

CRISPR GENOM DÜZENLEME TEKNOLOJİLERİ: PATENTLENEBİLİRLİKLERİ VE COVID-19 SALGININDA KULLANIMI

*Crispr Genom Editing Technologies: Patentability and Its Application to the
Covid-19 Outbreak*

Dr. Tamer SOYSAL*

Özet: Ekim 2020’de Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna “moleküler makas” olarak da adlandırılan CRISPR/Cas9 teknolojilerine ilişkin buluşları nedeniyle Nobel Ödülü’ne layık görülmüşlerdir. Bu teknolojilerin ortaya çıkmasından sonra son on yıl önemli bir patent yarışına sahne olmaktadır. Bu yeni teknolojilerin patentlenmesi genel olarak buluş konusu ve kamu düzeni/ahlaka aykırılık ölçütleri yönünden tartışılmaktadır. Buna karşılık bu teknolojilerin yenilik içerdiği, buluş basamağı ve sanayiye uygulanabilir olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle patent yarışı, buluşların patentlenebilirliğine değil, buluşların sahipliğine ilişkin oluşmaktadır. Bu yeni teknolojiden COVID-19 pandemisinde de başarıyla faydalanılmaktadır. Ancak CRISPR teknolojilerinin kullanım alanının sınırları konusundaki belirsizlikler, bu teknolojilerin patentlenmesine yönelik sınırlamalar konulmasını da gerekli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CRISPR, Genom Düzenleme, Biyoteknoloji, Patent, Buluş Konusu, Patentlenebilirlik

Abstract: In October 2020, Emmanuelle Charpentier and Jennifer Doudna were awarded the Nobel Prize for invention of CRISPR Cas9 technologies, also called "molecular scissors". After the emergence of these technologies, the last decade have witnessed an important patent race. The patenting of these new technologies is generally discussed in terms of the patentable subject matter and the criteria of ordre public/contrary to morality. On the other hand, it is generally accepted that these technologies contain novelty, inventive step and industrial application requirements. Therefore, the patent race is about the ownership of inventions, not the patentability of inventions. This new technology is also successfully used in the COVID-19 pandemic. However, uncertainties about the limits of the use of CRISPR technologies also require restrictions on the patenting of these technologies.

Keywords: CRISPR, Genome Editing, Biotechnology, Patent, Patentable Subject Matter, Patentability.

* Adalet Bakanlığı, Avrupa Birliği, Proje Uygulamaları Daire Başkanı, Hakim.
tamer.soysal@adalet.gov.tr, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6763-5041>
Makale Geliş Tarihi: 15.03.2021, Makale Kabul Tarihi: 24.04.2021

“DNA'nın yapısı kesin bir gerçektir; ama genin ne olduğu konusunda tek bir gerçek yoktur.

(There is a fact of the matter about the structure of DNA, but there is no single fact of the matter about what the gene is.)

Richard M. Burian, 1985.¹

GİRİŞ

1990'lı yıllar internet çağı olarak ifade edilirken, 2000'li yıllarla birlikte biyoteknoloji ve genler yeni dönemin baskın teknolojilerini oluşturmaktadır. 2012 yılında 44 yaşındaki Fransız genetikçi Emmanuelle Charpentier ve 48 yaşındaki ABD'li biyokimyacı Jennifer Doudna tarafından gen teknolojisinin en keskin araçlarından birisi olan “genetik makas (*genetic scissors*)” ya da “moleküler makas (*molecular scissors*)” olarak da isimlendirilen CRISPR/Cas9 teknolojileri bulunmuştur. Bu yeni teknolojiler ile bitki, hayvan ve mikroorganizmaların DNA'ları son derece kolay ve yüksek bir hassasiyetle değiştirilebilmektedir. CRISPR 2012 yılında dünyaya tanıtılmış ve o tarihten bu yana bu alanda adeta bir “araştırma tsunamisi (*tsunami of research*)” oluşturmuştur.² Tıpta yeni bir çığır açacağı söylenen bu buluşları iki bilim adamına 7 Ekim 2020 yılında kimya dalında Nobel ödülü kazandırmıştır.³ Bilim ve teknoloji alanında yaşanan hızlı gelişmeler, hukuk alanını da sürekli olarak bu yeni alanlara uyum sağlamaya zorlamakta ve dönüştürmektedir. Günümüzde hukukçuların, temel hukuk kuralları, mantığı ve pratiklerine sahip olmayı gerekli kılan hukuk nosyonu yanında, bu yeni teknik alanları da yorumlayarak çözümler üretecek teknik hakimiyete sahip olmaları beklenmektedir. Bu gelişmeler ile paralel şekilde Ülkemizde de Üniversiteler Arası Kurul tarafından 2019 yılının Mart ayından itibaren “Bilişim ve Teknolojileri Hukuku” münferit bir doçentlik alanı olarak kabul edilmiştir. Esasen ayrı bir çalışma olarak ele alınması gereken bir konu olarak Ülkemizde sayısı bugün artık yüzölçümü rakamlara yaklaşan hukuk fakültelerinde müfredatın

¹ Richard Van Burian, “On Conceptual Change in Biology: The Case of the Gene” (İçinde David J. Depew; Bruce W. Weber; *Evolution at a Crossroads: The New Biology and the New Philosophy of Science*, Cambridge, MIT Press, 1985 (s. 21-42).

² Mark Shwartz, CRISPR is a revolutionary gene-editing tool, but it's not without risk, Winter 2018, <https://stanmed.stanford.edu/2018winter/CRISPR-for-gene-editing-is-revolutionary-but-it-comes-with-risks.html> (Son Erişim Tarihi: 23.02.2021)

³ Genetic Scissors: A Tool for Rewriting the Code of Life, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/> (Son Erişim Tarihi: 25.01.2021)

ve hukuk eğitiminin bu yeni konseptte uygun olarak yapılandırılması gerekmektedir. Yeni teknolojilerin ortaya çıkardığı, çıkarabileceği sorun alanlarına ilişkin hukuki çalışmaların artması yanında; uluslararası hukuk, insan hakları hukuku, fikri mülkiyet hukuku gibi hukuk alanlarının da yeni teknolojik konseptte uygun olarak yorumlanması ve uyarlanması da büyük önem taşımaktadır. CRISPR teknolojileri de, gen teknolojileri alanında sıçratıcı bir etki oluşturan bir teknolojik imkan olarak gelişmeye devam edecektir.

I. GENOM DÜZENLEME TEKNİKLERİ VE CRISPR TEKNOLOJİSİ

A. YAPAY ZEKÂ VE GENOMİK

Yapay zekânın üzerinde mutabık kalınan bir tanımı bulunmamaktadır. 1959 yılında MIT'in yapay zekâ laboratuvarını kuran Amerikalı bilim adamı Marvin Minsky (1927-2016), yapay zekâyı insan tarafından yapıldığında zeka gerektiren şeyleri yapan makinelerin yapımı bilimi olarak ifade etmiştir.⁴ Yapay zekâ alanında ilk konferansı 1956 yılında düzenleyen, bu alanın öncü isimlerinden John Mc Carthy yapay zekâyı zekî makineler yapma bilim ve mühendisliği olarak tanımlamıştır.⁵

Yapay zekâ kapsamına makine öğrenmesi robotik dışında sinir ağları, vizyon, doğal dil işleme ve konuşma gibi bir çok alt alan dahildir. Yapay zekâ psikoloji, genomik, nöro teknolojiler, bilişsel bilim, felsefe, dil bilim, mantık gibi bilgisayar bilimleri dışındaki bilim alanlarından da yararlanmaktadır.⁶ Bazılarına göre yapay zekâ evrenin oluşumu ve yaşamın başlangıcından sonraki en önemli insanlık olayını oluşturmaktadır.⁷

Makine öğrenmesi ve algoritma kavramları da yapay zekâ ile birlikte anılan ve bunlarla eşdeğer kabul edilen kavramlar olarak öne

⁴ Tanım için bkz. Marvin Minsky, <https://www.britannica.com/biography/Marvin-Lee-Minsky> (Son Erişim Tarihi: 29.12.2020)

⁵ Artificial Intelligence, https://www.sciencedaily.com/terms/artificial_intelligence.htm (Son Erişim Tarihi: 29.12.2019); AccessNow, Human Rights in the Age of Artificial Intelligence, November 2018,

<https://www.accessnow.org/cms/assets/uploads/2018/11/AI-and-Human-Rights.pdf> (Human Rights in the Age of AI, 2018), s. 8.

⁶ Tamer Soysal, Endüstri 4.0 ve İnsan Hakları: Yeni Ortaya Çıkan Teknolojilerin İnsan Hakları Üzerindeki Dönüştürücü Etkileri, Ankara Barosu XI. Uluslararası Hukuk Kurultayı, 9-12 Ocak 2020, Bildirgeler Kitabı, (s. 245-325), <http://www.ankarabarusu.org.tr/Siteler/2012yayin/2011sonrasikitap/2020-hukuk-kurultayi-1-cilt.pdf>, s. 276 vd.(Soysal, Endüstri 4.0)

⁷ Pamela McCorduck, Machines Who Think, A Personal Inquiry into the History and Prospects of Artificial Intelligence, CRC Press, 2019, s. 408.

çıkılmaktadır. Algoritma, basit olarak bir görevi yerine getirmeyi tanımlayan bir dizi kılavuzu ifade etmektedir. Bilgisayar biliminde, bir algoritma, bir bilgisayara ne yapması gerektiğini söyleyen talimatlar dizisidir. Yapay zekâ algoritmaları kullanmakta ancak tüm algoritmalar yapay zekâ içermemektedir.⁸ Makine öğrenmesi (*machine learning*), yapay zekânın bir alt alanı olarak kabul edilir. Makine öğrenimi, Harry Surden tarafından öğrenme yeteneğine veya bir görevde zaman içinde performans geliştirme yeteneğine sahip bilgisayar algoritmaları şeklinde tanımlanmıştır.⁹ Temel olarak makine öğrenmesi, zaman içinde verilerden öğrenen makineleri ifade etmektedir. Bu öğrenme, bir veri kümesi ile başlayan ve verileri açıklayan ya da gelecekteki verileri tahmin edebilen bir kural ya da prosedür oluşturmaya çalışan istatistiksel süreç olarak gerçekleşmektedir.¹⁰ Bir başka açıdan makine öğrenmesi bir bilgisayarın zeki olması için programlanması ve aynı zamanda o makinenin çevresinden öğrenmesi ve performansının zaman içinde geliştirmesi üzerine bir yaklaşımı ifade etmektedir.¹¹ Günümüzde yapay zekâ sistemleri genel olarak algoritmalarından faydalanır ve makine öğrenme sistemleri tarafından desteklenir.¹²

Yapay zekâ, makine öğrenmesi ve bunların alt kümesi olan derin öğrenme metodları son yıllarda genomik ve tıp alanında araştırmalarda sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Genetik ilmi, canlı organizmaların karakteristik özelliklerini ve bir nesilden diğerine geçen kalıtımı konu edinirken; genomik sağlığı etkileyen hastalıkların ortaya çıkarılabilmesi gibi amaçlarla bir organizmanın genlerinin tamamının incelenmesini ve DNA dizilimlerinin ve işlevlerinin ortaya çıkarılmasını konu edinmektedir.¹³ Genetik temel olarak tek bir genin kompozisyonu ve işlevlerini incelerken, genomik tüm genleri ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerini incelemektedir.¹⁴ Bu yönüyle genomik, genetikten farklıdır.

⁸ Human Rights in the Age of AI, 2018, s. 8; Algorithms and Human Rights, Study on the Human Rights Dimensions of Automated Data Processing Techniques and Possible Regulatory Implications, Council of Europe Study, Prepared by Committee of Experts on Internet Intermediaries (MSI-NET), 2017, <https://edoc.coe.int/en/internet/7589-algorithms-and-human-rights-study-on-the-human-rights-dimensions-of-automated-data-processing-techniques-and-possible-regulatory-implications.html>, s. 41 vd. (Algorithms and Human Rights)

⁹ Harry Surden, Machine Learning and Law, Washington Law Review, 87, 2014, <https://scholar.law.colorado.edu/articles/81/> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021)

¹⁰ Human Rights in the Age of AI, 2018, s. 8-9.

¹¹ Armağan Ebru Bozkurt Yüksel, Yapay Zekânın Buluşlarının Patentlenmesi, Uyuşmazlık Mahkemesi Dergisi, Y. 6, S. 11, Haziran 2018 (s. 585-622), s. 589.

¹² Human Rights in the Age of AI, 2018, s. 8-9.; Soysal, Endüstri 4.0, s. 277.

¹³ National Human Genome Research Institute, Genetics vs. Genomics Fact Sheet, <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genetics-vs-Genomics> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021)

¹⁴ World Health Organization, Human Genomics in Global Health,

Genomik çalışmaları son yıllarda yapay zekâ uygulamalarının da kullanılmasıyla nadir hastalıkların ve kanser türlerinin tedavisine ilişkin yeni çözümler ortaya koymaktadır. Global ölçekte, kişisel genetik test taleplerine bağlı olarak tıbbi genetik testler hızla artmaktadır. Bugün yapay zekâ ve makine öğrenmesi sayesinde insanın gen haritasının çıkartılarak kişiye özel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün hale gelmiştir.

Genomik alanında yapay zekâ ile birlikte yaşanan hızlı değişim genom düzenleme teknolojilerini de tetiklemiştir. Nature Biyoteknoloji’de yayımlanan bir araştırmada FORECasT, SPROUT ve inDelphi gibi makine öğrenme teknolojileri sayesinde CRISPR/Cas9 genom düzenleme sonuçlarının tahmin edilebilirliğinin arttığı belirtilmiştir.¹⁵

B. GENOM DÜZENLEME TEKNİKLERİ

1. GENEL OLARAK

Geleneksel ıslah yöntemlerinden farklı olan genetik mühendislik (*genetic engineering*) yöntemlerinde hedef organizmanın genetik özellikleri, dışarıdan bir başka organizmadan alınan genin aktarılması ile laboratuvar koşullarında değiştirilmektedir. Bu şekilde oluşturulan ürünlere genetik olarak değiştirilmiş ürünler (*genetically modified crops-GMOs*) veya transgenik ürünler (*transgenic crops*) adı verilmektedir.¹⁶ Geleneksel ıslahçılık yöntemlerinde, farklı çeşitteki iki geleneksel tohumun birbiriyle geleneksel yöntemlerle çaprazlanması suretiyle ‘hibrit tohum’ adı verilen yeni çeşitler elde edilebilmektedir. Buna karşılık genom düzenleme, DNA’nın canlı bir organizmanın genomuna eklendiği, silindiği, değiştirildiği veya düzenlendiği bir tür genetik mühendislik tekniğini ifade etmektedir. Genetik materyalin bir konakçı genomuna rastgele yerleştirilmesine dayanan ‘erken genetik mühendislik’ tekniklerinden farklı olarak genom düzenleme teknolojileri, ekleme ve düzenlemeleri bölgeye özel konumları hedefleyerek gerçekleştirmeye olanak vermektedir. Genom düzenleme, GDO’ların oluşturulması yanında pek çok amaç için kullanılabilir. Buna karşılık GDO’ları oluşturmanın da genom düzenleme ile birlikte pek çok farklı yöntemi bulunduğu söylenmelidir.

<https://www.who.int/genomics/geneticsVSgenomics/en/#:~:text=The%20main%20difference%20between%20genomics,and%20development%20of%20the%20organism.> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021)

¹⁵ Ashley Yeager, Machine Learning Algorithms Predict the Repairs Made to DNA after Cas9 Cuts, May 1, 2019, <https://www.the-scientist.com/the-literature/could-ai-make-gene-editing-more-accurate-65781> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021)

¹⁶ Genetically Modified Crops, <http://www.fao.org/docrep/015/i2490e/i2490e04d.pdf> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021)

Genel olarak genom düzenleme (*genom editing*) veya gen düzenleme (*gen editing*) teknolojisi olarak isimlendirilen usulde hücre içindeki DNA'nın doğal yapısında yer alan "tasarlanmış nükleazlar (*engineered nucleases*)" adı verilen enzimler vasıtasıyla ekleme, çıkarma veya değiştirme işlemleri yapılmaktadır. Hedef organizmanın DNA'sında değişiklik yapan bu nükleazlar için "moleküler makas (*molecular scissors*)" tabiri kullanılmaktadır. Bu teknolojileri, klasik transgenik organizmalardan ayıran husus, hedef organizmanın DNA yapısında yapılan değişikliğin organizmanın doğal olarak yapısında bulunan enzimler aracılığıyla yapılması ve bu süreç sonrası hücrenin kendi doğal süreçleri içerisinde kendi kendini onarabilmesidir. Bu onarımın yapıma şekline göre de genom düzenleme yöntemleri farklılaşmaktadır.¹⁷

Tasarlanmış nükleazlarda genom düzenleme, üç ana enzim sınıfı kullanılarak yapılmaktadır: ZFN (*Zinc Finger Nucleases/Çinko Parmak Nükleazları*), TALEN (*Transcription Activator Like Effector Nucleases/Transkripsiyon Aktivatör Benzeri Nükleazlar*) ve CRISPR/Cas9 (*Clustured Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Düzenli Aralıklarla Bölünmüş Palindromik Tekrar Kümeleri*).¹⁸

Genom düzenleme tekniklerinin en bilineni ve en çok uygulananı kolay çalışma ve yüksek verimlilik özelliklerine sahip CRISPR/Cas9 olarak bilinen yöntemdir. CRISPR/Cas9 ile birlikte ZFNs ve TALENs yöntemleri herhangi bir genomda hedeflenen bölgenin değiştirilmesinde uygulanan diğer dizi spesifik nükleazları olarak başarı ile uygulanmaktadır.¹⁹

ZFN'ler, kullanıcının genomda değişiklik yapmak istediği bölgeye göre dizayn edilen ilk dizi spesifik nükleazlardır. Bu yöntemde DNA'ya spesifik olarak bağlanan kısım çinko parmak (zf) proteinlerinden oluşur. ZFN sistemine alternatif olarak oluşan TALEN tekniğinde ise bağlanmayı sağlayan DNA'nın yapısı farklılaşmaktadır. TALEN

¹⁷ Amardeep; Kisa Zaidi; Shalu Sharma; Vikas Sharma, Designer Nucleases for Genome Editing in Plants: Different Approaches and Applications, International Journal of Pure & Applied Bioscience, 5 (6), November-December 2017, (s. 1389-1402), <http://www.ijpab.com/form/2017%20Volume%205,%20issue%206/IJPAB-2017-5-6-1389-1402.pdf>, 1390 vd. (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁸ Tamer Soysal, Tarımda Biyoteknoloji Uygulamaları ve Patent Hakları (Agricultural Biotech Patent Law), Adalet Yayınları, Mayıs 2019, s. 135. (Soysal, Agricultural Biotech Patent Law).

¹⁹ Ali Ergül; Bitkilerde Fonksiyonel Genombilim, Bitkilerde Genom Düzenlemesi (CRISPR/Cas9), s. 5 vd., <https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=4589#section-13> (Son Erişim Tarihi: 01.10.2020)

M. Aydın Akbudak; Kübra Kontbay, Yeni Nesil Genom Düzenleme Teknikleri: ZFN, TALEN, CRISPR'lar ve Bitkilerde Kullanımı, Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi, 26, 1 (2017 (s. 111-126)), s. 111 vd.; Amardeep; Zaidi; Sharma, s. 1392 vd.

tekniginde, DNA'ya bağlanmayı sağlayan transkripsiyon aktivatör benzeri (TAL) efektörler, hedef hücreye yönlendirilmektedir.²⁰

2. CRISPR/Cas9 TEKNOLOJİSİ

CRISPR, düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümelerini (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) ifade etmektedir.²¹ Cas9 (CRISPR associated protein9/CRISPR ile ilişkili Protein 9) tabiri ise CRISPR dizilerini tamamlayıcı olan spesifik DNA dizilerini tanımak ve parçalamak için bir kılavuz olarak kullanılan enzimleri ifade etmektedir.²²

CRISPR teknolojisi, bakteriler ve arkealılar gibi prokaryotik organizmaların genomlarında bulunan DNA dizilerini ifade etmektedir. Cas9 ifadesi CRISPR DNA dizileri ile ilişkili, bakterilerin bağışıklık sistemleri ile ilgili DNA endonükleaz enzimini anlatmak üzere kullanılmaktadır.²³

1987 yılında Osaka Üniversitesinden Yoshizumi Ishino önderliğindeki araştırma grubu, *E.coli* bakterisinde *alkali fosfatazın izozim*²⁴ dönüşümünde (*isozyme conversion of alkaline phosphatase*) rol oynayan genlerin analizi ve tekrar dizilerine ilişkin yürütülen çalışmalarını kapsamında²⁵ ilk olarak bu bakteride birbirini tekrarlayan DNA kümelerinin bulunduğunu keşfetmişlerdir.

CRISPR-Cas teknolojisinin genom düzenleme aracı olarak kullanılması için ilk adımların 2012 yılında Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier öncülüğündeki araştırmacıların çalışmasıyla atıldığı söylenebilir. Doudna, Charpentier ve arkadaşları Cas9 endonükleazının, iki RNA molekülü ile birleştirilmek ve hedef DNA'nın

²⁰ Akbudak; Kontbay, s. 114.

²¹ Ergül; Bitkilerde Fonksiyonel Genombilim, s. 4.

²² Ergül; Bitkilerde Fonksiyonel Genombilim, s. 4.

²³ Qunxin She; Wenyan Han, Archaea and CRISPR Technology, 8 August 2017, <https://microbiologysociety.org/publication/past-issues/archaea/article/archaea-and-CRISPR-biology.html> (Son Erişim Tarihi: 05.02.2021)

²⁴ İzozimler, izo-enzimler olarak bilinirler ve amino asit sekansında farklılık gösteren değişik moleküler formda olan fakat aynı kimyasal tepkimeleri katalize eden enzimleri ifade etmektedir. Daha genel olarak çoklu enzim formları olarak nitelendirilirler. İzozimler için bkz. Isozyme, <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/isozyme> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021)

²⁵ Bu çalışma için bkz. Yoshizumi Ishino; Hideo Shinagawa; Kozo Makino; Mitsuko Amemuro; Atsuo Nakata, Nucleotide Sequence of the *iap* Gene, Responsible for Alkaline Phosphatase Isozyme Conversion in *Escherichia coli*, and Identification of the Gene Product, *Journal of Bacteriology*, V. 169, N. 12, December 1987 (s. 5429-5433)

laboratuvar koşullarında kesilmek suretiyle yönlendirilebileceğini ortaya koymuşlardır.²⁶

2013 yılı başında Fenz Zhang ve arkadaşları CRISPR-Cas9 teknolojisini ilk kez ökaryot²⁷ hücrelerin genomunu düzenlemek için kullanmayı başarmışlardır. Aynı yıl Harvard Üniversitesinden bir başka araştırma grubunun yaptığı çalışmalar sonucunda memeli hücrelerinde genom düzenlenmesi için *Streptococcus thermophilus* ve *Streptococcus pyogenes*'ten CRISPR-Cas9 sistemlerinin mühendisliği başarıyla gerçekleştirilmiştir.²⁸

Esasen CRISPR-Cas öteden beri doğal olarak mayalanma ile oluşan yoğurt, peynir gibi gıdalarda rol oynayan bir mekanizmadır. Bu tür gıdalarda mayalanmayı sağlayan bakteriler, bu süreçte dışarıdan enfekte olan virüslere karşı doğal bir savunma mekanizması geliştirmektedirler. Bu savunma mekanizmasında rol oynayan DNA dizilerinin, bakterilerin genomunda yer alan 'CAS' proteinleri olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılmıştır.

CRISPR-Cas9 genom düzenleme tekniği Tip 2 adı verilen CRISPR sistemi ile birlikte gerçekleştirilmektedir. Bu sistem Cas9, crRNA ve tracrRNA ve homolog olmayan uç birleştirme (*non-homologous end joining*-NHEJ) veya benzeşik (*homology*) yönelik onarımda (*homology directed repair*-HDR) kullanılan isteğe bağlı bir DNA onarım şablonu bölümü içermektedir. Bu süreçte yer alan bileşenler aşağıda açıklanmıştır:

²⁶ Eric S. Lander, The Heroes of CRISPR, Cell Press Journal, 164, January 2016, [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(15\)01705-5.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(15)01705-5.pdf), (s. 18-28)., s. 25.; Jennifer Doudna; Genome-Editing Revolution: My Whirlwind year with CRISPR, 22 December 2015, <https://www.nature.com/news/genome-editing-revolution-my-whirlwind-year-with-CRISPR-1.19063> (Son Erişim Tarihi: 19.10.2020).

²⁷ Bitkiler, hayvanlar ve mantarlar ökaryot hücre yapısına sahiptirler. Ökaryot hücre yapısına sahip canlılarda hücrede çekirdek yer alır ve bu canlılar eşeyli üreme ile çoğalırlar. Buna karşılık prokaryot hücre yapıları daha basittir ve hücrede çekirdek yerine halka DNA'lar (plazmidler) bulunur. Bakteriler, virüsler ve arkealar prokaryot hücre yapısına sahiptirler. Bkz. Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 104 vd.

²⁸ Zehra Gün Gök; Beste Çağdaş Tunah, CRISPR-Cas İmmün Sisteminin Biyolojisi, Mekanizması ve Kullanım Alanları, Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi, C. 8, S.2, Haziran 2016 (s. 11-23)., s. 12. (<http://dergipark.gov.tr/download/article-file/353862>); Broad Institute, CRISPR Timeline, <https://www.broadinstitute.org/what-broad/areas-focus/project-spotlight/CRISPR-timeline> (15.12.2020)

Tablo 1. CRISPR Genom Düzenleme Bileşenleri ve İşlevleri²⁹

Bileşen (component)	İşlev (function)
crRNA	CRISPR RNA'ları ifade eder. Küçük, olgun RNA'lardır. Aktif bir kompleks oluşturan tracrRNA'ya bağlanan (genellikle bir saç tokası/hairpin halka formunda) bir bölge ile birlikte konakçı DNA'nın doğru segmentini bulan kılavuz RNA'yı içerir.
tracrRNA	TRANS-AKTİVE EDİCİ crRNA'lardır. TracrRNA, crRNA'ya bağlanır ve aktif bir kompleks oluşturur.
sgRNA	SINGLE-GUIDED RNA. Tek kılavuzlu RNA'lar, bir tracrRNA ve en az bir crRNA'dan oluşan bir kombine RNA'yı ifade eder.
dsRNA dsDNA	DOUBLE STRANDED RNA/DNA. Çift zincirli RNA/DNA. Çift sarmallı RNA virüsleri (dsRNA virüsleri), ribonükleik asitten yapılmış çift sarmallı genomlara sahip polifilik (polyphyletic) bir virüs grubudur. Çift sarmallı genom, viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) tarafından pozitif sarmallı bir RNA'yı kopyalamak için kullanılır.
Cas9	Aktif formu DNA'yı değiştirebilen enzimi ifade eder. Her enzimin DNA bölgesi tanıma işlevi nedeniyle farklı işlevlere sahip birçok varyant (yani tek sarmallı kesme, çift sarmal kırma, DNA bağlanması/DNA binding) mevcuttur.
Onarım Şablonu (repair template)	Cas9 tarafından kırılmış konakçı segmente spesifik bir DNA sekansının eklenmesine izin veren, konakçı hücrenin DNA onarım sürecinde bir şablon olarak kullanılan DNA molekülünü ifade eder.

