

Sobre genes aislados y enlaces covalentes Un recuerdo personal de Myriad Genetics[1]

Jorge A. Goldstein, PhD, JD[2]

En 1973, como joven estudiante graduado en química orgánica en la Universidad de Harvard, influenciado por la visión clarividente de mi asesor Frank Westheimer acerca de que “el futuro le pertenece a la biología”, me anoté en el curso introductorio de genética dictado por James Watson. Tres veces por semana, caminaba de mi laboratorio a los Bio Labs (Laboratorios de Biología de la universidad), cuya entrada estaba flanqueada por Bessie y Victoria, las dos enormes esculturas de rinocerontes que hacían guardia desde la década del ‘30, momento en que la biología trataba acerca de animales y plantas grandes, no de sus microscópicos genomas y proteomas.

Watson, quien doce años antes había ganado el Premio Nobel junto a Francis Crick, Rosalind Franklin y otros, por el descubrimiento de la estructura de la doble hélice de ADN, hablaba largo y tendido sobre los roles biológicos de los genes, los promotores y los operones. Si bien yo estaba impresionado por mi famoso profesor, la clase me aburría por demás. Yo tenía un título universitario en química orgánica. No concebía al ADN o al ARN como productos químicos orgánicos que podían ser manipulados fácilmente en el laboratorio, formando y rompiendo enlaces covalentes, de la manera en que se puede modificar un esteroide o una molécula de prostaglandina. Estos ADNs y ARNs eran elementos de almacenamiento de información, y la mayor

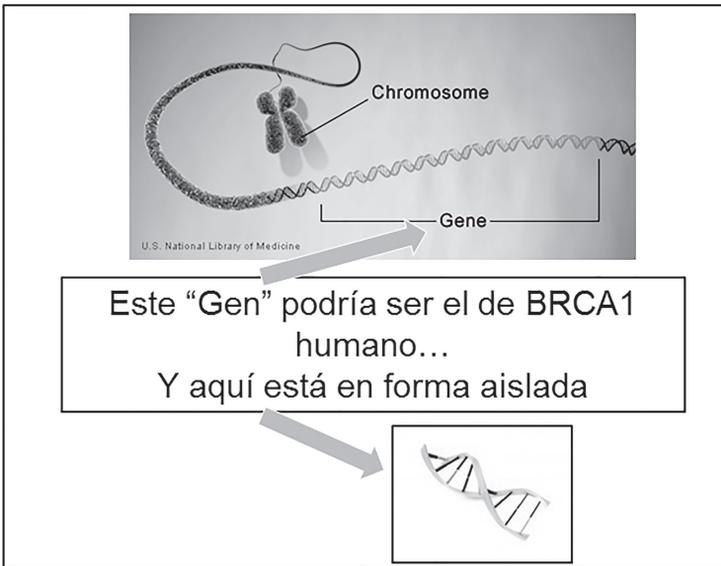
[1] © 2015, STERNE KESSLER GOLDSTEIN & FOX, PLLC. Todos los derechos reservados.

[2] Profesor Invitado, Facultad de Derecho, Universidad Austral. Socio Fundador, Sterne Kessler Goldstein and Fox PLLC. 1100 New York Ave, Washington DC 20005 USA.

coincidencia con la química orgánica era su naturaleza polimérica, un dato que no me impresionaba demasiado.

No tenía idea de que la tensión entre los puntos de vista del ADN como almacenamiento de información o como molécula orgánica jugaría un papel dramático una mañana cuarenta años más tarde en la sala de audiencias de la Corte Suprema de los Estados Unidos, con el Dr. Watson sentado en la primera fila de la galería pública y yo sentado a unos pocos asientos más allá. El caso ante el tribunal ese día era Association for Molecular Pathology contra Myriad Genetics,[3] y la cuestión era si los genes BRCA1 y BRCA2 (relacionados al cáncer hereditario de pecho), reivindicados por secuencia podían ser objetos de una patente, o si el mero hecho de romper enlaces covalentes no era suficiente para distinguir tales fragmentos de genes aislados de sus contrapartes naturales, que estaban completamente integrados al genoma.[4]

