DOCUMENTO DE DEBATE Nº IDB-DP-00995

Avaliação do Marco Regulatório e Institucional das Tecnologias de Edição Gênica Usando CRISPR no Setor Agrícola na América Latina e no Caribe

Sebastián Zarate
Ilaria Cimadori
Maria Mercedes Roca
Michael S. Jones
Katie Barnhill- Dilling

Banco Interamericano de Desenvolvimento
Divisão de Meio Ambiente, Desenvolvimento Rural e Gestão de Riscos de Desastres

Março 2023

Avaliação do Marco Regulatório e Institucional das Tecnologias de Edição Gênica Usando CRISPR no Setor Agrícola na América Latina e no Caribe

Sebastián Zarate
Ilaria Cimadori
Maria Mercedes Roca
Michael S. Jones
Katie Barnhill- Dilling

Banco Interamericano de Desenvolvimento
Divisão de Meio Ambiente, Desenvolvimento Rural e
Gestão de Riscos de Desastres

Março 2023

http://www.iadb.org

Copyright © 2023 Banco Interamericano de Desenvolvimento. Esta obra está licenciada sob uma licença Creative Commons CC BY 3.0 IGO (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/legalcode). Os termos e condições indicados no link URL devem ser atendidos e o respectivo reconhecimento deve ser concedido ao BID.

Além da seção 8 da licença acima, qualquer mediação relacionada a disputas decorrentes de tal licença deve ser conduzida de acordo com as Regras de Mediação da OMPI. Qualquer controvérsia relacionada ao uso das obras do BID que não possa ser resolvida amigavelmente deverá ser submetida à arbitragem de acordo com as regras da Comissão das Nações Unidas sobre Direito Comercial Internacional (UNCITRAL). O uso do nome do BID para qualquer finalidade que não seja atribuição e o uso do logotipo do BID estarão sujeitos a um contrato de licença por escrito separado entre o BID e o usuário e não está autorizado como parte desta licença.

Observe que o link da URL inclui termos e condições que são parte integrante desta licença.

As opiniões expressas nesta publicação são de responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente a posição do Banco Interamericano de Desenvolvimento, de sua Diretoria Executiva, ou dos países que eles representam.

Avaliação do Marco Regulatório e Institucional das Tecnologias de Edição Gênica Usando CRISPR no Setor Agrícola na América Latina e no Caribe

MARÇO 2023

Centro de Engenharia Genética e Sociedade,
NC STATE UNIVERSITY

BID
Banco Interamericano de Desenvolvimento

Avaliação do Marco Regulatório e Institucional das Tecnologias de Edição Gênica Usando CRISPR no Setor Agrícola na América Latina e no Caribe

MARÇO 2023

Prefácio (julho 2021)

Todd Kuiken, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA)

Panorama regulatório regional (julho 2021)

Todd Kuiken, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA)

Jennifer Kuzma, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA)

Patente CRISPR e política de licenciamento (julho 2021)

Margo Bagley, Escola de Direito da Universidade de Emory (EUA)

Entrevistas com stakeholders (janeiro 2023)

Sebastián Zárate, Doutorando, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA/Peru)

Ilaria Cimadori, Doutoranda, Univ. de Yale (EUA/Itália)

Mária Mercedes Roca, BioScience Think Tank (México)

Michael S. Jones, Univ. de Alaska Anchorage (EUA)

Katie Barnhill-Dilling, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA)

Estudo de caso: Cana-de-açúcar com edição gênica: Brasil e Bolívia (março 2023)

Luciana Ambrozevicius, Colaboradora (Brasil)

Michael S. Jones, Univ. de Alaska Anchorage (EUA)

Margo Bagley, Escola de Direito da Universidade de Emory (EUA)

Estudo de caso: Edição gênica em banana com resistência em Honduras e na Guatemala (março 2023)

Michael S. Jones, Univ. de Alaska Anchorage (EUA)

María Mercedes Roca, BioScience Think Tank (México)

Conclusão e resumo das descobertas sobre a necessidade de investimento (março 2023)

Michael S. Jones, Universidade do Alasca Anchorage (EUA)

Mária Mercedes Roca, BioScience Think Tank (México)

Design de publicação por Patti Mulligan, Centro de GES, Univ. Estadual da Carolina do Norte

Copyright © 2023 Banco Interamericano de Desenvolvimento. Este trabalho está licenciado sob a licença Creative Commons IGO 3.0 Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC-IGO BY-NC-ND 3.0 IGO) (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/legalcode) e pode ser reproduzido com atribuição ao Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID) e para qualquer finalidade não comercial. Nenhum trabalho derivado é permitido.

Quaisquer disputas relacionadas ao uso das obras do BID que não possam ser resolvidas de maneira amigável serão submetidas à arbitragem de acordo com as regras da UNCITRAL. O uso do nome do BID para qualquer finalidade que não seja a atribuição, bem como o uso do logo do BID, está sujeito a um contrato de licença por escrito e separado, entre o BID e o usuário, e esse tipo de uso não está autorizado como parte desta licença CC-IGO.

Observe que o link fornecido acima inclui os termos e condições adicionais dessa licença. As opiniões expressas nesta publicação representam as opiniões dos seus respectivos autores e não necessariamente refletem o posicionamento do Banco Interamericano de Desenvolvimento, seu corpo executivo ou os países por ele representados.

Índice

Prefácio **7**

Edição Gênica para Agricultura: Panorama regulatório regional **9**

1. **Introdução** **9**
2. **Visão geral do panorama de edição de gênicana América Latina** **12**
   - A. Argentina 12
   - B. Bolívia 17
   - C. Brasil 19
   - D. Colômbia 22
   - E. Honduras 25
   - F. México 26
   - G. Paraguai 27
   - H. Perú 29
   - I. Uruguai 30
3. **Discussão** **31**

Referências **34**

Patente CRISPR e Política de Licenciamento na América Latina **35**

1. **Introdução** **35**
2. **Registros de patentes CRISPR** **36**
3. **Protocolos de licenciamento de patentes CRISPR** **42**
   - A. CRISPR-Cas9: Corteva Agriscience 42
   - B. CRISPR-Cas9 y Cas12a y b: The Broad Institute 44
   - C. CRISPR-Cms1 (CRISPR 3.0): Benson Hill Biosystems 48
   - D. Entidades de investigación chinas 49
4. **Conclusões** **50**

Entrevistas com Stakeholders **51**

1. **Introdução** **51**
2. **Resumo executivo** **51**
3. **Regulamentação** **54**
   - A. Harmonização 57
   - B. Política 58
   - C. Desarrollo de productos 60

