

Brevets CRISPR/Cas9 : une guerre sans fin ?

D'un côté, l'Université de Californie. De l'autre, l'Institut Broad du Massachussetts Institute of Technology et de Harvard. Les deux équipes fondatrices de la technologie CRISPR/Cas9 se sont lancées dans une guerre mondiale des brevets. Prises en otage, les sociétés de biotechnologie fascinées par cette innovation n'ont d'autre choix que de patienter ou de plonger dans la mêlée.

Quelques mois d'écart, pour quelques milliards de dollars. Le 25 mai 2012, les équipes de l'américaine Jennifer Doudna et de la française Emmanuelle Charpentier déposent une demande de brevet auprès de l'Office américain des brevets (USPTO : *US Patent & Trademark Office*) pour l'Université de Californie (UC). Le chronomètre est déclenché. Cette première demande de brevet pose le principe de la technologie CRISPR/Cas9 et, malgré des données expérimentales limitées aux bactéries, propose une application théorique à l'édition génomique dans tout type de cellules, dont les cellules eucaryotes et de mammifères. De manière classique, l'université californienne complète ce dépôt par des demandes provisoires supplémentaires, avant de confirmer sa démarche par une demande internationale de brevet le 15 mars 2013, qui offre davantage de résultats concrets, y compris dans les cellules humaines, et chez la souris.

Entre-temps, le chercheur américain Zhang Feng déposait, le 12 décembre 2012, une première demande de brevet américain provisoire pour l'Institut Broad (IB), suivie de plusieurs dépôts provisoires supplémentaires, avant un dépôt international un an plus tard, jour pour jour. Des données chez les cellules végétales viennent y compléter des résultats sur cellules de mammifères. À ce stade, l'IB a bien pris conscience de l'im-

portance des travaux de Zhang Feng. Fort d'un budget de propriété industrielle conséquent, l'institut privé opte pour une stratégie brevets agressive, démultipliant les dépôts et accélérant dès que possible les procédures d'examen devant les offices de brevets aux États-Unis mais aussi en Europe, en Chine, au Japon... Cette proactivité coûte cher mais s'avère fructueuse. Le 15 avril 2014, l'USPTO accorde le brevet U.S. 8697359 à l'IB, premier d'une longue série. À ce jour, pas moins de 13 brevets américains ont ainsi été accordés à l'équipe de la côte Est et des demandes de brevets sont encore en instance.

INTERFÉRENCE AUX ÉTATS-UNIS

L'UC, entité publique dont le budget est moindre, laisse, elle, sa demande de brevet suivre une voie plus classique. Cependant, dès le début de 2015, elle suggère à l'examinateur de déclencher une procédure d'interférence vis-à-vis des brevets qui viennent d'être accordés à Zhang Feng.

L'interférence est une procédure spécifique du droit américain ouverte aux brevets déposés avant le 16 mars 2013, sous le système du « *first to invent* » (« primauté au premier inventeur »). Dans cette procédure complexe, l'UC a demandé à l'USPTO de déclarer que le monopole de la technologie CRISPR/Cas9 revenait à l'équipe de Jennifer Doudna et

L'auteur
Marion Chajmowicz
Cabinet Becker & associés,
Paris

Emmanuelle Charpentier, et non à celle de Zhang Feng. Par une décision du 15 février 2017, l'Office a conclu à l'absence d'interférence, coupant court à la procédure enclenchée sans même explorer les dates d'invention de chacun. Suivant l'argument de l'IB, l'USPTO a relevé que les revendications de l'UC n'étaient pas limitées à un type cellulaire particulier, alors que les brevets délivrés à l'IB visaient exclusivement des systèmes eucaryotes (tableau ci-dessous). Or juste après la publication de leurs premiers résultats, plusieurs inventeurs de l'UC, avaient eux-mêmes émis des doutes sur la possibilité de transposer cette technologie d'édition du génome à une cellule eucaryote (1). L'office en a déduit que l'invention de Zhang Feng, limitée dans les brevets délivrés en cause à une application eucaryote, était distincte et brevetable par rapport à celle de Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier.

Mais la bataille n'est pas terminée. L'UC a fait appel de la

décision en avril 2017. Si la Cour refuse de revenir sur la décision de l'Office, l'absence d'interférence sera actée, et l'UC devra alors se contenter de mener sa demande de brevet – dont la procédure d'examen est actuellement gelée – jusqu'à la délivrance. Non sans incertitude. En effet, « certaines objections développées en défense par l'IB à l'encontre de l'invention de l'UC pourraient être reprises par l'examineur et, finalement, restreindre aux seuls procaryotes la protection espérée aux États-Unis par l'UC », estime Kevin Noonan, avocat américain spécialisé du cabinet MBHB.

OPPOSITIONS EN SÉRIE EN EUROPE

La procédure d'interférence n'existe pas en Europe, où les droits au brevet appartiennent au premier déposant. La situation n'en est pourtant pas plus simple. La demande de brevet de l'UC n'était pas publiée le 12 décembre 2012, jour où l'IB a déposé sa demande fondatrice. Elle n'anti-

cipe donc pas forcément la demande de brevet de l'IB en Europe. L'IB a ainsi déjà obtenu dix brevets en Europe, essentiellement sur des applications en cellules eucaryotes, dont un assorti également de revendications sur un procédé de sélection de cellules procaryotes (tableau p. 53). La délivrance de ces brevets a provoqué une pluie d'oppositions. Les premières audiences devant la Division d'opposition de l'Office européen des brevets (OEB), qui verront de huit à neuf opposants chercher à dépecer le brevet, interviendront prochainement. Parmi les opposants, beaucoup d'hommes de paille, mais aussi la société suisse CRISPR Therapeutics – licenciée de l'UC –, ou encore la biotech danoise Novozymes.