CRISPR genom düzenleme metodu, sadece Cas9 enzimi ile değil, örneğin 2016 yılında keşfedilen Cas13³⁰ enzimi ile de başarılı şekilde uygulanabilmektedir.³¹ *Francisella novicida* bakterisi üzerinde yürütülen

²⁹ CRISPR Gene Editing, https://en.wikipedia.org/wiki/CRISPR_gene_editing (Son Erişim Tarihi: 30.03.2021); Fuguo Jiang; Jennifer A. Doudna, The Structural Biology of CRISPR-Cas Systems, Current Opinion in Structural Biology, February 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417044/> (Son Erişim Tarihi: 30.03.2021)

³⁰ Kelly M. Anderson; Pornthida Poosala; Sean R. Lindley; Douglas M. Anderson, Targeted Cleavage and Polyadenylation of RNA by CRISPR-Cas13, The Preprint Server for Biology, January 2019, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/531111v1.full.pdf> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021)

³¹ Ali Razzaq; Fozia Saleem; Mehak Kanwal; Ghulam Mustafa ve Diğerleri, Modern Trends in Plant Genome Editing: An Inclusive Review of the CRISPR/Cas9 Toolbox, International Journal of Molecular Sciences, August 2019,

çalışmalar CRISPR-Cpf1 sisteminde de genom düzenlemenin mümkün olduğunu ortaya koymuştur. Cas9 ile karşılaştırıldığında, “Cpf1 (*Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor*-CPFL/Bölünme ve *Poliadenilasyon Özgüllük Faktörü*)” tek bir Kılavuz RNA’ya ihtiyaç duymakta ve hem hayvanlarda hem de bitkilerde başarılı şekilde uygulanabilmektedir. Ayrıca Cas9 tekniği için gerekli olmasına rağmen, Cpf1 sisteminde crRNA ve tracrRNA etkileşimi zorunlu değildir.³² Feng Zhang, MIT ve Broad Enstitüsü tarafından Cas12a olarak da adlandırılan Cpf1 enzimi kullanılmak suretiyle de yeni nesil CRISPR nükleazları bulunmuş ve bu usule de patent almayı başarmışlardır.³³

1970’ler ile birlikte başladığı kabul edilen biyoteknoloji çağında bir DNA tarama ve değiştirme işlevi yöntemi olarak CRISPR sistemi, bilim adamlarına genleri kolay bir şekilde devre dışı bırakmayı veya DNA kodlarıyla oynamak suretiyle onların işlevlerini değiştirmeyi olanaklı kılmaktadır. Bu yönüyle CRISPR sistemi yüzyılın biyoteknoloji keşfi olarak kabul edilmektedir.³⁴

3. CRISPR TEKNOLOJİLERİNİN HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANIMI

CRISPR sistemleri DNA’nın kolay, kesin ve düşük maliyetle değiştirilmesine imkan sağlamaktadır. Bu teknoloji sayesinde bir bireyin genetik kodunun sorunlu veya hastalığa neden olan kısımları tespit edilebilmekte ve bu sorunlu kısımlar değiştirilip onarılabilir. Bu süreç, Word programındaki ‘bul ve değiştir (*search and replace*)’ işlevine benzetilmektedir.³⁵ Genetik bilgiyi depolayan DNA, gen ekspresyonu olarak da ifade edilen bir protein sentez süreci ile hücreleri kontrol potansiyeline sahiptir. Tamamlayıcı RNA zincirleri, proteinleri oluşturmak için genetik kod bilgisinin çekirdekten ribozoma aktarılmasıyla oluşturulur. Böylece DNA, çekirdekte güvenli bir şekilde kalırken, protein üretimi için gerekli olan genetik bilgi iletilebilmektedir. Bakteriler, virüsün DNA’sını kesmek için bir enzim kullanırlar.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720679/> (Son Erişim Tarihi: 24.09.2020)

³² Razzaq; Saleem ve Diğerleri.

³³ Fatemeh Safari; Khadijeh Zare; Manica Negahdaripour ve Diğerleri, CRISPR Cpf1 Proteins: Structure, Function and Implications for Genome Editing, Cell & Bioscience Journal, 9 May 2019, <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-019-0298-7> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021)

³⁴ Antonio Regalado, Who Owns the Biggest Biotech Discovery of the Century, December 2014, <https://www.technologyreview.com/2014/12/04/170211/who-owns-the-biggest-biotech-discovery-of-the-century/> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021)

³⁵ New “Search and Replace” CRISPR Technique Increases Cell Survival, May 8, 2018, <https://www.biocompare.com/Life-Science-News/349771-New-Search-and-Replace-CRISPR-Technique-Increases-Cell-Survival/> (Son Erişim Tarihi: 10.03.2021)

Araştırmacılar, RNA'yı spesifik DNA dizilerini hedefleyen bir kılavuz dizi içerecek şekilde değiştirmişlerdir. Değiştirilmiş RNA, bu enzime bağlanarak doğal halinde olduğu gibi DNA'ya yerleştirilerek kesilmiştir. Araştırmacılar ardından hücrenin kendi DNA onarım yeteneğini genetik materyal parçalarına eklemek veya silmek suretiyle ya da mevcut bir segmenti özelleştirilmiş bir segmentle değiştirmek suretiyle DNA'da değişiklik yapmışlardır.

Bu suretle CRISPR sistemi şu amaçlarla kullanılabilir: ³⁶

a. CRISPR teknolojileri bitki, hayvan ve insan genlerini düzenleme yeteneğine sahiptir. Böylece hücre anemisi, kas distrofisi, kistik fibrozise neden olan mutasyonların düzeltilmesi yahut nadir görülen bir körlük hastalığının tedavisi mümkün hale gelmiştir. Bunlara yönelik fareler üzerinde çalışmalar yürütülmüş ve başarılı olunmuştur.

b. Biyoteknolojide gen aktarımı yoluyla oluşturulan transgenik bitkiler yanında CRISPR gibi genom düzenleme tekniklerinin uygulanmasıyla istenilen özelliklerin bitkilere CRISPR/Cas9 sistemi ile aktarılması mümkün hale gelmiştir. Örneğin buğdayı belirli zararlılara karşı dirençli hale getirmek için CRISPR yöntemiyle buğday türlerindeki bazı genlerin silinmesi sağlanmıştır. 2017'de Japon araştırmacılar, tek bir geni düzenleyerek bir çiçeğin rengini mordan beyaza dönüştürmek için CRISPR sistemini kullanmışlardır.

c. CRISPR sistemi gen düzenlemenin maliyetini düşürdüğü ve bir seferde yüz binlerce genin değiştirilmesini mümkün hale getirdiğinden, hastalıkların olası nedenlerine yönelik testler de gelişmektedir. Bilhassa kalıtsal hastalıklara dönük ilaç üretimi ve kişiselleştirilmiş ilaçların oluşturulmasına CRISPR teknolojileri başarı ile kullanılmaktadır.

d. CRISPR teknolojileri organ nakli konusunda da çığır açıcı çalışmalara dönüşmektedir. CRISPR sayesinde hayvandan insana organ nakli ve transplantasyon sürecindeki risklerin azaltılması mümkün hale gelmektedir.

e. CRISPR teknolojileri insan eşey hattı (*the germline of human beings*) üzerinde de değişiklik yapmaya imkan sağlamaktadır.

³⁶ Jessica Wachowicz, The Patentability of Gene Editing Technologies such as CRISPR & the Harmonization of Laws Relating to Germline Editing, Intellectual Property Brief, V. 10, I. 1, 2019 (s. 34-45), s. 39 vd.; Deborah Ku, The Patentability of the CRISPR-Cas9 Genome Editing Tool, Chicago-Kent Journal of Intellectual Property, V. 16, I. 2, Article 8, 2017 (s. 408-439), s. 410 vd.

Genom düzenleme tekniklerinin en önemlisi olarak CRISPR, 2012 yılında ortaya çıkışından bu yana 6.000'den fazla genetik hastalığın tedavisine ilişkin yeni bir dönem başlatmıştır.³⁷ İlk klinik denemelerde CRISPR insanlarda kanser, kan bozuklukları ve kalıtsal körlük için yeni umutlar doğurmuştur. Araştırmacılar bir kişinin hücrelerinde CRISPR teknikleri ile DNA'yı yeniden düzenlemekte ve bir moleküler makas olarak bu hastalıkların tedavi olasılıklarını artırmaktadır. Kimileri daha önce kök hücre ve gen terapisi tedavilerine aşırı umut bağlanmasında olduğu gibi, CRISPR tekniklerinin de bu hastalıkların tedavisini sağlamasına ihtiyatlı şekilde yaklaşmak gerektiğini vurgulamaktadır.³⁸ Yöntemin insanlar üzerinde uygulanması için henüz büyük riskler bulunduğu kabul edilse de; daha kolay, hızlı ve az maliyetli bir genom düzenleme tekniği olarak pek çok potansiyeli barındırdığını söylemek mümkündür. Kök hücre ve gen terapisi uygulamaları gen aktarımı yapılmış plazmidlerin hedeflenmiş hücrelere transferini içermektedir.³⁹ Bununla birlikte DNA'nın hücrelere girme yeteneğinin kısıtlı oluşu ve enzimatik degradasyona⁴⁰ uğrama olasılıkları bu yöntemlerin risklerini artırmaktadır.⁴¹

Bir genetik hastalık olan OTCD (*ornithine transcarbamylase deficiency*/ornitin transkarbamilaz eksikliği)⁴² hastası olan 18 yaşındaki

³⁷ Tina Hesman Saey, CRISPR enters its first human clinical trials, August 14, 2019, <https://www.sciencenews.org/article/CRISPR-gene-editor-first-human-clinical-trials> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2020)

³⁸ Saey, <https://www.sciencenews.org/article/CRISPR-gene-editor-first-human-clinical-trials> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021);

³⁹ Azade Attar, Gen Terapi Yöntemleri: Fiziksel ve Kimyasal Metodlar, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2017, 74 (1) (s. 103-112), s. 105.

⁴⁰ Degradasyon, DNA yapısının parçalarının ayrılması durumunu ifade eder. DNA degradasyonu (bozulması), çok eski DNA örnekleri kullanımı, DNA örneklerinin tekraren dondurulup çözülmesi, DNA örneklerinin oda sıcaklığında bırakılması veya ısıya ya da fiziksel dezenformasyona maruz bırakılması, etkin olmayan saflaştırma gibi nedenlerle gerçekleşebilir. Hasarı içeren oligonükleotidin uzaklaştırılması DNA degradasyonudur. DNA Degradasyonu için bkz. DNA Degradation, <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dna-degradation> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021)

⁴¹ Attar, s. 108.; Fathema Uddin; Charles M. Rudin; Triparna Sen, CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future, *Frontiers in Oncology*, August 2020, V. 10, Article 1387, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01387/full>, s. 9. (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

⁴² Karaciğer, amino asit metabolizmasında önemli bir işlevi yerine getirir. Amino asitlerin tepkimeleri sonucu açığa çıkan ve toksik bir madde olan amonyak, 'üre döngüsü (*urea cycle*)' adı verilen süreçte üreye dönüştürülür ve böylece kan pH'nın değişmesi önlenmiş olur. Üre ardından kan yoluyla böbreğe ve idrar yoluyla da vücuttan dışarı atılır. Vücutta üre döngüsünü kontrol eden enzimlerden olan 'ornitin transkarbamilaz' eksikliği OTCD hastalığına sebep olmaktadır. Bkz. Ornithine transcarbamylase deficiency, <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ornithine-transcarbamylase-deficiency/> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021)

Jesse Gelsinger günde 50 hap içerek yaşamını sürdürmekte iken, 1999 yılı Eylül ayında Pensilvanya Üniversitesi'nde gen terapisi tedavisi için gönüllü olmuş ve kendisine gen terapisi yöntemleri uygulanmıştır. Uygulanan yöntem OTCD'li fareler üzerinde denenmiş ve OTC enzimini tekrar işlevsel hale getirdikten sonra aktarma yapılarak farelerin yaşamının uzadığı görülmüştür. Ancak Jesse kendisine tedavi uygulandıktan dört gün sonra yaşamını yitirmiştir.⁴³ Jesse'nin ölümünden sonra yöntemin yeterli denemelerle doğrulanmaksızın ve Jesse'nin karaciğer testlerinin yeterli seviyede olmamasına rağmen uygulama yapıldığı, yan etkiler ve riskler konusunda Jesse'nin yeterli bilgilendirmeye tabi tutulmadan tedavisine onay verildiği eleştirileri yapılmıştır. CRISPR genom düzenleme tekniklerinin içerdiği düşük maliyet ve kesinlik nedeniyle gen terapisi tedavilerinin de başarısını artıracacağı ifade edilmektedir.⁴⁴

CRISPR-Cas9 metodlarının dört temel özelliği insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanımını mümkün kılmaktadır: 1. Viral enfeksiyonlar ile mücadele potansiyeli 2. Bakteriyel enfeksiyonlarla savaş potansiyeli 3. Somatik (germ hattı olmayan) hücrelerini düzenleme potansiyeli 4. İnsan eşey hattı (germ hattı) hücrelerinde düzenleme kapasitesi.

Bu farklı potansiyellerin etkin kullanımı viral enfeksiyonların tedavisi, HIV/AIDS gibi hastalıklara çare bulma, bakteriyel enfeksiyonların sonlandırılması, antibiyotik dirençli tüberküloz, kas distrofisi kanser gibi hastalıkların tedavisi anlamını taşımaktadır. İnsan eşey hattı hücrelerinde düzenleme yapılması kalıtsal hastalıkları ve kısırılık gibi rahatsızları sona erdirebilecektir.

CRISPR teknolojileri dünya genelinde genel popülasyonda diğer yaygın hastalıklarla kıyaslandığında çok az sayıda insanı etkileyen 'nadir' ya da 'yetim' hastalık olarak adlandırılan hastalıkların tedavisinde de yeni olanaklar oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre nadir görülen bir hastalık her 10.000 kişiden en fazla 6.5'ini etkileyen hastalık olarak tarif edilmektedir. Nadir hastalıkların yarısı doğum veya çocukluk döneminde, diğer yarısı ise yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık % 80'i genetik nedenlere bağlı olup, kalan % 20'sinin nedeni ise nedeni çevresel veya idiyopatik (oluşumunda bir

⁴³ Gene Therapy Research & the Case of Jesse Gelsinger, <https://med.nyu.edu/departments-institutes/population-health/divisions-sections-centers/medical-ethics/education/high-school-bioethics-project/learning-scenarios/jesse-gelsinger-case> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021)

⁴⁴ Uddin; Rudin; Sen, s. 1 vd.; Melr Rinde, The Death of Jesse Gelsinger, 20 Years Later, June 4, 2019, <https://www.sciencehistory.org/distillations/the-death-of-jesse-gelsinger-20-years-later> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021)

sebepe gösterilemeyen) olarak değerlendirilmektedir.⁴⁵ Dünya genelinde 360 milyon, Ülkemizde ise 8 milyon kişinin nadir hastalıktan muzdarip olduğu, toplam nadir hastalık sayısının ise 7.000 civarında olduğu tespiti yapılmıştır. Nadir hastalıkların teşhisi ve tedavisi küresel ölçekte çok büyük güçlükler içermektedir. Hastalar ve aileleri hastalıkların tedavi olanaklarına ulaşmada ve uzman bulmada zorluklarla karşılaşmaktadır. Genellikle genetik sorunlar sonucu oluşan hastalıkların tedavisinde CRISPR yöntemleri önemli imkanlar oluşturmaktadır. Olağan koşullarda 30 yıl içinde kavramdan denemeye geçme süresi, CRISPR yöntemleri ile 3 yıla kadar düşmüştür.⁴⁶ Son yıllarda Ülkemizde de bu yöntemler ile nadir hastalıkların tedavisi konusunda farkındalık olduğu görülmektedir. Üsküdar Üniversitesi bünyesinde 2018 yılında Transgenik Hücre Teknolojileri ve Epigenetik Uygulama ve Araştırma Merkezi (TRGENMER) faaliyete geçirilmiş, ayrıca Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Öğretim Üyeleri tarafından 2020 yılında “Nadir Hastalıklar Genetik Tedavi Yarışması (RaDiChal)”⁴⁷ başlatılmıştır. Bilhassa CRISPR-Cas9 teknolojileri alanında çalışmayı hedef edinen TRGENMER, transgenik hücre teknolojileri kullanılarak epigenetik mekanizmaların araştırılması ve bu mekanizmalara bağlı yerli ve milli ilaç adayı moleküllerin geliştirilmesi alanında faaliyetlerini sürdürmektedir.⁴⁸

II. CRISPR TEKNOLOJİSİNİN PATENTLENMESİ

A. CRISPR PATENT YARIŞLARI

CRISPR tekniklerinin 2012 yılından itibaren uygulamaya başlamasıyla bu alanda hızlı bir patent yarışı başlamıştır. Broad Enstitüsünden Feng Zhang ve Kaliforniya Üniversitesi'nden Jennifer Doudna arasında CRISPR teknolojilerinin patentlenmesine ilişkin bir çekişme yaşanmıştır. Ayrıca Broad Enstitüsü ve Rockefeller Üniversiteleri arasında da, çeşitli CRISPR patentlerinin sahibinin kim olduğu konusunda anlaşmazlıklar yaşanmaktadır. 2016 yılına kadar

⁴⁵ Duygu Ürek; Sevilay Karaman, Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22 (4), 2019 (s. 863-878), s. 866.

⁴⁶ Panayiota Papasavva; Marina Kleantous; Carsten W. Lederer; Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases, Molecular Diagnosis & Therapy, April 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469594/> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021)

⁴⁷ RadiChallenge, <https://twitter.com/radichallenge?lang=en>

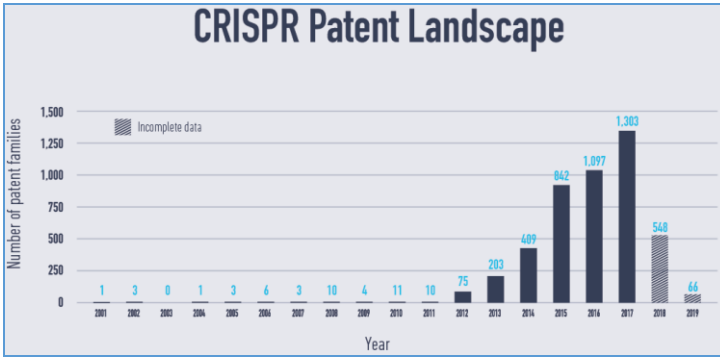
⁴⁸ Üsküdar Üniversitesi, <https://uskudar.edu.tr/tr/CRISPR-cas9>

Birleşik Devletler Patent ve Marka Ofisi (USPTO)⁴⁹ tarafından 28 CRISPR patenti yayınlanmıştır.⁵⁰

Bu alanda Intellia Therapeutics (UC Berkeley), Caribou Sciences (Jennifer Doudna), CRISPR Therapeutics ve ERS Genomics (E Charpentier) ile Editas Medicine (Broad Enstitüsü) tarafından tarafından hızlı bir patentleme ve araştırma yarışı devam etmektedir.

Bu alanın iki önde gelen aktörü Broad Enstitüsü'nün ABD ve Avrupa Patent Ofisi (*European Patent Office-EPO*)⁵¹ nezdinde 34; Kaliforniya Üniversitesi'nin ise 10 patenti bulunmaktadır. Bu iki kuruluşun Avustralya, Japonya ve Çin başta olmak üzere dünyanın diğer ülkelerinde de patentleri bulunmaktadır.⁵²

Tablo 2. CRISPR Patentleri Genel Görünümü (IPStudies)



Bu patentler, CRISPR teknolojisinin farklı yönlerini ve varyasyonlarını içermektedir. CRISPR/Cas9 usulüne ilişkin talep edilen pek çok patent arasında, buluşun ana eksenini oluşturan usullere ilişkin olarak üç grup bilim adamı tarafından patent talebi yapıldığı görülmektedir.⁵³

⁴⁹ United States Patent and Trademark Office-USPTO, <https://www.uspto.gov/>

⁵⁰ Caroline Hroncich, The CRISPR Patent Debate, August 19, 2016, <https://www.biopharminternational.com/view/CRISPR-patent-debate> (Son Erişim Tarihi: 10.03.2021)

⁵¹ Avrupa Patent Ofisi için bkz. <https://www.epo.org-about-us/governance.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

⁵² A Brief Guide to Current CRISPR Landscape, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/a-brief-guide-to-the-current-CRISPR-landscape--66128> (Son Erişim Tarihi: 21.01.2021)

⁵³ Jacob S. Sherkow, Patent Protection for CRISPR: An ELSI Review, *Journal of Law and Biosciences*, V. 4, I. 3, December 2017, <https://academic.oup.com/jlb/article/4/3/565/4706243> (Son Erişim Tarihi: 05.01.2021)

1- Kaliforniya Üniversitesi, Berkeley'den⁵⁴ Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier, 2- MIT ve Harvard Üniversiteleri tarafından 2004 yılında oluşturulan Broad Institute'de⁵⁵ çalışan Feng Zhang 3- Litvanya Vilnius Üniversitesi'nden Virginijus Siksyns. Litvanyalı Siksyns 20 Mart 2012; Doudna ve Charpentier 25 Mayıs 2012⁵⁶ ve Feng Zhang 12 Aralık 2012 tarihlerinde⁵⁷ USPTO nezdinde patent başvurusu yapmışlardır.⁵⁸

B. CRISPR TEKNOLOJİLERİNİN PATENTLENEBİLİRLİĞİ

I. GENEL OLARAK

Patent hukukunun temelinde buluş yer alır. Buluş teknik alana ait bir çözüm içermelidir.⁵⁹ Teknik alanda buluş gerçekleştirilirken, doğada yer alan yahut insan vücudunda bulunan genlerden faydalanılabilir. Buluşu ayırıcı kılan bir sorunu çözmek üzere geliştirilmiş bir öğreti olmasıdır. Her buluş patentlenebilir değildir. Bir buluşa patent verilebilmesi için patent verilebilirlik şartlarını taşıması gerekir. Gerek Avrupa Patent Sözleşmesi (EPC) gerekse Türk hukukunda teknolojinin her alanındaki buluşlara yenilik, buluş basamağı ve sanayiye uygulanabilir olması koşuluyla patent verilmesi esası benimsenmiştir (EPC, m. 52/1; SMK, m. 82/1). Amerikan hukukunda buluş basamağı şartı 'aşikar olmama (non-obviousness)'; sanayiye uygulanabilirlik şartı ise 'yararlılık (utility)' şartı olarak ifade edilir.⁶⁰

Buluşların patentlenebilmesi bu olumlu şartların yanında genel olarak öğretide patentlenebilirliğin olumsuz şartları olarak da anılan⁶¹ buluşun patent verilemeyecek konu ve buluşlara dahil bulunmaması da aranmaktadır. Bazı buluşlar, buluş olarak kabul edildikleri halde patent yasaları gereğince patent verilemez kabul edilmişlerdir. Bu buluşlar şu şekilde ifade edilmiştir (EPC 53; 98/44 sayılı Direktif, m. 6; SMK, m. 82/3):

Kamu düzenine veya genel ahlaka aykırı olan buluşlar, mikrobiyolojik işlemler veya bu işlemler sonucu elde edilen ürünler

⁵⁴ University of California, Berkeley, <https://www.berkeley.edu/>

⁵⁵ Broad Institute, <https://www.broadinstitute.org/about-us>

⁵⁶ U.S. Patent Application No. 61/652,086 (filed May 25, 2012)

⁵⁷ US Patent Application No. 61/842,322 (filed December 12, 2012)

⁵⁸ Sherkow, agm. (Son Erişim Tarihi: 05.01.2021).

⁵⁹ Ünal Tekinalp, Fikri Mülkiyet Hukuku, Vedat Kitapçılık, İstanbul, 2012., s. 530.; Cahit Suluk; Rauf Karasu; Temel Nal; Fikri Mülkiyet Hukuku, Güncellenmiş 4. Baskı, Ankara, 2020., s. 231.

⁶⁰ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 558.

⁶¹ Onur Sarı, Türk Patent Kurumu Nezdinde Patent Edinme Sürecinin Hukuki Değerlendirmesi, TBB Dergisi, S. 144, 2019 (s. 299-354), s. 309.

hariç olmak üzere, bitki çeşitleri veya hayvan ırkları ile bitki veya hayvan üretimine yönelik esas olarak biyolojik işlemler, insan veya hayvan vücuduna uygulanacak teşhis yöntemleri ile cerrahi yöntemler dâhil tüm tedavi yöntemleri, oluşumunun ve gelişiminin çeşitli aşamalarında insan bedeni ve bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dâhil olmak üzere insan bedeninin öğelerinden birinin sadece keşfi, insan klonlama işlemleri, insan eşey hattının genetik kimliğini değiştirme işlemleri, insan embriyosunun sinai ya da ticari amaçlarla kullanılması, insan ya da hayvanlara önemli bir tıbbi fayda sağlamaksızın hayvanlara acı çektirebilecek genetik kimlik değiştirme işlemleri ve bu işlemler sonucu elde edilen hayvanlar.

Bu sayılan kategorilerden 98/44 sayılı Direktif'in 6/2 maddesinde sayılan insan bedeni ve gen dizilerine ilişkin yasaklar geniş anlamda kamu düzeni ve genel ahlaka aykırılık şartı kapsamında mütalaa edilebilecektir.

CRISPR teknolojilerinin kullanıldığı buluşların patentlenmesinde ilk önemli sorun söz konusu ürünün buluş mu keşif mi olduğu noktasında olmaktadır. DNA dizileri ve bu dizilerde yapılan genom düzenleme teknikleri yoluyla yapılan değişikliklerin keşif/doğanın ürünü açısından tartışılması gerekmektedir. İkinci konu olarak da CRISPR teknolojilerinin içerdiği potansiyel nedeniyle kamu düzeni ve genel ahlaka aykırılık ölçütü bakımından değerlendirme önem taşımaktadır.