D. Treinamento e capacitação 61

4. Dimensões Sociais 64

A. Ativismo 64

B. Divulgação e percepção 66

5. Conclusão 69

Apêndice 1. Metodologia utilizada para análise das entrevistas 70

Apêndice 2. Temas que emergiram da análise das entrevistas 72

Estudos de caso: Cana-de-açúcar e bananas com edição gênica.....74

Introdução 74

Cana-de-açúcar com edição gênica: Brasil e Bolívia.....76

1. Justificativa e Abordagem 76

2. Background: Produção da Cana-de-Açúcar no Brasil 77

A. Background: produção de etanol e importância econômica 79

B. Açúcar total recuperável como métrica de produção e remuneração 82

C. Potencial do etanol de segunda geração (E2G) 83

D. Perfil do sistema de produção 86

E. Melhoramento genético da cana-de-açúcar 88

3. Regulamentação 98

4. Aspectos econômicos da tecnologia 101

A. Propriedade intelectual 103

B. Acesso a recursos genéticos e repartição de benefícios 106

C. Marketing 107

5. Treinamento e P&D 109

A. Cana-de-açúcar na Bolívia 110

B. Perspectivas del sector 112

C. Experiência do Brasil com cultivos transgênicos 115

6. Considerações finais 116

A. Treinamento em P&D 118

B. Adição de valor 119

C. Fontes de financiamento 119

D. Papel da regulamentação 119

E. Potencial de edição gênica na cana-de-açúcar 119

F. Parcerias na América Latina e Caribe 120

Referências 121

Edição gênica em banana com resistência a doença em Honduras e na Guatemala 124

1. Introdução 124

A. Importância global da banana 124

B. Programas de melhoramento da bananeira e baixa diversidade genética 125

2. Histórico do patógeno 126

A. Sigatoka negra 126

B. Mal-do-Panamá causado por Fusarium sp. Raça Tropical 4 127

C. Contexto econômico da resistência as doenças 131

3. Produção, comércio e ambiente regulatório 131

A. Produção e comércio de bananas 132

B. Antecedentes e evolução da regulamentação da biotecnologia 136

C. Consideraciones de mercado y reglamentarias 142

4. Soluções propostas para enfrentar Sigatoka e Fusarium TR4 143

A. Resistência não transgênica por edição gênica 144

5. Benefícios com a adoção de inovações como a banana obtida por engenharia genética 149

6. Conclusões e recomendações do estudo de caso 148

Referências 150

Apêndice 1. Formulário de consulta prévia da guatemala 152

Apêndice 2. Honduras CNBB – Informações necessárias para análise de produto com edição gênica 155

Conclusão e resumo das descobertas 156

1. Resumo das descobertas 156

2. Identificação das necessidades de investimento impulsionada pelos stakeholders 158

3. Necessidades identificadas em nível regional e nacional 161

A. Treinamento da força de trabalho e paisagens de negócios 161

B. Colaboração regulatória de alto nível 162

C. Divulgação pública de consultas prévias e aprovações 162

4. Reflexões finais 163

Referências 163

Agradecimentos 165

Prefácio

O poder e a promessa da edição gênica, CRISPR especificamente, foram realizados pela primeira vez com a descoberta dos loci CRISPR na década de 1980. Desde então, os sistemas CRISPR-Cas foram desenvolvidos, permitindo a edição gênica em praticamente todos os organismos da árvore da vida.1 Nos últimos anos, vimos o desenvolvimento de um conjunto diversificado de tecnologias baseadas em CRISPR que revolucionaram o genoma manipulação. Permitir um conjunto mais diversificado de atores do que foi visto com outras tecnologias emergentes para redefinir a pesquisa e desenvolvimento de produtos biotecnológicos que abrangem alimentos, agricultura e medicina.2 Atualmente, a comunidade CRISPR abrange mais de 40.000 autores em 20.000 instituições que documentaram suas pesquisas em mais de 20.000 estudos publicados e revisados por pares.3 Essas ferramentas de edição gênica baseadas em CRISPR prometeram enormes oportunidades na agricultura para a criação de culturas e gado em toda a cadeia de abastecimento de alimentos. Potencialmente abordando questões associadas a uma população global crescente, preocupações com a sustentabilidade e possivelmente ajudando a lidar com os efeitos da mudança climática. Essas promessas, no entanto, vêm junto com preocupações de riscos ambientais e socioeconômicos associados à edição gênica baseada em CRISPR e preocupações que os sistemas de governança não acompanham o desenvolvimento tecnológico e são mal equipados, ou não adequados, para avaliar esses riscos.

O Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID) lançou uma iniciativa em 2020 para entender as complexidades dessas novas ferramentas, seus possíveis impactos na região da ALC e como o BID pode investir melhor em suas possíveis estratégias de adoção e governança. Esta primeira série de resumos de políticas: "Edição gênica na América Latina: Panorama regulatório regional" e "Patente CRISPR e política de licenciamento" fazem parte dessa iniciativa maior para examinar as estruturas regulatórias e institucionais em torno da edição gênica por meio de tecnologias baseadas em CRISPR na América Latina e Caribe (LAC). Com foco na Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, México, Paraguai, Peru e Uruguai, eles preparam o terreno para uma análise mais profunda dos problemas que apresentam e que serão estudados ao longo do próximo ano por meio de solicitações de especialistas na região, o desenvolvimento de uma série de estudos de caso específicos de culturas e uma análise regional abrangente final dos problemas descobertos.

—**Todd Kuiken**, pesquisador principal,
Centro de Engenharia Genética e Sociedade,
Universidade Estadual da Carolina do Norte

1 Anzalone, A. V., Koblan, L. W. & Liu, D. R. Genome editing with CRISPR–Cas nucleases, base editors, transposases, and prime editors. Nat. Biotechnol. 38, 824–844 (2020).

2 Kuiken, T., Barrangou, R. & Grieger, K. (Broken) Promises of Sustainable Food and Agriculture through New Biotechnologies: The CRISPR Case. Cris. J. 1–7 (2021). doi:10.1089/crispr.2020.0098

3 Huang, Y., Porter, A., Zhang, Y. & Barrangou, R. Collaborative networks in gene editing. Nat. Biotechnol. 37, 1107–1109 (2019).

Edição Gênica para Agricultura: Panorama regulatório regional

Autore:

› **Jennifer Kuzma,** Codiretora e ilustre professora da Fundação Goodnight-NC GSK, Centro de Engenharia Genética e Sociedade, Universidade Estadual da Carolina do Norte (EUA), jkuzma@ncsu.edu

› **Todd Kuiken**, Pesquisador sênior, Centro de Engenharia Genética e Sociedade, Universidade Estadual da Carolina do Norte (EUA), tkuiken@crs.loc.gov (current)

