاورزی و مواد غذایی در آرژانتین هستند. قانون بذرها و آفرینش‌های فیتوژنتیک، تمامی مسائل تجاری‌سازی، واردات و صادرات محصولات کشاورزی را

پوشش می‌دهد. بذرهای تغییر ژنتیکی‌یافته باید در دفتر ملی ثبت عاملین ارگانیسم‌های تغییر ژنتیک‌یافته گیاهی ثبت شوند (۳۸). از سوی دیگر، قانون اشاعه و ارتقای توسعه و تولید زیست فناوری، همانطور که از نامش پیداست، بر مسائل حقوقی مرتبط با آزمایش و پروژه‌ها تولیدی از طریق روش‌های نوین زیست‌فناوری نظارت می‌کند. مرجع قانونی و مسؤول نظارت بر رهاسازی و تجاری‌سازی تراریخته‌ها، وزارت کشاورزی، دام، شیلات و مواد غذایی است. تجویز آزادسازی یا تجاری‌سازی تراریخته در آرژانتین مورد به مورد صورت می‌گیرد و بسته به ارزیابی‌های مرتبط با شاخص‌های ایمنی زیستی و شاخص‌های سلامت غذایی و همچنین تأثیر تجاری‌سازی تراریخته بر اقتصاد و تجارت آرژانتین متفاوت است (۳۸). در این نظام نیز همانند کشور کانادا ارزیابی بیشتر بر روی صفت نوین تمرکز دارد تا فرآیند ذاتی تولید آن. برخلاف اروپا که تنها ریسک‌های احتمالی ارزیابی می‌شوند، در آرژانتین ارزیابی ریسک و بهره‌وری اقتصادی و تجاری نیز صورت می‌گیرد. آرژانتین اولین کشوری است که سیاست‌گذاری کلی مقررات خود را به طور عمومی و رسمی در رابطه با ویرایش ژن و به‌نژادی‌های نوین منتشر نموده است و اعلام نموده است که فرآورده‌های حاصل از ویرایش ژن باید مورد به مورد بررسی شوند و به طور کلی نمی‌شود نظر داد، البته تعریفی از تراریخته در سیاست‌گذاری دیده نمی‌شود و باید در پرونده‌های آتی، عملکرد این سیاست‌گذاری را دید.

۳ـ رویکرد حقوق ایران

تراریخته‌ها در ایران همواره دارای مخالفان و موافقان بسیاری بوده‌اند (۴۴)، اما واهمه‌ای که مراجع ذی‌صلاح و قانونگذار نسبت به تراریخته‌ها دارند، با نظر به این‌که به طور علمی و مستند بیماریی بر اساس قاعده رابطه سببی (Causal Link) در خصوص ترایخته‌ها ثابت نشده است و حتی دانشمندان توانسته‌اند تراریخته‌های طبیعی را نیز ردیابی کنند (۴۶-۴۵)، بیش از حد و مغرضانه است. علاوه بر این باید در نظر داشت که اطلاع‌رسانی راجع به ایمنی، اهمیت و مخاطرات احتمالی تراریخته‌ها در ایران علی‌رغم وجود اتاق تهاتر ایمنی زیستی، بسیار ناچیز و ضعیف است. حال با وجود این همه مناقشه، قانونگذار ایران و مراجع ذی‌صلاح علاوه بر تراریخته‌ها با فرآورده‌هایی مواجه هستند که سازمان‌های مربوطه در اروپا و آمریکا آن‌ها را مشمول مقررات ایمنی زیستی نمی‌دانند. بنابراین باید دید چه تمهیداتی در قوانین موضوعه

ایران برای این قبیل فرآورده‌ها وجود دارد و به پرسش مطرح‌شده در ابتدای این گفتار پاسخ دهیم.

در نگاه اول ممکن است چنین استدلال شود که اطلاق عباراتی چون «با استفاده از فناوری‌های زیستی جدید» در قانون ایمنی زیستی مصوب ۱۳۸۸ و «به صورتی تغییر یابد که به طور طبیعی... امکان‌پذیر نباشد» در دستورالعمل ۱۳۹۳ مؤید این هستند که قانونگذار هر گونه تغییر اعم از ویرایش و انتقال ژن و به تبع آن محصولات ویرایش‌شده توسط کریسپر ـ کَس ۹ را نیز مشمول مقررات بداند، اما باید توجه داشت که عبارت «فناوری زیستی جدید» که معادل مهندسی ژنتیک در مفهوم تراریختگی نیز می‌باشد و در بند ۲ (الف) ماده یک قانون ایمنی زیستی تعریف شده، معطوف به یک مؤلفه اساسی در قالب «فرآیند»، یعنی «انتقال» اسیدنوکلئیک می‌باشد. در کریسپر ـ کَس ۹، انتقالی صورت نمی‌پذیرد، حال چه این اسید نوکلئیک دارای ترکیب جدید باشد یا غیر جدید. در همین رابطه، عبارت «از جمله اسید دی‌اکسی ریبو نوکلئیک نوترکیب و انتقال مستقیم...» مندرج در بند مذکور نیز نشان می‌دهد که اساس مهندسی ژنتیک در مفهوم تراریختگی، به عنوان یک فناوری مبتنی بر«انتقال» اسیدنوکلوئیک خواه نوترکیب و خواه غیر نوترکیب است، لذا کریسپر ـ کَس ۹ که می‌تواند بدون انتقال، به ویرایش ژنتیکی (و نه نوترکیبی) اسیدنوکلئیک‌ها منجر شود قابلیت قرارگرفتن در ذیل تعریف فناوری زیستی جدید به عنوان فرآیند را دارا نمی‌باشد، اما نمی‌بایست این موضوع را نیز نادیده انگاشت که اگر فناوری کریسپر ـ کس ۹ در آینده قابل اعمال در قالب ویرایش ژنتیکی در محیط آزمایشگاهی و سپس انتقال ژنِ ویرایش‌شده به همان موجود زنده باشد، این فناوری نیز از منظر «فرآیند» و مؤلفه اساسی مشترک فوق‌الذکر قابل تعریف در ذیل مفهوم «فناوری زیستی جدید» و تراریختگی نیز می‌باشد. از سوی دیگر، باید دقت داشت که «موجود زنده تغییر شکل‌یافته» نیز در قانون ایمنی زیستی در قالب «فرآورده» تعریف شده و این تعریف معطوف به دو مؤلفه اساسی می‌باشد: ۱ـ ترکیب جدید ژنتیکی داشته باشد؛ ۲ـ از طریق «فناوری زیستی جدید» به دست آمده باشد. به نظر می‌رسد مشکل اصلی در قالب «فرآورده» به مؤلفه اول، یعنی «موجود زنده تغییر شکل‌یافته» که دارای «ترکیب ژنتیکی جدید» است مربوط می‌شود و در این خصوص این پرسش مطرح است که آیا این عبارات، قابل اطلاق بر موجود زنده «ویرایش ژنتیکی شده» نیز می‌باشند؟ آیا در کریسپر ـ کَس ۹ می‌توانیم

صحبت از «تغییر» نماییم؟ در پاسخ به این سؤال مقدمتاً باید به این نکته توجه داشته باشیم که عبارت «موجود زنده تغییر شکل‌یافته» ترجمه عبارت «Living Modified Organism» است، البته لازم به ذکر است که از منظر لغوی، اگرچه واژه منتخب «تغییریافته» یکی از معانی مستخرج از واژه انگلیسی «Modified» می‌باشد و از معانی مصطلح نزدیک‌تر به آن، واژه «اصلاح یافته» است، لیکن در عمل و در مفهوم علمی مهندسی ژنتیک و تراریختگی به استناد تعریف ذی‌ربط موجود در پروتکل ایمنی زیستی کارتاهنا، واژه «تغییریافته/ اصلاح‌یافته» الزاماً دربرگیرنده اقداماتی محتوایی و مؤثر در ایجاد یک توالی ژنتیکی «جدید» می‌باشد. حال واژه «تغییریافته» با این چنین ماهیتی فنی در مقابل واژه فنی «ویرایش» مستخرج از واژه انگلیسی «Editing» واقع می‌شود. جهت سهولت در قیاس معنایی این دو واژگان فنی، تشبیه کریسپر ـ کَس ۹ را به نرم‌افزار وُرد در نظر بگیرید. نویسنده‌ای در این نرم‌افزار متنی را نوشته است، اگر به عنوان «ویراستار» این متن در اختیار ما قرار بگیرد، ما در حد تصحیح جملات، حذف یکسری کلمات اضافی (خاموش‌نمودن یا حذف ژن در کریسپر ـ کس۹) ، غلط‌یابی املایی (اختلالات موجود در ژنوم) و اصلاح نشانه‌گذاری می‌توانیم دخالت کنیم و در محتوای متن دست نمی‌بریم. حال اگر به عنوان «نویسنده مشترک»، این متن در اختیار ما قرار بگیرد، ما می‌توانیم محتوای آن را نیز تغییر بدهیم و تراوشات ذهنی خودمان را در آن وارد کنیم (انتقال ژن و به تبع آن ایجاد ترکیب نوین ژنتیکی). بنابراین وقتی با قارچی رو به رو می‌شویم که قهوه‌ای نمی‌شود، به این خاطر که چندین جفت باز آن «حذف» و ژنی در آن به وسیله کریسپر ـ کَس ۹ «خاموش» شده است. در واقع محتوایی نوین به قارچ اضافه و یا منتقل نشده تا به موجب آن شاهد ترکیب جدید ژنتیکی باشیم، بلکه پژوهشگر تنها قارچ موجود را با توالی ژنتیکی حاضر خود ویرایش نموده است. به عبارت دیگر ما در نتیجه تغییرات ناشی از مهندسی ژنتیک در مفهوم تراریختگی با «ترکیب نوین ژنتیکی» مواجه هستیم، در حالی که نتیجه ویرایش ژن ایجاد یک «ترتیب نوین ژنتیکی» است.