İnsan ve hayvan vücuduna uygulanacak teşhis yöntemleri ile cerrahi yöntemler dahil tüm tedavi yöntemlerinin de patentlenebilir alan dışına çıkarıldığı görülmektedir. CRISPR teknolojileri yoluyla ortaya konulan potansiyel tedavi yöntemleri bu yasağa tabi olmamaktadır. Çünkü EPO kararlarına göre⁶² bu usullerin insan ve hayvan vücuduna uygulanması şart olup; insan vücudundan ayrılan doku ve DNA dizilerine uygulanan teşhis, tedavi ve cerrahi usuller patent yasağına tabi olmamaktadır.⁶³ ABD uygulamasında ise 1952 tarihli Patent Kanunu'nda bu tür bir yasak bulunmamaktadır. Yüksek mahkeme kararları ile oluşan tedavi usullerinin patentlenmesine ilişkin sınırlamaların ise 1996 yılında verilen *Pallin v. Singer* davası⁶⁴ sonrasında bir hayli daraltıldığı görülmektedir.⁶⁵

⁶² Decision of Technical Board of Appeal T 144/83, OJ EPO 1986, 301.

⁶³ Soysal, *Agricultural Biotech Patent Law*, s. 514.

⁶⁴ *Pallin v. Singer*, No. 2:93-CV-202, 1996 WL 274407.

⁶⁵ Katherine J. Strandburg, *Legal But Unacceptable: Pallin v. Singer and Physician Patenting Norms*, Law & Economics Research Paper Series Working Paper. 14-42, 2014, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2538557, s. 1.; Soysal, *Agricultural Biotech Patent Law*, s. 490.

Bu bölümde CRISPR teknolojilerine ilişkin çalışmaların yoğunlukla ABD menşeli olması nedeniyle patentlenebilirlik hususu bilhassa ABD mevzuat ve içtihatları doğrultusunda incelenecek, yeri geldikçe Türk ve Avrupa Patent Sözleşmesi (European Patent Convention-EPC) hükümlerine ilişkin olarak ayrıca açıklamalar yapılacaktır.

2. PATENTLENEBİLİR BULUŞ KONUSU

Geçmişten bu yana, patent kanunları ile insanın buluşçu yanının ağır basmadığı icatlar, buluş olarak nitelendirilmemiş ve patent verilebilir olarak kabul edilmemiştir. Bu tür icatlar için Avrupa patent kanunlarında “keşif (*discovery*)”, ABD hukukunda ise “doğanın kanunları (*laws of nature*)” veya “doğanın ürünleri (*products of nature/works of nature*)” terimi tercih edilmiştir. ABD patent uygulamasında, 101 inci maddeye göre buluşun patent konusu teşkil etmemesi için üç önemli istisna benimsenmiştir. Bunlar; doğanın ürünü olma (*laws of nature*), doğal olgular (*natural phenomena*) ve soyut fikirler (*abstract ideas*) olarak ifade edilmektedir. Bu kapsamda Einstein’ın $E = mc^2$ formülü ve Newton’un yerçekimi kanunu gibi ünlü keşifleri, patentlenebilir buluş niteliği taşımayacaktır. ABD patent hukukunda keşif gibi doğanın ürünü (*product of nature*) kavramı da kanunlarda tanımlanmamış, mahkeme kararları ile ortaya çıkmış ve uygulanmıştır.

CRISPR teknolojileri sonucu elde edilen ürünler canlı organizma kapsamında kaldığı için öncelikle canlı organizmaların patentlenebilirliği hususunun incelenmesi gerekmektedir.

ABD’de canlı organizmaların patentlenebilirliğine ilişkin ilk önemli Karar meşhur Chakrabarty kararından üç yıl önce 1977 yılında verilmiştir. Söz konusu *In re Bergy, Coats and Malik* Kararında,⁶⁶ buluş konusu, doğada mevcut olmayan, biyolojik saf kültüre ilişkindir. Patent Ofisi, canlı şeylerin 101 inci maddeye göre patent konusu olmadığını belirterek talebin reddine karar vermiştir. CCPA⁶⁷ ise talep konusu kültürün kendiliğinden doğada mevcut olmadığını, laboratuvar koşulları sonucu elde edildiğini, önceki Patent Ofisi kararları ile canlı şeyler kullanılarak yapılan usul buluşlarına patent verildiğini, canlı bile olsa, teknolojik alanda kullanılabilen, faydalı ve sınai ürünlere patent verilebileceğini belirtmiştir. CCPA, mikro-organizmaların “imalat (*manufacture*)” veya “madde terkibi (*composition of matter*)” kapsamında patentlenebileceğini ve bu yaklaşımın kamunun da menfaatine olacağını belirtmiştir.

⁶⁶ In re Bergy, 195 U.S.P.Q. 344, 1977.

⁶⁷ Birleşik Devletler Gümrükler ve Patent Başvuruları Mahkemesi (*United States Court of Customs and Patent Appeals*). 1982 yılında Federal Temyiz Mahkemesi adını almıştır.

a. ABD Hukuku Bakımından

ABD Anayasası'nda 'Fikri Mülkiyet Klozu' olarak da bilinen Birinci Bölüm, Sekizinci Düzenlemesine göre ABD Kongresi'ne " faydalı teknik ve bilimin ilerlemesini teşvik (*to promote the progress of science and useful arts*) için sınırlı sürelerle buluşçu ve yazarlara münhasır haklar düzenleme" yetkisi verilmiştir.⁶⁸ Bu yetkiye uygun olarak Kongre, ABD Patent Yasasını kabul etmiştir. 1952 yılında bugün halen yürürlükte olan Patent Kanunu kabul edilmiştir. Başlık 35 (Title 35) olarak bilinen bu Kanun'un 101 inci maddesi ile patentlenebilir buluşlar yeni ve faydalı olan usuller, makineler, imalat ve madde terkibi ile ürünlerden oluşmaktadır. Bu kapsamda bitkiler ve biyoteknolojik buluşlar da usul (*process*), imalat (*manufacture*), ürün (*product*) ve madde terkibi (*composition of matter*) olarak patentlenebilecektir. ABD Patent Kanunu'nun 102 nci maddesinde "yenilik (*novelty*)", 103 üncü maddesinde "aşık olmama (*non-obvious subject matter*)" ve 112 nci maddesinde tarifnamenin açıklığı ve uygulanabilirliği (*enablement requirement*) şartları düzenlenmiştir.⁶⁹

Yaşam formlarına ilişkin ABD patent hukukunda genom düzenleme tekniklerinin de patentlenmesine ilişkin değerlendirmede yardımcı olacak aşağıdaki kararlardan bahsedilmesi uygun olacaktır:

i. Chakrabarty Kararı (1980)

ABD hukukunda canlıların patentlenmesine ilişkin oluşan soru işaretleri 1980 yılında Yüksek Mahkeme tarafından verilen Chakrabarty kararıyla⁷⁰ giderilmiştir. Yüksek Mahkeme açıkça canlıların patentlenmesinin önünde bir engel bulunmadığını belirtmiştir.⁷¹

Hint asıllı, Amerikalı mikrobiyolojist Ananda Mohan Chakrabarty, bakteriler üzerine araştırma yaparken, "*pseudomonas*"⁷² bakterilerinin

⁶⁸ Kongre'nin 1909 tarihli Telif Hakları Kanunu'na ilişkin Komisyon Raporu'nda "Kongre tarafından telif hakları konusunda Anayasa'daki ifadeye dayanan yasal düzenleme, yazarın kendi çalışmalarındaki doğal haklarına değil, ... yazarların kendi çalışmalarına sınırlı bir süre için münhasır haklar tanımının, kamunun refahına katkı sağlayacağına olan inanca dayanmaktadır." ifadesi yer almaktadır. H.R. Rep. No. 2222, 60th Cong., 2nd Session. 7, 1909.

⁶⁹ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 286.

⁷⁰ Diamond v. Chakrabarty, 447, U.S. 303, 1980. Kararın tam metni için bkz. <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/447/303/> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

⁷¹ Diamond v. Chakrabarty, 447, U.S. 303, 1980.

⁷² Pseudomonas bakteri cinsleri, '*pseudomonadaceae*' bakteriler aleminde yer alır. Eski Yunancada 'psödo', "yanlış, sahte" ve "monas", "tek birim" anlamlarını taşır. Gram-negatif, çubuksu ve hareketli bir bakteri grubunu ifade eder. Pseudomonas bakterilerini ilk olarak Alman botanist Walter Migula (1863-1938) tanımlamıştır. Doğada yaygın olarak bulunmalarından dolayı mikroskop ile ilk gözlemlenen canlılar arasındadır. 2000 yılında pseudomonas bakterisine ait genom dizilimi tespit edilmiştir. Bkz. Complete Genome Sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen, August 2000, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10984043>

ultraviole ışınları yolu ile ham petrolde daha uzun ömürlü olarak kalabildiklerini, bu bakterilerin hidrokarbonları ayrıştırmak suretiyle, denize dökülen petrolün temizlenme sürecini hızlandıran bir mikro-organizma olduğunu tespit etmiş ve 1972 yılında bu bakterilere ilişkin patent başvurusunda bulunmuştur. Ancak patent başvurusu, buluşun canlı organizma olması nedeniyle reddedilmiştir. ABD Patent İnceleme Komisyonu ise 1978 yılında verdiği Karar'da, Chakrabarty'nin buluşunu patentlenebilir olarak kabul etmiştir.

Uyuşmazlık Yüksek Mahkeme'ye taşınmıştır. Yüksek Mahkeme'nin 16 Haziran 1980 tarihinde verdiği Karar'da öncelikle şu husus vurgulanmıştır:⁷³

“1952 tarihli Patent Kanunu'na ilişkin Komite Raporu'nda buluş konusu için *“insan tarafından yapılan, güneşin altında olan her şey”* şeklinde bir tarif yapılmıştır. Bunun anlamı, Patent Kanunu'nun 101. maddesinin sınırsız şekilde bütün keşifleri kapsamaması değildir. Doğanın kanunları, fiziksel olgular ve soyut fikirler patentlenebilir kabul edilmezler. Bu nedenle, yeryüzünde keşfedilen yeni bir mineral veya vahşi doğada bulunan yeni bir bitki patentlenebilir değildir. Keza Einstein'ın ünlü formülü $E=mc^2$ formülüne veya Newton'un yer çekimi kanununa patent verilmemiştir. Bu tür keşifler, doğanın bir tezahürüdürler ve tüm insanların serbestçe kullanımına açıktır ve münhasıran kimsenin tekeline verilemezler.”

Bu temel gerçek ifade edildikten sonra; Yüksek Mahkeme Chakrabarty'nin buluşuna ilişkin şu tespiti yapmıştır:

“Davalının mikro-organizması apaçık bir şekilde patentlenebilir bir hak teşkil etmektedir. Davalının ortaya koyduğu şey, patente konu yeni bir ürün veya madde terkididir. Öyle ki, bu ürün; farklı bir adı, karakteri ve kullanımı olan insan yaratıcılığının bir ürünüdür.”

Yüksek Mahkeme'ye göre canlı şeylere patent verilemez fikri daha 1873 yılında Louis Pasteur'a verilen patentler ile aşılmıştır. Yüksek Mahkeme; *“Kongre'ye göre patent verilebilir buluşlara ilişkin ayırım canlı ve cansız varlıklar arasında değil; doğanın ürünleri ile -ister canlı, ister cansız olsun- insan eli ürünleri arasında yapılmaktadır.”* diyerek Chakrabarty'nin buluşunu dörde karşı beş oyla patentlenebilir bulmuştur.⁷⁴

Chakrabarty kararı sonrasında transgenik bitki ve hayvanların patentlenmesinin önü açılmıştır. USPTO, 7 Nisan 1987 tarihinde bitki ve hayvan gibi insan dışı çok hücreli organizmaların da patentlenebileceği

⁷³ Diamond v. Chakrabarty, 447, U.S. 303, 1980. Kararın tam metni için bkz. <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/447/303/>

⁷⁴ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 470-473.

görüşünü açıklamıştır.⁷⁵ Bununla birlikte embriyo ve fetüs gibi insan organizmalarına yönelik patent taleplerine ilişkin olumlu bir bakış oluşmamıştır.

ii. Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories Kararı (2012)

Karara konu buluş konusu, bağışıklık sisteminde doğuştan var olan bozuklukları gidermek için *thiopurine* ilacının uygulama dozajına ilişkin tedavi usulünden oluşmaktadır. Tedavi şekli, ilacın hastaya enjekte edilmesinden sonra hastaların metabolik seviyesinin gözlemlenmesine dayanmaktadır. Yüksek Mahkeme oybirliği ile doğanın ürünü doktrinini uygulayarak buluşun patentlenebilir olmadığına karar vermiştir.⁷⁶ Buluş konusu, kişiselleştirilmiş ilaç dozlama usulüdür. Ancak Yüksek Mahkeme, bir hastaya bir ilacın verilmesi ile hastadaki metabolit düzeyinin belirlenmesi ve buna ilişkin dozajın ayarlanması adımlarını patentlenebilir buluş olarak kabul etmemiştir.⁷⁷ Karar'da yaşam formlarının patentlenmesine ilişkin doğanın ürünü kapsamında kalan bir talebin patentlenebilir olup olmadığına ilişkin tespitinde, usulün doğanın ürünü üzerinde teknel oluşturmak için planlanmış bir taslak oluşturma çabasından öte pratik güvence sağlayan ek özelliklere sahip olması gerektiği hususu vurgulanmıştır. CRISPR buluşlarının da patentlenebilmesi için bu ek şartı karşılaması gerektiği belirtilmelidir.

iii. Myriad Kararı (2013)

ABD Yüksek Mahkemesi tarafından 2013 yılında verilen *Ass'n for Molecular Pathology v. Myriad Genetics* kararında (Myriad Kararı) tamamlayıcı DNA'nın (cDNA) patentlenebilir buluş konusu olduğu bununla birlikte doğal olarak oluşan DNA segmentinin patentlenebilir olmadığına hükmedilmiştir.

ABD Patent Kanunu'nda genlerin patentlenemeyeceğine ilişkin herhangi bir yasaklayıcı hüküm yer almamaktadır. Bununla birlikte gen patentleri de doğanın ürünü/yenilik, aşikar olmama ve yararlılık şartları açısından patent incelemesine tabi tutulmaktadır. ABD'li genetik araştırmacısı Mary-Claire King, Ekim 1990'da göğüs kanserinin kalıtsal sebeplerle ortaya çıkabileceğini ispatlamış ve buna sebep olan en önemli

⁷⁵ Commissioner of the PTO, Patent and Trademark Office, New Release, 1077, O.G, April 24, 1987.; Rebecca Dresser, Ethical and Legal Issues in Patenting New Animal Life, The National Agricultural Law Center, Summer1988 (s. 398-435)., http://www.nationalaglawcenter.org/wp-content/uploads/2013/06/dresser_ethical.pdf (Son Erişim Tarihi: 17.12.2020)

⁷⁶ Mayo Collaborative Services v. Prometheus Lab.,Inc., 132 S. Ct. 1289 (2012).

⁷⁷ Ku, s. 426.

genlerin BRCA1⁷⁸ ve BRCA2 genleri olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç sonrasında, pek çok kamu ve özel sektör kuruluşu, bu genleri izole edip, çoğaltarak patent yarışına girişmişlerdir. Bu alanda araştırmalar yapan bir firma olan Myriad Genetics Şirketi, genlerle ilgili ABD Patent Kanunu'na göre 'madde terkibi (*composition of matter*)' kapsamında patent talep etmiştir. Ayrıca genlerin yumurtalık kanseri ve göğüs kanseri tedavisinde kullanım metodlarına ilişkin de usul patenti talep etmiş ve 5 Mayıs 1998 tarihinde patent almayı başarmıştır.⁷⁹ 12 Mayıs 2009 tarihinde Amerikan Sivil Özgürlükler Birliği (ACLU) ve Kamu Patent Vakfı (PUBDAT) tarafından Myriad patentlerinin iptali için dava açılmıştır. Davayı açanlar, genlere ilişkin Myriad patentlerinin ABD Anayasasına ve patent kanunlarına aykırı olduğunu, patentlerin geçersiz olduğunu iddia etmişlerdir.

Bölge Mahkemesinde görülen dava sonucunda, Myriad'ın tamamlayıcı DNA'lara (cDNA) ilişkin patent talepleri de dahil olmak üzere, tüm patentlerinin geçersiz olduğuna karar verilmiştir. Sonraki süreçte dava, Yüksek Mahkeme önüne taşınmıştır. Yüksek Mahkeme, Chakrabarty kararına konu buluşun bir bakteriye dört plazmit eklenmek suretiyle oluşturulan yeni bir bakteri olduğunu vurgulamıştır. Bu şekilde, oluşturulan yeni bakteri, doğadaki şekline göre 'esaslı derecede farklı (*markedly different*)' olarak değerlendirilmiştir. Oysa Myriad patentlerine konu BRCA genleri ile ilgili nükleotidlerin yeri ve sırası, Myriad çalışmalarından önce de doğal halinde aynı şekildedir. Buluş ile DNA'nın yapısının değiştirilmesi veya yeni DNA sekansları eklenmesi söz konusu değildir. Myriad'ın yaptığı vücutta mevcut olan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin 13 ve 17 nci kromozomlardaki yerlerini ve gen sekanslarını tespit etmek ve bunları izole etmek suretiyle ayırmaktır. Dolayısıyla patent talep edilen buluşun doğanın ürünü doktrini esas alındığında 'esaslı derecede farklı (*markedly different*)' içerdiğini kabul etmeye olanak yoktur.⁸⁰ Oysa cDNA, DNA'dan aminoasit üretiminde kullanılmayan kısımların (*introns*) çıkartılmasıyla elde edilen, sadece

⁷⁸ BRCA: BReast Cancer Susceptibility (Göğüs Kanseri Duyarlılığı) kelimelerinin baş harflerinden oluşturulmuş kısaltmadır. Normal hücrelerde, bu genler DNA'nın stabilitesini sağlayıp kontrolsüz hücre büyümesini engellemeye yardımcı olmaktadır. Bu nedenle tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerdeki tehlikeli mutasyonlar, genlerin bu fonksiyonlarını baskılayarak kalıtsal meme ve yumurta kanseri gelişimine yatkınlığı artırır. BRCA genleri için bkz. National Cancer Institute, BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet> (Son Erişim Tarihi: 18.12.2020)

⁷⁹ Myriad tarafından alınan patentler için bkz. Breast and ovarian cancer susceptibility gene, US 5747282 A, FilingDate: June 7, 1995; PublicationDate: May 5, 1998. Diğer patent numaraları U.S. Patent No. 5,837,492; 5,693,473; 5,709,999; 5,710,001; 5,753,441; 6,033,857.

⁸⁰ Birleşik Devletler patent hukukunda, buluşun doğanın ürünü çerçevesinde değerlendirilmesinde önemli ölçütlerden birisi kabul edilen 'esaslı derecede farklı (*markedly different*)' ölçütü için bkz. MPEP, 2106.04 (c). The Markedly Different Characteristics Analysis, https://mpep.uspto.gov/RDMS/MPEP/e8r9#/current/ch2100_d29a1b_13bc1_b1.html (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

ekzonlardan oluşan bir DNA parçasını ifade etmektedir. Ekzonların sırası DNA tarafından belirlenmiş olsa da, cDNA bu haliyle doğada bulunmayan ve laboratuvar çalışmaları sonucunda oluşturulmuş gen sekansıdır. Bu anlamda tamamlayıcı DNA'lar (cDNA) patentlenebilir bir buluş niteliğini haiz olabilir. Ancak sadece buldukları genetik maddeden izole edilen genlerin patentlenmesi mümkün değildir. Bu görüşlerle Yüksek Mahkeme, bire karşı iki oyla BRCA genlerinin patentlenemeyeceğine hükmetmiştir.⁸¹ Bu Karar kapsamında genom düzenleme teknikleri ve bu teknikler sonucu elde edilen biyoteknolojik buluşların patentlenmesinin önünde bir engel bulunmadığı söylenebilecektir.

iv. In Re Roslin Kararı (2014)

2014 yılında Federal Daire tarafından verilen In re Roslin Inst kararında,⁸²genetik klonların patentlenebilir olmadığına hükmedilmiştir. Karara konu olayda, Roslin Enstitüsü'nde çalışan embriyologlar Ian Wilmut ve Keith Campbell tarafından altı yaşındaki koyunun meme dokusundan hücre alınmış ve spermsiz somatik hücre nakliyle klonlama yapılmıştır. Elektrik şoku sayesinde meme dokusundan alınan hücre ile yumurta hücresi kaynaştırılmıştır. Bu şekilde oluşturulan yeni canlı, gebe olmayan koyuna aktarılmış ve beş ay sonra 1996 yılında 'Dolly' adı verilen 'kopya koyun' meydana gelmiştir.⁸³ Somatik hücreler kullanılarak memelilerin klonlama usulüne daha önce patent alınmıştır. Tartışılan konu klonlama sonucunda ortaya çıkan hayvanın patentlenebilir olup olmadığı olmuştur. Mahkeme, hiçbir yeni genetik bilginin oluşturulmadığını veya genetik bilginin değiştirilmediğini tespit etmiştir. Dolly, donör ebeveyninin "tam bir genetik kopyası (*exact genetic replica*)" niteliğindedir ve arada esaslı bir farklılık bulunmadığına (*markedly different characteristics*) işaret edilmiştir. Bu görüşlerle genetik kopya patentlenebilir olarak kabul edilmemiştir.⁸⁴

v. Alice Kararı (2014)

ABD Yüksek Mahkemesi tarafından 2014 yılında karara bağlanan *Alice Corp. v. CLS Bank* kararında⁸⁵ finansal işlemleri kolaylaştırmak için bilgisayar bağlantılı elektronik *escrow* hizmetlerine ilişkin buluşun patentlenebilir olup olmadığı tartışılmıştır. Yüksek Mahkeme, iki parçalı bir çerçeve içinde inceleme yapmayı tercih etmiştir. Öncelikle doğa kaynaklarından elde edilen ürünler buluş konusu teşkil etmeli midir, sorusu cevaplandırılmaya çalışılmıştır. CRISPR gibi doğa kaynaklı

⁸¹ Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc., June 13, 2013, 689 F. 3d 1303, 569, 2013.

⁸² In re Roslin Inst. (Edinburg), 750 F. 3d 1333, 1337, Federal Circuit, 2014.

⁸³ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 69-70.

⁸⁴ Ku, s. 428.

⁸⁵ Alice Corporation, PTY. Ltd. v. CLS Bank Int'l, 134 S. Ct. 2347, 2355, 2014.

ürünlerin öncelikle doğada doğal hali ile mevcut olandan “esaslı derecede farklı nitelikleri (*markedly different characteristics*)” haiz olması gerekir. Bu belirleme, doğal durumunda bulunan doğal ürün ya da muadili ile buluş olduğu iddia edilen ürün karşılaştırılmak suretiyle yapılmaktadır. Bu kapsamda iki ürünün biyolojik fonksiyon ve aktiviteleri, kimyasal ve fiziksel özellikleri, fenotipleri, yapıları ve formları karşılaştırılmaktadır. Bu ilk adımda, “esaslı derecede farklılık” bulunmuş ise ürünün patentlenebilir olduğu; buna karşılık “esaslı derecede farklılık” bulunmamışsa, ikinci aşamaya geçilerek inceleme yapılması esası benimsenmiştir. İkinci aşamada patent talebinin doğada mevcut ürünü dönüştürmek için ‘ek unsurlar’ içerip içermediğine bakılmaktadır. Bu incelemede, patent talebinin doğanın ürünü istisnasından “önemli ölçüde fazlalık (*amounts to significantly more*)” içerip içermediği belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu aşamada buluşun hem tek tek hem de kombinasyon halinde bakıldığında ‘yaratıcı konsept (*incentive concept*)’ özelliğinin bulunması beklenmektedir. Buluşun patentlenebilmesi için patent taleplerinin, rutin ve geleneksel faaliyetlerin ötesinde ek unsurlar içermesi aranmaktadır.⁸⁶

Bu esaslar dahilinde yapılan incelemede Yüksek Mahkeme, buluş konusunun ‘soyut fikirler (*abstract ideas*)’ kapsamında kaldığını, bir buluş düşüncesinin sadece bilgisayar dilinde ifadesinin⁸⁷ yahut genel olarak bilgisayar tarifinin, soyut fikri patentlenebilir hale dönüştürmeyeceğine karar vermiştir.

b. CRISPR Teknolojileri Bakımından Değerlendirme

CRISPR patent talepleri öncelikle ABD Patent Kanunu’nun 101 inci maddesi kapsamında buluş konusu oluşturmalıdır. Buluş konusunun özellikle ‘doğanın ürünü’ veya ‘soyut fikir’ niteliğinde olmaması gerekir. Buluşun doğanın ürününden “esaslı derecede farklı nitelikleri (*markedly different characteristics*)” haiz olması şarttır. CRISPR sistemi temel olarak seçilmiş prokaryotlarda doğal olarak meydana gelen bir olgudur. Bununla birlikte CRISPR sisteminde ‘DNA hedefleyen RNA’ yapı ve işlev itibarıyla doğada bulunan olgudan farklılıklar içermektedir. CRISPR sisteminde hedef RNA olan crRNA ve aktivatör RNA olan tracrRNA’dan oluşan ikili RNA yapısı asıldır. Buluş talep edilen CRISPR sisteminde DNA hedefleyen RNA tek bir RNA yapısı (grRNA) oluşturmaktadır. Araştırmacılar crRNA ve tracrRNA segmentlerini kullanarak grRNA’yı tasarlamışlardır. Doğal halindeki bileşenler aynı olsa

⁸⁶ Ku, s. 430.