El siguiente diagrama muestra, en su parte superior, un cromosoma con un gen (digamos el de BRCA1) integrado al cromosoma. En su parte inferior el diagrama muestra el mismo gen como fragmento aislado:



Los jueces y los abogados esa mañana debatían sobre el derecho de patentes, si bien, escuchando las discusiones, me imaginaba en los Bio Labs, en la clase del Dr. Watson cuatro décadas antes. No lo había vuelto a ver desde que cursé esa materia. Los años no le habían cambiado la sonrisa eterna de chico jugando con modelos plásticos de moléculas de ADN. Watson había dejado Harvard tres años de mi curso para dirigir el laboratorio Cold Spring Harbor. Yo me fui ese mismo año, con un doctorado en química orgánica en mi currículum y, después de un breve período como investigador postdoctoral sobre enzimas, fui a la facultad de derecho y me convertí en abogado especialista en patentes de biotecnología. Ya como abogado de patentes comencé a pensar en los ADNs aislados como moléculas químicas orgánicas. De esta manera pude obtener patentes para mis clientes, quienes habían aislado genes importantes, y querían proteger y comercializar su uso.

Durante décadas, todos los abogados de biotecnología estábamos convencidos de que al romper los enlaces que mantenían un gen unido en forma covalente al cromosoma, el fragmento era convertido en un material suficientemente artificial como para que fuera patentable. La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos pensaba lo mismo y, en el período abarcado desde fines de la década del '70, cuando comenzó la revolución biotecnológica, hasta comienzos del 2010, cuando AMP desafió la práctica por primera vez, otorgó miles de patentes sobre genes aislados. Los tribunales también estuvieron de acuerdo. Rutinariamente evaluaban las patentes sobre genes aislados, rechazándolas solo si carecían de novedad, no-obviedad, claridad, habilitación, descripción escrita. Los tribunales nunca conside-

[3] Association for Molecular Pathology (Asociación para la Patología Molecular) contra Myriad Genetics, 133 S.Ct. 2107 – Corte Suprema 2013

[4] Ni mi estudio ni yo nos desempeñábamos como abogados para alguna de las partes ni formábamos parte de los amici en el caso.

raron que romper enlaces covalentes y extraer un fragmento de gen del cromosoma no fueran suficiente para ser materia de patentes, o que esas se trataban de medidas de menor importancia que no tenían significado legal. Representé a varios desafiantes que atacaron patentes de genes aislados basándose en cada fundamento posible de invalidez, excepto que nunca discutí acerca de que eran materiales naturales y por lo tanto no patentables. La principal razón, por supuesto, era que mis clientes también mantenían patentes sobre otros genes aislados, y que no tenían ganas de cuestionar la patentabilidad, a menos que también cayeran sus propias patentes.

Con confianza escribí o ayudé a obtener patentes sobre muchos genes aislados, tales como los de la enfermedad de Huntington[5] (aislado por el Dr. James Gusella), la fibrosis quística[6] (aislado por los Dres. Lap-CheeTsui, Francis Collins, y otros) y la enfermedad de Parkinson[7] (aislado por el Dr. Nobuyoshi Shimizu). Todos pensábamos como químicos orgánicos en esos días. Las moléculas de ADN eran productos químicos que podían ser manipuladas. Los fragmentos resultantes eran químicamente diferentes de las secuencias idénticas insertadas en polímeros largos de ADN en la naturaleza, y tal diferencia química era suficiente para hacer que los materiales aislados fueran objeto de ser patentables. Nuestro mayor campeón era el juez Alan Lourie del Tribunal de Apelaciones de Estados Unidos para el Circuito Federal. Había sido estudiante universitario en Harvard, había recibido un doctorado en química orgánica de la Universidad de Pensilvania, después químico en Monsanto, agente de patentes en Wyeth, y abogado de patentes interno en Smith Kline Beecham, antes de ser nombrado juez federal en 1990. Era el científico-abogado

[5] Patente de los Estados Unidos 5.686.288

[6] Patente de los Estados Unidos 6.984.487

[7] Patente de los Estados Unidos 6.716.621

por excelencia. Entendía la química y sus decisiones eran ejemplares de claridad por su razonamiento científico.