با امعان نظر به مطالب فوق‌الذکر، استدلال نهادهای مردمی اروپا (۴۷) مبنی بر این‌که هر گونه و هر میزان از تغییر مد نظر قانونگذار بوده، نمی‌تواند مورد قبول باشد، زیرا میان «تغییر ژنتیکی» و «ویرایش ژنتیکی» تفاوت فنی، ماهوی و به تبع آن حقوقی قابل توجهی (از منظر ضوابط مقررات ایمنی زیستی) وجود دارد و موضوع نمی‌تواند از منظر «سطح و میزان تغییر»

تبیین شود. نتیجتاً در حال حاضر در حقوق ایران، همانند حقوق اروپا و آمریکا، اگرچه فناوری کریسپر ـ کَس ۹ مشمول قانون ایمنی زیستی نمی‌باشد و در این خصوص با خلأ مقرراتی رو به رو هستیم، لیکن قانونگذار می‌بایست در این حوزه با کارشناسی فنی، اقتصادی و حقوقی، مقرره‌ای مقتضی را جهت ضابطه‌مندنمودن ویرایش ژن وضع نماید.

چالش‌های ثبت اختراعات مبتنی بر کریسپر ـ کَس ۹

۱ـ احراز گام ابتکاری یا عدم بداهت

احراز گام ابتکاری در اختراعات مبتنی بر کریسپر ـ کَس ۹ از چندین نظر چالش‌برانگیز است: ۱ـ فرض کنید گیاه «الف» توانایی رشد در آب‌های شور را دارد و گیاه «ب» فاقد این ویژگی است. پژوهشگری توانسته با روش‌های انتقال ژن مثلاً «آگروباکتریم (Agrobacterium)» آن ویژگی را به گیاه «ب» منتقل می‌کند (تراریخته) یا به وسیله فناوری ویرایش ژن هزینه‌بر و طولانی «زینک فینگر (Zinc Finger)»، آن ویژگی رادر گیاه «ب» ایجاد نموده است. پس از گذشت مدتی، پژوهشگری با فناوری کریسپر ـ کَس ۹ بدون انتقال ژن از گیاه دیگر توانسته این ویژگی را در گیاه «ب» فعال کند. سؤال اینجاست که آیا گیاه ویراش‌شده توسط کریسپر ـ کَس ۹ نسبت به گیاهی که با استفاده از روش‌های دیگر دارای همان صفت می‌باشد، دارای گام ابتکاری است؟؛ ۲ـ در حالت دوم این سؤال مطرح است آیا ویرایش ژن از طریق کریسپر ـ کَس ۹ در یک باکتری موجب می‌شود، ویرایش ژن در جاندار دیگر برای هر فردی با مهارت عادی در آن فن، معلوم و بدیهی فرض شود؟

در پرونده اخیر مطرح در حقوق آمریکا Broad Institute V. University of California که رأی آن در فوریه ۲۰۱۷ صادر شده است (۴۸)، کمیسیون رسیدگی به اختلافات اداره ثبت اختراع آمریکا (PTAB) در راستای حل اختلاف بین دو مخترع و تعیین این‌که کدام زودتر به اختراع ناشی از ویرایش ژن از طریق کریسپر ـ کس ۹ دست یافته است، مجبور بود به دو سؤال پاسخ بدهد: ۱ـ آیا موضوع اختراع دو مخترع یکی است؟؛ ۲ـ آیا ادعای اختراع مقدم موجب زوال شرط «عدم بداهت (Non-Obviousness)» اختراع مؤخر می‌گردد؟ اختراع دانشگاه کالیفرنیا (اظهارنامه مقدم)، راجع به ویرایش ژن از طریق کریسپر ـ کس۹ به ویژه در خصوص موجودات «پروکاریوت (بدون هسته) (Prokaryotic)» است و اختراع (اظهارنامه مؤخر)

مؤسسه براد (Broad Institute)، درباره ویرایش ژن یوکاریوت (Eukaryotic) از طریق کریسپر ـ کس ۹ می‌باشد. دانشگاه کالیفرنیا معتقد بود که استفاده از کریسپر ـ کَس ۹ در ویرایش پروکاریوت‌ها به گونه‌ای است که استفاده آن را در دیگر موجودات نیز بدیهی می‌کند و ضروری نیست که در همان ابتدا به قابلیت استفاده از فناوری در موجودات یوکاریوت (هسته‌دار) یقین داشته باشیم (۴۸). همچنین این دانشگاه اشاره می‌کند که فناوری‌های پیش از کریسپر ـ کَس ۹ هم به این صورت بوده‌اند. مؤسسه براد در دفاع از خود اعلام می‌دارد که نباید کریسپر ـ کَس ۹ را با فناوری‌های موجود از جمله زینک فینگر مقایسه نمود، زیرا برخلاف کریسپر ـ کَس ۹ که به طور طبیعی در پروکاریوت‌ها فعال است، فناوری زینک فینگر به طور طبیعی در سیستم‌های یوکاریوت فعال می‌باشد، سپس این مؤسسه به سه فناوری اشاره می‌کند که در محیط آزمایشگاهی و پروکاریوت فعال هستند، ولی در یوکاریوت عمل نمی‌کنند از قبیل «ریبوسوئیچ (Riboswitch)»، «ریبوزیمز (Ribozymes)» و«اینترون گروه ۲ (Group II Introns)». در نهایت اعلام می‌کند که دانشگاه کالیفرنیا، نمی‌دانسته که کریسپر ـ کَس ۹ در یوکاریوت شانس موفقیت دارد یا خیر (۴۸).

کمیسیون مزبور نیز به همین مسأله بیشتر دقت می‌نماید و معیار ثابت بررسی خود را این قرار می‌دهد که آیا مخترعان دانشگاه کالیفرنیا، «احتمال معقول موفقیت (Reasonable Likelihood of Success)» در استفاده از کریسپر ـ کس۹ در یوکاریوت‌ها را داشته‌اند (۴۹)؟ سرانجام، این کمیسیون مقرر می‌دارد که به هیچ عنوان «فرد با مهارت عادی در فن ذی‌ربط» تا قبل از اظهارنامه مؤسسه براد «انتظار معقول (Reasonable Expectation)» در تغییر سیستم ویرایش ژن کریسپر ـ کَس ۹ از پروکاریوت‌ها به یوکاریوت‌ها نداشته است. بنابراین اختراع دانشگاه کالیفرنیا موجب زوال گام ابتکاری در اختراع مؤسسه براد نمی‌گردد و به تبع آن هیچ تداخلی بین دو اظهارنامه وجود ندارد (۴۸)، البته لازم به ذکر است که دانشگاه کالیفرنیا در تاریخ ۱۲ آوریل ۲۰۱۷ نسبت به این تصمیم تجدید نظر نموده است.