1. Introdução[1]

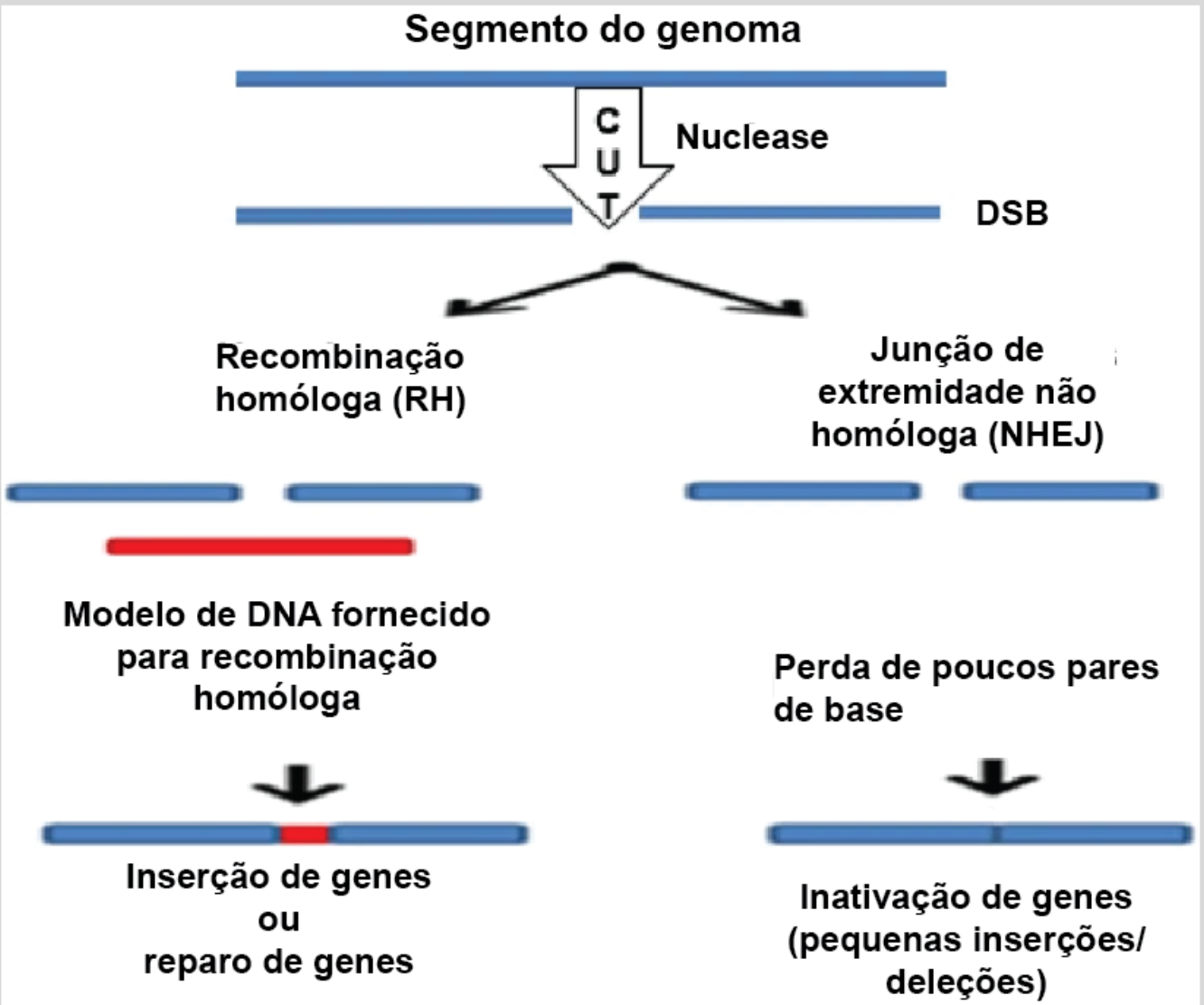
Engenharia de genoma, a edição gênica e a edição de genes são termos frequentemente usados como sinônimos, mas eles têm distinções. Também podem ser referidos como Novas Tecnologias no Melhoramento de Plantas (NPBT) ou biotecnologias de precisão. De acordo com Robb et al. a engenharia do genoma é um processo, ou campo[1,] em que a(s) sequência(s) de DNA são concebidas e modificadas.[2] Edição de genoma e a edição de genes são técnicas usadas *para* a engenharia genômica e que incorporam modificações específicas do local no DNA genômico usando mecanismos de reparo de DNA.[1,2] A a edição de genes pode ser distinguida da edição gênica na medida em que normalmente se concentra apenas em um gene.[1] Considerando que a edição do genoma refere-se às mudanças direcionadas a regiões não gênicas na esperança de inserir novos genes ou modificar regiões reguladoras de genes, a fim de manipular as funções dos genes existentes.[2] (veja a figura 1) A edição do genoma também foi comparada com outras metodologias de melhoramento (por exemplo, melhoramento convencional), em que as distinções podem ser importantes, particularmente para avaliações de risco e tomada de decisões regulatórias (veja a figura 2).

A edição gênica não é uma tecnologia ou técnica singular. Refere-se, mais frequentemente, a um conjunto de técnicas que permitem a manipulação de um genoma com maior precisão do que as iterações anteriores da engenharia genética.[6] Essas ferramentas podem incluir, mas não estão limitadas a: Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Interespaçadas Agrupadas (CRISPR/Cas9), Nucleases Efetoras Semelhantes a Ativadores de Transcrição (TALEN), Nucleases de Dedo de Zinco (Zinc-Finger Nucleases, ZNF) e Mutagênese Dirigida por Oligonucleotídeos (Oligonucleotide Directed Mutagenesis, ODM). Elas são projetadas para inserir, excluir ou alterar um ou mais nucleotídeos de DNA.[7] A tabela 1 descreve os três principais tipos de edição gênica que formam a base para quantos desses sistemas de governança do país descritos neste documento de discussão são fundamentados. Essa lista não pretende ser abrangente, uma vez que a edição gênica é um conjunto de tecnologias de rápida evolução. Veja Jansing et al. para uma descrição abrangente da edição gênica na agricultura.[8]

Conforme discutido ao longo deste documento, muitos países na região da ALC estabeleceram sistemas de governança específicos de edição gênica, enquanto outros não implementaram especificamente tais sistemas e parecem incluí-los em suas estruturas atuais de biossegurança (ver figura 3). Embora grande parte da região da ALC pareça estar se reunindo em torno de uma interpretação semelhante de como a edição gênica será administrada, ainda não está claro se ou como os tratados internacionais que regem essas ferramentas (por exemplo, o Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança para a Convenção sobre Diversidade Biológica) tomarão uma decisão. Este documento é um ponto de partida para avaliar o cenário da supervisão da edição gênica na ALC e fornece

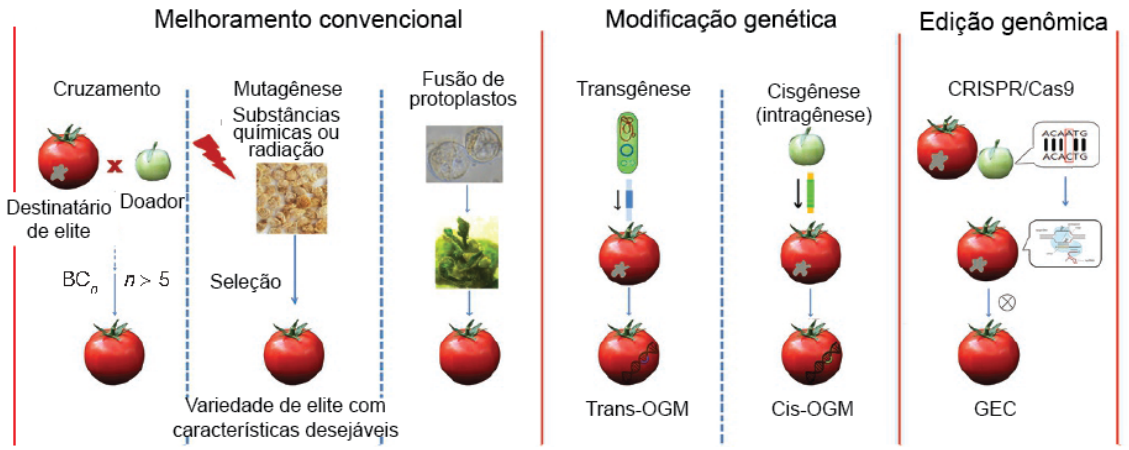
1 Ao longo deste documento de discussão, organismos geneticamente modificados (OGM) e organismos vivos modificados (OVM) serão usados de forma intercambiável para acomodar diferentes regulamentos e tratados internacionais que usam ambos os termos.

uma ampla visão geral do estado das culturas transgênicas e da governança das culturas editadas por genes em nove países selecionados (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, México, Paraguai, Peru e Uruguai).