De son côté, l'UC était heureuse de pouvoir annoncer la délivrance de son brevet EP 2800811 en mai 2017... mais compte déjà également plusieurs opposants alignés devant elle, ouvrant une procédure d'opposition qui s'annonce complexe.

Les positions de chaque partie aux États-Unis

	UC – Équipe Doudna-Charpentier	IB – Équipe Feng
Procédure	Demande de brevet US13/842859 (non délivrée)	Interférence Brevets accordés : US8697359 ; 8771945 ; 8795965 ; 8865406 ; 8871445 ; 8889356 ; 8895308 ; 8906616 ; 8932814 ; 8945839 ; 8993233 ; 8999641 Demande en instance : US14/704551
Protection	Tout système cellulaire La demande de brevet US13/842859 protège un procédé pour cliver un acide nucléique comprenant la mise en contact d'un ADN cible avec un système CRISPR/Cas comprenant une protéine Cas9 et une molécule d'ARN (« <i>targeter</i> ») qui s'hybride avec la séquence d'ADN cible, l'ARN « <i>targeter</i> » étant lié de manière covalente par des nucléotides intercalaires, à un ARN « <i>activator</i> » pour former un segment de liaison à la protéine Cas9.	Cellules eucaryotes Le brevet US 8697359 protège un procédé de modification de l'expression d'un gène par introduction dans une cellule eucaryote d'un ARN « guide » qui s'hybride avec la séquence cible et d'une séquence codant la protéine Cas9.

	UC – Équipe Doudna–Charpentier	IB – Équipe Feng
Procédure	Brevet EP2800811 (accordé, soumis à opposition)	Brevets accordés, soumis à opposition : EP2825654 EP2898075 EP2931898 EP2764103 EP2784162 EP2840140 EP2896697 EP2921557 EP2771468 EP2931897
Protection	<p>Tout système cellulaire</p> <p>Le brevet EP2800811 protège un procédé de clivage d'un ADN cible par mise en contact <i>in vitro</i> ou dans une cellule <i>ex vivo</i> de l'ADN cible avec un complexe comprenant un polypeptide Cas9 et un ARN ciblant une seule molécule d'ADN composée d'un segment ciblant l'ADN et d'un segment qui interagit avec Cas9, où le segment comprend deux séquences nucléotidiques complémentaires qui s'hybrident pour former un duplex d'ARN double-brin. Les deux séquences nucléotidiques complémentaires sont liées de façon covalente par des nucléotides intercalaires.</p>	<p>Les brevets protègent des applications chez les eucaryotes, à l'exception du brevet EP2898075, qui vise le système CRISPR/Cas9 de <i>Staphylococcus aureus</i>, et du brevet EP2825654, dont la revendication 22 vise un procédé pour la sélection d'une ou de plusieurs cellules procaryotes par l'introduction d'une ou plusieurs mutations dans un gène, le procédé consistant à introduire un ou plusieurs vecteurs dans la ou les cellules procaryotes, dans lesquelles ils conduisent l'expression d'une enzyme CRISPR, d'une séquence de guidage, d'une séquence traçer et d'une matrice d'édition comprenant une ou plusieurs mutations qui abolissent le clivage de l'enzyme. Le clivage par le complexe CRISPR du polynucléotide cible induit une mort cellulaire, permettant ainsi à une ou plusieurs cellules procaryotes dans lesquelles une ou plusieurs mutations ont été introduites d'être sélectionnées.</p>

LES LICENCIÉS S'IMPATIENTENT

Il faut typiquement compter deux ans environ pour une procédure d'opposition devant l'OEB, puis encore deux ans pour un recours. Aucune clarification de la situation juridique n'est donc à espérer prochainement. À moins que les parties négocient. Des dizaines de millions de dollars auraient déjà été dépensés pour payer les avocats impliqués aux États-Unis et en Europe. Et les sociétés de biotechnologie intéressées par la technologie ne pourront pas attendre.

Les brevets de l'UC ont été licenciés à un groupe de quatre sociétés : la suisse CRISPR

Therapeutics, l'irlandaise ERS Genomics et les américaines Caribou Biosciences et Intellia Therapeutics, qui ont elles-mêmes déjà établi des collaborations avec divers acteurs. Les brevets de l'IB ont été licenciés à la biotech américaine EDITAS Medicine de manière exclusive pour la thérapie humaine, tandis que des licences non exclusives ont été distribuées à des sociétés de *drug discovery* ou de développement d'outils de recherche comme Evotec, en Allemagne, ou Clonotech, aux États-Unis. Dans le domaine de l'agriculture, le géant américain Monsanto a signé une licence non exclusive avec l'IB, tandis qu'un autre géant, Dupont,

négociait une licence exclusive avec l'UC, *via* Caribou Biosciences. Aucun de ces accords de licence ne bloque la recherche académique. Les grands groupes se disent prêts à modifier leurs accords en fonction de l'issue du bras de fer juridique. Les laboratoires plus modestes, eux, appellent de leurs vœux la mise en place de licences croisées et une plus grande flexibilité dans la négociation des domaines d'exclusivité (2). Les parties sauront-elle s'entendre pour créer un guichet unique, qui faciliterait l'accès à la technologie, pour le bénéfice de tous ? À ce jour, elles ne donnent malheureusement aucun signe de paix. ■

(1) Jinek M *et al.* (2012) *Science* 337, 816-21

(2) Contreras JL, Sherkow JS (2017)

Science 355, 698-700