Cuando la patentabilidad de los genes aislados BRCA1 y BRCA2 de Myriad fue desafiada por AMP por primera vez en 2010, el Juez Robert Sweet del Distrito Sur de Nueva York, para mi sorpresa (y la de la mayoría de mis colegas), dictaminó que AMP tenía razón y que tales genes aislados no cumplían los requisitos para obtener una patente[8]. Ante nuestro asombro colectivo, el Juez Sweet dijo que, como cuestión de derecho, la ruptura de enlaces no provee ninguna diferencia. Con bastante esnobismo recuerdo que pensé, "No entiende de química; sólo hay que esperar hasta que el Juez Lourie ponga los puntos sobre las íes". Y Lourie no nos decepcionó. En 2012, en la apelación al dictamen del Juez Sweet, el Tribunal de Apelaciones, en un fallo dividido 2-1 escrito por el Juez Lourie, dio una clase magistral de química orgánica[9]. Lourie hizo de la existencia de enlaces covalentes el punto fuerte científico de su razonamiento jurídico:

Los genes BRCA1 y el BRCA2 en estado de aislamiento son moléculas diferentes al ADN que existe en el cuerpo; el ADN aislado procede de la intervención humana para separar o sintetizar una porción distinta a la de un ADN cromosómico de origen natural, impartiendo en ese ADN aislado una identidad química distintiva en comparación con el ADN natural.

En este caso, las moléculas de ADN aisladas reivindicadas no existen en la naturaleza dentro de una mezcla física a purificar. Deben ser químicamente separadas de su combi-

[8] Ass'n for Molecular Pathology v USPTO, 702 F.Supp.2d 181-Dist. Court, SD Nueva York, 2010

[9] Ass'n for Molecular Pathology v USPTO, 689 F.3d 1303 – Tribunal de Apelaciones, Circuito Federal, 2012

nación química original con otros materiales genéticos. En otras palabras, en la naturaleza, los ADN aislados reivindicados se encuentran unidos en forma covalente a tales otros materiales. De este modo, cuando se separan, una molécula de ADN aislada no es una forma purificada de un material natural sino una entidad química distinta que se obtiene mediante la intervención humana.[10]

Cuando el Juez Bryson disintió en parte de la decisión de Lourie, el Juez Lourie, sin duda recordando la química orgánica que había aprendido en Harvard (probablemente de Frank Westheimer, mi propio asesor) respondió con más química:

La disensión menosprecia la importancia de un “enlace químico”, probablemente significando un enlace covalente, al distinguir en forma estructural entre una especie molecular y otra. Pero un enlace covalente es el límite que define entre una molécula y otra ...[11]

Me encantó. El ADN era un producto químico, y las piezas covalentemente separadas del mismo no constituían productos de la naturaleza. Eran creadas por el hombre y cumplían con los requisitos para ser patentadas. El enlace covalente ocupaba la posición suprema. El Juez Lourie lo entendió y lo explicó para la posteridad.

Excepto que la posteridad no duró más de un año. Inmediatamente el caso fue apelado a la Corte Suprema y, en 2013, la mañana de la audiencia oral, me encontré en la sala sentado a medio banco de distancia de Watson, mi ex profesor de genética, quien había escrito un informe de *amicus curiae*. Coincidentemente, también estaba yo sentado junto a un distinguido caballero mayor a quien no reconocí. Como debíamos esperar una hora más antes de

[10] Id., pags. 1328-1329

[11] Id., pag.1329

comenzar la audiencia, decidí presentarme e iniciar una conversación.

"Buenos días", sonrió. "Un placer conocerlo. Soy el Juez Robert Sweet, del Tribunal de Distrito Federal en Nueva York".

¡Dios mío! -pensé. ¡Estoy sentado junto al mismísimo juez que escribió el fallo en el 2010 a favor de AMP, sosteniendo que los genes aislados no son patentables! Mejor no decirle que pensaba que no sabía nada de química.

"Volé desde Nueva York muy temprano esta mañana", -continuó. Su entusiasmo era contagioso.

"¿Usted piensa que será redimido hoy?" pregunté.

"Espero que sí. Yo sabía que estaríamos aquí un día, y escribí mi opinión teniendo eso en mente. No querría perderme este día por nada del mundo."