Resultados da edição gênica: as nucleases da edição gênica induzem quebras de fita dupla (DSBs). As quebras são reparadas de duas maneiras: por junção de extremidade não homóloga (NHEJ) na ausência de um modelo de doador de materiais genéticos ou por recombinação homóloga (RH) na presença de um modelo de doador. A NHEJ cria poucas inserções ou deleções de base, resultando em uma inserção e/ou deleção, ou mudança de quadro que causa ruptura genética. Na via da RH, um DNA doador (um plasmídeo ou oligonucleotídeo de fita simples) pode ser integrado ao local de destino para modificar o gene, introduzindo os nucleotídeos e levando à inserção de cDNA ou indução de mudanças de quadro. (Adaptado de Walker-Daniels J (2013) CRISPR and genomic engineering. *Mater Methods* 3:164)

Figura 1. Resultados da edição gênica. (Khalil 2020)



Descrição da figura: comparação de três metodologias de melhoramento. A reprodução convencional inclui principalmente cruzamentos sexuais, mutagênese e técnicas baseadas em cultura de tecidos. Os cruzamentos dependem da hibridização intra ou interespecífica entre uma linha doadora e uma linha receptora de elite. A progênie do cruzamento é selecionada para a característica desejada. Para remover características indesejadas (mostradas como uma estrela no tomate) herdadas da planta doadora, a melhor linha da progênie é obtida por retrocruzamento com a linha receptora de elite. Mutagênese com substâncias químicas ou radiação é o processo de exposição de sementes a mutagênicos para gerar mutantes com características desejáveis. A fusão de protoplastos, também chamada de fusão somática, é uma técnica em que células de duas espécies relacionadas (ou duas variedades diferentes da mesma espécie) são induzidas a se fundir, a partir de uma nova planta híbrida que idealmente tem características de ambos os progenitores. Transgênese é a modificação genética de uma linhagem receptora com genes de outras espécies que são sexualmente incompatíveis com a planta receptora. Cisgênese (às vezes chamada de intragênese) é a modificação genética de uma planta receptora transformada com um gene natural para uma planta cruzável. Na edição gênica, o DNA é diretamente inserido, substituído ou removido de um genoma usando nucleases modificadas, coloquialmente chamadas de "tesoura molecular", para efetuar uma característica desejável. BCn; retrocruzamento de enésima geração; OGM; organismo geneticamente modificado; GEC; cultura editada pelo genoma; autopolinização.

Figura 2. Comparação de três metodologias de melhoramento. Reimpresso/adaptado com permissão da Springer Nature: Nature Genetics "A proposed regulatory framework for genome-edited crops", by Sanwen Huang et al., 2016

Tipo de edição gênica	Descrição
SDN1 (nuclease direcionada ao local 1)	Envolve o reparo não guiado de uma fratura de cadeia dupla (DSB) direcionada pelo mecanismo denominado união de extremidade não homóloga. O reparo espontâneo dessa ruptura pode levar a uma mutação causando silenciamento gênico, nocaute gênico ou alteração na atividade de um gene.
SDN2 (nuclease direcionada ao local 2)	Envolve um reparo guiado por modelo de uma DSB direcionada usando um doador de sequência, normalmente DNA de cadeia simples curto. O doador carrega uma ou várias pequenas mutações flanqueadas por duas sequências correspondentes a ambas as extremidades da DSB e, portanto, é reconhecido como um modelo de reparo, permitindo a introdução da(s) mutação(ões) no local-alvo.
SDN3 (nuclease direcionada ao local 3)	Envolve um reparo guiado por modelo de uma DSB direcionada usando um doador de sequência, normalmente um DNA de fita dupla contendo um gene inteiro ou um ou mais elementos genéticos ainda mais longos. Ambas as extremidades do doador são homólogas às extremidades da DSB (e a sequência do doador é, geralmente, de mais de 800 bp cada), que, portanto, reconhecem o doador como um modelo de reparo, permitindo a introdução do gene ou elemento(s) genético(s) no local-alvo.

Tabela 1: Três tipos principais de a edição gênica. Observe que os modelos de doadores SDN2 ou SDN3 podem vir da mesma espécie ou de espécies diferentes (cisgênicas ou transgênicas). Adaptado (Friedrichs et al. 2019b, 2019a).