به طور مشابه، موضوع گام ابتکاری در خصوص اختراع مؤسسه براد، در سازمان ثبت اختراع اروپا (EPO) نیز مطرح شده است (۵۰). در ارزیابی اختراع شماره EP2764103 مؤسسه براد و مؤسسه فناوری ماسچوست (MIT) در سازمان ثبت اختراع اروپا، کارشناس اداره طی اخطاریه مورخ ۱۶ دسامبر ۲۰۱۴ به متقاضی ثبت اعلام می‌کند: «وضعیت فنی پیشین، مؤید این موضوع

است که هزاران نمونه از پروتئین‌های پروکاریوت در سلول‌های یوکاریوت استفاده شده‌اند، مانند زینک فینگر و «تالِنز (TALENs)» و...، در نتیجه دایره ارزیابی نمی‌تواند احراز کند که چرا فرد با مهارت عادی باید در قابلیت کارکرد فناوری کریسپر ـ کَس ۹ در سلول‌های یوکاریوت شک کند؟ دایره ارزیابی بر این نظر است که «فرد با مهارت عادی در فن» در استفاده از فناوری مزبور می‌تواند سیستم پروکاریوت را به سیستم یوکاریوت تبدیل کند و به صورت کارآمد از فناوری کریسپر ـ کس ۹ در سلول‌های یوکاریوت بهره بجوید» (۵۰). طبق این استدلال، سازمان ثبت اختراع اروپا معتقد بود که شروط ماده ۵۶ کنوانسیون اختراعات اروپا (گام ابتکاری) محقق نشده است. لازم به ذکر است که معیار ارزیابی گام ابتکاری در سازمان ثبت اختراع اروپا مبتنی بر «روش مشکل ـ راه‌حل (Problem-Solution Approach)» است (۵۱). مرحله نخست در این روش پیداکردن و تعیین‌نمودن نزدیک‌ترین فن یا صنعت پیشین است (۵۲). در این پرونده نزدیک‌ترین صنعت پیشین مرتبط با ارزیابی گام ابتکاری مقاله منتشرشده توسط مارتین جینِک و همکاران در تاریخ ۱۷ آگوست ۲۰۱۲ (۵۳) است. در مرحله دوم، نتایج مورد ادعا با نزدیک‌ترین صنعت پیشین مقایسه می‌شود (۵۴). در این اختراع، نتیجه عبارتست از «اعمال فناوری کریسپر ـ کَس ۹ در سلول‌های یوکاریوت.» در پایان در مرحله سوم ارزیاب باید مشکلی که توسط نتایج حاصل از اختراع حل می‌گردد را تعیین نماید (۵۲) که در پرونده مذکور، مؤسسه براد، غیر قابل اعمال‌بودن کریسپر ـ کَس ۹ در سلول‌های یوکاریوت را «مشکل» می‌داند. در مقابل، سازمان ثبت اختراع اروپا معتقد است طبق صنعت پیشین این مشکل وجود ندارد و فرد با مهارت عادی در فن می‌تواند کریسپر ـ کَس ۹ را در سلول‌های یوکاریوت پیاده‌سازی نماید.

در جواب این اخطاریه مؤسسه براد لایحه‌ای را در تاریخ ۳۱ دسامبر ۲۰۱۴ تقدیم سازمان ثبت می‌نماید (۵۵) و در آن بیان می‌دارد که مقاله جینک و همکاران هیچ اشاره‌ای به سیستم وِکتور فناوری کریسپر ـ کس ۹ ندارد و تنها به پروتئین کَس ۹ خالص‌شده اشاره دارد. در واقع این سیستم وِکتور مندرج در ادعای شماره یک است که به شخص با مهارت عادی در فن اجازه می‌دهد که فناوری را در یوکاریوت‌ها به کار ببرد. دایره ارزیابی باید بین سلول پروکاریوت و سلول پیچیده یوکاریوت تمایز قائل شود و به این توجه داشته باشد که مقاله جینک و همکاران را «فرد با مهارت عادی در فن»، چگونه ارزیابی می‌کند. مؤسسه براد برای تأیید اظهارات خود

به مقاله‌ی منتشرشده در سپتامبر ۲۰۱۲ استناد می‌کند که نویسنده مقاله مذکور بیان داشته: «این‌که سیستم‌های کَس می‌توانند به طور کارآمد «کروماتین (Chromatin)» دی‌ان‌ای را در محیط زنده طبیعی (In Vivo) برش دهند و همچنین به راحتی می‌توانند به ارگانیسم مورد نظر به ویژه سلول انسان یا گیاهان انتقال یابند، نیازمند آزمایش است» (۵۶). در ادامه مؤسسه براد، مقایسه کریسپر ـ کَس ۹ با فناوری‌های زینک فینگر و تالِنز را که در مقاله جینک و همکارانش مطرح شده، مردود اعلام می‌کند و به نظر یکی از پژوهشگران در این زمینه استناد می‌کند که معتقد است هیچ تضمینی در این‌که کَس ۹ در کروماتین کار کند، وجود ندارد و ماهیتاً این فناوری با زینک فینگر و تالنز فرق دارد. در ادامه بیان می‌شود که حتی اینترون‌های گروه ۲ که در«اندامکِ (Organelle)» یوکاریوت تکامل می‌یابند را نمی‌توان به سادگی به سلول یوکاریوت منتقل نمود (۵۷)، سپس مؤسسه براد به این موضوع اشاره می‌کند که هیأت تجدید نظر در آرای متعددی اذعان داشته برای این‌که اختراعی بدیهی و آشکار تلقی گردد، تلاش‌های فرد با مهارت عادی باید همراه با «توقع متعارف و معقول از موفقیت» باشد. مطابق آرای هیأت تجدید نظر (The Boards of Appeal) سازمان ثبت اختراعات اروپا منظور از «توقع متعارف و معقول از موفقیت»، این است که یکسری مراحل در جریان ابداع بدیهی تلقی خواهند اگر «فرد با مهارت عادی در فن» بتواند آن‌ها را با احتمال موفقیت جهت بهبود ابداع پیشین انجام دهد. به عبارت دیگر بداهت ابداع تنها زمانی نیست که نتایج برای فرد با مهارت عادی قابل پیش‌بینی هستند، بلکه زمانی که فرد با مهارت عادی احتمال دهد که به موفقیت (نتیجه مورد نظر، از جمله بهبود صنعت پیشین) خواهد رسید، برای زوال گام ابتکاری کافی است (۵۸). لازم به ذکر است که در پرونده‌های اخیر هیأت تجدید نظر، بیان شده است قطعیت مطلق برای موفقیت و تحقیق شرط «توقع متعارف و معقول از موفقیت » لازم نیست (۵۹)، یعنی تنها کافیست فرد با مهارت عادی با در نظرگرفتن صنعت پیشین قبلی، بدون نیاز به پژوهش اضافی و آزمون و خطای متعارف، احتمال دهد که می‌تواند به ابداع برسد و این به معنای آن است که ابداع بدیهی است. مؤسسه براد برای تأیید اظهارات خود به پرونده واکسن هپاتیت «ب» اشاره می‌کند که در آن، هیأت تجدید نظر مقرر داشت: «... با نظر به ابهامات موجود در سند ۱۶ [مقاله‌ای در آن زمینه] به این نتیجه می‌رسیم که پژوهش بیشتر در رابطه با ساختار «ذرات ویروس (Dane particles)» یا «هپاتوسیت (Hepatocyte)» و ژنوم هپاتیت

«ب» ضروری است... این نشان می‌دهد که... فرد با مهارت عادی به راحتی با توقعی معقول از موفقیت نمی‌توانسته «همانندسازی (Cloning)» ژنوم هپاتیت «ب» را مد نظر بگیرد، چه برسد به «بیان (Expression)» آن در سلول میزبان. بنابراین قبل از ورود به حوزه‌های ناشناخته همانندسازی و بیان دی‌ان‌ای، فرد با مهارت عادی در فن باید اطلاعات بیشتری را درباره ذرات دِین و ژنوم هپاتیت «ب» به دست بیاورد» (۶۰). سرانجام مؤسسه براد بیان می‌کند که هیچ یک از مقالات صنعت پیشین به ویژه مقاله جنیک و همکارانش نمی‌توانند فرد با مهارت عادی در فن را به این برسانند که برای اعمال فناوری کَس ۹ در یوکاریوت‌ها نیاز به ران‌ای راهنما و سیستم وِکتور است (۵۵). نهایتاً سازمان ثبت اختراع اروپا طبق استدلال مؤسسه براد با اعطای گواهی حق اختراع در تاریخ ۲۳ جولای ۲۰۱۵ موافقت می‌نماید.