⁸⁷ DNA’nın yaşamın bilgisini içeren ve onu kodlayan bir organik yazılım olarak korunabilirliği hususunun analiz edildiği bir çalışma için bkz. Tuğçe Yıldız Erduran, DNA, Organik Bir Yazılım Olarak Tasvir Edilebilir mi? Myriad Kararı ile USPTO Yazılım Patentlerine Bir Bakış, Fikri Mülkiyet Hukuku Yıllığı 2019, Editör: Tekin Memiş, Yetkin, Ankara, 2020 (s. 93-112).

da, kullanılan her bileşenin miktarları farklıdır. CRISPR sistemi, farklı ökaryotik hücre dizilerinde kullanılmaktadır. Hücre hattı ve hedefe göre crRNA ve tracrRNA'nın kesilmiş versiyonları kullanılabilir. Myriad kararında temel olarak tamamlayıcı DNA'nın (cDNA) patentlenebilir olduğu belirtilmişti. cDNA yapısına benzer şekilde crRNA ve tracrRNA ile dikkate değer bir yapısal farklılık oluşturulmaktadır. Buluş talep edilen CRISPR ile doğal olarak oluşan halinin işlevleri birbirinden farklı kabul edilmektedir. Bir doğal olgu olarak CRISPR sisteminde bakterilerin virüsler gibi yabancı istilacılara karşı savunmasına yardımcı olmak için bir bağışıklık oluşturulmaktadır. Oysa patent talep edilen buluş ile bağışıklık değil; genom düzenleme hedeflenmektedir. Buluş ile hedef DNA dizileri tanımlanmakta ve kesmek için ökaryotik hücrelere yerleştirilmektedir. İkili RNA yapısı tek bir RNA yapısına dönüştürülerek yabancı DNA dizilerinin genomdaki hedef bölgelere ulaşması amaçlanmaktadır. In re Roslin kararında oluşturulan genetik kopyanın doğal halinden farklı olmadığına vurgu yapılmıştı. CRISPR sisteminde ise oluşturulan ürünün genetik bilgisi ile doğal olarak oluşan muadilinin genetik bilgileri birbirinden farklılık içermektedir. Alice kararında ise patent talebinin bir bütün olarak değerlendirilerek, sürecin nihai sonucunun patentlenebilir olup olmadığının incelenmesi gerektiği belirtilmişti.

CRISPR sisteminin bileşenleri esas alındığında, bunların doğanın ürünü olduğu kabul edilebilirse de, patent alınan usullerin bir bütün olarak prokaryotlar ve ökaryotlarda doğal olarak bulunmadığı, CRISPR sistemi kullanılarak oluşturulan ürün ile doğal haldeki muadil ürünün de genetik özelliklerinin birbirinden farklı olduğu, CRISPR sisteminin doğal hali olan bağışıklık amaçlı değil, genom düzenleme aracı olarak kullanıldığı belirtilerek patentlenebilir olduğu ifade edilebilmektedir.⁸⁸

CRISPR patentlerinde bu ilk aşama olumsuz sonuçlanmış olsa dahi, yani ilk aşamada doğadaki olgu ile buluş konusu arasında 'belirgin bir farklılık' bulunmadığına karar verilse dahi; ikinci aşamada doğanın ürünü istisnasının ek unsurlar ile dönüştürülüp dönüştürülmediği yönünden inceleme yapılmalıdır. İkinci aşamada incelenecek olan husus buluşta '*yaratıcı bir konsept*' bulunup bulunmadığı olacaktır. Buluş ile doğal bir şekilde var olan CRISPR sistemi, ökaryotik hücre yapılarında füzyon ile tek RNA yapısına dönüştürülerek uygulanmaktadır. Hem Doudna hem Zhang tarafından patent talep edilen buluşlarda CRISPR sistemi ökaryotik hücrelerde bir genom düzenleme aracı olarak kullanılmıştır. Bunun için de crRNA ve tracrRNA birbirine bağlanarak tek bir RNA yapısı oluşturulmuştur. Bu husus, hem Broad Enstitüsü patentleri hem de Kaliforniya Berkeley Üniversitesi (University of California-Berkeley-UCB) patentleri için geçerlidir. Bu bilim adamları uyarlanabilir bir bağışıklık sistemi olarak CRISPR sisteminin işlev ve

⁸⁸ Ku, s. 435-438.

mekanizmalarını keşfetmişler ardından bu özelliği kullanarak sistemi bir genom düzenleme aracı olarak tasarlamışlardır. Bu görüşlerle CRISPR patent talepleri, doğanın ürünü yahut soyut fikir istisnalarına tabi olmaksızın ABD Patent Kanunu'nun 101 inci maddesindeki “usul (*process*)”, “imalat (*manufacture*)” ve “terkip (*composition of matter*)” başlıkları altında patentlenebilir kabul edilmektedir.⁸⁹

c. Amerika Buluşları Kanunu (AIA) Bakımından

CRISPR teknolojilerine ilişkin patent taleplerinde başvuru sahibi öncelikle buluş konusunun doğanın bir ürünü olmadığını ispatlamalıdır. İkinci husus olarak yeterli buluşçu konseptine sahip olduğunu ortaya koymalıdır. Üçüncü olarak ise Amerika Buluşları Kanunu (Leahy-Smith America Invents Act-AIA) kapsamında bir insan organizmasına yönelik yahut onu kapsayan bir buluş olmadığı ortaya konulmalıdır.⁹⁰

2011 yılında kabul edilen AIA ile ABD Patent Kanunu'nun buluş konusunu düzenleyen 101 inci maddesi sınırlandırılmıştır.⁹¹ AIA, belirli araştırma türleri için patent korumasını sınırlandırmayı amaçlamakla birlikte insanlığa faydası olabilecek tüm buluşları engelleme gibi bir amaç taşımamaktadır.

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılan CRISPR-Cas9 tedavilerinin patente hak kazanması genel olarak kabul edilmektedir. Bu tedavi usulleri doğanın bir ürünü niteliğinde değildir. İnsan organizmasına yönelik değildir ve henüz çok yaygınlaşmadığı için ek bir şart olarak ‘buluşçu konsepti’ ölçütüne sahip olması gerekli değildir. Myriad Kararında, Yüksek Mahkeme gen patentlerinde buluşun doğanın ürünü olmadığını ortaya konulmasını nispeten kolaylaştırmıştır. Alice kararındaki inceleme esas alındığında CRISPR/Cas9 usullerinin doğada doğal hali ile mevcut olandan “esaslı derecede farklı (*markedly different*)” olduğu kabul edilmektedir. Bu şart

⁸⁹ Ku, s. 438.

⁹⁰ Noah C. Chauvin, Custom-Edited DNA: Legal Limits on the Patentability of CRISPR-Cas9's Therapeutic Applications, William & Mary Law Review, V. 60, I. 1, 2018 (s. 297-333), s. 322.

⁹¹ 2011 yılında çıkarılan Leahy-Smith American Invents Act 33 (a) maddesi Birleşik Devletler Patent Kanunu'nun 101 inci maddesini sınırlamaktadır. Bu düzenleme şu şekildedir: “*Diğer yasal düzenlemelere bakılmaksızın, bir insan organizmasına yönelik yahut insan organizmasını içeren herhangi bir talebe patent verilemez.*”. Ayrıca patent hukukunda ‘ilk bulan sistemi (*first to invent system*)’ yerini ‘ilk başvuran buluşçu (*first to file sytem*)’ sistemine bırakmıştır. Böylece Avrupa patent sistemi ile uyum sağlanmıştır. Düzenlemeler, Patent Kanunu'nun kabul edildiği 1952 yılından beri yapılan en kapsamlı değişikliklerdir. Bkz. The Leahy-Smith America Invents Act (AIA), Public Law 112-29, sec. 33(a), 125 Stat. 284. Ayrıca bkz. United States Patent and Trademark Office, Memorandum, Claims Directed to or Encompassing a Human Organism, https://www.uspto.gov/sites/default/files/aia_implementation/human-organism-memo.pdf; Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 287.

karşılanamadığında ise ikinci aşamada bu usullerin “buluşçu konseptini” haiz olduğu değerlendirilmesi yapılmaktadır. İnsan hücreleri doğal olarak Cas9 proteinleri içermemektedir. CRISPR/Cas9 usulleri antiviral tedaviler için “buluşçu konseptini” gerekli kılmaktadır. Bir viral enfeksiyon için CRISPR-Cas9 tedavisinin, yalnızca virüsleri hedeflediği ölçüde patentlenebilir olduğuna dikkat etmek gerekir.⁹² Buna karşılık AIA kapsamında buluş, insan organizmasına yönelik olması halinde patentlenebilir kabul edilmemektedir. Genom düzenleme teknikleri kullanılarak yapılan tedavilerde insan genomunun değiştirilmediği, yalnızca düzenleme yapıldığı, bu nedenle CRISPR usullerinin de ilaç patentlerinden farklı şekilde ele alınmaması gerektiği ifade edilmiştir.⁹³

CRISPR/Cas9 sistemlerinin doğal olarak bakterilerde bir bağışıklık tepkisi niteliği taşıdığını bununla birlikte geliştirilen tedavilerin bakterilerle değil; viral enfeksiyonlarla savaşmaya yönelik olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle de antibakteriyel uygulamalarda da tıpkı antiviral uygulamalar gibi doğada bu haliyle mevcut olmadığı, ayrıca insan DNA’sı olmadığı, sadece bakteriyel DNA’yı yok ettiğinden AIA anlamında da insan organizmasına yönelik yasak kapsamında kalmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle CRISPR sistemlerinin anti-viral ve antibakteriyel uygulamalarının patent yasaklarına tabi olmadığı genel olarak kabul edilmektedir.

Buna karşılık anti-viral ve anti-bakteriyel uygulamalara yönelik olmayan somatik ve germ hattı hücrelerini düzenlemek için kullanılan CRISPR/Cas9 tedavilerinin bir insan organizmasına yönelik olması nedeniyle patentlenebilir olmadığı söylenmelidir. Bu tür uygulamaların da doğanın ürünü olmadığı veya ‘buluşçu konsepti’ içeriyor olabileceği ancak somatik yahut germ hattı hücrelerini düzenlemek için kullanılması halinde doğası gereği insan organizmasını değiştirmek için tasarlandığının kabulü gereklidir. Vücuttaki her hücre bir insan organizması kapsamında kalmaktadır ve patentlenebilir alan dışında kabul edilmelidir.

Germ hattı hücrelerini düzenlemek için tasarlanmış CRISPR-Cas9 sistemlerine de patent koruması verilmemelidir. Germ hattı hücrelerinde yapılan değişiklikler sonraki kuşaklara geçme potansiyeline sahiptirler ve daha ağır etik sorunlar ortaya çıkarabilirler. Bu nedenle

⁹² Dünya genelinde bir pandemi halini alan Covid-19 da SARS-CoV-2 adı verilen şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin neden olduğu viral bir bulaşıcı hastalık olarak öne çıkmıştır. Son dönemde Covid-19'un genom düzenleme teknikleri kullanılmak suretiyle tedavisine yönelik de araştırmaların arttığı gözlemlenmektedir. Bkz. Melika Lofti; Nima Rezaei, CRISPR/Cas13: A Potential Therapeutic Option of COVID-19, V. 131, November 2020, BioMedicine & Pharmacotherapy, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220309318> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

⁹³ Chauvin, s. 325.

genom düzenleme teknikleri germ hattı hücrelerine yönelik ise kesin bir şekilde patentlenemez kabul edilmelidir.

ABD’de CRISPR usullerindeki hızlı gelişme ve bilhassa genetik hastalıklarının tedavisine ilişkin oluşturduğu yeni gelişmeler nedeniyle bazı somatik hücrelere yönelik CRISPR usullerinin de patentlenmesinin tartışıldığı, örneğin tümör hücrelerinde sınırsız büyümeye yol açan kanser hastalarında yapılan tedavilerin patentlenebilir olması gerektiği ancak bu usullerin AIA kapsamında insan organizmasına yönelik olması nedeniyle patentlenebilir olmadığı ifade edilmektedir.⁹⁴

Günümüzde viral enfeksiyonların, grip gibi yaygın olanlar, yahut HIV/AIDS gibi ölümcül olanlar ya da Covid-19 gibi ölümcül salgınlar dahil olmak üzere, kesin bir tedavisi usulü bulunmamaktadır. Bakterilerin hızlı evrimi, antibiyotiğe dirençli hale gelmeleri de tedavilerini güçleştirmektedir. CRISPR/Cas9 teknolojileri bu nedenle viral ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde çığır açacak nitelik taşımaktadır. İleride çeşitli ojenik uygulamalar gibi etik kaygıları getirecek germ hattı hücre yapılarında değişiklik yapanlar hariç olmak üzere bilhassa anti-viral ve anti-bakteriyel genom düzenleme tekniklerinin patentlenmesi makûl görünmektedir.

d. Avrupa Patent Sözleşmesi Bakımından

Avrupa Patent Sözleşmesi’nde (*European Patent Convention-EPC*)⁹⁵ buluş ve keşif tanımları yapılmamıştır. Avrupa Patent Ofisi (*European Patent Office-EPO*)⁹⁶ Patent İnceleme Kılavuzu’nda⁹⁷ bilinen bir materyal veya maddeden ortaya çıkarılan yeni ürünün, EPC’nin 52/1 maddesi kapsamında “buluş” değil; “keşif” olduğu ve bu yüzden patentlenebilir olmadığı belirtilmiştir.⁹⁸ Bununla birlikte aynı ürün, “pratik bir kullanıma” sahip olursa, bu halde patentlenebilir bir buluş olarak kabul edilebilecektir.

⁹⁴ Chauvin, s. 331.

⁹⁵ Avrupa Patent Sözleşmesi (European Patent Convention), 5 Ekim 1973 tarihinde Almanya’nın Münih şehrinde imzalanmış çok taraflı (multi-lateral) bir antlaşmadır. Sözleşme, 7 Ekim 1977 tarihinde Belçika, Almanya, Fransa, Lüksemburg, Hollanda, İsviçre ve İngiltere tarafından kabul edilmiş ve yürürlüğe girmiştir. Sözleşme ile bir Avrupa Patent Sistemi oluşturulmuş ve bunun için de tüzel kişiliği haiz bir organ olarak Avrupa Patent Organizasyonu oluşturulmuştur. Avrupa Patent Sözleşmesi için bkz. European Patent Convention, November 2020, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/epc.html> (Son Erişim Tarihi: 15.02.2021)

⁹⁶ Avrupa Patent Ofisi için bkz. <https://www.epo.org-about-us/governance.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

⁹⁷ Guidelines for Examination in the European Patent Office, March 2021, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/index.htm> (EPO Guidelines, 2021)

⁹⁸ EPO Guidelines 2021, https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_ii_5_2.htm

EPO İnceleme Kılavuzu'nda doğada bulunan ancak daha önce bilinmeyen bir maddenin bulunmasının da keşif olduğu, bununla birlikte doğada bulunan aynı maddenin teknik bir etkiyi haiz üretiminin buluş teşkil edeceği belirtilmiştir. Bu hususa örnek olarak doğada doğal haliyle antibiyotik özelliğe sahip maddelerin sadece keşif olduğu, buna karşılık antibiyotik özelliğın, tespit edilen mikroorganizmalar yoluyla yeniden üretilmesinin buluş olacağı; benzer şekilde genlerin tek başına buluş teşkil etmeyeceği ancak genin teknik etkisinin veya tedavi edici yönünün ortaya çıkarılması durumunda buluşun söz konusu olabileceği belirtilmiştir.⁹⁹

Avrupa patent hukukunda buluş genel itibariyle 1969 yılında Alman Yüksek Mahkemesi tarafından verilen Rote Taube kararında¹⁰⁰ tanımlandığı şekliyle; “*Nedensel, fark edilebilir sonuçları ortaya çıkarmak için kontrol edilebilir doğa güçlerinden metodik olarak istifade etme öğretisi*” olarak ele alınmış ve kabul edilmiştir.¹⁰¹

Avrupa patent hukukunun bir parçası olan Avrupa Birliği'nin 6 Temmuz 1998 tarihinde imzalanan 98/44 sayılı Biyoteknoloji Direktifi'nin¹⁰² 3/1 inci maddesi ile biyolojik bir materyal içerse veya biyolojik materyalden oluşsa bile buluşların patentlenebileceği hususu belirtilmiştir. Direktif'in 3/2 maddesi ile ise daha önce doğada oluşmuş olsa bile kendi doğal çevresinden izole edilen veya teknik bir usul sonucu üretilen biyolojik materyallerin buluş konusu olabilecekleri düzenlemesi kabul edilmiştir. Böylece Avrupa patent hukuku uygulamasında buluş/keşif ayrımında, Relaxin hormonuna patent verilmesi kararı¹⁰³ ile kabul edilen esaslar, Direktif ile düzenleme altına alınmıştır. Buna karşılık Direktif'in 5/1 maddesi ile “*oluşumunun ve gelişiminin çeşitli aşamalarında insan bedeni ve bir gen dizisi veya kısmi gen dizisi de dahil olmak üzere insan bedeninin öğelerinden birinin sadece keşfinin (simple discover)*” patentlenebilir buluş oluşturmayacağı esası kabul edilmiştir. Direktif'in 5/2 maddesi ile ise “*insan bedeninden izole edilen öğeler veya teknik bir usul vasıtasıyla üretilen öğeler, gen dizisi veya kısmi gen dizisi dâhil olmak üzere, bu öğenin yapısı doğal öğe ile aynı bile olsa*” patentlenebilir buluş olarak kabul edilmiş ve bu ilkeler EPC Uygulama

⁹⁹ EPO Guidelines 2021, https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_ii_5_3.htm

¹⁰⁰ Decision of March 27, 1969, German Federal Supreme Court ('Rote Taube'), 1969.

¹⁰¹ Stephen A. Bent; Richard L. Schwaab; David G. Conlin; Donald D. Jeffrey, Intellectual Property Rights in Biotechnology Worldwide, Stockton Press, 1987., s. 103. (Bent ve Diğerleri)

¹⁰² Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions, Official Journal of the European Communities, 30.07.1998, L 213/13.

¹⁰³ Howard Florey/Relaxin, 23 October 2002, T 0272/95, <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/pdf/t950272eu2.pdf>

Yönetmeliği'ne¹⁰⁴ de yansımıştır (EPC Reg.¹⁰⁵ m. 27 ve EPC Reg., m. 29). Bu hükümler ışığında öncelikle CRISPR genom düzenleme teknolojilerinin 'keşif' niteliğinde olmadığı söylenebilecektir.

İkinci aşamada EPC'nin 53 (b) maddesinde düzenlenen patent yasakları yönünden bu konuda güncel kararlar ışığında bir değerlendirme yapılması gerekli olacaktır.

EPC 53 (b) hükmüne göre sadece bitki çeşitleri veya hayvan ırkları değil, bitki veya hayvan üretimine yönelik esas olarak biyolojik usuller de patentlenebilir alan dışına çıkarılmıştır. Bu yasak, mikrobiyolojik usuller veya bu usuller sonucu elde edilen ürünleri kapsamamaktadır. EPC'nin 53 (b) maddesinde ve Ticaretle İlgili Fikri Mülkiyet Hakları Anlaşması'nın (TRIPS)¹⁰⁶ 27/3-b bendinde bitki veya hayvanların üretilmesi için esaslı şekilde biyolojik usullerin patentlenemeyeceği belirtilmiştir. Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 82/3-b maddesinde de aynı düzenleme yer almaktadır.¹⁰⁷ Bu tür bir yasak konulmasının temelinde doğada kendiliğinden tekrarlayan usuller ile çaprazlama ve seleksiyon gibi teknik aşama içermeyen usullerin patentlenmesinin önüne geçmek ve doğada oluşan ve tekrarlamayan doğal usullerin üzerinde tekel hakkı oluşmasını engellemek bulunmaktadır.¹⁰⁸

Konuya ilişkin olarak EPO Genişletilmiş Temyiz Kurulu'nun (EPO-EBA)¹⁰⁹ G 2/12¹¹⁰ ve G 2/13¹¹¹ sayılı kararlarında EPC'nin 53 (b)

¹⁰⁴ The European Patent Convention, Implementing Regulations to the Convention on the Grant of European Patents, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2020/e/ma2.html> (Son Erişim Tarihi: 30.03.2021)

¹⁰⁵ EPC Uygulama Yönetmeliği için 'EPC Reg.' Kısaltması kullanılacaktır.

¹⁰⁶ Annex IC, Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/27-trips.pdf (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹⁰⁷ Ülkemizde 10 Ocak 2017 tarihinde yürürlüğe giren 6769 sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu'nun kabul edilmesiyle 551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkındaki Kanun Hükmünde Kararname kaldırılmış ve büyük ölçüde Avrupa Patent Sözleşmesi ve 98/44 sayılı Direktif hükümleri ile uyum sağlanmıştır. Bu nedenle Avrupa patent hukukuna yönelik yapılan açıklamalar Türk patent hukuku bakımından da geçerli kabul edilmelidir.

¹⁰⁸ Abhinav Kumar, Towards Patentability of Essentially Biological Processes, V. 13, March 2008, Journal of Intellectual Property Rights (s. 129-138), s. 130.; Mike Adcock; Margaret Llewellyn, TRIPS and the patentability of microorganisms, BioScience Law Review, V. 4, I. 3, 2001., s. 91.

¹⁰⁹ European Patent Office, Enlarged Board of Appeal-EPO EBA.

¹¹⁰ State of Israel, Ministry of Agriculture/Unilever N.V., Method for breeding tomatoes having reduced water content and product of the method, G 0002/12, 25 March 2015. İsrail Tarım Bakanlığı tarafından, azaltılmış su içeriğine sahip domatesin yetiştirilmesine yönelik usul için patent talep edilmiş ve 26/11/2003 tarihinde EP 1211926 numaralı patent verilmiştir. T 1242/06 sayılı Teknik Temyiz Kurulu kararı ile uyumsuzluk Genişletilmiş Temyiz Kurulu'na (EPO-EBA) taşınmış ve G 1/08 sayılı Karar verilmiştir. Bu karar sonrasında, başvuru sahibi istemleri ürüne yönelik olarak

maddesinde düzenlenen “*esaslı şekilde biyolojik usuller*” istisnasının, bu usuller sonucu elde edilen bitkiler veya bitki kısımları gibi bitki materyallerinin ve ürünlerin patentlenmesine olumsuz etkisi bulunmadığı belirtilmiştir. Bu kararlara göre, EPC 53 (b) de düzenlenen yasağı, sadece “usuller” ile sınırlı olarak anlamak gerekmektedir.

EPO-EBA tarafından verilen G 2/12 ve G 2/13 sayılı Kararlar sonrasında, AB Komisyonu tarafından 8 Kasım 2016 tarihinde bir Bildiri (Notice)¹¹² yayınlamıştır. Bildiri’de 98/44 sayılı Biyoteknoloji Direktifi’nin bütünü esas alındığında, asıl amaçlanan şeyin esaslı şekilde biyolojik usuller ile bu usuller sonucu elde edilen ürünleri de patentlenebilir alan dışına çıkarmak olduğunu, EPO-EBA tarafından verilen G 2/12 ve G 2/13 sayılı Kararlar ile 98/44 sayılı Direktif ve EPO mevzuatı arasında bir uyumsuzluk olduğu vurgulanmıştır. Yayımlanan bu Bildiri ile Avrupa Komisyonu bir tespit yapmakla yetinmiştir çünkü AB’nin bir organı olan Avrupa Komisyonu’nun, EPO organlarına bu konuda bir talimat veya tavsiye vermek için yasal dayanağı bulunmamaktadır. Bununla birlikte 98/44 sayılı Direktif’in hükümlerini büyük ölçüde kendi iç mevzuatına dahil eden EPO, Bildiri sonrasında, 29 Haziran 2017 tarihinde EPC Uygulama Yönetmeliği’nde değişiklik yaparak esaslı şekilde biyolojik usuller dışında, bu usuller sonucu elde edilen ürünlerin de patentlenemez alana dahil olduğunu vurgulayan bir düzenleme yapmıştır. Bu kapsamda EPC Uygulama Yönetmeliği’nin 28 nci maddesine eklenen ikinci fıkra şu şekilde olmuştur:

“EPC 53 (b) hükmüne göre, münhasıran esaslı şekilde biyolojik usuller sonucu elde edilen bitkiler veya hayvanlara Avrupa patenti verilemez.”

Buluşun tek bir bitki çeşidi ile sınırlı olmaması halinde patentlenebileceğine ilişkin EPC Uygulama Yönetmeliği’nin 27/b maddesi de değiştirilmiş ve maddeye “*EPC Uygulama Yönetmeliği’nin 28/2*

değiştirmiş, uyumsuzluk yeniden EPO-EBA önüne gitmiş ve 25Mart 2015 tarihinde G 0002/12 sayılı Karar verilmiştir.

¹¹¹ Plant Bioscience Limited/Syngenta Participation AG-Groupe Limagrain Holding, Method for selective increase of the anticarcinogenic glucosinolates in Brassica species, G 0002/13, 25 March 2015. Plant Bioscience şirketi tarafından brokoli, karnıbahar vb. bitkileri içeren bitki çeşidinin üretilmesine ilişkin usule patent talep edilmiş ve talep sonucu 24/07/2012 tarihinde EP 1069819 numaralı patent verilmiştir. T 83/3304 sayılı Teknik Temyiz Kurulu kararı ile uyumsuzluk Genişletilmiş Temyiz Kurulu’na (EPO-EBA) taşınmış ve G 2/07 sayılı Karar verilmiştir. Bu Karar sonrasında, başvuru sahipleri patentın içerisindeki usul istemlerini silmiş ve bunun yerine usule dayalı ürün istemlerini yazmışlardır. Teknik Temyiz Kurulu, bu değişikliği uygun bulmuştur. Bununla birlikte G 0002/12 sayılı Karar’da sorulan sorular üzerine, uyumsuzluk yeniden EPO-EBA’ya gitmiş ve 25 Mart 2015 tarihinde G 0002/13 sayılı Karar verilmiştir.

¹¹² Commission Notice on certain articles of Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council on the legal protection of biotechnological inventions, 2016/C 411/03, 8.11.2016.

maddesindeki düzenlemeye halel gelmeksizin" ibaresi eklenmiştir. Böylece madde şu hali almıştır:

"EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 28/2 maddesindeki düzenlemeye halel gelmeksizin, buluşun teknik uygulanabilirliği belirli bir bitki çeşidi veya hayvan ırkı ile sınırlı değil ise bitkiler veya hayvanlar"

patentlenebilecektir.¹¹³ Düzenleme 29 Haziran 2017 tarihinde yapılmış ve 1 Temmuz 2017 tarihinden itibaren yürürlüğe girmiştir.¹¹⁴

Syngenta isimli biyoteknoloji şirketi tarafından "*besin değeri artırılmış yeni çeşit biber*"¹¹⁵ için yapılan patent talebine ilişkin olarak EPO İnceleme Dairesi tarafından EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 27 ve 28 nci maddeleri esas alınarak patent talebinin (EP 2 753 168 A1) reddine karar verilmesi üzerine,¹¹⁶ Mart 2019'da EPO Başkanı tarafından EPC'nin 112 (1)(b) hükmüne¹¹⁷ dayanarak uyuşmazlık EPO-EBA önüne taşınmıştır.¹¹⁸ Bu talep sonrasında EPO-EBA kararını 14 Mayıs 2020 tarihinde açıklamıştır. G 3/19 sayılı Karar¹¹⁹ ile Genişletilmiş Temyiz Kurulu, "esaslı şekilde biyolojik işlemler" ile bu işlemler sonucunda elde edilen ürünlerin, bu kapsamda bitkiler, bitki materyalleri, bitki kısımları ve meyveleri ile hayvanların EPC 53 (b) hükmü uyarınca patentlenemeyeceğine hükmetmiştir. Bu Karar ile birlikte EPO'nun Uygulama Yönetmeliği'nin 27 ve 28 inci maddelerinde yaptığı değişikliklerin etkili olması sağlanmıştır. Karar'da EPC'nin normlar hiyerarşisinde tartışmasız ilk sırada yer aldığı bununla birlikte EPO-EBA tarafından verilen önceki

¹¹³ Tamer Soysal, Bitmeyen Hikaye: Bitkilerin Patentlenebilirliği, Fikri Gündem Dergisi, AIPPI Türkiye Bülteni, Nisan 2020, (s. 23-30).