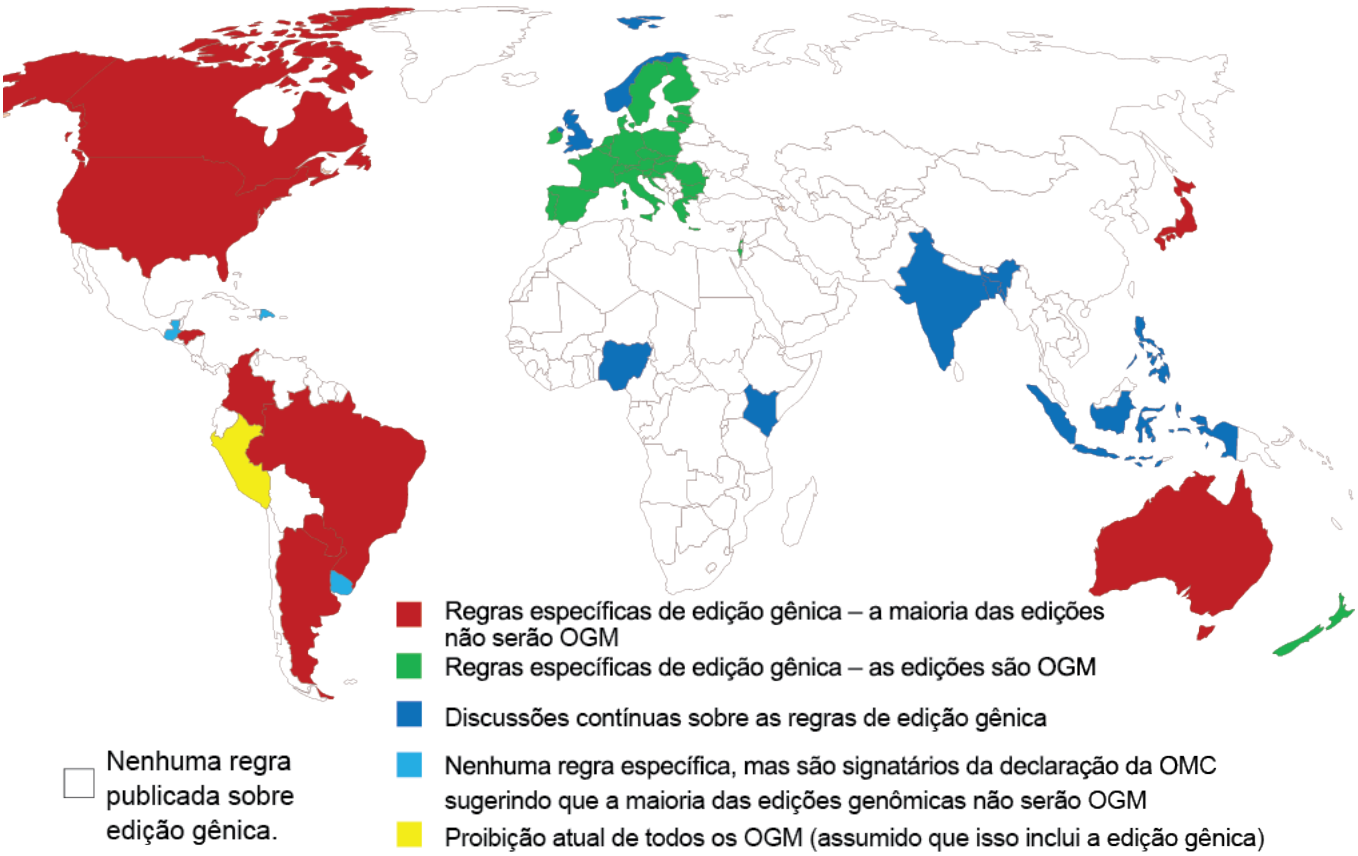


Figura 3. Status global da legislação sobre a edição gênica. Atualizado e adaptado de (Schmidt, Belisle e Frommer 2020). A partir de fevereiro de 2021. Em países com regras de edição gênica, a maioria dos SDN-1 e SDN-2 não será de OGM. Veja a tabela 1.

2. Visão geral do panorama de edição de gênica/OGM na América Latina

(Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, México, Paraguai, Peru e Uruguai)

A. Argentina

Em 2019, a Argentina ocupou o terceiro lugar do mundo na área de colheita de cultivo biotecnológico (atrás dos EUA e do Brasil).[9] Entre 94 % e 100 % de sua soja, algodão e milho comercializados nos mercados mundiais vêm de variedades geneticamente modificadas (GM) e foram aprovadas mais de 48 culturas GM para uso comercial.[10] Seu sistema regulatório é também um dos mais antigos da América Latina, com a criação fundamental de uma comissão multi-institucional de especialistas, a Comissão Consultiva Nacional de Biotecnologia Agrícola (Comision Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria, CONABIA), em 1991.[10] A CONABIA desempenha um papel central nas

avaliações de biossegurança e nas medidas de confinamento ou contenção para aplicações de OGM, bem como no aconselhamento de forma mais geral sobre aspectos científicos e técnicos da biotecnologia agrícola. As autoridades que regulam os OGM provêm de várias agências governamentais, leis e regulamentos, conforme descritos na tabela A1 abaixo. Observe que, ao contrário do Brasil, que tem uma Lei de Biossegurança para OGM específica, a Argentina não tem uma lei específica para regular os OGM,[11] mas adere a leis gerais de proteção ambiental, alimentar, vegetal e de saúde animal para promulgar regulamentos (Resoluções) a favor da biotecnologia e da regulamentação de OGM sob essas leis.[2] A Argentina é signatária do Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança (PCB) e, embora não o tenha ratificado, seus regulamentos foram estruturados para serem compatíveis com as definições do PCB, particularmente as relativas aos OVM.

Os esforços para interpretar os regulamentos de OGM para a edição gênica em plantas começaram relativamente cedo na Argentina em comparação com o resto do mundo.[12] Em 2015, o Ministério da Agroindústria publicou a Resolução 173 (também conhecida como 173/15) para interpretar os regulamentos de OGM da Argentina relacionados às culturas editadas por genoma (GED) no que diz respeito a se são OGM ou não com base nas resoluções anteriores 701/11 e 763/11. Esta resolução não alterou os regulamentos anteriores de OGM, nem determinou certas categorias de culturas GED como "isentas" desses regulamentos.[3] Em vez disso, estabeleceu o procedimento para determinar se uma cultura GED estaria sujeita a regulamentos pré-existentes de OGM de acordo com os critérios-chave da "nova combinação de material genético".[10]

Em 2021, a Argentina publicou mais esclarecimentos sobre o processo de aprovação da "nova tecnologia de melhoramento genético de plantas", uma definição da "nova combinação de material genético" para orientar a revisão de NPBT da CONABIA e artigos para fornecer orientação sobre que tipos de informações enviadas pelos desenvolvedores podem e não podem ser reivindicadas como informações comerciais confidenciais (Resolução 20/2021).

Embora cada cultura GED seja avaliada caso a caso, e a Resolução 173/15 não contenha uma lista de métodos que determine se uma cultura GED será ou não classificada como não OGM,[4,13] a figura A1 ilustra categorias de culturas GED que provavelmente estão fora dos regulamentos de OGM da Argentina (abaixo da linha pontilhada) e aquelas que provavelmente estão no escopo desses regulamentos (acima da linha pontilhada), de acordo com os órgãos reguladores responsáveis pela imagem na época. As culturas GED feitas por ODM, SDN-1 (reparo homólogo) e SDN-2 (inserções ou deleções que já são encontradas no fundo genético de espécies e não resultam em novas combinações) provavelmente ficarão fora das definições argentinas de OGM, desde que qualquer DNA transgênico ou estranho usado no processo seja removido do produto submetido às autoridades reguladoras. No entanto, todas essas GED ainda devem ser submetidas a um ponto central de revisão, a CONABIA, a fim de determinar se a planta GED é um OGM ou não.

2 Esta é uma abordagem semelhante aos EUA, que usa as leis existentes de segurança alimentar, saúde animal e vegetal e proteção ambiental para regular os OGM.

3 Observe que isso difere da regra SECURE do Departamento de Agricultura dos EUA (United States Department of Agriculture, USDA), que dispensa o SDN-1 e SDN-2 (se a sequência de a edição de genes estiver no mesmo fundo genético) imediatamente. Os desenvolvedores podem consultar o USDA para obter confirmação, voluntariamente.

4 Isso difere da resolução brasileira que contém uma lista não exaustiva com exemplos de técnicas que poderiam originar um produto considerado não OGM (Gatica-Arias 2020).