با عنایت به مطالب فوق‌الذکر، به نظر می‌رسد که در اختراعات مبتنی بر کریسپر ـ کَس ۹ باید معیار «توقع معقول در موفقیت» نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. بنابراین ابداع قارچی که قهوه‌ای نمی‌شود را در نظر بگیرید، حال اگر فرد بخواهد از فناوری کریسپر ـ کس ۹ برای ایجاد این ویژگی در سیب یا موز استفاده کند، باید نگاه کرد که آیا با توجه به نحوه استفاده کَس ۹ در قارچ مذکور، اعمال آن در موز با «توقع معقول در موفقیت » همراه است؟ اگر پاسخ مثبت باشد، اختراع فاقد شرط گام ابتکاری است.

در آخر لازم است به این نکته بسیار مهم اشاره داشت که احراز گام ابتکاری در حوزه زیست فناوری با دیگر حوزه‌ها از جمله مکانیک، متفاوت است. در حوزه زیست فناوری، «توقع معقول در موفقیت» نیازمند آزمایش و پژوهش بیشتر است (۴۹). به عبارت ساده و غیر دقیق، اگر تعداد آزمون و خطای معقول در پیاده‌سازی ابداع در حوزه مکانیک توسط فرد با مهارت عادی ۵ بار باشد، در حوزه زیست‌فناوری ۲۰ بار است. از نظر نویسندگان این مقاله، این دلیل مناسبی برای ابتکاری دانستن اختراع دوم نباید باشد، زیرا این نوع استدلال و بررسی «توقع معقول در موفقیت» برای احراز گام ابتکاری می‌تواند تالی فاسد داشته باشد و به ضرر جامعه تمام شود، امری که مسلماً با مطلوبات نظام اختراعات ناسازگار است. فرض کنید «الف» شرکت بزرگ چند ملیتی در حوزه درمان سرطان است. «الف» به طور کلی، روشِ اعمال فناوری کریسپر ـ کس ۹ در ژن‌های وراثتی و سرکوب‌گرِ سرطان را ثبت اختراع می‌نماید و مدت حقوق انحصاری ذی‌ربط ۲۰ سال می‌باشد. پس از گذشت یکسال، «الف» ضمن پیداکردن ژن جدید سرکوب‌گر سرطان

سینه (به غیر از BRCA1 و BRCA2)، آن را با کریسپر ـ کَس ۹ به گونه‌ای ویرایش می‌کند که می‌تواند در جلوگیری از ابتلا به سرطان مؤثر باشد. «الف» ثابت می‌کند که فرد با مهارت عادی در فن با «توقع معقول در موفقیت» نمی‌دانسته که ژن مذکور برای اعمال کریسپر ـ کَس ۹ و جلوگیری از ابتلا به سرطان به کار می‌آید و می‌تواند آن را ویرایش کند. سازمان ثبت اختراع هم ضمن قبول استدلال «الف»، گواهی‌نامه ثبت اختراع جدیدی را به وی اعطا می‌نماید. به عبارت دیگر «الف» شیوه اعمال کریسپر ـ کَس ۹ را در دو اختراع هم‌زمان خواهد داشت و یک سال به مدت انحصاری خود با اختراع دوم اضافه می‌کند. ممکن است «الف» تنها به اختراع دوم اکتفا نکند و اقدام به ثبت دیگر اختراعات مرتبط (مثلاً لوسمی (Leukemia) یا سرطان خون) نماید. به تعبیر گویاتر، «الف» مدت انحصاری خود را با کوچک‌کردن اختراع اول، افزایش می‌دهد. این عمل، دو اثر منفی خواهد داشت: ۱ـ اختراع با تأخیر وارد حوزه عمومی می‌شود و به تبع آن جامعه باید هزینه‌های گزافی را متحمل شود؛ ۲ـ ممکن است «الف»، شرکت‌های فعال در این حوزه را به دریافت لیسانس برای هر دو اختراع مجبور و «رویالتی (Royalty)» بیشتری مطالبه کند و این موجب می‌شود هزینه پژوهش و آزمایش افزایش یابد که در نهایت در میزان نوآوری در جامعه نیز تأثیر می‌گذارد.

۲ـ اخلاق حسنه و نظم عمومی

یکی دیگر از کاربردهای خارق‌العاده کریسپر ـ کَس ۹ ویرایش سلول‌ها، «خطوط سلولی زاینده (Germ Line)» و «رویان (Embryo)» انسان برای بهبود نسل می‌باشد (۱۹). در واقع با استفاده از این فناوری در آینده نزدیک می‌توان بیماری‌های وراثتی را از بین برد. همچنین می‌توان بهبودهایی در انسان ایجاد نمود، مثلاً افزایش هوش یا قد یا مقاومت نسبت به بیماری‌ها یا ویرایش ژن‌های لاغری و چاقی و در نهایت هر کاستی که انسان در خود می‌بیند. ناگفته هویداست که دیری نمی‌پاید، سیل عظیم اظهارنامه‌های ثبت اختراع حاوی روش اعمال فناوری کریسپر ـ کَس ۹ در سلول‌های انسانی نیز، حتی به طور غیر مستقیم (به عنوان مثال متقاضی ثبت در اختراع خود، نحوه استفاده از کریسپر ـ کَس ۹ در ویرایش ژنوم (Crispr-Based Genome Modification) را به طور کلی ادعا می‌نماید؛ این حالت ویرایش ژنوم انسان و دیگر موجودات زنده را دربر می‌گیرد)، روانه ادارات مالکیت صنعتی گردد، اما ثبت این‌گونه اختراعات ضمن این‌که به لحاظ اخلاقی چالش‌برانگیزند (۶۱)، با محدودیت اخلاق

حسنه و نظم عمومی (مانند بند «و» ماده ۴ قانون ثبت اختراعات مصوب ۱۳۸۶ ایران) رو به رو هستند. به عنوان مثال، سازمان ثبت اختراع اروپا در ارزیابی اظهارنامه اختراع EP2771468 (راجع به مهندسی سیستم‌ها، روش‌ها و ترکیبات راهنمای بهینه‌سازی‌شده جهت دست‌ورزی توالی دی‌ان‌ای با استفاده از کریسپر ـ کَس ۹) به مؤسسه براد اعلام می‌کند که ادعای ۱۲ اظهارنامه باید مطابق بند «ج» ماده ۵۳ کنوانسیون اختراعات اروپایی و قاعده ۲۸ مقررات اجرایی کنوانسیون مذکور (که متضمن بند ۲ ماده ۶ دستورالعمل حمایت از اختراعات زیست‌فناوری ۱۹۹۸ اروپا است (۶۲)) تنظیم شود (۶۳). وفق بند ۱ ماده ۶ دستورالعمل اخیرالذکر، اختراعاتی که بهره‌برداری تجاریشان مخالف نظم عمومی یا اخلاق حسنه است، غیر قابل ثبت می‌باشند. دستورالعمل، تفسیر و دایره شمول «نظم عمومی یا اخلاق حسنه» را به عهده کشورهای عضو گذاشته است. با این حال، یک شاخص حداقلی برای آن مشخص نموده است؛ در بند ۲ مقرر داشته است: «بر اساس بند یک، موارد زیر اختصاصاً غیر قابل ثبت تلقی می‌شوند: ۱ـ فرآیند شبیه‌سازی انسان‌ها؛ ۲ـ فرآیند تغییر خطوط سلولی زاینده و هویت ژنتیکی انسان‌ها؛ ۳ـ استفاده از رویان انسان به منظور بهره‌برداری صنعتی یا تجاری؛ ۴ـ فرآیند تغییر هویت ژنتیکی حیوانات بدون این‌که فایده چشم‌گیر پزشکی برای بشر یا حیوان داشته و موجب آزار احتمالی آن‌ها شود و همچنین حیوانات حاصل از چنین فرآیندی.» مؤسسه براد نیز جهت پیروی از شق «ب» این بند از ماده ۶ دستورالعمل حمایت از اختراعات زیست‌فناوری اروپا و ماده ۵۳ (ج) کنوانسیون اختراعات اروپایی، ادعای ۱۲ اختراع را به این شکل تنظیم می‌نماید: «استفاده از ترکیب مندرج در ادعای ۱ یا سیستم وِکتور موضوع ادعای ۲ یا هر گونه ادعای وابسته به آن‌ها جهت مهندسی ژنوم به این شرط که یک روش معالجه بدن انسان یا حیوان از طریق جراحی یا درمانی نبوده و استفاده مذکور یک فرآیند تغییرخطوط سلولی زاینده و هویت ژنتیکی انسان‌ها نیز محسوب نشود.»