¹¹⁴ Decision of Administrative Council of 29 June 2017 amending Rules 27 and 28 of the Implementing Regulations to the European Patent Convention (CA/D 6/17), Official Journal, 31.7.2017, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/official-journal/2017/07/a56.html> (Son Erişim Tarihi: 10.03.2021)

¹¹⁵ Syngenta Participations AG, Patent Application No. 12756468.0, "*New pepper plants and fruits with improved nutritional value*"

¹¹⁶ EP 2753168, 07.09.2012, New Pepper Plants and Fruits with Improved Nutritional Value, <https://register.epo.org/application?lng=en&number=EP12756468&tab=main> (Son Erişim Tarihi: 09.01.2021)

¹¹⁷ EPC m. 112/1(b) "the President of the European Patent Office may refer a point of law to the Enlarged Board of Appeal where two Boards of Appeal have given different decisions on that question." (Avrupa Patent Ofisi'nin Başkanı iki Temyiz Kurulu'nun o sorun hakkında farklı kararlar verdiği durumlarda, söz konusu yasal konuyla ilgili olarak Genişletilmiş Temyiz Kurulu'na başvuruda bulunabilir.)

¹¹⁸ Referral of a point of law to the Enlarged Board of Appeal by the President of the European Patent Office (Article 112(1)(b) EPC), April 5, 2019, [http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/4F62ECCAF1B2F2F5C12584020026796E/\\$File/Referral%20under%20Art.%20112\(1\)\(b\)%20EPC-%20G%203-19.pdf](http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/4F62ECCAF1B2F2F5C12584020026796E/$File/Referral%20under%20Art.%20112(1)(b)%20EPC-%20G%203-19.pdf) (Referral of President)

¹¹⁹ G 0003/19 Pepper follow-up to Tomatoes II and Broccoli II of 14.05.2020, <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g190003ex1.html> (G 3/19 sayılı Karar)

karar ve yorumların hiç değişmeyecekmiş şekilde algılanmaması gerektiği,¹²⁰ dinamik yorumun esas alınmak suretiyle gelişmelerin dikkate alınması gerektiği vurgusu yapılmıştır.

Bu esaslar dahilinde bitki veya hayvan üretimine yönelik esas olarak biyolojik usuller ile bu usuller sonucu elde edilen bitki, bitki materyalleri patentlenemeyecektir. CRISPR teknolojileri ise 'bitki ve hayvan üretimine yönelik esas olarak biyolojik usul' olarak kabul edilmeyecektir. EPO Patent İnceleme Kılavuzu'nda açık olarak sayılmış haller esaslı şekilde biyolojik usul yasağına tabi olmamaktadır. Buna göre¹²¹ aşağıdaki haller bu yasağın dışında kalmaktadır ve patentlenebilir buluş konusu oluşturmaktadır:

- SEQ ID No: 1 sekansı içeren bir vektör yoluyla bir X özelliğine sahip transgenik bitki üretme usulü,
- SEQ ID No: 1 sekansı ile gösterilen marker tarama ile elde edilen Y fenotipine sahip hayvan seleksiyon usulü,
- SEQ ID No: 2 nükleik asit sekansı kullanılmak yoluyla seçilen X özelliğine sahip bitki,
- *UV mutagenesi veya CRISPR/Cas* gibi teknik araçlarla gerçekleştirilen bir nükleotid sekansında kalıtsal bir değişime sahip bitki mutanı,
- X transgenine sahip transgenik bitki,
- Transgen veya mutasyona sahip bir transgenik bitki veya mutantın soyu,
- Doğada mevcut bir bitkiye ait, mantarsı büyümeyi engelleyen bir kimyasal ile kaplı tohum,
- X bitkisinden elde edilen bir un veya yağ (tarifnameden söz konusu bitkinin esaslı şekilde biyolojik usul sonucu elde edildiği açık olsa bile).

Bu açık düzenleme nedeniyle CRISPR teknolojilerine ilişkin buluşlar da genel olarak yenilik ve buluş basamağı şartlarını¹²² haiz ise patentlenebilir kabul edilmektedir. Myriad patent uyuşmazlığında EPO,

¹²⁰ EPO-EBA burada önceki yorumların değişmeyecek gerçekler olarak görülmemesi gerektiğini, "*taşa oyulmuş gibi (as carved in stone)*" ele alınmaması gerektiği benzetmesini kullanarak ifade etmiştir. Bkz. G 3/19 sayılı Karar, paragraf XX.

¹²¹ EPO Guidelines 2021, https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_ii_5_4_2_1.htm (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹²² CRISPR buluşlarının teknik nitelik içerdiği ve genel olarak da sanayiye uygulanabilir olduğu konusu fazlaca tartışılmayan patent verilebilirlik şartlarını oluşturmaktadır.

ABD'den farklı bir karar vermiştir.¹²³ Çünkü gerek 98/44 sayılı Direktif gerekse EPC mevzuatı izole edilmiş gen sekanslarının patentlenebileceği esasına engel olmamaktadır. Bu nedenle BRCA1 ve BRCA2 genlerine ilişkin buluş patentlenebilir bulunmuştur.¹²⁴

CRISPR yöntemleri de hem ABD hem Avrupa patent hukukunda usul patenti olarak patente hak kazanabilmektedir. Ayrıca CRISPR yöntemleri uygulanarak oluşturulan yeni bitki, hayvan ve ilaç gibi buluşların patentlenmesi de mümkün olmaktadır.

Avrupa Patent Ofisi'ne 2020 yılında yapılan patent başvurularında teknolojik alanlar itibariyle en çok başvuru yapılan alanı medikal teknoloji alanı (14.295 başvuru) oluşturmaktadır. İkinci sırada 14.122 başvuru ile dijital iletişim buluşları, üçüncü sırada ise 13.097 başvuru ile bilgisayar teknolojileri oluşturmaktadır. Biyoteknolojik buluşlara ilişkin başvurular ise 7.246 patent başvurusu ile 8 inci sırada yer almıştır. 2020 yılında toplam patent başvuruları bir önceki yıla göre % 0.7 azalmış ve toplamda 180.250 olmuştur. Bu başvuruların % 45'i EPO üyesi ülkelerce, % 25'i ABD, % 12'si Japonya, % 7'si Çin ve % 5'i ise Kore tarafından yapılmıştır.¹²⁵ Bu rakamlar, gerek CRISPR gibi biyoteknoloji usullerindeki gelişmeleri, gerekse COVID-19 etkisini ortaya koymaktadır.¹²⁶

3. BULUŞ BASAMAĞI/AŞIKAR OLMAMA ŞARTI BAKIMINDAN

Bir buluşun patente hak kazanabilmesi için yeni olması ve sanayiye uygulanabilir olması yanında buluş basamağı şartını da taşıması gerekir. Büyük ölçüde EPO mevzuatı ile uyumlu olan Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 83/4 maddesine göre "Tekniğin bilinen durumu dikkate alındığında, ilgili olduğu teknik alandaki uzmana göre aşikâr olmayan buluşun, buluş basamağı içerdiği kabul edilir." düzenlemesi getirilmiştir.¹²⁷ Bu düzenleme, buluş basamağının düzenlendiği EPC'nin 56 ncı maddesi ile uyumludur.

¹²³ Jessica C. Lai, Myriad Genetics and the BRCA Patents in Europe: The Implications of the US Supreme Court Decision, UC Irvine Law Review, V. 5, 2015, <https://scholarship.law.uci.edu/cgi/s.1041-1076>

¹²⁴ Nayanah Siva, Myriad wins BRCA1 row, Nature Biotechnology, 27 (8), January 2009.

¹²⁵ İstatistikler için bkz. EPO, Patenting Trends in 2020, <https://www.epo.org/about-us/annual-reports-statistics/statistics/2020/patenting-trends.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹²⁶ Healthcare Technologies in the age of coronavirus, <https://www.epo.org/about-us/annual-reports-statistics/statistics/2020/healthcare-and-life-sciences.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹²⁷ Özgür Öztürk, Türk Hukukunda Patent Verilebilirlik Şartları, Arıkan Yayıncılık, Haziran 2008, İstanbul., s. 262.; Fülurya Yusufoglu, Patent Verilebilirlik Şartları, Vedat Kitapçılık, Ocak 2014., s. 276.

Buluş basamağı şartı, ABD hukukunda ‘aşikar olmama’ şeklinde bilinmektedir. ABD Patent Kanunu'nun 103 üncü maddesi “Patentlenebilirlik Şartları; Aşikar olmama (*Conditions for Patentability; Non-Obvious Subject Matter*)” başlığı ile “Talep edilen buluş ile tekniğin bilinen durumu karşılaştırıldığında, talep edilen buluş bir bütün olarak patent için geçerli başvuru tarihinden önce buluşun ilgili olduğu teknik alanda uzman kişi için aşikar ise, buluş için patent elde edilemeyecektir” şeklinde düzenlenmiştir. Ayrıca patentlenebilirliğin, salt buluşun yapılış tarzı esas alınarak reddedilemeyeceği düzenleme altına alınmıştır (USC. Patent Kanunu, m. 103).

CRISPR/Cas9 tekniğini ilk bulan araştırmacılar olarak kabul edilen Doudna ve Carpentier, tekniği prokaryot hücre yapısına sahip bakteriler üzerinde tek bir RNA kullanarak uygulamışlardır. Buna karşılık Feng Zhang tarafından teknik ökaryot hücre yapısına sahip canlılar üzerinde iki RNA molekülünü birleştirmek suretiyle uygulanmıştır. USPTO tarafından ökaryotik hücrelerde CRISPR/Cas9 kullanılarak ortaya konulan ticari ürünler üzerindeki patent hakkı 2017 yılında Broad Enstitüsü'ne verilmiştir. Broad Enstitüsü tarafından alınan bu patent talebi; “*Bir ökaryotik hücrede, hedef DNA molekülünü düzenlemek veya bunun üzerinde kodlanmış en az bir genin transkripsiyonunu modüle etmek bir geliştirilmiş bir usul*” şeklinde ifade edilmiştir.

USPTO'nun kararı sonrasında yargı yoluna başvurulmuş ve 10 Eylül 2018 tarihinde Washington Federal Mahkemesi tarafından USPTO kararı ile aynı doğrultuda karar verilmiştir.¹²⁸ Patent ofisi incelemelerinde ökaryotlarda nükleik asit gen düzenleme sistemlerini çalıştırmanın; gen ekspresyonundaki farklılıklar, protein katlanması (*protein folding*), hücresel nükleazlar, hücre içi sıcaklık ve iyon konsantrasyonu gibi bir takım bilimsel zorluklar içerdiği, özellikle Cas9'un bir kromatin¹²⁹ hedef üzerinde etkili bir şekilde çalışacağına veya gerekli DNA-RNA hibritinin stabilize edilebileceğinin garanti olmadığı vurgulanmıştır.¹³⁰ Kısaca Patent Ofisi, Broad Enstitüsü'nün ökaryot hücrelerle sınırlı patenti ile Kaliforniya Üniversitesi'nin prokaryot hücre yapısına sahip bakteriler üzerinde

¹²⁸ United States Court of Appeals for the Federal Circuit, Regents of the University of California, University of Vienna, Emmanuelle Charpentier v. Broad Institute, Inc., Massachusetts Institute of Technology, President and Fellows of Harvard College, 2017/1907, September 10, 2018, <https://www.scribd.com/document/388256512/CRISPR-cafc-decision> (Son Erişim Tarihi: 12.10.2020)

¹²⁹ Kromatin (chromatin), ökaryot hücrelerde bulunan bir DNA ve protein kompleksini ifade etmektedir. DNA molekülü proteinlerin etrafını sarak yumak biçimindeki kromatinleri oluşturmaktadır. Bkz. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Chromatin> (Son Erişim Tarihi: 10.03.2021)

¹³⁰ Jon Cohen, The Latest Round in the CRISPR Patent Battle has an apparent Victor, but the fight continues, September 11, 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/09/latest-round-CRISPR-patent-battle-has-apparent-victor-fight-continues> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021)

deneyimlediği, hiçbir çevre ile sınırlandırılmamış buluşunun farklı olduğuna karar vermiştir. Bilimsel açıdan CRISPR/Cas9 usulünün mucidi Doudna ve Carpentier ise de patent hukuku açısından bakıldığında prokaryot hücrelerde ortaya konulan buluşun, aynı zamanda ökaryot hücrelerde de uygulanabilir olduğu “makûl ölçüde beklenebilir (*reasonable expectation of success*)” nitelikte değildir.

ABD hukukunda “aşıkâr olmama (*non-obviousness*)” şartına göre, talep edilen buluş ile tekniğin bilinen durumu karşılaştırıldığında, talep edilen buluş bir bütün olarak patent için geçerli başvuru tarihinden önce buluşun ilgili olduğu teknik alanda uzman kişi için aşıkâr ise, buluş için patent elde edilemeyecektir (ABD Patent Kanunu, m. 103). Buna göre buluşun çözmeyi amaçladığı teknik sorunun çözülmesi konusunda eğer makûl bir başarı beklentisi (*reasonable expectation of success*) bulunuyor ise, bu takdirde buluş aşıkâr kabul edilmelidir. ABD Patent Ofisi tarafından yayınlanan 'Patent İnceleme Prosedürü El Kitabı'nda da (MPEP)¹³¹ aşıkârlık incelemesinde 'makul başarı beklentisi' ölçütüne yer verilmektedir.¹³² ABD Patent Ofisi, CRISPR patentlerinde Doudna'nın buluşunun, Feng Zhang tarafından ökaryot hücrelerde yapılan uygulamayı kapsamadığı, bir başka ifade ile Doudna'nın buluşunun ökaryot hücreler için de geçerli olarak uygulanmasının “makûl ölçüde beklenebilir” olmadığı kabul edilmiştir.

Illinois Üniversitesi Hukuk Fakültesi Profesörü olan ve bilhassa gen patentleri alanında uzman kabul edilen Prof. Jacob Sherkow da, USPTO tarafından yapılan bu yorum tarzının bilimsel gerçeklerle örtüşmüyor olabileceğini ancak patent hukuku gereklerinin bu yorumu haklı çıkardığını, bu yorumun eleştirilmesi yerine patent yasalarında değişiklik önerilebileceğini belirtmiştir.¹³³

EPO nezdinde Kaliforniya Üniversitesi tarafından 12 Kasım 2014 tarihinde yapılan patent başvurusuna ilişkin yapılan incelemede de buluş basamağı şartı ile birlikte diğer patent verilebilirlik şartlarının karşılandığına karar verilerek 10 Mayıs 2017 tarihinde Kaliforniya Üniversitesi'ne patent verilmiştir.¹³⁴

¹³¹ Manual of Patent Examining Procedure (MPEP), Ninth Edition, Last Revised, June 2020, . <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/index.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹³² Ayrıntılı bilgi için bkz. Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 594-623.

¹³³ Jacom S. Sherkow, The CRISPR Patent Decision Didn't Get the Science Right. That Doesn't Mean It Was Wrong, September 11, 2018, <https://www.statnews.com/2018/09/11/CRISPR-patent-decision-science/> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021)

¹³⁴ European Patent Specification, Methods and Compositions for RNA-Directed Target DNA Modification and For RNA-Directed Modulation of Transcription, 10.05.2017, EP 2 800 811 B1, <https://data.epo.org/publication-server/pdf-document?pn=2800811&ki=B1&cc=EP> (Son Erişim Tarihi: 12.10.2020)

4. KAMU DÜZENİ VE GENEL AHLAKA AYKIRILIK BAKIMINDAN

Patent kanunlarında bazı bilimsel ürünler veya usuller, 'buluş' niteliğini haiz olmasına rağmen buluşun bizatihi kendinin veya kullanımının kamu düzeni veya genel ahlâka aykırı olması halinde patent verilmesinin uygun olmayacağı şeklinde bir kabul yapıldığı görülmektedir.

Kamu düzeni (*ordre public*) kavramı patent hukukunda, uzun süredir kullanılmaktadır. ABD'de 1817 yılında verilen bir mahkeme kararında buluşun “toplumun esenliği, iyi politikaları veya genel ahlâkı için anlamsız veya zararlı” olduğu belirtilerek 'ahlâki yararlılık (*moral utility*)' şartı gerçekleşmediğinden patent talebi reddedilmiştir.¹³⁵ Avrupa'da ise İngiltere'de 1623 yılında Kral I. James tarafından çıkarılan “Tekel Yasası (*Statute of Monopolies*)” kamu düzenine aykırı buluşlara patent verilmesini yasaklamıştır.

Kronolojik açıdan bakıldığında, Avrupa'da 1883 tarihli Paris Sözleşmesi'nin Dördüncü Maddesinde (Mükerrer 3) patentlenmiş bir ürün veya patentlenmiş bir usul yoluyla elde edilmiş bir ürünün, ulusal yasalardan kaynaklanan kısıtlama veya sınırlandırmalara tabi olduğu belirtilerek patentin geçersiz kılınmayacağı veya patent talebinin ret edilemeyeceği hususu belirtilmiştir.

1973 tarihli EPC'nin ilk metninin 53 (a) maddesine göre yayımı ve işletilmesi, kamu düzenine veya ahlâka aykırı olan buluşlara patent verilmez.¹³⁶ EPC 2000 değişikliği ile “yayımlı ve işletilmesi” ibaresi yerine “ticari kullanımı” ibaresi getirilmiştir.¹³⁷ Bu şekilde kamu düzeni

¹³⁵ “frivolous or injurious to the well-being, good policy or sound morals of a society”; *Lowell v. Lewis*, 15 Fed. Cas. 1018, No. 8568, Circuit Court. Mass., 1817. 1999 yılında verilen *Juicy Whip v. Orange Bang* kararıyla, 'ahlâki yararlılık (*moral utility*)' şartının son yıllarda hiç uygulanmadığı ve esasen Kongre'nin de eyaletlerin güvenlik politikalarına ilişkin düzenlemelerini bertaraf etmek gibi bir niyeti olmadığı, bir buluşun patentlenmesine ilişkin 101. maddede bu tür bir sınırlandırma olmadığı, eyalet yönetimlerinin toplumun genel refahı, sağlık, iyi düzen, barışı temin etmek için yetki ve görevli olduğu” hususu belirtilmiştir. Bkz. *Juicy Whip, Inc. v. Orange Bang, Inc.*, 185 F. 3d 1364 Fed. Cir. 1999. Andrea Stazi, *Biotechnological Inventions and Patentability of Life*, The US and European Experience, New Directions in Patent Law, Edward-Elgar Publishing, USA, 2015., s. 122-123.

¹³⁶ EPC (1973) 53 (a) maddesinin, İngilizce metni şu şekildedir: “European patents shall not be granted in respect of: (a) inventions the publication or exploitation of which would be contrary to 'ordre public' or morality; such exploitations shall not be deemed to be so contrary merely because it is prohibited by law or regulation in some or all of the Contracting States”.

¹³⁷ EPC (2000) 53 (a) maddesinin, İngilizce metni şu şekildedir: “European patents shall not be granted in respect of: (a) inventions the commercial exploitation of which would be contrary to 'ordre public' or morality; such exploitations shall not be deemed to be so contrary merely because it is prohibited by law or regulation in some or all of the Contracting States”.

ve ahlâka aykırılık değerlendirmesine tabi tutulacak buluşların sınırlandırılması amaçlanmıştır.

Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 82/3 maddesine göre kamu düzenine veya genel ahlâka aykırı olan buluşlara patent verilemeyecektir. Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 82/4 maddesinde de EPC ile uyumlu şekilde “(B)uluşun ticari kullanımının sadece mevzuatla yasaklanmış olması, bu kullanımın kamu düzenine veya genel ahlâka aykırı olduğu anlamına gelmez.” hükmü yer almaktadır.

Kamu düzeni ve ahlaka aykırılık hususu 1995 yılında yürürlüğe giren TRIPS'in 27/2 maddesinde de yer almaktadır. Bu maddeye göre üye ülkeler “Kendi ülkelerinde kamu düzeni veya genel ahlâkı korumanın gerekli olması durumunda; insan, hayvan veya bitki yaşamını veya sağlığını korumak veya çevrenin ciddi biçimde zarar görmesini engellemek” amacıyla bu tür buluşları patentlenebilir alan dışına çıkarabilecektir. EPC 2000 değişikliği ile EPC metni de TRIPS metni ile büyük ölçüde uyumlu hale getirilmiştir. EPC ve TRIPS metinlerinde hangi buluşların kamu düzeni ve genel ahlaka aykırı buluş oluşturacağına ilişkin herhangi bir açık düzenleme yer almamaktadır. Her ülke kendi uygulaması ve kamu düzeni ve genel ahlaka aykırı anlayışları çerçevesinde bir belirleme yapabilecektir. Bu kısımda CRISPR teknolojilerinin yoğun olarak patentlendiği Çin’de yaşanan yoğun etik tartışmalar nedeniyle Çin mevzuatına da temas edilecektir.

a. ABD

ABD Patent hukukunda buluşların patentlenmesine yönelik sosyal ve etik endişelerin bir sonucu olarak genel olarak iki sınırlama kabul edilmiştir. 1954 tarihli Nükleer ve Atom Silahlarının Patentinin alınmasını yasaklayan Atom Enerjisi Yasası¹³⁸ ile kabul edilen sınırlama ile 2012 yılında Amerika Buluşları Kanunu ile insan ve unsurlarının patentlenmesine yönelik sınırlamadır. Atom Enerjisi Kanunu ile özel nükleer madde veya atom enerjisinin bir atom silahında kullanılması için kullanılan buluşların patentlenmesi yasaklanmıştır. Bu tür herhangi bir buluş için bir patent verilmiş ise sonradan bu durumun anlaşılması halinde patent belgesi iptal edilir ve buluşçuya makûl bir tazminat ödenir.

Kamu düzeni (*public order*) kavramı, ABD hukukunda 'kamu politikası (*public policy*)' olarak kullanılmaktadır.¹³⁹ ABD’de Lowell v.

¹³⁸ Atomic Energy Act of 1954, <https://www.nrc.gov/about-nrc/governing-laws.html>

¹³⁹ Kamu düzeni ve kamu politikasının köklerine ilişkin bir çalışma için bkz. Kent Murphy, The Traditional View of Public Policy and Ordre Public in Private International Law, University of Georgia School of Law Journal of International & Comparative Law, V. 11-3, 1981 (s. 591-615).

Lewis kararında,¹⁴⁰ Yargıç Story, doğası gereği aldatıcı olan yahut ahlaksızlığı teşvik edecek buluşların “ahlaki fayda doktrini (*moral utility doctrine*)” çerçevesinde patentlenmemesi gerektiğini belirtmiştir. Bu anlayış çerçevesinde ABD’de örneğin kumar makineleri gibi buluşlar uzun süre patentlenememiştir. Buna karşılık 1903 yılında verilen Berger v. Fuller kararında¹⁴¹ jetonlu otomatlarda kullanılmak üzere sahte madeni para detektörünün patentlenebilirliği incelenirken bu yorum kabul edilmemiştir. Mahkemeye göre herhangi bir buluşun patentlenmesinde, buluşun başkaca zararlı amaçlarla kullanılıp kullanılmayacağı belirleyici olmamalıdır. Bunun yerine buluşun herhangi bir yararlı amaç için kullanılabilir olup olmadığı belirlenmelidir. Bir buluş makûl herhangi bir yararlı amaca hizmet edebiliyorsa, buluş konusu patentlenebilir kabul edilmelidir. Bu karardan sonra gerek USPTO gerekse ABD Yüksek Mahkemesi etik ve yasal endişeler ile güvenlik kaygılarının buluşun patentlenebilirliğini tek başına belirlemeyeceğine dönük bir uygulama içinde olmuşlardır. 1999 yılında Federal Temyiz Mahkemesi, patent hukukunda yararlılık şartının Federal Ticaret Komisyonu ile Gıda ve İlaç Dairesi gibi kurumların görevi olan tüketicilerin aldatılmaya karşı korunması gibi fonksiyonlara hizmet etmek için kullanılmayacağını, ABD Kongresi’nin de patent kanunlarını polis yetkilerinin yerini almak yahut toplum sağlığı, düzeni ya da genel refahı korumak için öngörmediğini belirtmiştir.¹⁴²

Bugün ABD Patent hukukunda EPC sisteminde olduğu gibi kamu düzeni ve ahlaka aykırılık gibi bir buluşun patentlenmesini engelleyen genel bir kategorik yasak bulunmamaktadır. ABD Patent Kanunu uyarınca bir buluşun patentlenebilmesi için buluşun faydalı olması (*useful*) şartı aranmaktadır. ABD uygulamasında, “kamu düzeni ve ahlaka aykırılık” ölçütü, buluşun faydalı olup olmadığı incelenirken göz önünde bulundurulmaktadır.¹⁴³

ABD’de esrar ve kenevirden türetilen ürünler 1970 tarihli Kontrollü Maddeler Yasası¹⁴⁴ uyarınca yasaklanmasına rağmen, 1940’lı yıllardan itibaren kenevir bitkisini içeren yüzlerce patent verilmiştir. 2003 yılında ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı’na “*antioksidan ve nöroprotektanlar olarak kannabinoidler (Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectant)*” buluşu için patent verilmiştir. Son olarak 2020 yılı sonunda ABD Temsilciler Meclisi’nde kenevir bitkisine yönelik

¹⁴⁰ Lowell v. Lewis, 15 Fed. Cas. 1018, No. 8568, Circuit Court. Mass., 1817.