Autoridades e agências responsáveis	Responsabilidade	Leis e regulamentos pertinentes (apenas os principais instrumentos são destacados)
Ministério da Agroindústria: Secretaria de Alimentos e Bioeconomia	Tomada de decisão (autorizações e sanções administrativas) Promulgação dos principais regulamentos administrativos	Lei 22.520 sobre os Ministérios do Poder Executivo
Direção de biotecnologia	Coordenação do quadro regulamentar Presidência da CONABIA (avaliação de biossegurança)	Decretos 1940/2008 13/2015 e 32/2016 Resolução ministerial 763/11 sobre a estrutura do sistema regulatório e diversos regulamentos subsidiários
Subsecretariado dos mercados agrícolas	Avaliação de mercado para lançamento comercial	Resolução 510/11 sobre avaliação de impactos na produção e comercialização
SENASA	Presidência da CTAUOGM (avaliação da segurança alimentar) Policiamento de saúde alimentar e fitossanitária	Lei 27.233 sobre saúde animal e fitossanitária Resolução 412/02 relativa à avaliação da segurança dos gêneros alimentícios e dos alimentos (domesticação das diretrizes do Codex)
INASE	Policiamento de sementes (por exemplo, qualquer material de propagação de plantas)	Lei sobre sementes e criações fitogenéticas Resolução 46/04. Registo dos operadores das culturas geneticamente modificadas

Tabela A1. Autoridades, leis e regulamentos de OGM da Argentina. Adaptado de Whelan e Lema 2019.

Para enviar uma cultura GED à CONABIA, um requerente deve estar cadastrado no Registo Nacional de Operadores com Organismos Vegetais GM (Resolução 46/04) através do Instituto Nacional de Sementes (INASE). Uma vez que um produto é enviado à CONABIA, sua revisão é feita de acordo com o processo descrito na figura A2 para saber se se trata de um OGM e se esse organismo se enquadra nos regulamentos da tabela A1. Para esta revisão, o requerente precisa apresentar a metodologia de melhoramento genético utilizada para desenvolver a cultura, informações sobre a nova característica e as alterações genéticas no produto final nesta etapa. A consulta é necessária porque presume-se que a cultura GED é modificada geneticamente até que a CONABIA estabeleça o contrário.[10] Se uma construção de gene transgênico for usada transitoriamente, as informações científicas devem ser fornecidas para garantir que a integração no genoma da planta não tenha ocorrido ou tenha sido removida por meio de retrocruzamento ou retroalimentação (por exemplo, para mostrar que se trata de um "segregante nulo"). Os desenvolvedores de culturas GED podem consultar a CONABIA em estágios de desenvolvimento para determinar se uma cultura GED provavelmente será determinada como OGM ou não, mas ainda devem retornar e enviar os estudos de biologia molecular quando a cultura GED for finalmente desenvolvida, a fim de mostrar que não houve nenhuma integração de "novas combinações de material genético". A determinação situacional dos OGM deve ser feita dentro de um prazo de 60 dias. A Resolução 173/15 também tem disposições especiais para medidas de acompanhamento se a cultura GED for determinada como não OGM, mas tiver características que possam justificar uma avaliação mais aprofundada do risco. Se forem desencadeadas questões de risco para culturas GED "não OGM", essas culturas podem ser encaminhadas para agências reguladoras que avaliam variedades criadas convencionalmente para vários fins (sementes, alimentos, rações etc.).[5]

5 Por exemplo, a Comissão Nacional de Sementes (CONCASE) pode avaliar questões sanitárias, como metabólitos nocivos ou suscetibilidade a pragas, e consultar a SENASA para análise suplementar.

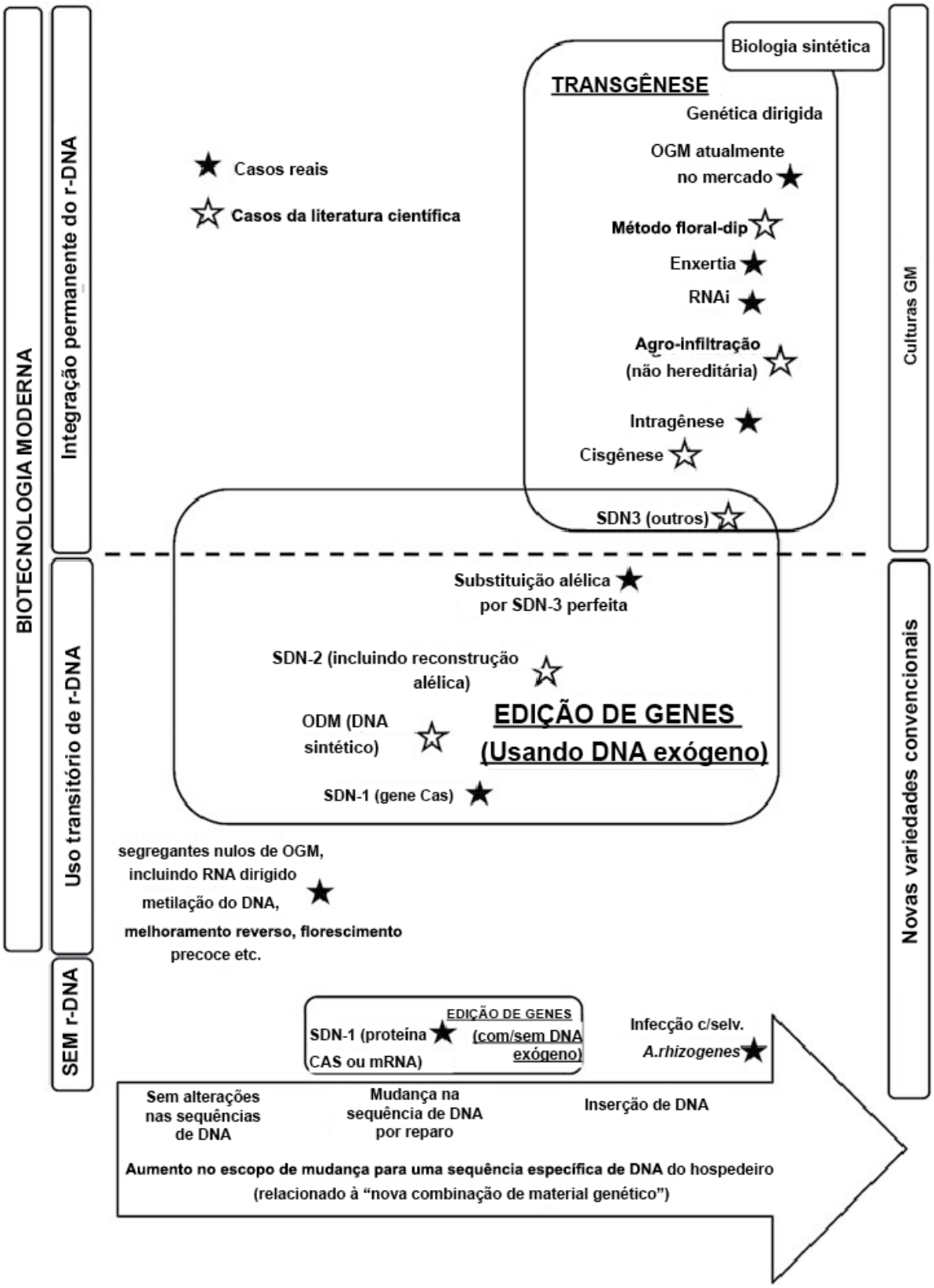


Figura A1. Provável classificação de culturas biotecnológicas na Argentina. Reimpresso/adaptado com permissão da Springer Nature: Springer eBook "Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology: Argentina," por Agustina I. Whelan e Martin A. Lema, 2019