نکته حائز اهمیت این است که هیچ رأیی از سوی دیوان دادگستری اتحادیه اروپا (CJEU) و هیچ آیین‌نامه‌ای توسط سازمان ثبت اختراع اروپا در خصوص شق «ب» بند ۲ ماده ۶ دستورالعمل حمایت از اختراعات زیست‌فناوری اروپا وجود ندارد. همچنین دستورالعمل مزبور هیچ تعریفی از «خطوط سلولی زاینده» ارائه نمی‌کند. با این حال، در ادبیات علمی «گامت‌ها (Gamete)»، سلول‌های اسپرم یا تخمک پس از ترکیب، در زمره خطوط سلولی زاینده تلقی

می‌شوند (۶۴). بنابراین به نظر می‌رسد ابداعاتی که حاوی فرآیند ویرایش سلول‌های مذکور با استفاده از کریسپر ـ کَس ۹ باشند، مشمول این بند می‌شوند. مضاف بر این، مشخص نیست که «هویت ژنتیکی (Genetic Identity)» و «تغییر/ اصلاح (Modifying)» چگونه و بر چه مبنایی باید تفسیر شوند. آیا تفاوتی بین ویرایش و تصحیح ژن موجود، اما ناقص با قراردادن ژن جدید که هرگز قسمتی از سلول اصلی نبوده، وجود دارد؟ در تذکره شماره ۴۰ مقدمه دستورالعمل فوق‌الذکر صراحتاً بیان شده «دخالت در خطوط سلولی زاینده انسان» خلاف نظم عمومی و اخلاق حسنه است، فلذا باید اذعان داشت که هر گونه ویرایش دی‌ان‌ای در سلول‌های زاینده و ابداعات مرتبط با استفاده از فناوری کریسپر ـ کَس ۹ نیز، مشمول شق «ب» ماده ۶(۲) دستورالعمل مزبور می‌گردد. این نوع استدلال هم‌سو با رای مهم دیوان دادگستری اتحادیه اروپا در پرونده Brüstle v.Greenpeace نیز می‌باشد (۶۵). در این پرونده دیوان مقرر می‌دارد که باید عبارت «رویان انسان» به طور موسع تفسیر شود. بنابراین «تخمک (Ovum)» پس از لقاح، «رویان انسان» تلقی و مشمول شق «ج» ماده ۶(۲) می‌گردد، زیرا لقاح شروع فرآیند ایجاد انسان است (۶۵)، البته، پس از این رای، دیوان در پرونده‌ای دیگر در سال ۲۰۱۴ International Stem Cell Corporation v Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks تفسیر شفاف‌تری از «رویان انسان» ارائه می‌کند. از نظر این دیوان رویان انسان یعنی «هر چیزی که قادر به آغاز فرآیند سیر تکاملی انسان باشد» (۶۶)، دیوان طبق این تفسیر، «سلول بنیادی جنینی پارتنوت (Parthenotes)» را مشمول عبارت «رویان انسان» ندانست (۶۶).

اختلاف نظرات مذکور تنها راجع به «رویان انسان» هستند و به طور حتم اختلاف نظر درباره «خطوط سلولی زایندگی (جنسی) و هویت ژنتیکی انسان‌ها» بیشتر خواهد بود و تا زمانی که شورای اروپا یا دیوان مذکور تفسیری ارائه ننمایند، سازمان ثبت اختراع اروپا با شبهات مختلفی رو به رو است. به عنوان مثال، اخیراً پژوهشگرانی توانسته‌اند با استفاده از فناوری کریسپر ـ کَس ۹ «زیگوت سه هسته‌ای (Tripronuclear Zygotes)» انسان را ویرایش کنند (۶۷)؛ حال با عنایت به مطالب بیان‌شده، آیا ابداعات مرتبط با روش استفاده از کریسپر ـ کَس ۹ در «زیگوت سه هسته‌ای انسان» یا دیگر «ساختارهای شبه‌رویانی (Embryo-Like Structures)» مشمول ماده ۶ دستورالعمل حمایت حقوقی از زیست‌فناوری

در اروپا می‌شوند یا خیر؟ در پرتوی منطوق رأی Brüstle همه ساختارهای شبه‌رویانی از جمله زیگوت سه هسته‌ای و پارتنوت مشمول عبارت «رویان انسان» و شق «ج» ماده ۶(۲) می‌گردند. در مقابل، طبق رأی International Stem Cell Corporation چون توانایی تکامل به انسان را ندارند، مشمول «رویان انسان» نمی‌شوند. بنابراین قسمت اخیرالذکر ماده ۶ دستورالعمل مانعی جهت ثبت ابداعات مبتنی بر استفاده از کرسپر ـ کَس ۹ برای ویرایش چنین ساختارهایی در اروپا نیست. در این حالت می‌توان استدلال کرد که چون فرآیند اصلاح ژنوم هستند، مشمول شق «ب» ماده ۶(۲) می‌شوند (۶۸)، اما حقیقت امر این است که «خطوط سلولی زایندگی»، یعنی در نهایت باید یک انسان تکامل یابد، آیا چنین ساختارهایی قابلیت رشد به انسان کامل را دارند؟ که پاسخ منفی است. بنابراین با قاطعیت نمی‌توان گفت شق «ب» ماده ۶(۲) مانع ثبت چنین اختراعاتی است. نکته شایان توجه این است که این ابهامات در اکثر کشورهایی که ثبت اختراعات خلاف نظم عمومی و اخلاق حسنه را ممنوع می‌دانند، مانند چین (۶۹) و ایران وجود دارد و تنها قانونگذار می‌تواند با بررسی موشکافانه خود راه حلی ارائه کند که نه موجب سردشدن آتش نوآوری در این حوزه گردد و نه به لحاظ اخلاقی مشکل‌ساز باشد. به تعبیر گویاتر، حمایت حقوقی از ابداعات در این حوزه به خصوص سلول‌های بنیادی جنینی به دلیل این که از یک طرف با اجزای زنده و پدیده‌های طبیعی سر و کار دارند و از طرف دیگر دارای کاربرد دارویی و پزشکی هستند، همواره می‌بایست با احتیاط و رعایت مصالح عمومی صورت پذیرد (۷۰).

نکته شایان ذکر دیگر آن است که به موجب تعریف کنوانسیون اختراعات اروپا، نظم عمومی شامل مخاطرات احتمالی و آسیب جدی (Serious Prejudice to the Environment) به محیط زیست (۷۱)، سلامت انسان وحیوان نیز می‌شود (بند ۲ ماده ۲۷ موافقت‌نامه تریپس هم مؤید این موضوع است). حال نتیجه می‌تواند این باشد که اگر فناوری کریسپر ـ کَس ۹ را در خارج از پروتکل کارتاهنا و مقررات ایمنی زیستی موجود که صحبت از مخاطرات احتمالی موجودات زنده تغییریافته ژنتیکی دارد، تلقی نماییم، لیکن همچنان محتمل است این فناوری به دلیل خطرات احتمالی مرتبط با ویرایش ژنتیکی، خلاف شرط نظم عمومی در کنوانسیون ثبت اختراعات اروپا و یا حتی به موجب قانون ثبت اختراعات ایران (و نه لزوماً قانون ایمنی زیستی کشور) تلقی شود.

۳ـ کفایت افشا

بند «ج» ماده ۶ قانون ثبت اختراع مصوب ۱۳۸۶ ارائه توصیف و افشای کافی اختراع را به گونه‌ای که برای «شخص دارای مهارت عادی در فن» واضح و کامل باشد، همراه با حداقل یک روش اجرایی برای اختراع لازم می‌داند و طبق ماده ۱۸ همان قانون عدم وجود چنین توصیف و افشایی موجب می‌شود که هر ذی‌نفعی بتواند ابطال گواهینامه اختراع را از دادگاه درخواست نماید (ماده ۶ تقریباً مشابه ماده ۸۳ کنوانسیون اختراع اروپا است). به نظر می‌رسد چون استفاده از فناوری کریسپر ـ کَس ۹ دارای مراحلی است که هر کدام از این مراحل نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند، مخترع باید در زمان تسلیم اظهارنامه توصیفات کافی خود را به اداره ثبت ارائه نماید، در غیر این صورت حق اختراع وی ممکن است ابطال گردد. این می‌تواند یکی از موانع مهم فراروی ثبت ابداعات مبتنی بر کریسپر ـ کَس ۹ باشد. بر همین اساس، یکی از اولین اختراعات مبتنی بر کریسپر در اروپا نیز به دلیل عدم کفایت افشا در ۱۶ ژانویه ۲۰۱۶ ابطال گردید.