Para ese entonces, casi 50 partes (sumadas a las dos partes principales en el caso) habían completado escritos de amici, como amigos de la corte. Entre ellos había muchos profesores de derecho, científicos, abogados, defensores del interés público, y asociaciones profesionales apoyando a una parte o a la otra. Los académicos disertaron sobre la naturaleza dual del ADN: dijeron que el ADN es una molécula así como también es una unidad de almacenamiento de información, y esto ha generado confusión en el caso. Más aún, uno de ellos declaró con bastante ligereza que el problema radicaba en que el Juez Lourie había confundido la ciencia con el derecho; no existe nada legalmente especial acerca de la ruptura de enlaces covalentes.[12] También había leído el informe del amicus del Dr. Watson, quien centró su atención en la naturaleza única del ADN. Como en 1973, se encontraba totalmente del lado de la función y la información, y minimizaba la idea del ADN como una entidad química:

[12] Escrito de los Amici Curiae para Académicos de Derecho, Medicina, Política de Salud y Genética Clínica en apoyo a ninguna de las partes en particular, 26 de octubre, 2012.

Los dictámenes de los tribunales de apelación dejan de lado la naturaleza fundamental del gen humano. Puesto simplemente, ninguna otra molécula puede almacenar la información necesaria para crear y propagar la vida humana de la forma en que lo hace el ADN humano. Es una entidad química, pero la importancia del ADN surge de su habilidad para codificar y transmitir las instrucciones para crear un ser humano. *** Los genes humanos son mucho más que compuestos químicos. ***La patentabilidad de un gen humano no puede depender simplemente de si se rompe un enlace covalente durante la purificación.[13]

A regañadientes, durante la mañana de la audiencia yo ya había comenzado a creer que la Corte Suprema revocaría la decisión del Tribunal de Apelaciones, fallaría contra Myriad Genetics, y sostendría que los genes aislados no eran patentables. Unos pocos meses antes, había dado una conferencia sobre el caso en la facultad de derecho de la Universidad de Pensilvania. Leí la mayoría de los aproximadamente 50 escritos de amici para preparar la conferencia. También era plenamente consciente de que en los últimos años la Corte Suprema tenía una tendencia predecible a revocar al Tribunal de Apelaciones en los casos referentes a patentes. Por lo tanto, le dije a mis alumnos de derecho en Pensilvania que si yo estuviera en la Corte Suprema sostendría, junto con los lineamientos de mi héroe el Juez Lourie, que los genes aislados son compuestos químicos y patentables. No obstante, (cubriendo todos los frentes) también predije que la Corte revocaría. Para mí, era una situación de ganar o ganar, y los alumnos se rieron.

Una mitad de mi razonamiento fue correcta. La Corte Suprema sostuvo que la mera ruptura de enlaces covalentes no es suficiente para que los genes aislados sean legalmente "creados por el hombre"[14]. Dijo la Corte:

[13] Escrito del Dr. James D Watson como Amicus Curiae en apoyo de ninguna de las partes en particular, enero 31, 2013, p.12.

[14] Véase Nota 3.

Myriad no ha creado nada. Sin duda encontró un gen importante y útil, pero separar el gen de su material genético circundante no es un acto de invención.

Tampoco se salvan las reivindicaciones de Myriad por el hecho de que el aislamiento de ADN a partir del genoma humano rompe los enlaces químicos y de ese modo crea una molécula de origen no natural. Las reivindicaciones de Myriad simplemente no están expresadas en términos de composición química, ni se basan en modo alguno en los cambios químicos que resultan del aislamiento de una sección particular de ADN. En contraste, las reivindicaciones se centran en la información genética codificada en los genes BRCA1 y BRCA2. [El argumento de] Myriad...se refiere principalmente a la información contenida en la secuencia genética, no a la composición química específica de una molécula particular.

La Corte razonó que, a pesar de que el código de elegibilidad de EEUU, 35 U.S.C. §101[15], ha sido interpretado ampliamente, existen límites creados por precedente que indican que las leyes naturales, las ideas abstractas y los procesos mentales no son elegibles para patentes. La intervención inventiva humana debe alejar toda reivindicación de estas tres prohibiciones para que la invención sea elegible. Aislar genes y reivindicarlos por secuencia no son pasos lo suficientemente alejados legalmente del cromosoma natural, a pesar de estar alejados químicamente. Mi opinión de que el caso debería haber tomado otro rumbo es irrelevante. Esta es ahora la ley vigente en EEUU.