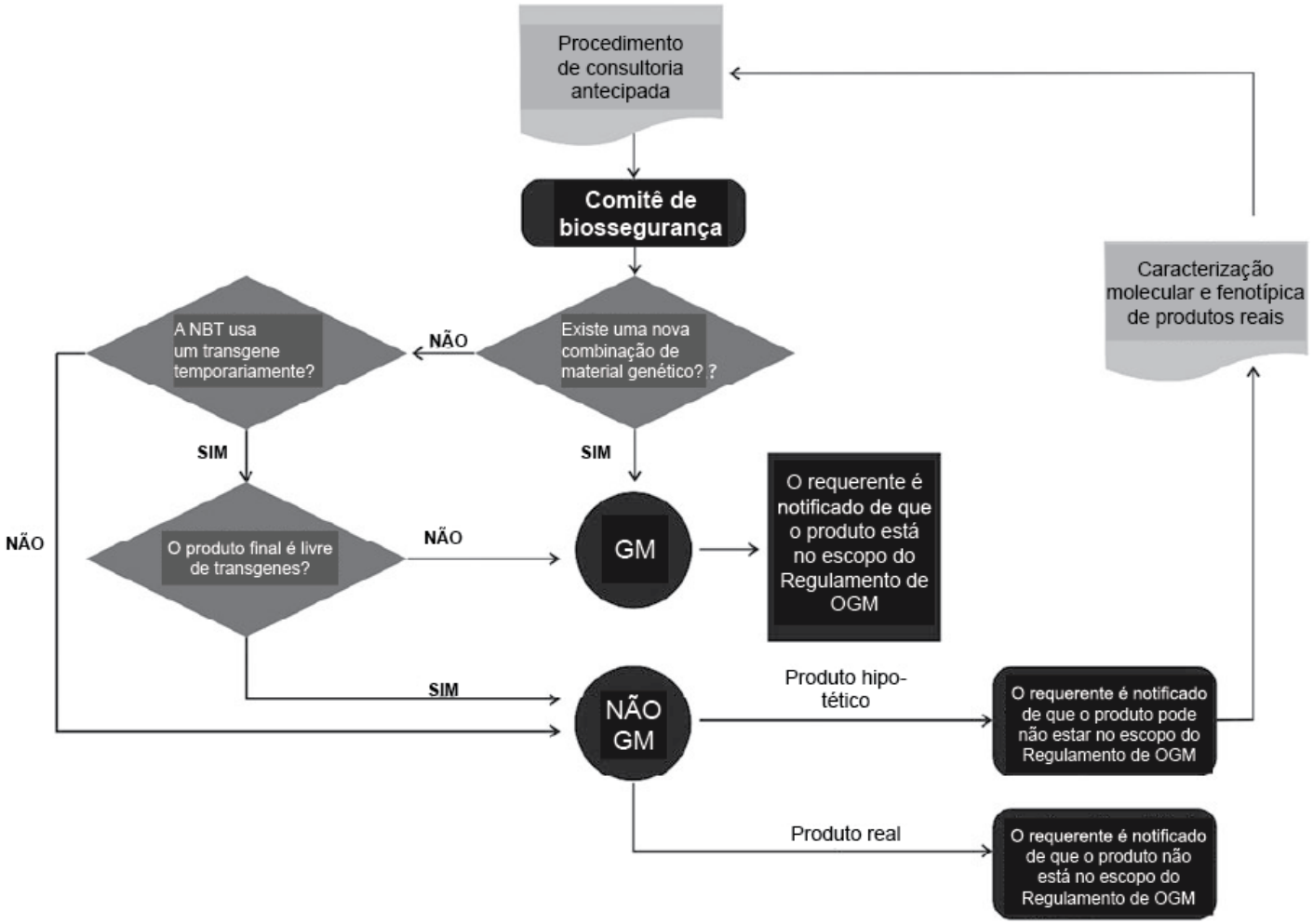


Figura A2. Avaliação de sessenta dias para o status de OGM na Argentina. (Whelan and Lema 2019).

Se a planta GED for determinada como um OGM e o requerente quiser trazê-la para fora do laboratório ou estufa, será preciso solicitar uma permissão de pesquisa de campo nos termos da Resolução 763/11, que é regulada pela Direção de Biotecnologia sob a Secretaria de Alimentos e Bioeconomia do Ministério da Agroindústria. A CONABIA fornece a avaliação técnica de segurança e validação, usada para a decisão do Ministério. A autorização para a liberação comercial integral de culturas GED, se forem determinadas como OGM, também é regulada pela Resolução 763/11 e passa por três avaliações principais: 1) uma avaliação de biossegurança pela CONABIA; 2) uma avaliação da segurança alimentar realizada pela Presidência de Avaliação da Segurança Alimentar (CTAUOGM) do Serviço Nacional de Saúde e Qualidade Agroalimentar (SENASA), de acordo com a Resolução 412/02; e, 3) avaliação de impactos produtivos e comerciais no âmbito da Subsecretaria de Mercados Agropecuários (SSMA) do Ministério da Agroindústria e da Resolução 510/11.[6] Todas as três avaliações são conduzidas sob orientação da Secretaria de Gêneros Alimentícios e Bioeconomia para uma decisão final sobre a aprovação. Outros regulamentos também existem na Argentina, relativos apenas à produção de sementes e biomassa ou à importação não cultivada de alimentos, rações e processamento alimentício.[10]

Não há rotulagem obrigatória de alimentos, rações ou outros produtos transgênicos na Argentina e, da mesma forma, não haveria a rotulagem de alimentos, rações ou produtos geneticamente modificados.[10] No entanto, também não há permissão nos regulamentos de transgênicos para a presença

6 Observe que não há tal avaliação regulatória formal para esses impactos comerciais e socioeconômicos nos Estados Unidos.

acidental de baixos níveis de variedades de OGM não aprovadas em alimentos, rações, produtos ou sementes. Da mesma forma, se uma cultura GED fosse definida como um OGM não aprovado, também haveria uma tolerância zero para sua presença na Argentina.

O número exato de culturas GED revisadas e/ou aprovadas para cultivo pela Argentina neste momento pode não ser conhecido, pois alguns autores constataram que o público não tem acesso a um banco de dados de culturas GED aprovadas e essas decisões regulatórias não são comunicadas ao público.[13–15] No entanto, na literatura, há relatos de pelo menos 25 pedidos desde 2015[13,16] para culturas anuais, plantas ornamentais e árvores frutíferas, incluindo características da resistência a herbicidas e características de valor agregado do consumidor ou da indústria.[12,16] A pesquisa relatada no setor público sobre culturas GED inclui batatas não escurecidas e aumento de produtividade da alfafa.[13] Whelan et al. (2020) também relatam que três culturas da Nova Tecnologia de Melhoramento de Plantas (NPBT) foram classificadas como OGM no sistema regulatório da Argentina desde 2015, e mais de 22 foram classificadas como não OGM. Essas classificações podem incluir várias culturas GED. No entanto, não há indicações de que essas culturas estão inseridas no mercado ou se estão sendo comercializadas. Em comparação com as culturas GM de 1ª geração, as culturas GED classificadas como não OGM o sistema regulatório argentino são mais propensas a originarem-se de empresas locais e institutos de pesquisa públicos. Ou seja, 8 % das culturas GM de 1ª geração pertenciam a empresas locais e institutos de pesquisa públicos na Argentina, em comparação com 59 % das culturas NPBT ou GED.[16] Há também uma maior diversidade em termos de características e reinos biológicos nas culturas GED e NPBT do que nas culturas GM de 1ª geração na Argentina.[16]

B. Bolívia

A Bolívia ocupou o 10º lugar mundial no total de hectares de culturas biotecnológicas plantadas em 2019, com 1,4 milhão de hectares de soja plantados.[9] De acordo com o Serviço Agrícola Estrangeiro do Departamento de Agricultura dos EUA (USDA), o governo da Bolívia aprovou dois novos produtos de soja geneticamente modificados em 2019 e estava considerando a aprovação para milho e algodão.[17] Antes disso, a única semente transgênica aprovada para cultivo na Bolívia era uma soja resistente ao glifosato.[18] A partir de 2020, não há evidências de que quaisquer produtos editados por genes tenham sido submetidos a uma avaliação ou aprovação para uso.