¹⁴¹ Berger v. Fuller, 120 F. 274, 7th Circuit, 1903, <https://casetext.com/case/berger-v-fuller>

¹⁴² Juicy Whip Inc. v. Orange Bang Inc., 185 F 3d 1364, Federal Circuit, 1999.

¹⁴³ Wachowicz, s. 42.

¹⁴⁴ Title 21, The Controlled Substances Act, <https://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/21usc/811.htm> (Son Erişim Tarihi: 17.03.2021)

sınırlandırmaların eyaletlerin düzenlemesine bırakılmasına ilişkin yasa tasarısı kabul edilmiştir. Bu yaklaşım, genom düzenleme tekniklerinin patentlenmesinde kamu güvenliği ve ahlaka aykırılık unsurunun geçerli bir sebep teşkil etmeyeceğini ortaya koymaktadır.¹⁴⁵

ABD’de AIA ile insan organizmasına yönelik yahut insan organizmasını içeren buluşların patentlenebilir olmadığı hususu düzenlenmiştir. Bununla birlikte uygulamada anti-viral veya anti-bakteriyel uygulamalara yönelik buluşlar patentlenebilmektedir. Somatik ve insan eşey hattına yönelik uygulamaların patentlenmesi ise sıkı şartları haiz olarak denetlenmektedir. Bilhassa insan eşey hattında genetik değişiklik yapılmasına ilişkin buluşların patentlenmesinin ABD uygulamasında da kabul edilmediğini söyleyebiliriz.

Haziran 2019’un ilk haftalarında, ABD Senatosu Fikri Mülkiyet Yargı Alt Komitesi tarafından ABD Patent Kanunu’nun 101 inci maddesi kapsamında patent uygunluğunun kapsamını yeniden tanımlamak için bir dizi oturum yapılmıştır. Nisan 2020’de ise ABD Senatosu ve Temsilciler Meclisi üyeleri tarafından ABD Patent Yasası’nın 100 ve 101 inci maddesinde değişiklik yapan bir teklif yayımlanmıştır. Değişiklik Teklifi’ne göre ABD Patent Kanunu’na bir kısım eklemelerin yapılması önerilmiştir.¹⁴⁶ Buna göre;

“Bölüm 100: (k) "Yararlı" terimi, insan müdahalesi yoluyla herhangi bir teknoloji alanında spesifik ve pratik fayda sağlayan herhangi bir buluş veya keşif anlamını taşır.

Bölüm 101: (a) Herhangi bir yararlı usul, makine, imalat veya madde terkibi ya da diğer herhangi bir yararlı iyileştirmeyi icat eden veya keşfeden kişi, bu başlığın koşul ve gereklerine uygun olarak, bunlara ilişkin patente hak kazanabilir.

Bölüm 101 (b) Bu bölüm kapsamındaki buluşun patente hak kazanma yeterliliği (eligibility), yalnızca iddia edilen buluş bir bütün olarak değerlendirilmek suretiyle ve herhangi bir talep sınırlandırmasını yok saymaksızın veya göz ardı etmeksizin belirlenmelidir.”

düzenlemeleri önerilmiştir.

Bu değişiklik teklifinin kabul edilmesi halinde, 1980 yılında verilen Chakrabarty Kararı ile genel olarak benimsendiği kabul edilen “yeryüzünde, insan tarafından yapılan, güneşin altında olan her şeyin patentlenebileceği” yönündeki anlayışın daha da ötesine geçileceğine

¹⁴⁵ Lisa M. Gehrke, Is Gene Editing Patentable, Ama Journal of Ethics, December 2019, V. 21, N. 12, 2019 (s. 1049-1055), s. 1052.

¹⁴⁶ Gehrke, s. 1053.

dikkat çekilmiştir.¹⁴⁷ Bu değişiklik ile birlikte ABD patent hukukunda patentlenebilirlik yasaklarına ilişkin ve bilhassa “yararlılık şartının” yorumlanmasına yönelik diğer içtihatlar da geçerliliğini yitirebilecektir. Böylece CRISPR gibi yeni usullerin patentlenmesine yönelik etik ve sosyal sınırlamalar da ortadan kalkmış olacaktır. Bununla birlikte söz konusu öneri henüz yasalaşmamıştır.

b. Avrupa

EPC'nin ilk metninin 53 (a) maddesine göre yayımı ve işletilmesi, kamu düzenine veya ahlâka aykırı olan buluşlara patent verilmez.¹⁴⁸ EPC 2000 değişikliği ile “yayımı ve işletilmesi” ibaresi yerine “ticari kullanımı” ibaresi getirilmiştir.¹⁴⁹ Bu şekilde kamu düzeni ve ahlâka aykırılık değerlendirmesine tabi tutulacak buluşların sınırlandırılması amaçlanmıştır.

Avrupa patent hukukunun bir parçası olan 98/44 sayılı Biyoteknoloji Direktifi'nin 6/2 maddesiyle insan klonlama işlemleri, insan eşey hattının genetik kimliğini değiştirme işlemleri, insan embriyosunun sınaî veya ticari amaçlarla kullanımı ile hayvanlara esash bir tıbbî fayda sağlamaksızın acı çektirebilecek genetik kimlik değiştirme işlemleri ve bu işlemler sonucu elde edilen hayvanların patentlenmesi, kendiliğinden kamu düzeni ve genel ahlâka aykırı görülmüş ve yasaklanmıştır. 98/44 sayılı Direktif'in Başlangıç kısmının 38 inci paragrafında bu saymanın mahkemeler ve patent ofislerine yardımcı olacak genel bir ilke olarak örnek kabilinden yapıldığı ve sınırlayıcı olmadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla bu sayılan hususlar dışında buluşun kamu düzeni ve genel ahlâka aykırı olup olmadığını belirleme ve değerlendirme görevi patent ofisleri ile ulusal mahkemelere aittir. Patent ofisleri ve ulusal mahkemeler bu değerlendirmeyi yaparken bir buluşun ticari kullanımının sadece mevzuatla yasaklanmış olmasını, kamu düzeni veya genel ahlâka aykırılık için yeterli görmeyeceklerdir (EPC m. 53 (a), TRIPS m. 27/2; 6769 sayılı Kanun, m. 82/4).

¹⁴⁷ Michael Borella, The Zombie Apocalypse of Patent Eligibility Reform and a Possible Escape Route, February 4, 2020, https://www.patentdocs.org/patent_legislation/ (Son Erişim Tarihi: 17.02.2021)

¹⁴⁸ EPC (1973) 53 (a) maddesinin, İngilizce metni şu şekildedir: “European patents shall not be granted in respect of: (a) inventions the publication or exploitation of which would be contrary to 'ordre public' or morality; such exploitations shall not be deemed to be so contrary merely because it is prohibited by law or regulation in some or all of the Contracting States”.

¹⁴⁹ EPC (2000) 53 (a) maddesinin, İngilizce metni şu şekildedir: “European patents shall not be granted in respect of: (a) inventions the commercial exploitation of which would be contrary to 'ordre public' or morality; such exploitations shall not be deemed to be so contrary merely because it is prohibited by law or regulation in some or all of the Contracting States”.

EPO Teknik Temyiz Kurulu, 1990 yılında verdiği Oncomouse kararında¹⁵⁰ 'kamu düzeni' ile 'ahlâk' arasında bir ayırım yapmaksızın değerlendirme yapmayı tercih etmiştir. 1995 yılında verilen Plant Genetic Systems (PGS) kararında ise '*ordre public*' ifadesi, 'kamu düzeni (*public order*)' ve çevre konuları ile bağlantılı olarak değerlendirilmiştir. Karar'da kamu düzeninin, kamu güvenliği ve toplumun birer parçası olarak bireylerin fiziksel bütünlüğünün korunması anlamını içerdiği, kamu düzeninin ihlal edilmiş sayılması için kamu barışı ve sosyal düzenin ihlal edilmesi gerektiği veya çevreye zarar verilmesi gerektiği hususunun altı çizilmiştir.¹⁵¹

2003 yılında verilen Biocyte kararında, İtiraz Komisyonu, kamu düzenini "yasal değerler (*legal values*)" olarak ifade etmiştir.¹⁵² Söz konusu davada patent konusu yeni doğan bebeklerin göbek kordonundan alınan kan hücrelerinin izole edilmesi ve ardından dondurma işlemi ile (*cryo-preservation*) muhafaza edilmesine ilişkindi. Bu buluş, insan vücudunun ticarileştirilmesine ilişkin olarak kamu düzeni ve etik değerler nedeniyle yoğun şekilde tartışmalara yol açmıştır. Yapılan itirazlar sonucunda, Biocyte şirketinin patenti iptal edilmiştir.¹⁵³ Ancak EPO Teknik Temyiz Komisyonu, iptali kamu düzeni veya ahlaki gerekçelerle değil, buluşun yenilik vasfını taşımasından dolayı gerçekleştirmiştir.

Biyoteknoloji Direktifi'nin Giriş kısmınının 39 uncu paragrafında kamu düzeni ve ahlâk, "*başta herhangi bir üye ülkede benimsenen etik veya ahlâk prensipler*" olarak ifade edilmiştir. Ancak bu ahlâki değerlerin, tek bir üye ülkede mi benimsenmesi gerektiği yoksa genel olarak tüm üye ülkelerde mi benimsenmesi gerektiği tartışılmıştır. Warren Jones, bu benimsenmenin genel olarak tüm üye ülkelerde olması gerektiği şeklinde görüş belirtmiştir.¹⁵⁴ PGS kararında Teknik Kurul, ahlâk normlarının derin bir şekilde Avrupa kültürüne bağlı olduğunun altını çizmiştir. Biyoteknolojiye ilişkin davalarda, bu değerlendirmenin yapılmasının zorluklar içerdiği, çünkü biyoteknoloji alanında Avrupa toplumunda bir konsensüs sağlanmamış olduğu ve halen bir kamu görüşü oluşma aşamasının devam ettiği belirtilmiştir. Gerçekten de hukuk kurallarının aksine ahlâk kuralları, bir anda oluşmaz, o kültüre ait değerler içinde zaman içinde gelişir. Biyoteknoloji Direktifi'nin kabul edilmesinden

¹⁵⁰ T 0019/90, Onco-Mouse, 3.10.1990. Karar'da Onco-Mouse denek faresi patentlenebilir kabul edilmiştir.

¹⁵¹ T 356/93 Plant Cells/PLANT GENETIC SYSTEMS (PGS), Technical Board of Appeal, 1995 (8), OJ EPO, 545.

¹⁵² T 0919/99 Biocyte/Cord Blood Cells, Technical Board of Appeal, 7 April 2003.

¹⁵³ Helen Busby; Tamara Hervey; Alison Mohr, Ethical EU Law? The Influence of the European Group on Ethics in Science and New Technologies, University of Leicester, Law Review, December 2008 (s. 803-842), s. 814.

¹⁵⁴ Amanda Warren-Jones, Finding a 'Common Morality Codex' for Biotech - A Question of Substance, International Review of Industrial Property and Copyright Law, 6-39, 2008 (s. 638-661), s. 650.

itibaren geçen süre içinde, mahkemelerin ve EPO'nun bu konuda toplumun ahlâki değerlerini esas alarak bir belirleme içine girdiğini söylemek ise güçtür. Bir başka görüşe göre kamu düzeni ve ahlâkılık sadece ulusal düzenlemelere bakarak değil, Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi (AİHS) gibi uluslararası normlar esas alınarak tespit edilmelidir. Bu kapsamda AİHS'in işkence ve kötü muameleyi yasaklayan 3 üncü maddesi de dikkate alınmalıdır.¹⁵⁵

PGS kararında,¹⁵⁶ sadece yapılan anketler ve kamuoyu araştırmalarının Avrupa kültüründen kaynaklanan ahlâki normların tespit için yeterli olmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca bu tespit, sadece yasal/idari düzenlemeler değil, farklı kaynaklardan derlenen ahlâki değerlerin (*moral values*) belirleyici olması gerektiği belirtilmiştir. Bu belirleme yapılırken, istisna hükmü olması nedeniyle dar bir yorumun tercih edilmesi gerektiği söylenmelidir.¹⁵⁷

Avrupa patent hukukunda kamu düzeni ve ahlâka aykırılık bu genel çerçeve içinde değerlendirilmektedir.

İnsan embriyosuna ilişkin buluşların patentlenmesi hususu ise genel olarak kamu düzeni ve ahlâka aykırı olarak kabul edilmektedir. 98/44 sayılı Direktif'in 6/2-c ile EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 28/1-c maddesinde "*uses of human embryos for industrial or commercial purposes*" şeklinde yer alan yasak, Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 82/3-d maddesinde "insan embriyosunun sınai ya da ticari amaçlarla kullanılması" şeklinde ifade edilmiştir. 98/44 sayılı Direktif'e göre insan embriyolarının sınai veya ticari amaçlarla kullanımının patentlenebilir olmaması, insan embriyosuna uygulanan ve faydalı olan tedavi ve teşhis amaçlı buluşların patentlenmesini etkilemeyecektir (98/44 Direktif, rec. 42).

EPO İtiraz Kurulu tarafından 2003 yılında karara bağlanan Edinburgh kararı, insan embriyo hücrelerini konu edinen ilk önemli karar olmuştur. Karara konu olayda, Edinburg Üniversitesi, 21 Nisan 1994 tarihinde, hayvan kök hücrelerinin izole edilmesi ve seçici olarak üretilmesi usullerine ilişkin patent talep etmiştir. Patent, 8 Aralık 1999 tarihinde verilmiş¹⁵⁸ ancak patente itiraz edilmiştir. Patent talebi, teknik olarak fare embriyonik kök hücrelerinden yapılan izole işlemini içermektedir. Bununla birlikte patent talep edilen usulün insan

¹⁵⁵ Warren Jones, agm., s. 658.

¹⁵⁶ T 356/93 Plant Cells/PLANT GENETIC SYSTEMS (PGS), Technical Board of Appeal, 1995 (8), OJ EPO, 545.

¹⁵⁷ Öztürk, s. 116.

¹⁵⁸ EP 0695351 sayılı Patent. Yapılan itirazlar üzerine EBA, 22.02.2000 tarihli basın açıklaması ile patentin sadece hayvanlar için uygulanabilir bir buluş savıyla verildiğini belirtmiştir. Oysa patent talebinde, insan da dahil memeli hayvanların hücreleri konu edilmişti. Bkz. Jürgen Simon, Patent Hukuku ve Biyoteknoloji: Yaşamın Patentlenmesi mi?, Çeviri: M. Fadıl Yıldırım; Tekin Memiş, Mayıs 2005, S. 39, <http://www.e-akademi.org>

embriyonik kök hücrelerine de uygulanıp uygulanmayacağı açık değildir. Patentin EPC 53 (a) ve o dönemki EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 23d/(c) bendine (bugünkü 28/1-c) aykırı olduğu iddia edilmiştir. İtiraz Kurulu, patent yasağının lafzi yorum ile sadece insan embriyolarının sınai ve ticari amaçla kullanımı ile sınırlandırılıp sınırlandırılmayacağını yorumlamak durumunda kalmıştır. Söz konusu patent yasağının geniş yorumlanması durumunda, insan embriyolarının yok edilmesi suretiyle elde edilen kök hücrelerin ticari ve sınai kullanımı da yasak kabul edilecektir. İtiraz Kurulu, bu konuda geniş yorumu kabul etmiş ve patent başvurusunun doğrudan insan embriyosu ile ilgili olup olmadığına bakılmaksızın insan embriyolarını yok etmek suretiyle elde edilen kök hücrelerin ticari ve sınai kullanımının patentlenemeyeceğine karar vermiştir. Bu görüş, Avrupa Parlamentosu tarafından da desteklenmiştir. Buna karşılık İtiraz Kurulu, pluripotent ve multipotent kök hücreler ile hamilelik dondurması sonrası fetal dokulardan izole edilen hücrelerin patente konu olabileceği görüşünü belirtmiştir.¹⁵⁹

EPO Genişletilmiş Temyiz Kurulu tarafından 25 Kasım 2008 tarihinde verilen WARF kararında da embriyonik kök hücrelerinin patentlenmesi hususu tartışılmıştır. Karara konu olayda Wisconcin Embriyonic Stem Cells (WARF) tarafından 1995 yılında 'bir yıl süresince laboratuvar koşullarında (*in vitro*) saklandıktan sonra, niteliklerini kaybetmeyen insan embriyo kök hücrelerini içeren hücre kültürüne patent talep edilmiştir. EPO İnceleme Bölümü, 13 Temmuz 2004 tarihinde, buluşun EPC 53 (a) ve EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 28/1-c maddesi kapsamında insan embriyosunun yok edilmesini içermesi nedeniyle kamu düzeni ve ahlâka aykırı olduğunu belirtmiş ve patent talebinin reddine karar vermiştir. Karar, EPO-EBA önüne gelmiştir. Genişletilmiş Temyiz Kurulu, EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 28/1-c bendindeki patent yasağını geniş yorumlamış ve insan embriyonik kök hücrelerini yok ederek elde edilen buluşların da patentlenemeyeceğine karar vermiştir.¹⁶⁰

Genişletilmiş Temyiz Kurulu'nun bu kararı sonrasında, EPO Patent İnceleme Kılavuzu'nda buna uygun değişiklikler yapılmıştır. Buna göre patent isteminde belirtilmese dahi, zorunlu olarak insan embriyo hücrelerinin yok edilmesini içeren usuller sonucu elde edilen ürünler, EPC Uygulama Yönetmeliği'nin 28/1-c bendi kapsamında patentlenemeyecektir.¹⁶¹ İnsan embriyo hücresinin hangi aşamada zarar gördüğü önemli olmayacaktır.¹⁶²

¹⁵⁹ University of Edinburgh, EP 0695351 B1, Opposition Division, 21.03.2003.

¹⁶⁰ G 0002/06 (Use of Embryos/WARF), 25.11.2008.

¹⁶¹ EPO Guidelines 2021, https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/g_ii_5_3.htm (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹⁶² T 2221/10.

İnsan embriyosuna ilişkin patent yasakları AB Adalet Divanı (CJEU) önüne de taşınmıştır. CJEU 2011 yılında verdiği Brüstle kararıyla insan embriyo teriminin 98/44 sayılı Direktif kapsamında geniş olarak yorumlanması gerektiği ve insan embriyosunu yok eden tüm yöntemlerin yasak kapsamında kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir.¹⁶³

CJEU tarafından 25 Temmuz 2018 tarihinde genom düzenleme teknikleri ile oluşturulan ürünlerin de (*gene-edited crops*), AB'nin transgenik bitkiler için öngördüğü biyo-güvenlik mevzuatına tabi olduğuna karar verilmiştir.¹⁶⁴ Karar'da doğrudan CRISPR/Cas9 teknikleri değil, mutagenik yöntemler¹⁶⁵ ile yapılan genetik değişiklikler ele alınmıştır. Bununla birlikte transgenik bitkilerin, bir organizmanın genetik yapısına sonradan eklenen DNA'lar ile değiştirilmesi prensibine dayandığı, buna karşılık mutagenik (mutagenesis) yöntemlerin mevcut genomun mutasyon tekniği ile dönüşüme/düzenlemeye tabi tutulduğu, bu nedenle CRISPR/Cas9 teknolojisinin de mutagenik yöntemlerden olduğu anlaşılmaktadır. CJEU kararında mutagenik yöntemlerin de canlıların genetik materyalini doğal olmayan yollarla değişikliğe uğrattığı, bu yüzden bu yöntemlerin de Avrupa Birliği'nin GDO'lara ilişkin mevzuatına tabi olacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte geleneksel olarak kullanılan ve uzun süreçlerde güvenli olduğu anlaşılan mutagenik ürünler, AB'nin GDO mevzuatına tabi olmayacaktır.¹⁶⁶ CJEU'nun bu Kararı bilim çevrelerince yoğun olarak eleştirilmiştir. Öncelikle AB'nin GDO ile ilgili Direktifleri'nin 2001 ve 2002 tarihli oldukları, bu Direktiflerde mutagenik yöntemlerin tanımlanmadığı, o dönemde CRISPR tekniğinin de bilinmediği ifade edilmiştir.¹⁶⁷ Karar'da CRISPR genom düzenleme tekniklerinin patentlenmesine yahut bu tekniklerin kamu düzeni ve ahlaka aykırı olduklarına ilişkin ise açık bir ifade yer almamıştır.

¹⁶³ European Court of Justice, C-34/10, Oliver Brüstle v. Greenpeace eV Judgment, 18 October 2011.

¹⁶⁴ Court of Justice of the European Union, Press Release, No. 111/18, Luxembourg, 25 July 2018, <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-07/cpl180111en.pdf>

¹⁶⁵ Mutasyon genetik materyaldeki ani ve kalıtsal değişimi; mutant mutasyona uğramış çeşit, türü; mutagen (mutagenesis) ise mutasyona yani değişime neden olan uygulamayı ifade eder. Genlerin mutasyonu uğrama sıklığına 'mutasyon frekansı' denir. Doğal (spontan) mutasyonların frekansları çok düşüktür. Amaçlı bir müdahale olmadığı sürece doğal mutasyonların oluşma aralığı son derece düşük düzeyde kalır. Bu nedenle mutasyonu sağlamak için çok sayıda fiziksel ve kimyasal mutagenler kullanılır. Bu konuda ayrıntılı bilgi için bkz. Harun Çoban, Vegetatif Olarak Üretilen Bitkilerde Mutasyon Islahı, Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Dergisi, 17 (31), 2003 (s. 62-67).

¹⁶⁶ Court of Justice of the European Union, Press Release, 25 July 2018.

¹⁶⁷ European GMO Ruling Stems CRISPR Patent Pool Efforts, 5 December 2018, <http://www.managingip.com/Blog/3847653/European-GMO-ruling-stems-CRISPR-patent-pool-efforts.html>

c. Çin

Çin Patent Kanunu (CPL)¹⁶⁸ 5 inci maddesi uyarınca “yasalara veya toplumsal ahlâka aykırı olan veya kamu menfaatlerine zarar veren” buluşlara patent verilemeyecektir. CRISPR teknolojilerine yönelik herhangi bir özel sınırlandırma ise bulunmamaktadır. Ahlaka ve kamu düzenine aykırılık ölçütü, Çin Patent Ofisi¹⁶⁹ tarafından yayınlanan kılavuz ile belirlenmeye çalışılmaktadır. Genel olarak Çin halkı tarafından haklı ve kabul edilebilir olan buluşlar ahlaka aykırı olarak nitelendirilmemektedir. Kılavuz’da bir insanın genetik kimliğini değiştiren herhangi bir işlemin patentlenebilir olmadığını belirtmekte bununla birlikte cansız embriyolar ve klonlanmış embriyolar kullanılmak suretiyle CRISPR yöntemleri ile deneyler yapılabildiği görülmektedir.¹⁷⁰

Çin’de genom düzenleme teknikleri adı verilen yeni tekniklerin insanlar üzerinde de denendiği bilinmektedir.¹⁷¹ Bu tekniklerden ZFNs yöntemi ile Çinli bilim adamlarının 2014 yılında HIV virüsüne sebep olduğu düşünülen *CCR5* geninde mutasyon oluşturmak suretiyle HIV virüsüne direnç kazandırılması çalışmalarında bulunduğu açıklanmıştır.¹⁷² CRISPR/Cas9 yöntemi uygulanmak suretiyle örneğin bir embriyodan kalp kas bozukluğu rahatsızlığına (kardiyomiyopati) neden olan *MYBPC3* geninin başarı ile çıkarıldığı ve hücrenin herhangi bir dış müdahaleye gerek olmaksızın kendi kendini onardığı, bu şekilde kalıtsal hastalıkların önüne geçilebileceği belirtilmektedir.¹⁷³ Kasım 2018’de Çin’de yapılan İkinci İnsan Genom Düzenleme Zirvesi’nden¹⁷⁴ bir gün önce yeni doğan ikiz bebeklerin genomunda HIV virüsünün

¹⁶⁸ Patent Law of the People’s Republic of China, <http://english.mofcom.gov.cn/aarticle/lawsdata/chineselaw/200211/20021100050884.html> (Son Erişim Tarihi: 15.04.2021)

¹⁶⁹ China National Intellectual Property Administration, <https://english.cnipa.gov.cn/>

¹⁷⁰ Wachowicz, s. 43.

¹⁷¹ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 140 vd.

¹⁷² Gene-editing method tackles HIV in first clinical test, 5 March 2014, <https://www.nature.com/news/gene-editing-method-tackles-hiv-in-first-clinical-test-1.14813> (Son Erişim Tarihi: 01.02.2021)

¹⁷³ Benedetta M. Motta; Peter P. Pramstaller; Andrew A. Hicks; Alessandra Rossini, The Impact of CRISPR/Cas9 Technology on Cardiac Research: From Disease Modelling to Therapeutic Approaches, *Stem Cells International Journal*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757142/> (Son Erişim Tarihi: 15.02.2021).

¹⁷⁴ Second International Summit on Human Genome Editing, November 27-29, 2018, The University of Hong Kong, http://www.nationalacademies.org/gene-editing/2nd_summit/ Birinci Zirve, 1-3 Aralık 2015 tarihlerinde Washington’da gerçekleştirilmişti. Bkz. <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm> (Son Erişim Tarihi: 07.03.2021)

etkisiz hale getirildiği ve bu değişikliğin sonraki kuşaklara da geçeceği açıklanmıştır.¹⁷⁵

Yapılan bu çalışmalar etik nedenlerle yoğun şekilde eleştirilmiştir.¹⁷⁶ HIV üzerinde çalışmaları ile tanınan Çinli bir grup bilim adamı Çin'de yapılan İkinci İnsan Genom Düzenleme Zirvesi sonrasında resmi bir açıklama yaparak bilimsel ve etik perspektiften sağlıklı insan germ hücrelerinde ve embriolarında üreme amaçlı genom düzenleme tekniklerinin uygulanmasına şiddetle karşı olduklarını açıklamışlardır.¹⁷⁷ Bilhassa henüz yeni bir teknik olan genom düzenleme tekniklerine ilişkin yeterli bilimsel ve etik araştırmalar bulunmadığı, bu konuda düzenleyici kuralların oluşturulması gereğine vurgu yapılmıştır.¹⁷⁸

III. CRISPR GENOM DÜZENLEME TEKNİKLERİ VE COVID-19 PANDEMİSİ

A. COVID-19 PANDEMİSİ VE PANDEMİLERDE YAPAY ZEKÂNIN KULLANIMI

1. Covid-19 Pandemisi

Koronavirüs adı ilk olarak 1968 yılında Nature Dergisi'nde memelilerde ve kuşlarda hastalıklara neden olan yeni tür virüs ailesini tanımlamak için kullanılmıştır.¹⁷⁹ İsim, Latince 'taç', 'çelenk' anlamını taşıyan "korona" kelimesinden türetilmiştir. Virüsün, güneş koronasını andıran bombeli görüntüsü nedeniyle bu adın verildiği belirtilmektedir. Koronavirüs bilimsel adı, 1971 yılında Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV) tarafından belirlenmiştir.¹⁸⁰ Koronavirüs, tek sarmallı RNA genomuna ve

¹⁷⁵ CRISP bombshell: Chinese researcher claims to have created gene-edited twins, November 26, 2018, <https://www.sciencemag.org/news/2018/11/CRISPR-bombshell-chinese-researcher-claims-have-created-gene-edited-twins> (Son Erişim Tarihi: 07.03.2021)

¹⁷⁶ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 142.