در این پرونده (۷۲) شرکت دوپانت (DuPont) اختراع خود در خصوص نحوه استفاده از ژن‌های مرتبط با کریسپر را ثبت نموده بود. در ادعای شماره یک این اختراع آمده است: «استفاده از یک یا چند ژن یا پروتئین کَس (مرتبط با کریسپر) برای مدولاسیون مقاومت در یک باکتری در برابر یک اسیدنوکلئیک هدف یا یک فرآورده رونویسی‌شده آن.» برای دستیابی به ادعای مذکور لازم است که شخص با مهارت عادی بتواند «عناصر جداکننده (Spacer Elements)» و «قطعات ژنی (Motifs)» خاصی را موقعیت‌یابی نماید، در حالی که در توصیفات به لزوم موقعیت‌یابی عناصر جداکننده هیچ اشاره‌ای نشده بود. طبق استدلال هیأت تجدید نظر، اگرچه میزان معقولی از آزمایش و خطا برای کفایت افشا مجاز است، اما در اینجا شخص با مهارت عادی باید فراتر از آموزش‌های اظهارنامه، پژوهش کند تا بتواند ژن‌های آماده را شناسایی نماید. از این رو اختراع حاضر حاوی افشای کافی در رابطه با ادعای شماره یک نمی‌باشد و شرایط ماده ۸۳ کنوانسیون اختراعات اروپا درآن محقق نشده است (۷۲).

نتیجه‌گیری

کریسپر ـ کَس ۹ فناوری بی‌نظیری است که می‌تواند صنایع بیوتکنولوژی و پزشکی را به طور کامل متحول کند، اما باید در نظر داشت که هنوز تمامی کاربردهای آن برای جامعه بشر به طور کامل آشکار نشده است. بنابراین خطرات احتمالی آن نیز چندان مشخص نبوده و تنها در حد حدس و گمان می‌باشد، به ویژه آنکه آثار سوء احتمالی آن می‌تواند به تناسب موجود زنده ویراسته هدف (انسان/ گیاه/ حیوان) متفاوت ارزیابی شود. در این مقاله یافتیم که در حال حاضر علی‌رغم تلاش سازمان‌های مردم نهاد برای انطباق این فناوری با قوانین ایمنی زیستی موجود در خصوص موجودات زنده تغییر شکل‌یافته ژنتیکی که دارای ترکیب ژنتیکی «نوین» می‌باشند، محصولات ویرایش‌شده ژنتیکی توسط فناوری کریسپر ـ کس ۹، در اتحادیه اروپا، آمریکا و ایران زیر چتر قوانین ایمنی زیستی کنونی قرار نمی‌گیرند. به نظر می‌رسد قانونگذار کشورهای مختلف باید برای رفع ابهامات و ضابطه‌مندنمودن محصولات مذکور، تعریفی فنی و صحیح از اصطلاح «ویرایش ژن» را ارائه کرده و مقرراتی را مرتبط با آن ماهیت فنی خاص و مجزا از «تراریختی» نیز تصویب نماید. فقدان تعریف فنی مشخصی از اصطلاح «ویرایش ژن» و فناوری کریسپر ـ کَس ۹ در اسناد حقوقی بین‌المللی و ارائه برداشت‌ها و تفاسیر متفاوت از آن اصطلاح در قیاس با اصطلاح «تراریختگی/ موجودات تغییر شکل‌یافته ژنتیکی» در قالب پروتکل ایمنی زیستی کارتاهنا یادآور تجربه مشابهی در عرصه حقوق بین‌الملل به لحاظ عدم تعریف دقیق از اصطلاح «رقم جانوری» در کنوانسیون ثبت اختراعات اروپایی، کنوانسیون استراسبورگ، دستورالعمل حمایت از اختراعات زیست‌فناوری اروپا ۱۹۹۸ اتحادیه و شورای اروپا، موافقت‌نامه تریپس و سایر قوانین مرتبط می‌باشد که در نتیجه آن، این اصطلاح ورود شکلی و مبهمی در رویه‌های قضایی و نظام حقوقی ثبت اختراع داشته و به ناچار واجد آثار حقوقی متفاوت و در برخی موارد، متناقض در این پیکره حقوقی نیز گردید. در حقیقت، ورود اصطلاح «رقم جانوری» در نظام حقوقی ثبت اختراع به جهت عدم تبیین دقیق و صحیح ماهیت خاص بیولوژیکی آن، عدم تمیز با ماهیت بیولوژیکی «رقم گیاهی»، تفسیر تمثیلی از اصطلاح «رقم گیاهی» در حوزه جانوری و رفع خلأ قانونی در تعریف «رقم جانوری» از طریق استعمال مشترک اصطلاح «رقم» در هر دو حوزه جانوری و گیاهی، ورودی ناموفق ارزیابی می‌شود.

بر مبنای آنچه که در این مقاله ارائه شد، بدیهی است که عدم تمیز ماهیت فنی میان دو اصطلاح «ویرایش ژن» و «تراریختگی» و تلاش جهت انطباق صرفاً شکلی و لغوی هر دو در قالب ارائه تفاسیر متفاوت از پروتکل ایمنی زیستی کارتاهنا، نتیجه مطلوبی را دربر نخواهد داشت. با فرض احراز احتمالی هر گونه قطعیت در وجوه فنی مشترک میان دو اصطلاح یادشده نیز مبنای حقوقی تفسیر مفاد ذی‌ربط در پروتکل ایمنی زیستی کارتاهنا را به طریق اولی می‌بایست در پرتو پاراگراف دوم ماده ۳۱ کنوانسیون وین ۱۹۶۹ (۷۳) جستجو نمود که در خصوص تفسیر اسناد و معاهدات بین المللی مقرر می‌دارد «همراه با سیاق عبارت» باید به موارد ذیل نیز توجه داشت: ۱ـ هر گونه توافق آتی بین طرف‌های معاهده در خصوص تفسیر معاهده یا اجرای مقررات آن؛ ۲ـ هر نوع رویه بعدی در اجرای معاهده که مؤید توافق طرف‌های معاهده در خصوص تفسیر آن باشد؛ ۳ـ هر قاعده مرتبط حقوق بین‌الملل که در روابط بین طرف‌های معاهده قابل اجرا باشد.

بر همین اساس، ضابطه‌مندسازی فناوری ویرایش ژن از منظر ایمنی زیستی مستلزم وضع و اعمال قواعد و مقررات خاص و تمیز مفهومی آن با موجود زنده تغییر شکل‌یافته ژنتیکی (حاوی ترکیب نوین ژنتیکی) بر اساس مفاد پروتکل کارتاهنا و با ملحوظ‌نمودن مکانیسم‌های پیش‌بینی شده در ماده ۳۱ کنوانسیون وین ۱۹۶۹ می‌باشد. از جمله مصادیق مربوط به رویه‌های بعدی اجرای مقررات مربوط به مفاد پروتکل کارتاهنا، مطابق با مفاد ماده فوق‌الذکر کنوانسیون وین ۱۹۶۹، همانا اجرای ماده ۲۷ این پروتکل در قالب پروتکل الحاقی ناگویا ـ کوالامپور در مورد مسؤولیت‌پذیری و جبران خسارات است. این پروتکل اخیر نیز بر مبنای همان موجود زنده تغییر یافته ژنتیکی (با ترکیب ژنتیکی نوین) بوده و در حقیقت به موجب ماده ۴ این پروتکل برای اثبات مسؤولیت، احراز رابطه سببی میان آن «موجود زنده تغییر یافته ژنتیکی» که حاوی ژن جدید انتقال یافته می‌باشد با خسارت ایجادشده الزامی است. این در حالی است که هر گونه خطرات احتمالی مربوط به «موجود زنده ویراسته ژنتیکی» نمی‌تواند ناشی از یک ژن جدید انتقال یافته باشد، بلکه محتمل است ناشی از ویرایش ژن موجود باشد و این دو یکسان با یکدیگر نمی‌باشند.