[15] 35 USC §101. Inventiones Patentables. Quien invente o descubra cualquier proceso, maquina, manufactura, o composición de materia novedosa y útil, o cualquier mejora novedosa y útil en aquellas, podrá obtener una patente sujeta a las siguientes condiciones y requerimientos de este título.

Cuando cursé la materia del Dr. Watson 40 años atrás, me quejaba de que la genética era insuficientemente química; no obstante, aquel fue el punto principal que convenció a la Corte Suprema. Para ellos, así como también para el Dr. Watson, el ADN constituye el almacenamiento de información biológica. Mi asesor Westheimer también estaba en lo correcto: el futuro (aún el futuro legal) le pertenecía a la biología. El Juez Sweet había sido redimido. Y desafortunadamente, mi héroe, el Juez Lourie había estado equivocado. La Corte Suprema le dijo – nos dijo a todos – que no debíamos confundir novedad química con elegibilidad; son dos conceptos legales diferentes. Un fragmento de gen aislado, siendo un compuesto químico novedoso, no es necesariamente elegible para patente. Ésta es ahora una lección fundamental en el derecho de patentes.

Yo también me había olvidado que mi formación como científico, si bien útil para informar y educar mis conceptos, no necesariamente debería controlar cuando se aventura el resultado de debates legales. Como siempre les digo a mis asociados y estudiantes, la ley es parte razonamiento lógico y parte política pública – y demasiado énfasis en uno u otro nos pone en riesgo de ir por mal camino.

Y, qué de todas aquellas docenas de patentes sobre genes aislados que había escrito y tan satisfactoriamente defendido en años pasados? Recuerdo una historia apócrifa sobre Abraham Lincoln como abogado actuando en los tribunales de Illinois en el Siglo XIX. La creencia popular dice que una mañana, Lincoln discutió un caso de un contrato ante la Corte Suprema del Estado y antes de que el tribunal se levantara en receso para el almuerzo, obtuvo un veredicto favorable para su cliente. Por la tarde, mientras discutía un caso diferente, esta vez en favor de otra parte, en una disputa por un contrato similar, tomó una posición contraria a aquella que por la mañana había probado en forma satisfactoria. Los jueces fueron tomados por sorpresa.

"Pero Sr. Lincoln," exclamó un juez. "Esta mañana usted argumentó exactamente lo opuesto."

"Si, Su Señoría", respondió el Honesto Abe. "Pero esta mañana estaba equivocado."

Sin dejarse intimidar ante el fallo desfavorable de la Corte Suprema, Myriad Genetics volvió a los tribunales federales unos meses más tarde, esta vez en Salt Lake City, y demandó a siete compañías por violación de patentes basada en casi veinte patentes que no habían sido claramente derrotadas por la sentencia de 2013.[16] Para ese entonces, sin embargo, la marea había cambiado. Yo me encontraba del otro lado de su renovada batalla, como abogado de una de las siete empresas. Me uní al ataque de las patentes de Myriad Genetics como ya no patentables. Los fragmentos de genes aislados, en cualquiera de sus formas, no eran más que productos de la naturaleza, argumenté, haciéndome eco del Dr. Watson. El Juez Federal Robert Shelby estuvo de acuerdo, y el Tribunal de Apelaciones reafirmó su decisión de que las patentes restantes de Myriad no podrían sobrevivir nuestros desafíos colectivos.[17] Myriad luego llegó a un acuerdo con las siete compañías, y las batallas por genes aislados terminaron por fin.

[16] In Re: BRCA1- and BRCA2-Based Hereditary Cancer Test Patent Litigation 2:14-md-02510-RJS

[17] In Re BRCA1-and BRCA2-Based Hereditary Cancer Test Patent Litigation, No. 2014-1361 (Fed. Cir. 17 diciembre de 2014) (El Juez Lourie no formó parte del panel que decidió sobre esta causa.)