¹⁷⁷ Open Letter From Chinese HIV Professionals on Human Genome Editing, 3 December 2018, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)33082-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)33082-4/fulltext) (Son Erişim Tarihi: 14.03.2021)

¹⁷⁸ Bu konuda bir çalışma için bkz. Giovanni Rubeis; Florian Steger; Risks and Benefits of Human Germline Genome Edting: An Ethical Analysis, Asian Bioethics Review, July 2018, V. 10, I. 2, (s. 133-141), <https://link.springer.com/article/10.1007/s41649-018-0056-x> (Son Erişim Tarihi: 14.03.2021)

¹⁷⁹ Coronaviruses, Nature, V. 220, November 16, 1968, <https://www.nature.com/articles/220650b0.pdf>

¹⁸⁰ Classification and Nomenclature of Viruses, Monographs in Virology, 1971, <https://talk.ictvonline.org/ictv/proposals/ICTV%201st%20Report.pdf> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

sarmal simetriye sahip nükleokapsite sahip virüslerdir. Virüsün genom boyutu RNA virüsleri arasında en büyüklerden birisi (26-32 kilobaz) olarak kabul edilmektedir.¹⁸¹

İnsanlarda tipik olarak enfeksiyona neden bilinen 7 koronavirüs bulunmaktadır. İlki 1960'lı yıllarda tespit edilen bu virüslerden üç tanesi şiddetli semptomlar üretmektedir.¹⁸² 2003 yılında keşfedilen insan koronavirüsü, “Şiddetli Akut Solunum Sendromuna (*Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS-CoV*)” yol açar ve hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. 2003 yılında toplam 8422 kişide SARS virüsü görülmüş, bu kişilerin % 11'i hayatını kaybetmiştir. SARS-CoV-1 virüsü olarak da bilinen hastalığa karşı herhangi bir aşı geliştirilememiştir.¹⁸³ 2012 yılında ortaya çıkan “Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu (*Middle East Respiratory Syndrome-MERS-CoV*)” 2019 yılına kadar toplam 2464 kişide görülmüş ve bu kişilerin 850'si hayatını kaybetmiştir.¹⁸⁴ Koronavirüslerin ölüme yol açan üçüncü türü ise Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde görülen “Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)” olarak da bilinen Covid-19 virüsü olmuştur. 11-12 Ocak 2020 tarihlerinde hastalığa yol açan virüsün genetik sekans çıkarılmış ve kamu ile paylaşılmıştır.¹⁸⁵ Bu tarihte, Çin tarafından hastalığa yol açan virüs yeni tür koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Hastalığın adı WHO tarafından “Koronavirüs” ve “Covid-19” olarak adlandırılmıştır.¹⁸⁶ Hastalığa yol açan virüs ise ICTV tarafından, 11 Şubat 2020 tarihinde virüsün izole edilmesi suretiyle “SARS-CoV-2” olarak tanımlanmıştır.¹⁸⁷ 11 Şubat 2020 tarihi itibarıyla Çin dahil 26 farklı ülkede toplam 45.000 Covid-19 vakası tespit

¹⁸¹ Philip V'Kovski; Annika Kratzel, Silvio Steiner; Hanspeter Stalder; Volker Thiel, Coronavirus Biology and Replication: Implications for SARS-CoV2, Nature Reviews Microbiology, V. 19, 2021, (s. 155-170), <http://www.nature.com>

¹⁸² Mustafa Hasöksüz; Selçuk Kılıç; Fahriye Saraç, Coronaviruses and SARS-COV-2, Turkish Journal of Medical Sciences, V. 50, 2020 (s. 549-556),s. 549., <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-20-50-si-1/sag-50-si-1-10-2004-127.pdf>; Centers for Disease Control and Prevention, Human Coronavirus Types, <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁸³ SARS için bkz. Centers for Disease Control and Prevention, SARS Basics Fact Sheet, <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁸⁴ MERS için bkz. Centers for Disease Control and Prevention,, Middle East Respiratory Syndrome (MERS), <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/index.html> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁸⁵ Novel Coronavirus-China, <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁸⁶ Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus that causes it, [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁸⁷ Naming the 2019 Coronavirus, February 11, 2020, <https://talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

edilmiştir. Covid-19 virüsünün, SARS ve SARS ile ilişkili yarası koronavirüsleri ile aynı türde beta koronavirüs ailesinin bir üyesi olduğu bulunmuştur. Hastalığın, kişiden kişiye bulaşabileceği ve SARS-CoV'dan çok daha hızlı bulaş özelliğine sahip olduğu anlaşılmıştır.¹⁸⁸

WHO tarafından 30 Ocak 2020 tarihi itibarıyla yeni tip koronavirüs “Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu (*Public Health Emergency of International Concern*)” ilan edilmiş,¹⁸⁹ 11 Mart 2020 tarihi itibarıyla ise “pandemi (*pandemic*)” olarak kabul etmiştir.¹⁹⁰ Salgın (*epidemic*), belirli bir toplumda belirli bir zaman diliminde, bir enfeksiyon hastalığına yakalanan bireylerin sayısındaki beklenenden fazla artış durumunu ifade ederken; pandemi Dünya genelinde birden fazla ülkede veya kıtada, çok geniş bir alanda yayılan ve etkisini gösteren salgın hastalıklara verilen genel ismi ifade etmektedir.¹⁹¹ Bu yönüyle Covid-19 küresel ölçekte görülen bir salgın hastalık olarak kabul edilmektedir.

WHO tarafından virüsün yayılmaya başlamasından itibaren 1 yıl sonra 31 Aralık 2020 tarihinde Pfizer/BioNTech tarafından üretilen “Comirnaty Covid-19 mRNA” aşısına acil kullanım onayı verilmiştir.¹⁹² Mart 2021 itibarıyla 12 adet farklı Covid-19 aşısı ulusal düzenleyici otoriteler tarafından onaylanmıştır. Bu aşılardan iki tanesi RNA tabanlı (Pfizer/BioNTech aşısı ile Moderna aşısı), dört tanesi inaktif geleneksel aşı (BBIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin ve CoviVac), dört tanesi viral vektör aşısı (Sputnik V, Oxford/AstraZeneca aşısı, Covidecia ve Johnson&Johnson aşısı) ve iki tanesi de protein alt birimi aşısı (EpiVacCorona ve RBD-Dimer) olarak üretilmiştir. Bu aşılar dışında

¹⁸⁸ Muhammad Adnan Shereen; Suliman Khan; Abeer Kazmi; Nadia Bashir; Rabeea Siddique, COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses, Journal of Advanced Research, March 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113610/> (Son Erişim Tarihi: 22.03.2021)

¹⁸⁹ Covid 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC), 11-12 February 2020, [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum) (Son Erişim Tarihi 21.03.2021)

¹⁹⁰ WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19, 11 March 2020, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

¹⁹¹ What is the difference between a pandemic, an epidemic, endemic, and an outbreak, April 2, 2020, <https://intermountainhealthcare.org/blogs/topics/live-well/2020/04/whats-the-difference-between-a-pandemic-an-epidemic-endemic-and-an-outbreak> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2020)

¹⁹² WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global Access, 31 December 2020, <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>

Mart 2021 itibariyle 308 Covid-19 aşısı geliştirme aşamasındadır.¹⁹³ Ülkemizde Çin tarafından geliştirilen CoronaVac veya Sinovac olarak bilinen geleneksel aşılama 22 Mart 2021 itibariyle toplam 8.045.789 kişiye yapılmıştır.¹⁹⁴ Ülkemizde Nisan ayı itibariyle ise RNA tabanlı Pfizer/BioNTech aşısının uygulamasına başlanmıştır.¹⁹⁵

2. Salgın Hastalıklarda Yapay Zekâ Kullanımı

Yapay zekâ (AI), özellikle makine öğrenimi ve süper bilgisayarlar analitik potansiyelleri ile dünya genelinde virüslerin yayılmasındaki kalıpları ve tedavilerin tespitinde önemli bir araç işlevi görebilecektir. Yapay zekâ sistemleri ile veriler hızlı bir şekilde toplanarak analiz edilebilir, böylece hastalık sürveyansı ve sağlığın korunmasına ilişkin veri modülasyonu tahminleri ortaya konulabilir. Makine öğrenim modelleri salgın modelleme, teşhis, hasta sonuçlarını tahmin etme ve triyaj, ilaç tespiti, sosyal medyadaki yanlış bilgilerin ayıklanması, acil yardım ihtiyacı oluşan bölgelerin tespiti gibi konularda önemli işlevleri yerine getirmek için kullanılabilir. GPS verileri yoluyla salgın riski olan bölgelerin hızlı bir şekilde tespiti ile birlikte kişiselleştirilmiş tedavi ve acil durum senaryolarını oluşturulması kolaylaştırılabilecektir.¹⁹⁶ Ayrıca salgına karşı insan etkileşiminin minimum düzeyde tutulması için robotlar kullanılabilir. Covid-19 salgınında Şubat 2021'de iki Sloven hastanesinde, hasta odalarını dezenfekte etmek için robotlar kullanılmaya başlamıştır. Belçika, Danimarka, Almanya, Estonya, İrlanda, Yunanistan, İspanya, Hırvatistan, Litvanya, Lüksemburg ve Hollanda'da hastanelerde 29 adet dezenfeksiyon robotu kullanılmaya başlamıştır.¹⁹⁷

Yapay zekâ ve makine öğrenme sistemlerinin söz konusu faydalarına rağmen Covid-19 gibi salgın durumlarında daha etkin kullanımı için küresel ölçekte işbirliği mekanizmalarının oluşturulması, yüksek kaliteli veri ve model paylaşımına ihtiyaç duyulduğu

¹⁹³ Covid-19 aşılı hakkında bkz. Different Covid-19 Vaccines, April 3, 2021, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html>; Covid-19 Vaccine Tracker, <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker> (Son Erişim Tarihi: 04.04.2021)

¹⁹⁴ Dünya genelinde Covid-19 aşılması için bkz. Coronavirus (Covid-19) Vaccinations, <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

¹⁹⁵ Biontech Aşısı Uygulanmaya Başladı, 2 Nisan 2021, <https://www.cnnturk.com/video/turkiye/biontech-asisi-uygulanmaya-basladi>

¹⁹⁶ Ronald Chow, Is it Time for Artificial Intelligence to Invade Personal Privacy, for Pandemic Control, N. 28, 2020, Harvard Public Health Review, <https://harvardpublichealthreview.org/artificial-intelligence-pandemic-control/> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹⁹⁷ Coronavirus: First EU Disinfection Robots Arrive in Hospitals, 26 February 2021, <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/coronavirus-first-eu-disinfection-robots-arrive-hospitals> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

vurgulanmaktadır.¹⁹⁸ Buna rağmen yapay zekâ tabanlı sistemler, popülasyonlarda hastalığın örüntü tanınmasını, farklı coğrafi konumlarda salgın tahminleri, semptom takibi, potansiyel ilaç ve aşılama olasılıkları gibi analizlerde faydalı ve etkin şekilde kullanılabilir. Covid-19 salgınında yapay zekâ sistemleri, bir hastanın enfekte olduğu zaman ile etkili bir tedavi arasındaki süreyi kısaltabilir ve hastalığın çok hızlı ilerlediği durumlarda morbidite¹⁹⁹ ve mortaliteyi²⁰⁰ azaltabilir. Yapay zekânın potansiyel kullanımları, gelecekte sağlık hizmetlerinde bu teknolojilerin kilit bir role ulaşmasını sağlayacaktır.

B. COVID-19 PANDEMİSİNİN TEŞHİSİ VE CRISPR TEKNİKLERİNİN TEŞHİSTE KULLANIMI

COVID-19, semptomlar temelinde geçici olarak teşhis edilebilmekte ve ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) veya enfekte sekresyonların diğer nükleik asit testleri kullanılmak suretiyle doğrulanabilmektedir. PCR (polimeraz zincir reaksiyonu/*polymerase chain reaction*), laboratuvar ortamında bir tüpün içinde belirli bir DNA parçasının DNA polimeraz enzimi ile çoğaltılması işlemine denilmektedir. PCR yöntemi, gen transferi yöntemlerinden daha hızlı bir şekilde genin izolasyonunu sağlayabilmektedir. PCR yöntemini bulan Kary Mullis 1993 yılında Kimya alanında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür.²⁰¹ Covid-19 testlerinde DNA değil, RNA ayrıştırılmaktadır. Bu nedenle PCR yönteminin kullanılabilmesi için önce RNA'nın DNA'ya dönüştürülmesi tamamlanmaktadır. Bu işlem 'Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)' olarak adlandırılmaktadır.²⁰² Retrovirüslerden izole edilen revers-transkriptaz enzimi sayesinde RNA'dan tamamlayıcı DNA (cDNA) sentezlenebilmekte ve çoğaltılabilmektedir. Nazofaringeal numunelerden (geniz ve burun sürüntüsü) alınan örneklerde, RNA taraması gerçekleştirilmektedir.²⁰³

Bu yöntem dışında, göğüs BT taramaları, yüksek klinik enfeksiyon şüphesi olan hastalarda Covid-19'un teşhisinde önemli bir yöntem

¹⁹⁸ Finding a Role for AI in the Pandemic, Nature Machine Intelligence, 291, 16 June 2020, <https://www.nature.com/articles/s42256-020-0196-z> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

¹⁹⁹ Morbidity (morbitide), belirli bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içinde hastalığa tutulanların sayısının sağlıklı kalmış nüfusa oranını ifade eder.

²⁰⁰ Mortality (mortalite), belirli bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içinde hastalıktan dolayı gerçekleşen ölüm sayısının toplam nüfusa oranını ifade eder.

²⁰¹ Soysal, Agricultural Biotech Patent Law, s. 80-81.

²⁰² Emergency Use Authorization Summary Covid-19 RT-PCR Test (Laboratory Corporation of America), December 9, 2020, <https://www.fda.gov/media/136151/download> (Son Erişim Tarihi: 27.03.2021)

²⁰³ A Closer Look at Covid-19 Diagnostic Testing, <https://www.fda.gov/health-professionals/closer-look-covid-19-diagnostic-testing> (Son Erişim Tarihi: 25.03.2021)

olarak kullanılmaktadır. Hastanın, Covid-19 geçmişi olup olmadığına yönelik antikor tespit eden serolojik testler de bir başka teşhis yöntemidir.

Covid-19 teşhisi için sık olarak uygulanan 'RT-PCR' testleri primer/prob çiftlerinin bağlanma bölgeleri, örnek toplama yöntemindeki eksiklikler, zamanlama gibi nedenlerle hatalar içerebilmektedir. CRISPR yöntemleri, Zika virüsünün tespitinde başarı ile uygulanmıştır.²⁰⁴ Covid-19 tanısında da CRISPR yöntemleri çok daha hızlı ve kesin tanı için kullanılabilir. CRISPR teknolojileri sayesinde RNA izole edilmeksizin, viral proteinler bulunarak etiketlenebilmektedir. Tulane testi olarak bilinen yöntemde, hastanın tükürük örneği kimyasal bir çözeltiyle birleştirilmektedir. Ardından CRISPR/Cas12a yöntemi ile koronavirüs M protein için RNA dizisi bulunmaktadır. Cas12a kılavuzu, M proteine ait RNA'ya tutunduğunda, floresan veren DNA probunu kesmektedir. Araştırmacılar, bu testin akıllı telefonlara entegre edilebileceği yönünde çalışmalar yapmaktadır. Kısa bir süre içinde CRISPR ve akıllı telefon entegrasyonu ile bu testlerin 15-30 dakikada evde yapılması mümkün hale gelecektir.²⁰⁵ DETECTR adı verilen bir başka CRISPR tabanlı testte, % 95 oranında pozitif vakıaların saptanması mümkün hale gelmiştir.²⁰⁶ CRISPR-Cas sistemleri kullanılarak nükleik asit tespiti ve patojen teşhisi için geliştirilen usuller için de patent tesisi mümkündür. Bu usuller, karmaşık araçlara ihtiyaç duymadan yüksek hassasiyet ve uygun maliyet ile teşhis imkanı sağlamaktadır.²⁰⁷

²⁰⁴ Genetic Screen Identifies Genes that Protect Cells From Zika Virus, July 25, 2019, <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/07/190725112602.htm> (Son Erişim Tarihi: 27.03.2021)

²⁰⁵ Step Aside, PCR: CRISPR Based Covid-19 Tests are Coming, 21 December 2020, <https://spectrum.ieee.org/the-human-os/biomedical/diagnostics/step-aside-pcr-crispr-based-covid-19-tests-are-coming> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021) Sherlock Biosciences tarafından başka bir çalışma için bkz. John Cumbers, A-20 Minute Covid-19 Test Using CRISPR Gene Editing Technology, Coming Soon to Your Doctor's Office, Supermarket and Workplace, July 1, 2020, <https://www.forbes.com/sites/johncumbers/2020/07/01/a-new-20-minute-covid-19-test-will-use-crispr-gene-editing-technology-to-deliver-results-at-the-doctors-office-supermarket-or-workplace/?sh=60ab74cf7a55> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021).

²⁰⁶ James P. Broughton; Xianding Deng; Guixia Yu; Venice Servellita ve Diğerleri, CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2, April 2020, Nature Biotechnology, (870-874), <https://www.nature.com/articles/s41587-020-0513-4> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

²⁰⁷ Fahreddin Palaz; Ali Kerem Kalkan; Abdullah Tozluoyurt, Mehmet Önsöz, CRISPR-based tools: Alternative Methods for the Diagnosis of Covid-19, V. 89, March 2021, Clinical Biochemistry, (s. 1-13), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912021000011> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

C. CRISPR TEKNİKLERİNİN DİĞER POTANSİYEL KULLANIMI

Mesajcı RNA'lar, hücre çekirdeğinden geçerek stipolazmaya ulaşabilir ve burada saklanan genetik bilgiyi ribozomlara taşır. mRNA'lar DNA'lar ile proteinler arasında iletişim kurmaktadırlar. Hücre, bünyesinde yer alan mRNA'nın yabancı olduğunu ayırt edememektedir. Covid-19 virüsünün yol açtığı 'korona (taç)' görünümündeki diken proteinleri (*spike proteins*) etkisiz kılmak için mRNA aşılı yoluyla '*spike proteins*' adı verilen bilgileri barındıran mRNA'ları hücreye enjekte etmektedir. Bu mRNA'ları hücre '*spike proteinlerine*' dönüştürülmektedir. Bu süreçte oluşturulan proteinler Covid-19 hastalığında olduğu gibi vücuda zarar vermemektedir. Buna karşılık vücut bunlara karşı antikor üretmektedir. Böylece RNA hücre çekirdeğine girmeksizin, vücutta bağışıklık oluşturulması mümkün olmaktadır. 1990'lı yıllardan beri araştırılan mRNA aşılı genom düzenleme teknikleri sayesinde daha hızlı ve kesin şekilde üretilebilmektedir. Covid-19 için Pfizer/BioNTech²⁰⁸ tarafından mRNA tabanlı aşılı üretilmiştir. Bu aşılarda canlı virüs bulunmamaktadır.²⁰⁹ Ayrıca yeni tür Covid-19 aşılı geliştirmek için de CRISPR yöntemleri kullanılabilir.²¹⁰

CRISPR yöntemleri sadece Covid-19 tanısı yahut aşılı için değil diğer tedavi alternatifleri için de kullanılabilir.²¹¹ Standford Üniversitesi bu konuda araştırmalarına devam etmektedir. Ekip, influenza virüsünü hedefleyen çalışmaları esas alarak Covid-19 virüsüne karşı CRISPR yöntemleri kullanılarak etkili bir tedavi yöntemi üzerinde çalışmaktadır.²¹² Bununla birlikte bu yeni ve kolay DNA düzenleme tekniğinin insanlığın iyiliğine kullanılabilirliği gibi daha ölümcül virüs

²⁰⁸ BNT162b2 numaralı Comirnaty aşılı.

²⁰⁹ Jonathan Corum; Carl Zimmer, How the Pfizer-BionTech Vaccine Works, March 22, 2021, <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html> (Son Erişim Tarihi: 27.03.2021)

²¹⁰ CRISPR-based enhancers of DNA Vaccines for Covid-19, <https://innovativegenomics.org/projects/CRISPR-based-dna-vaccine-enhancer-covid-19/> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021); Nobel laureate to explore gene editing, Covid-19 vaccines in March 17 talk, March 1, 2021, <https://www.colorado.edu/today/2021/03/01/nobel-laureate-explore-gene-editing-covid-19-vaccines-march-17-talk> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021)

²¹¹ CRISPR vs. Covid-19: How Can Gene Editing Help Beat a Virus, November 2020, <https://www.future-science.com/doi/10.2144/btn-2020-0145> (Son Erişim Tarihi: 17.03.2021)

²¹² New Genetic Method of Using CRISPR to Eliminate Covid-19 Virus Genomes in Cells, <https://bioengineering.stanford.edu/research-impact/prevent-covid-19/new-genetic-method-using-CRISPR-eliminate-covid-19-virus-genomes> (Son Erişim Tarihi: 27.03.2021)

ve bakteriler ortaya çıkarmak için de kullanılabilceği tehlikesine dikkat çekilmektedir.²¹³

COVID-19'un Çin'in Wuhan kentindeki Huanan 'ıslak' deniz ürünleri pazarından yayıldığı iddia edilmektedir. Önümüzdeki yıllarda zoonotik virüslerin artacağı tahminleri yapılmaktadır. SARS, domuz gribi ve kuş gribi benzeri yeni salgınlara karşın, beyaz ve kırmızı et üretimini modernize etmek gerektiği ifade edilmektedir. Ayrıca iklim değışikliğı, gıda arzı yetersizliğı ve hayvanlarda görülen hastalıklar için kullanılan antibiyotikler nedeniyle oluşan antibiyotik direnci gibi nedenlerle 'temiz et (*clean meat*)', 'sentetik et (*synthetic meat*)', 'kültür eti (*cultured meat*)'²¹⁴ veya 'yapay et (*artificial meat*)' olarak bilinen üretim metodu son yıllarda hızla artmaktadır. Hücrelerin, hayvan vücudu dışında üretimi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Öncelikle küçük bir biyopsi ile örneğın inek kasından bazı hücreler alınmaktadır. Kök hücreler, ekstrakte edilerek doğal olarak oluşan büyüme faktörleri içeren laboratuvar ortamına alınmaktadır. Trilyonlarca hücre, sadece küçük bir kök hücre örneğinden büyütölmektedir. Büyüyen hücreler % 99'u su içeren bir jel içine yerleştirilmekte ve kas lifi oluşturulmaktadır. Bir inekten alınan bir örnekten, 800 milyon iplikçik kas dokusu oluşturulabilmektedir.²¹⁵

Sentetik et üretiminde CRISPR yöntemleri başarıyla uygulanmaktadır. Memphis Meats Şirketi'nin patent başvurusu²¹⁶ yaptığı yöntemde, hayvandan izole edilen hücrelerde küçük bir mutasyon oluşturmak için CRISPR genom düzenleme teknikleri kullanılmaktadır. Mutasyon ile iki protein etkisiz hale getirilmekte ve değıştirilmiş hücre popölyasyonlarının kopyalama kapasitesi artırılmaktadır.²¹⁷ New Age Meats isimli bir başka şirket CRISPR yöntemleriyle hayvanlardan alınan büyükbaş cenin serumu adı verilen karışım ile yapay et üretmeyi başarmıştır. Şirket, bu yöntem ile hızlı, kaliteli ve lezzetli et üretimi

²¹³ Neal Baer, Covid-19 is scarcity. Could a rogue scientist use CRISPR to conjure another pandemic, March 26 ,2020, <https://www.statnews.com/2020/03/26/could-rogue-scientist-use-CRISPR-create-pandemic/> (Son Erişim Tarihi: 02.03.2021)

²¹⁴ Kültür Eti Nedir? 2040 yılında yiyeceğımız et, hayvan eti olmayacak, 15 Haziran 2019, <https://indigodergisi.com/2019/06/kultur-eti-nedir-2040-yilinda-yiyecegimiz-et-hayvan-eti-olmayacak/> (Son Erişim Tarihi: 17.03.2021)

²¹⁵ Michael Corcoran; Melissa Campbell, Clean Meat: Can Lab-Grown, or Cultivated, Meat Reduce the Threat of Future Pandemics, September 24, 2020, <https://www.hilldickinson.com/insights/articles/clean-meat-can-lab-grown-or-cultivated-meat-reduce-threat-future-pandemics> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021)

²¹⁶ Methods for extending the replicative capacity of somatic cells during an ex vivo cultivation process, 20 July 2017, <https://patents.google.com/patent/WO2017124100A1/en>

²¹⁷ Memphis Meats Uses CRISPR to create real meat from Animal Cells, April 18, 2019, <https://www.trendhunter.com/trends/crispr> (Son Erişim Tarihi: 12.03.2021)

yapılabildiğini iddia etmektedir.²¹⁸ Çevre dostu olduğu ve bulaşıcı hastalık ortamını kaldırdığı iddia edilen bu yöntemlerde, hamile olan inek cenininden kan numunesi alınması, sürecin henüz güvenilirliğinin test edilmemiş oluşu, yapay olarak üretilen etlerin uzun vadeli etkileri gibi belirsizlikler çeşitli eleştirileri de beraberinde getirmektedir. Bununla birlikte 10 yıl içinde bu pazarın 100 milyar dolarlık bir büyüklüğe erişeceği, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü tarafından yapılan tahminlerde ise 2030 yılında toplam et üretiminin % 10'unun yapay et yoluyla karşılanacağı belirtilmektedir.²¹⁹ Bu süreçte genom düzenleme teknikleri de etkin olarak kullanılacaktır.

SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

1970'ler ile birlikte başladığı kabul edilen biyoteknoloji çağında bir DNA tarama ve değiştirme işlevi yöntemi olarak CRISPR sistemi, bilim adamlarına genleri kolay bir şekilde devre dışı bırakmayı veya DNA kodlarıyla oynamak suretiyle onların işlevlerini değiştirmeyi olanaklı kılmaktadır. Bu yönüyle CRISPR sistemi yüzyılın biyoteknoloji keşfi olarak kabul görmektedir. 2012 yılında Jennifer Doudna ve Emmanuelle Charpentier tarafından bulunan CRISPR tekniklerine, Doudna ve Kaliforniya Üniversitesi ancak 2019 yılında patent almayı başarmıştır. CRISPR tekniklerinin patentlenmesine ilişkin tartışmalar, genel olarak bu usullerin patentlenebilir olup olmadığına yönelik olarak oluşmamış, patent sahibinin kim olacağına yönelik olarak oluşmuştur. 1980 yılında dörde karşı beş oyla verilen Chakrabarty kararı sonrası gelişmeler, bu alandaki keşif/doğanın ürünü itirazlarına karşın, biyoteknoloji alanında ortaya konulan buluşların patentlenmesini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Hem ABD'de hem Avrupa'da biyoteknolojik usullerin ve bu kapsamda CRISPR usullerinin patent konusu olması genel olarak kabul görmektedir. ABD'de 2013 yılında verilen Myriad ve 2014 yılında verilen Alice kararları ile doğada bulunan doğal halinden "esaslı derecede farklı nitelikleri haiz" buluşların patentlenebileceği benimsenmiştir. Buna karşılık Amerika Buluşları Kanunu uyarınca insan organizmasını içeren buluşların patentlenemeyeceği, bu kapsamda germ hattı hücre yapılarında değişiklik yapan CRISPR buluşlarının da patentlenemeyeceği değerlendirilmektedir. Benzer şekilde Avrupa Patent Sözleşmesi kapsamında insan embriyosuna ilişkin buluşların patentlenmesi de genel olarak kamu düzeni ve ahlaka aykırı kabul

²¹⁸ Cultured Meat Takes Sides on CRISPR, October 1, 2020, <https://thespoon.tech/cultured-meat-takes-sides-on-crispr/> (Son Erişim Tarihi: 01.04.2021); Yapay Et Konusunda Çalışmalar Hızlandı, 26 Şubat 2021, <https://www.cnnturk.com/ekonomi/yapay-et-konusunda-calismalar-hizlandi-turkiyede-adimlar-atilmaya-basladi> (Son Erişim Tarihi: 01.04.2021)

²¹⁹ Michael Dent, Plant-based and Cultured Meat 2020-2030, <https://www.idtechex.com/en/research-report/plant-based-and-cultured-meat-2020-2030/702> (Son Erişim Tarihi: 17.03.2021)

edildiğinden patentlenememektedir. Bu kapsamda insan embriyosuna ilişkin buluş içeren CRISPR teknikleri de patente hak kazanamayacaktır.

CRISPR teknolojilerinin yenilik, buluş basamağı ve sanayiye uygulanabilirlik açısından ise genel olarak sorun oluşturmadığı görülmektedir.

Bu alanın patentlenmesi hususunun, makro ölçekte sağlık alanında teşhis, tedavi ve cerrahi usullerin patentlenmesine ilişkin sınırlamaların her geçen gün devre dışı bırakılması ve bu sınırlamaların neden ilaç ve aşı sektörüne uygulanmadığına ilişkin tartışmalarla birlikte yapılması gerektiği düşünülmektedir. Tıbbi teşhis, tedavi ve cerrahi usullerine ilişkin buluşlar, insan sağlığı ile ilgili etik ilkeler nedeniyle patentlenebilir alan dışında bırakılmıştır. Oysa ilaçlar, aşular ve biyoteknolojik usul ve ürünler bu kapsamda ele alınmamaktadır. Sağlık alanında kullanılan madde, terkim ve ilaçların patentlenmesine ilişkin olarak da teşhis, tedavi ve cerrahi usullerin patentlenmesinde duyulan kaygıların geçerli olduğu kabul edilmelidir. Buna rağmen, ticari kaygılarla bu yeni teknolojilerin patentlenmesinin bu açılardan tartışılmadığı görülmektedir. Bilginin paylaşılması, bilgiyi azaltmamaktadır. Bu tür umumun sağlığına ilişkin buluşlar üzerinde tekel hakları tanınmasının, genel olarak yenilik ve fayda açısından beklenen etkileri doğurmadığı düşünülmelidir. Bilhassa ojenik uygulamalara da zemin hazırlayabilecek insan embriyosuna yahut insan organizmasına yönelik CRISPR buluşlarının patentlenmesi konusunda tüm ülkelerce katı bir tutum alınması gerekmektedir.

Patent kanunları ile patentlenebilirlik şartları genel olarak tüm ülkelerde aynı ölçütler benimsenerek kabul edilmiş olsa da, patentlenebilirlik istisnaları her ülke uygulamasında aynı düzenlenmemiş, farklı seviyelerde değerlendirilmiştir. Bazı ülkeler ana amaç olarak bilimin ilerlemesi ve teşvik edilmesini benimserken, bazı ülkeler ise insan onuru ve refahını öne çıkarmaktadır. CRISPR gibi öncül teknolojilere ilişkin başta WHO olmak üzere temel çerçeveyi çizen rehber ilkeler belirlenmesi de faydalı olacaktır. Bu konuda UNESCO Biyoetik Sözleşmesi ile İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi ve Biyoteknoloji ve Tıbbın Uygulanmasına ilişkin İnsan Hakları ve İnsan Onurunun Korunması için Oviedo Sözleşmesi gibi metinlerde benimsenen temel kurallar dikkate alınmalıdır. Bu metinler, kamu refahının birincil öneme sahip olduğunu ve germ hattı düzenleme tekniklerinin yalnızca ciddi risklerden kaçınılabildiğinde uygulanması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

26 Temmuz 2019'da, Dünya Sağlık Örgütü bünyesinde İnsan Genomu Düzenlemesinin Yönetimi ve Gözetimi için Küresel Standartların Geliştirilmesine İlişkin Uzman Danışma Komitesi bir

Bildiri yayımlamıştır.²²⁰ Bildiri’de düzenleyici ve etik kaygılarla, insan germ hattı genom düzenlemesi içeren çalışmalar için klinik uygulama izni verilmemesi tavsiye edilmiştir. Ayrıca insan germ hattı genom düzenlemesinin, daha önce benzeri görülmemiş etik zorluklar oluşturacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte WHO tarafından CRISPR teknolojilerinin oluşturabileceği riskler dikkate alındığında bu konuda somut adımlar atıldığını kabul etmek mümkün değildir. Bu konuda oluşabilecek riskler konusunda ülkelerin bir araya gelerek anlaşmalar yapması zorunlu görünmektedir. Ayrıca ülkelerin Covid-19 gibi acil durumlarda, patent korumalarını askıya alma hallerini ayrıntılı olarak düzenleyerek zorunlu lisans ve acil kullanım şartlarını hayata geçirmelerinin faydalı olacağı değerlendirilmektedir.

²²⁰ Statement on governance and oversight of human genome editing, 26 July 2019, <https://www.who.int/news/item/26-07-2019-statement-on-governance-and-oversight-of-human-genome-editing> (Son Erişim Tarihi: 17.10.2020)

YARARLANILAN KAYNAKLAR

Yazarı Olan Kaynaklar

• Adcock, Mike; Llewellyn, Margaret, TRIPS and the patentability of microorganisms, *BioScience Law Review*, V. 4, I. 3, 2001.

• Akbudak, M. Aydın; Kontbay, Kübra; Yeni Nesil Genom Düzenleme Teknikleri: ZFN, TALEN, CRISPR'lar ve Bitkilerde Kullanımı, *Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 26, 1 (2017 (s. 111-126).

• Amardeep, Sharma, Zaidi, Kisa; Sharma, Shalu; Sharma, Vikas; Designer Nucleases for Genome Editing in Plants: Different Approaches and Applications, *International Journal of Pure & Applied Bioscience*, 5 (6), 2017, <http://www.ijpab.com/form/2017%20Volume%205,%20issue%206/IJPAB-2017-5-6-1389-1402.pdf> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021).

• Anderson, Kelly M.; Poosala, Pornthida; Lindley, Sean R.; Anderson, Douglas M.; Targeted Cleavage and Polyadenylation of RNA by CRISPR-Cas13, *The Preprint Server for Biology*, January 2019, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/531111v1.full.pdf> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021).

• Attar, Azade, Gen Terapi Yöntemleri: Fiziksel ve Kimyasal Metodlar, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2017, 74 (1) (s. 103-112).

• Baer, Neal, Covid-19 is scary. Could a rogue scientist use CRISPR to conjure another pandemic, March 26 ,2020, <https://www.statnews.com/2020/03/26/could-rogue-scientist-use-CRISPR-create-pandemic/> (Son Erişim Tarihi: 02.03.2021).

• Bent, Stephen A.; Sachwaab, Richard L.; Conlin, David G.; Jeffrey, Donald D.; *Intellectual Property Rights in Biotechnology Worldwide*, Stockton Press, 1987., s. 103. (Bent ve Diğerleri).

• Borella, Michael, The Zombie Apocalypse of Patent Eligibility Reform and a Possible Escape Route, February 4, 2020, https://www.patentdocs.org/patent_legislation/ (Son Erişim Tarihi: 17.02.2021).

• Bozkurt Yüksel, Armağan Ebru, Yapay Zekânın Buluşlarının Patentlenmesi, Uyuşmazlık Mahkemesi Dergisi, Y. 6, S. 11, Haziran 2018 (s. 585-622).

• Broughton, James P.; Deng, Xianding; Yu, Guixia; Servellita, Venice ve Diğerleri, CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2, April 2020, Nature Biotechnology, (870-874), <https://www.nature.com/articles/s41587-020-0513-4> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

• Busby, Helen; Hervey, Tamara; Mohr, Alison, Ethical EU Law? The Influence of the European Group on Ethics in Science and New Technologies, University of Leicester, Law Review, December 2008 (s. 803-842).

• Chauvin, Noah C., Custom-Edited DNA: Legal Limits on the Patentability of CRISPR-Cas9's Therapeutic Applications, William & Mary Law Review, V. 60, I. 1, 2018 (s. 297-333).

• Chow, Ronald, Is it Time for Artificial Intelligence to Invade Personal Privacy, for Pandemic Control, N. 28, 2020, Harvard Public Health Review, <https://harvardpublichealthreview.org/artificial-intelligence-pandemic-control/> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

• Cohen, Jon, The Latest Round in the CRISPR Patent Battle has an apparent Victor, but the fight continues, September 11, 2020, <https://www.sciencemag.org/news/2020/09/latest-round-CRISPR-patent-battle-has-apparent-victor-fight-continues> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021).

• Corcoran, Michael; Campbell, Melissa, Clean Meat: Can Lab-Grown, or Cultivated, Meat Reduce the Threat of Future Pandemics, September 24, 2020, <https://www.hilldickinson.com/insights/articles/clean-meat-can-lab-grown-or-cultivated-meat-reduce-threat-future-pandemics> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

• Corum, Jonathan; Zimmer, Carl, How the Pfizer-BionTech Vaccine Works, March 22, 2021, <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html> (Son Erişim Tarihi: 27.03.2021).

• Cumbers, John, A-20 Minute Covid-19 Test Using CRISPR Gene Editing Technology, Coming Soon to Your Doctor's Office, Supermarket and Workplace, July 1, 2020, <https://www.forbes.com/sites/johncumbers/2020/07/01/a-new-20-minute-covid-19-test-will-use-CRISPR-gene-editing-technology-to-deliver-results-at-the-doctors-office-supermarket-or-workplace/?sh=60ab74cf7a55> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021).

• Çoban, Harun, Vegetatif Olarak Üretilen Bitkilerde Mutasyon Islahı, Selçuk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Dergisi, 17 (31), 2003 (s. 62-67).

• Dent, Michael, Plant-based and Cultured Meat 2020-2030, <https://www.idtechex.com/en/research-report/plant-based-and-cultured-meat-2020-2030/702> (Son Erişim Tarihi: 17.03.2021).

• Depew, David J.; Weber, Bruce W., Evolution at a Crossroads: The New Biology and the New Philosophy of Science, Cambridge, MIT Press, 1985 (s. 21-42).

• Doudna, Jennifer, Genome-Editing Revolution: My Whirlwind year with CRISPR, 22 December 2015, <https://www.nature.com/news/genome-editing-revolution-my-whirlwind-year-with-CRISPR-1.19063> (Son Erişim Tarihi: 19.10.2020).

• Erduran, Tuğçe Yıldız, DNA, Organik Bir Yazılım Olarak Tasvir Edilebilir mi? Myriad Kararı ile USPTO Yazılım Patentlerine Bir Bakış, Fikri Mülkiyet Hukuku Yıllığı 2019, Editör: Tekin Memiş, Yetkin, Ankara, 2020 (s. 93-112).

• Ergül, Ali, Bitkilerde Fonksiyonel Genombilim, Bitkilerde Genom Düzenlemesi (CRISPR/ Cas9), s. 5 vd., <https://acikders.ankara.edu.tr/course/view.php?id=4589#section-13> (Son Erişim Tarihi: 01.10.2020).

• Gehrke, Lisa M., Is Gene Editing Patentable, Ama Journal of Ethics, December 2019, V. 21, N. 12, 2019 (s. 1049-1055).

• Gün Gök, Zehra; Çağdaş Tunalı, Beste; CRISPR-Cas İmmün Sisteminin Biyolojisi, Mekanizması ve Kullanım Alanları, Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Uluslararası Mühendislik Araştırma ve Geliştirme Dergisi, C. 8, S.2, Haziran 2016 (s. 11-23).

• Hasöksüz, Mustafa; Kılıç, Selçuk; Saraç, Fahriye; Coronaviruses and SARS-COV-2, Turkish Journal of Medical Sciences, V. 50, 2020 (s. 549-556), s. 549., <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issues/sag-20-50-si-1/sag-50-si-1-10-2004-127.pdf>.

• Hroncich, Caroline, The CRISPR Patent Debate, August 19, 2016, <https://www.biopharminternational.com/view/CRISPR-patent-debate> (Son Erişim Tarihi: 10.03.2021).

• Ishino, Yoshizumi; Krupovic, Mart; Forterre, Patrick; History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology, American Society for Microbiology, Journal of Bacteriology, V. 200, I. 7,

April 2018, <https://jb.asm.org/content/jb/200/7/e00580-17.full.pdf> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

- Jiang, Fuguo; Doudna, A. Jennifer; The Structural Biology of CRISPR-Cas Systems, *Current Opinion in Structural Biology*, February 2015,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417044/> (Son Erişim Tarihi: 30.03.2021).

- Ku, Deborah, The Patentability of the CRISPR-Cas9 Genome Editing Tool, *Chicago-Kent Journal of Intellectual Property*, V. 16, I. 2, Article 8, 2017 (s. 408-439).

- Kumar, Abhinav, Towards Patentability of Essentially Biological Processes, V. 13, March 2008, *Journal of Intellectual Property Rights* (s. 129-138).

- Lai, C. Jessica; Myriad Genetics and the BRCA Patents in Europe: The Implications of the US Supreme Court Decision, *UC Irvine Law Review*, V. 5, 2015, <https://scholarship.law.uci.edu/cgi/s.1041-1076>(Son Erişim Tarihi: 30.03.2021)

- Lander, Eric S., The Heroes of CRISPR, *Cell Press Journal*, 164, January 2016, [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(15\)01705-5.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(15)01705-5.pdf), (s. 18-28).

- Lofti, Melika; Rezaei, Nima, CRISPR/Cas13: A Potential Therapeutic Option of COVID-19, V. 131, November 2020, *BioMedicine & Pharmacotherapy*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220309318> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

- McCorduck, Pamela, *Machines Who Think, A Personal Inquiry into the History and Prospects of Artificial Intelligence*, CRC Press, 2019.

- Minsky, Marvin, <https://www.britannica.com/biography/Marvin-Lee-Minsky> (Son Erişim Tarihi: 29.12.2019).

- Motta, Benedetta M.; Pramstaller, Peter P.; Hicks, Andrew A.; Rossini, Alessandra; The Impact of CRISPR/Cas9 Technology on Cardiac Research: From Disease Modelling to Therapeutic Approaches, *Stem Cells International Journal*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757142/> (Son Erişim Tarihi: 15.02.2021).

- Murphy, Kent, The Traditional View of Public Policy and *Ordre Public* in Private International Law, *University of Georgia School of Law Journal of International & Comparative Law*, V. 11-3, 1981 (s. 591-615).

- Öztürk, Özgür, Türk Hukukunda Patent Verilebilirlik Şartları, Arıkan Yayıncılık, Haziran 2008, İstanbul.
- Palaz, Fahreddin; Kalkan, Ali Kerem; Tozluyurt, Abdullah; Önsöz, Mehmet; CRISPR-based tools: Alternative Methods for the Diagnosis of Covid-19, V. 89, March 2021, Clinical Biochemistry, (s. 1-13), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912021000011> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).
- Papasavva, Panayiota; Kleanthous, Marina; Lederer, Carsten W.; Rare Opportunities: CRISPR/Cas-Based Therapy Development for Rare Genetic Diseases, Molecular Diagnosis & Therapy, April 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469594/> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021).
- Razzaq, Ali; Saleem, Fozia; Kanwal, Mehak; Mustafa, Ghulam ve Diğerleri, Modern Trends in Plant Genome Editing: An Inclusive Review of the CRISPR/Cas9 Toolbox, International Journal of Molecular Sciences, August 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720679/> (Son Erişim Tarihi: 24.09.2020).
- Regalado, Antonio, Who Owns the Biggest Biotech Discovery of the Century, December 2014, <https://www.technologyreview.com/2014/12/04/170211/who-owns-the-biggest-biotech-discovery-of-the-century/> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021).
- Rinde, Melr, The Death of Jesse Gelsinger, 20 Years Later, June 4, 2019, <https://www.sciencehistory.org/distillations/the-death-of-jesse-gelsinger-20-years-later> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2021).
- Rubeis, Giovanni; Steger, Florian, Risks and Benefits of Human Germline Genome Edting: An Ethical Analysis, Asian Bioethics Review, July 2018, V. 10, I. 2, (s. 133-141), <https://link.springer.com/article/10.1007/s41649-018-0056-x> (Son Erişim Tarihi: 14.03.2021).
- Saey, Tina Hesman, CRISPR enters its first human clinical trials, August 14, 2019, <https://www.sciencenews.org/article/CRISPR-gene-editor-first-human-clinical-trials> (Son Erişim Tarihi: 24.01.2020).
- Safari, Fatemeh; Zare, Khadijeh; Negahdaripour, Manica ve Diğerleri, CRISPR Cpf1 Proteins: Structure, Function and Implications for Genome Editing, Cell & Bioscience Journal, 9 May 2019,

<https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-019-0298-7> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021).

- Sarı, Onur; Türk Patent Kurumu Nezdinde Patent Edinme Sürecinin Hukuki Değerlendirmesi, TBB Dergisi, S. 144, 2019 (s. 299-354).
- She, Qunxin; Han, Wenyuan; Archaea and CRISPR Technology, 8 August 2017, <https://microbiologysociety.org/publication/past-issues/archaea/article/archaea-and-CRISPR-biology.html> (Son Erişim Tarihi: 05.02.2021)
- Shereen, Muhammad Adnan; Khan, Suliman; Kazmi, Abeer; Bashir, Nadia; Siddique, Rabeea; COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses, Journal of Advanced Research, March 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113610/> (Son Erişim Tarihi: 22.03.2021).
- Sherkow, Jacob S., Patent Protection for CRISPR: An ELSI Review, Journal of Law and Biosciences, V. 4, I. 3, December 2017, <https://academic.oup.com/jlb/article/4/3/565/4706243> (Son Erişim Tarihi: 05.01.2021).
- Sherkow, Jacom S., The CRISPR Patent Decision Didn't Get the Science Right. That Doesn't Mean It Was Wrong, September 11, 2018, <https://www.statnews.com/2018/09/11/CRISPR-patent-decision-science/> (Son Erişim Tarihi: 24.02.2021).
- Shwartz, Mark, CRISPR is a revolutionary gene-editing tool, but it's not without risk, Winter 2018, <https://stanmed.stanford.edu/2018winter/CRISPR-for-gene-editing-is-revolutionary-but-it-comes-with-risks.html> (Son Erişim Tarihi: 23.02.2021).
- Simon, Jürgen, Patent Hukuku ve Biyoteknoloji: Yaşamın Patentlenmesi mi?, Çeviri: M. Fadıl Yıldırım; Tekin Memiş, Mayıs 2005, S. 39, <http://www.e-akademi.org>
- Siva, Nayanah; Myriad wins BRCA1 row, Nature Biotechnology, 27 (8), January 2009.
- Soysal, Tamer, Bitmeyen Hikaye: Bitkilerin Patentlenebilirliği, Fikri Gündem Dergisi, AIPPI Türkiye Bülteni, Nisan 2020, (s. 23-30).
- Soysal, Tamer, Endüstri 4.0 ve İnsan Hakları: Yeni Ortaya Çıkan Teknolojilerin İnsan Hakları Üzerindeki Dönüştürücü Etkileri, Ankara Barosu XI. Uluslararası Hukuk Kurultayı, 9-12 Ocak 2020, Bildirgeler Kitabı, (s. 245-325),

<http://www.ankarabarosu.org.tr/Siteler/2012yayin/2011sonrasikitap/2020-hukuk-kurultayi-1-cilt.pdf>, s. 276 vd.(Soysal, Endüstri 4.0).

• Soysal, Tamer, Tarımda Biyoteknoloji Uygulamaları ve Patent Hakları (Agricultural Biotech Patent Law), Adalet Yayınları, Mayıs 2019, s. 135. (Soysal, Agricultural Biotech Patent Law).

• Strandburg, J. Katherine; Legal But Unacceptable: Pallin v. Singer and Physician Patenting Norms, Law & Economics Research Paper Series Working Paper. 14-42, 2014, https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2538557 (Son Erişim Tarihi: 30.03.2021)

• Suluk, Cahit; Karasu, Rauf; Nal, Temel; Fikri Mülkiyet Hukuku, Güncellenmiş 4. Baskı, Ankara, 2020.

• Surden, Harry, Machine Learning and Law, Washington Law Review, 87, 2014, <https://scholar.law.colorado.edu/articles/81/> (Son Erişim Tarihi: 01.03.2021).

• Tekinalp, Ünal; Fikri Mülkiyet Hukuku, Vedat Kitapçılık, İstanbul, 2012.

• Uddin, Fathema; Rudin, Charles M.; Sen, Triparna, CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future, Frontiers in Oncology, August 2020, V. 10, Article 1387, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01387/full> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

• Ürek, Duygu; Karaman, Sevilay, Önemli Bir Halk Sağlığı Sorunu Olarak Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 22 (4), 2019 (s. 863-878).

• V'Kovski, Philip; Kratzel, Annika; Steiner, Silvio; Stalder, Hanspeter; Thiel, Volker; Coronavirus Biology and Replication: Implications for SARS-CoV2, Nature Reviews Microbiology, V. 19, 2021, (s. 155-170), <http://www.nature.com>.

• Wachowicz, Jessica, The Patentability of Gene Editing Technologies such as CRISPR & the Harmonization of Laws Relating to Germline Editing, Intellectual Property Brief, V. 10, I. 1, 2019 (s. 34-45).

• Warren-Jones, Amanda, Finding a 'Common Morality Codex' for Biotech - A Question of Substance, International Review of Industrial Property and Copyright Law, 6-39, 2008 (s. 638-661).

• Yeager, Ashley, Machine Learning Algorithms Predict the Repairs Made to DNA after Cas9 Cuts, May 1, 2019, <https://www.the-scientist.com/the-literature/could-ai-make-gene-editing-more-accurate-65781> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021).

• Yusufoglu, Fülurya, Patent Verilebilirlik Şartları, Vedat Kitapçılık, Ocak 2014.

Yazarı Olmayan İnternet Kaynakları

• A Brief Guide to Current CRISPR Landscape, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/a-brief-guide-to-the-current-CRISPR-landscape--66128> (Son Erişim Tarihi: 21.01.2021).

• AccessNow, Human Rights in the Age of Artificial Intelligence, November 2018, <https://www.accessnow.org/cms/assets/uploads/2018/11/AI-and-Human-Rights.pdf> (Human Rights in the Age of AI, 2018).

• Algorithms and Human Rights, Study on the Human Rights Dimensions of Automated Data Processing Techniques and Possible Regulatory Implications, Council of Europe Study, Prepared by Committee of Experts on Internet Intermediaries (MSI-NET), 2017, <https://edoc.coe.int/en/internet/7589-algorithms-and-human-rights-study-on-the-human-rights-dimensions-of-automated-data-processing-techniques-and-possible-regulatory-implications.html>, s. 41 vd. (Algorithms and Human Rights).

• Artificial Intelligence, https://www.sciencedaily.com/terms/artificial_intelligence.htm (Son Erişim Tarihi: 29.12.2019).

• Case Law of Boards of Appeal, 9th Edition, July 2019, <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/case-law.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).

• Centers for Disease Control and Prevention, Human Coronavirus Types, <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021).

• Covid 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC), 11-12 February 2020, [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum).(Son Erişim Tarihi: 21.03.2021).

- EPO, Patenting Trends in 2020, <https://www.epo.org/about-us/annual-reports-statistics/statistics/2020/patenting-trends.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).
- Genetic Scissors: A Tool for Rewriting the Code of Life, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/> (Son Erişim Tarihi: 25.01.2021)
- Genetically Modified Crops, <http://www.fao.org/docrep/015/i2490e/i2490e04d.pdf> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021).
- Guidelines for Examination in the European Patent Office, March 2021, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/e/index.htm> (EPO Guidelines, 2021).
- Manual of Patent Examining Procedure (MPEP), Ninth Edition, Last Revised, June 2020, . <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/index.html> (Son Erişim Tarihi: 15.03.2021).
- MERS için bkz. Centers for Disease Control and Prevention,, Middle East Respiratory Syndrome (MERS), <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/index.html> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021).
- National Human Genome Research Institute, Genetics vs. Genomics Fact Sheet, <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genetics-vs-Genomics> (Son Erişim Tarihi: 25.02.2021).
- Novel Coronavirus-China, <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021).
- SARS için bkz. Centers for Disease Control and Prevention, SARS Basics Fact Sheet, <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars.html> (Son Erişim Tarihi: 21.03.2021).
- The European Patent Convention, Implementing Regulations to the Convention on the Grant of European Patents, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2020/e/ma2.html> (Son Erişim Tarihi: 30.03.2021)
- United States Patent and Trademark Office-USPTO, <https://www.uspto.gov/>.