در خصوص چالش‌های مربوط به حقوق مالکیت فکری در این عرصه از فناوری نیز لازم به ذکر است که دادگاه‌ها و ادارات مالکیت صنعتی در ثبت اختراعات مبتنی بر کریسپر ـ کَس ۹

عمدتاً در احراز شرط گام ابتکاری و مخالف‌نبودن با نظم عمومی و اخلاق حسنه با دشواری‌هایی رو به رو خواهند بود. جهت احراز گام ابتکاری باید به این پرسش پاسخ داد که آیا استفاده‌های پیشین کریسپر ـ کس ۹ یا دیگر فناوری‌های ویرایش ژن، استفاده جدید را برای فرد با مهارت عادی در فن با «توقع متعارف و معقول از موفقیت» بدیهی می‌نماید؟ در رابطه با نظم عمومی و اخلاق حسنه نیز ادارات مالکیت صنعتی و ثبت اختراعات باید در خصوص دستاوردهای مربوط به ویرایش ژن در انسان، به کرامت انسانی توجه ویژه‌ای داشته باشند. در عین حال حمایت از یکسری اختراعاتی، مانند ویرایش ساختارهای شبه رویانی به این خاطر که هیچ وقت به انسانِ کامل تکامل نمی‌یابند، جهت توسعه تحقیقات و سرمایه‌گذاری در این عرصه لازم می‌باشد. نکته شایان ذکر دیگر آن است که به موجب تعریف کنوانسیون اختراعات اروپا، نظم عمومی شامل مخاطرات احتمالی و آسیب جدی به محیط زیست، سلامت انسان و حیوان نیز می‌شود (بند ۲ ماده ۲۷ موافقت‌نامه تریپس هم مؤید این موضوع است). حال نتیجه می‌تواند این باشد که اگر فناوری کریسپر ـ کَس ۹ را در خارج از پروتکل کارتاهنا و مقررات ایمنی زیستی موجود که صحبت از مخاطرات احتمالی موجودات زنده تغییریافته ژنتیکی دارد، تلقی نماییم، لیکن همچنان محتمل است این فناوری به دلیل خطرات احتمالی مرتبط با ویرایش ژنتیکی، خلاف شرط نظم عمومی در کنوانسیون ثبت اختراعات اروپا و یا حتی به موجب قانون ثبت اختراعات ایران (و نه لزوماً قانون ایمنی زیستی کشور) تلقی شود.

در نهایت باید به این موضوع عنایت داشت که حمایت از هر اختراعی تحت نظام ثبت اختراع نیازمند تطبیق با شروط حمایتی این نظام می‌باشد و اختراعات مبتنی بر فناوری کریسپر ـ کَس ۹ نیز از این قاعده مستثنی نیستند، لیکن آنچه که به طریق اولی می‌تواند به توسعه و تسریع ضابطه مندی صحیح از منظر ایمنی زیستی از یکسو و حمایت حقوقی مؤثر از این فناوری از سوی دیگر بیانجامد، توسعه دکترین است.

References

1. Mozaffari A, Yari H. Gene Editing by CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) Technique. 100 xlabscience 2017; 3(1): 30-33. [Persian]

2. Asdollahi K, Naderi F, Abdollahzadeh R, Nori Deloyee MR. Targeted Genome Editing With Engineered Nucleases - a New Approach in Gene Therapy. Journal of Sabzevar Uni Med Science 2015; 21(1): 131-144. [Persian]

3. Ledford H. CRISPR, the disruptor. Nature 2015; 522(7554): 20-24.

4. Stern MJ, Ames GF, Smith NH, Robinson EC, Higgins CF. Repetitive extragenic palindromic sequences: a major component of the bacterial genome. Cell 1984; 37(3): 1015-1026.

5. Pennisi E. The CRISPR craze. Science 2013; 341(6148): 833-836.

6. Bayat H, Naderi F, Mohammadian O, Rahimpour A. The CRISPR-Cas system and Recent Advances in Its Precision Performance. Journal of Jiroft Uni Med Science 2017; 3(1): 23-38. [Persian]

7. Wu Y, Zhou H, Fan X, Zhang Y, Zhang M, Wang Y, et al. Correction of a genetic disease by CRISPR-Cas9-mediated gene editing in mouse spermatogonial stem cells. Cell Research 2015; 25(1): 67-79.

8. Hu W, Kaminski R, Yang F, Zhang Y, Cosentino L, Li F, et al. RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection. Proceedings of the National Academy of Sciences 2014; 111(31): 11461-11466.

9. Mosazadeh M, Sadat Hosseini Z, Rezaee Z, Dehghanian F. CRISPR-Cas9 System and Cancer. Tashkhis 2016; 131: 22-28. [Persian]

10. Belhaj K, Chaparro-Garcia A, Kamoun S, Nekrasov V. Plant genome editing made easy: targeted mutagenesis in model and crop plants using the CRISPR/Cas system. Plant Methods 2013; 9(1): 39-49.

11. Gao J, Wang G, Ma S, Xie X, Wu X, Zhang X, et al. CRISPR/Cas9-mediated targeted mutagenesis in Nicotiana tabacum. Plant Molecular Biology 2015; 87(1-2): 99-110.

12. Fauser F, Schiml S, Puchta H. Both CRISPR/Cas-based nucleases and nickases can be used efficiently for genome engineering in Arabidopsis thaliana. The Plant Journal 2014; 79(2): 348-359.

13. Upadhyay SK, Kumar J, Alok A, Tuli R. RNA-guided genome editing for target gene mutations in wheat. G3: Genes, Genomes, Genetics 2013; 3(12): 2233-2238.

14. Liang Z, Zhang K, Chen K, Gao C. Targeted mutagenesis in Zea mays using TALENs and the CRISPR/Cas system. Journal of Genetics and Genomics 2014; 41(2): 63-68.

15. Zhou H, Liu B, Weeks DP, Spalding MH, Yang B. Large chromosomal deletions and heritable small genetic changes induced by CRISPR/Cas9 in rice. Nucleic Acids Research 2014; 42(17): 10903-10914.

16. Jiang W, Zhou H, Bi H, Fromm M, Yang B, Weeks DP. Demonstration of CRISPR/Cas9/sgRNA-mediated targeted gene modification in Arabidopsis, tobacco, sorghum and rice. Nucleic Acids Research 2013; 41(20): 188-200.

17. Ron M, Kajala K, Pauluzzi G, Wang D, Reynoso MA, Zumstein K, et al. Hairy root transformation using Agrobacterium rhizogenes as a tool for exploring cell type-specific gene expression and function using tomato as a model. Plant Physiology 2014; 166(2): 455-469.

18. Jia H, Wang N. Targeted genome editing of sweet orange using Cas9/sgRNA. PloS One 2014; 9(4): 1-6.

19. Gross AJ. Dr. Frankenstein, Or: How I Learned To Stop Worrying And Love Crispr-Cas9. Jurimetrics 2016; 56(4): 413-447.

20. The Council of the European Communities. Directive 90/219/EEC of 23 April 1990 on the containeduse of genetically modified micro-organisms. Available at: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/

files/eudralex/vol-1/dir_1990_219/dir_1990_219_en.pdf. Accessed August 5, 2017.

21. The Council of the European Communities. Directive 90/220/EEC of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms. Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:31990L0220. Accessed August 5, 2017.

22. European Parliament and European Council. Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified microorganisms. Available at: https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2009_41/dir_2009_41_en.pdf. Accessed August 5, 2017.

23. European Parliament and European Council. Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed. Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32003R1829. Accessed August 5, 2017.

24. Finnish Ministry of Social Affairs and Health. Letter to Board for GeneTechnology. Available at: https://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/26._letter_from_fi._registered_version.pdf. Accessed August 5, 2017.

25. BVL (German Federal Agency for Consumer Protection and FoodSafety). The decision of the German authority on CIBUS Oilseed [Internet]. February 2015. Available at: http://www.testbiotech.org/node/1176. Accessed August 5, 2017.

26. BVL. Position statement of the ZKBS (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit) On New plant breeding techniques. June 2012 Available at: http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/02_Allgemeine_Stellungnahmen_englisch/05_plants/zkbs_plants_new_plant_breeding_techniques.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Accessed August 5, 2017.

27. Revealed: The deal between the German Food Safety authority (BVL) and the biotech industry on CIBUS oilseed rape [Internet]. Testbiotech. 2015 [cited 2017 Aug 4]. Available at: https://www.testbiotech.org/en/node/1434. Accessed August 5, 2017.

28. EFSA (European Food Safety Authority).Genetically Modified Organisms UNIT. Mandate Number: M-2015-0183. 2015. Available at: http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend. Accessed August 5, 2017.

29. Lusser M, Parisi C, Plan D, Rodríguez-Cerezo E. New plant breeding techniques. State-of-the-art and prospects for commercial development. (=JRC Scientific and Technical Reports/EUR 24760 EN). 2011. Available at: http://ipts.jrc.ec.europa.eu/publications/pub.cfm?id=4100. Accessed August 5, 2017.

30. BVL (German Federal Agency for Consumer Protection and Food Safety). Opinion on the legal classification of new plant breeding techniques, in particular ODM and CRISPR-Cas9. Revised 28 February, 2017. Available at: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/Opinion_on_the_legal_classification_of_New_Plant_Breeding_Techniques.pdf%3f__blob%3dpublicationFile%26v%3d2. Accessed August 5, 2017.

31. BVL (German Federal Agency for Consumer Protection and Food Safety). Correspondence to Europe Council. 28 September 2015. Available at: https://corporateeurope.org/sites/default/files/attachments/14._09-28_letter_de_redacted_0.pdf. Accessed August 5, 2017.

32. Laaninen T. New plant-breeding techniques: Applicability of GM rules. EPRS | European Parliamentary Research Service. 2016. Available at: http://www.europarl.europa.eu/thinktank/en/document.html?reference=EPRS_BRI(2016)582018. Accessed August 5, 2017.

33. Krämer L. Legal questions concerning new methods for changing the genetic conditions in plants; 2016. Available at: http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Kraemer_Legal%20questions_new%20methods_0.pdf. Accessed August 5, 2017.

34. Swedish Board of Agriculture. CRISPR/Cas9 mutated Arabidopsis; 16 November 2015. Available at: https://www.upsc.se/documents/Information_on_interpretation_on_CRISPR_Cas9_mutated_plants_Final.pdf. Accessed August 5, 2017.

35. Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. Nature 2016; 532(7599): 293-293.

36. US Department of Agriculture (USDA). Request for confirmation that transgene-free CRISPR-edited mushroom is not regulated article; 2015. Available at: https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/reg_loi/15-321-01_air_response_signed.pdf. Accessed August 5, 2017.

37. National Research Council. Field Testing Genetically Modified Organisms: Framework For Decisions. Washington: National Academies Press; 1989.

38. Sprink T, Eriksson D, Schiemann J, Hartung F. Regulatory hurdles for genome editing: process-vs. Product-based approaches in different regulatory contexts. Plant Cell Reports 2016; 35(7): 1493-1506.

39. Canadian Food Inspection Agency. Plants with Novel Traits. 2016. Available at: http://inspection.gc.ca/plants/plants-with-novel-traits/eng/1300137887237/1300137939635. Accessed August 5, 2017.

40. Wolt JD, Wang K, Yang B. The Regulatory Status of Genome-edited Crops. Plant Biotechnology Journal 2016; 14(2): 510-518.

41. Canadian Food Inspection Agency. Decision Documents - Determination of Environmental and Livestock Feed Safety. Available at: http://www.inspection.gc.ca/plants/plants-with-novel-traits/approved-under-review/decision-documents/eng/1303704378026/1303704484236. Accessed August 5, 2017.

42. Canadian Food Inspection Agency. DD 2013-100: Determination of the Safety of Cibus Canada Inc.'s Canola (Brassica napus L.) Event 5715. Available at: http://www.inspection.gc.ca/plants/plants-with-

novel-traits/approved-under-review/decision-documents/dd-2013-100/eng/1427383332253/1427383674669. Accessed August 5, 2017.

43. GLRC (Global Legal Research Center). Restrictions on GMOs.International Protocols. Washington: The Law Library of Congress; 2014.

44. Kankash Rasad Center. Transgenic, beneficial or harmful products?. Kankash Rasad Center 2016; 2008: 30-33. [Persian]

45. Doucleff M. Natural GMO? Sweet Potato Genetically Modified 8,000 Years Ago. 2015. Available at: http://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2015/05/05/404198552/natural-gmo-sweet-potato-genetically-modified-8-000-years-ago. Accessed August 5, 2017.

46. Kyndt T, Quispe D, Zhai H, Jarret R, Ghislain M, Liu Q, et al. The genome of cultivated sweet potato contains Agrobacterium T-DNAs with expressed genes: an example of a naturally transgenic food crop. Proceedings of the National Academy of Sciences 2015; 112(18): 5844-5849.

47. Green Peace. New techniques of genetic engineering "Why EU GMO law must be fully applied to the so-called ‘New Plant Breeding Techniques". 2016. Available at: http://www.greenpeace.org/eu-unit/en/Publications/2016/New-techniques-of-genetic-engineering/. Accessed August 5, 2017.

48. The Broad Institute, Inc. v. The Regents of the University of California (Feb. 15, 2017), Interference No.106,048, Decision on Motions (U.S. Patent Trial & Appeal Board). Available at: https://e-foia.uspto.gov/Foia/RetrievePdf?system=BPAI&flNm=fd106048-02-15-2017-1. Accessed August 5, 2017.

49. Sherkow JS. Inventive steps: the CRISPR patent dispute and scientific progress. EMBO Reports 2017; 18(7): 1047-1051.

50. EP2764103 (Crispr-Cas Systems and Methods for Altering Expression of Gene Products). Annex to the Communication from the Examining Division. File 13824232.6. 2014. Available at:

https://register.epo.org/application?number=EP13824232&lng=en&tab=doclist. Accessed August 5, 2017.

51. Shobeiri H, Najafi H. A Comparative Study of the Assessment of Inventive Step in Inventions. Journal ofComparative Law Researches 2012; 4(15): 35-56. [Persian]

52. EPO (European Patent Office). Guidelines for Examination in the European Patent Office. 2016. p.719-745. Available at: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/guidelines.html. Accessed August 5, 2017.

53. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science 2012; 337(6096): 816-821.

54. Jafarzadeh M, Mahmoudi A. The substantive requirement of invention from judicial process and the patent office's point of view. Journal of Legal Research 2005; 42: 69-148. [Persian]

55. EP2764103 (Crispr-Cas Systems and Methods for Altering Expression of Gene Products). Reply to communication from the Examining Division. File 13824232.6. 2014. Available at: https://register.epo.org/application?number=EP13824232&lng=en&tab=doclist. Accessed August 5, 2017.

56. Barrangou R. RNA-mediated programmable DNA cleavage. Nature Biotechnology 2012; 30(9): 836-838.

57. Carroll D. A CRISPR approach to gene targeting. Molecular Therapy 2012; 20(9): 1658-1660.

58. T 0249/88 (1989). EPO, the Board of Appeal. Available at: http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t880249eu1.html. Accessed August 8, 2017.

59. T 2168/11 (Alzheimer's disease beta amyloid peptide mouse model/ELAN ELI LILIY) (2015), EPO, The Board of Appeal. Available at: http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t112168eu1.html. Accessed August 8, 2017.

60. T 0296/93 (HBV antigen production) (1994). EPO, the Board of Appeal. Available at: http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t930296ep1.html#q. Accessed August 8, 2017.

61. Webber P. Does CRISPR-Cas open new possibilities for patents or present a moral maze?. Nature Biotechnology 2014; 32(4): 331-333.

62. Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council on the LegalProtection of Biotechnological Inventions. 1998. Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:31998L0044. Accessed August 8, 2017.

63. EP2771468 (Engineering of Systems, Methods and Optimized Guide Compositions for Sequence Manipulation). Annex to the Communication from the Examining Division. File No.13818570.7. 2014. Available at: https://register.epo.org/application?number=EP13818570&lng=en&tab=doclist. Accessed August 8, 2017.

64. Evitt NH, Mascharak S, Altman RB. Human Germline CRISPR-Cas modification: toward a regulatory framework. The American Journal of Bioethics 2015; 15(12): 25-29.

65. Oliver Brüstle v Greenpeace (2011) C-34/10. Europe Court of Justice. Available at: http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=en&num=C-34/10. Accessed August 8, 2017.

66. International Stem Cell Corporation v Comptroller General of Patents, Designs and Trade Marks (2014) C-364/13. Europe Court Of Justice. Available at: http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?num=C-364/13. Accessed August 8, 2017.

67. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. Protein & Cell 2015; 6(5): 363-372.

68. Lynch M, Ribbons D. Using CRISPR to Modify the Human Germ Line - Patentability Issues. 2016. Available at: http://see-redd.com/index.php/page/show/183. Accessed August 8, 2017.

69. Peng Y. The morality and ethics governing CRISPR-Cas9 patents in China. Nature Biotechnology 2016; 34(6): 616-619.

70. Erfanmanesh MH, Abbasi M. Legal Protection of Embryonic Stem Cells under Patent Law Regime. Iran J Med Law 2016; 9(35): 11-28. [Persian]

71. T 0356/93 (Plant cells) (1995), EPO, the Board of Appeal. Available at: http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t930356ep1.html#q. Accessed August 8, 2017.

72. T 2488/12 (Cas genes/Dupont Nutrition Biosciences) (2016), EPO, the Board of Appeal. Available at: https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t122488eu1.html. Accessed August 8, 2017.

73. United Nations. Vienna Convention on the Law of Treaties (1969). Available at: http://legal.un.org/ilc/texts/instruments/english/conventions/1_1_1969.pdf. Accessed August 8, 2017.