A Bolívia ratificou o Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança (PCB) em 2002. O país sul-americano implementou uma série de leis, regulamentos e decretos presidenciais que administraram a importação, o uso e o comércio de OGM. Essa legislação, relacionada a seguir, mudou ao longo do tempo:

› **Artigo 255 da Constituição (2009) (CPE),** que proíbe todas as formas de produção, importação e comercialização de OGM.

› **Resolução administrativa n.º 135/05 VRNMA,** que veda qualquer possibilidade de contaminação transgénica do milho.

› **Decreto executivo n.º 181 (artigo 80),** que proíbe a compra de alimentos transgênicos em contratos governamentais e programas de alimentação escolar.

› **A Lei dos Direitos da Mãe Terra (Lei n.º 071),** que estabelece "o direito à conservação e proteção da diversidade que compõe a Mãe Terra, sem que esta seja geneticamente alterada ou modificada em sua estrutura de forma artificial…"

› **Lei n.º 144, a Lei da Revolução Agrícola Produtiva Comunal** *(Ley de Revolución Productiva Comunitaria Agropecuaria)*, que protege espécies das quais a Bolívia é um centro de origem ou centro de diversidade (incluindo milho, algodão e muitas outras culturas) de qualquer possibilidade de contaminação transgênica.

› **Artigo 24 da Lei da Mãe Terra e Desenvolvimento Integrado para "Viver Bem"** *(Ley Marco de la Madre Tierra y Desarrollo Integral*, Lei n.º 300) descreve a obrigação do Estado de tomar medidas para a eliminação gradual das culturas transgênicas do país.

À medida que o governo e os partidos políticos da Bolívia mudaram ao longo dos anos, as visões governamentais em relação aos OGM também mudaram. Por exemplo, o artigo 255, em 2009, que proibiu os OGM, evoluiu para o Decreto Supremo n.º 24676, descrito a seguir, que permitiu a importação e a utilização de OGM. O acompanhamento dessas mudanças no poder político e nas agendas relacionadas aos OGM será importante ao longo do tempo à medida que a edição gênica se torna mais prevalente e seus sistemas de governança emergem na Bolívia.

Os regulamentos e avaliações abrangentes de OGM na Bolívia são guiados pelo Decreto Supremo n.º 24676, que abrange os regulamentos da Decisão 391, e colocam a Bolívia em conformidade com o PCB.[18] Isso estabelece um procedimento de aplicação e revisão para o desenvolvimento, importação, plantio e uso comercial de OVM. O processo de revisão consiste em três avaliações de risco: 1) Os possíveis impactos negativos na saúde humana, no ambiente e na diversidade biológica decorrentes da atividade exercida com o OGM; 2) A viabilidade da gestão de riscos com base nas medidas de administração propostas pelo requerente; e 3) a classificação do OGM em uma das duas categorias:

› **Grupo 1:** um OGM deve ser classificado neste grupo, e considerado de baixo risco, conforme os seguintes critérios: (i) Não existe qualquer probabilidade de que o organismo receptor ou progenitor possa causar doenças em seres humanos, animais ou plantas; (ii) A natureza do vetor e da inserção é tal que não fornece ao OGM um genótipo suscetível de causar doenças em seres humanos, animais ou plantas, ou que seja suscetível de ter impactos adversos no ambiente, (iii) Não é provável que o OGM cause doenças em seres humanos, animais ou plantas, e é altamente improvável que tenha efeitos adversos no ambiente.

› **Grupo 2:** um OGM deve ser classificado neste grupo e considerado de alto risco quando não satisfizer os requisitos estabelecidos no grupo 1, ou seja, o organismo receptor ou progenitor, a natureza do vetor e da inserção, bem como o OGM ou uma dessas opções pode causar doenças em seres humanos, animais e plantas, e tem impactos adversos no meio ambiente.[18]

O regulamento estabelece uma série de definições (biotecnologia, engenharia genética, organismos geneticamente modificados) que podem afetar a forma como os produtos editados por genes são avaliados nos termos da lei:

› **Biotecnologia:** qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos e organismos vivos ou seus subprodutos para a criação ou modificação de produtos ou processos para utilizações específicas.

› **Engenharia genética:** processo pelo qual o gene de um organismo é transferido para outro através da manipulação da informação genética (genes).

› **Organismos geneticamente modificados (OGM):** qualquer organismo cujo material genético tenha sido alterado por qualquer técnica de engenharia genética.[18]

A especificidade do que constitui engenharia genética (particularmente a transferência de um gene de um organismo para outro) e a exigência subsequente de que um OGM é "qualquer organismo cujo material genético tenha sido alterado por qualquer técnica de engenharia genética" precisarão ser avaliadas em relação às ferramentas de edição do genoma e às mudanças genéticas resultantes. Esclarecer e, possivelmente, alinhar essas definições variadas será importante para determinar se as aplicações de edição gênica serão classificadas como OGM e sujeitas às várias leis desses organismos geneticamente modificados na Bolívia e entre seus parceiros comerciais internacionais.

C. Brasil

O Brasil é atualmente o segundo colocado no mundo em relação à área de cultivo biotecnológico colhido, atrás apenas dos EUA,[9] com mais de 100 eventos (combinações específicas de eventos de transformação de traços genéticos) em culturas GM aprovadas.[19] Em 2019, a adoção da cultura de biotecnologia no Brasil constituiu 94 % da soja, 95 % do algodão, 88 % do milho de primeira safra e 78 % do milho de segunda safra.[19]

Considerando que a Argentina e muitos outros países do mundo (incluindo os EUA) interpretam as leis existentes para promulgar regulamentos sobre OGM, o Brasil tem uma lei específica que trata de OGM, a Lei de Biossegurança 11.105/2005. Essa lei destaca a estrutura regulatória da biotecnologia agrícola no Brasil. O Artigo 1:

> "Estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização sobre a construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e o descarte de organismos geneticamente modificados –*OGM e seus derivados*– tendo como diretrizes o estímulo ao avanço científico na área de biossegurança e biotecnologia, a proteção à vida e à saúde humana, animal e vegetal, e a observância do princípio da precaução para a proteção do meio ambiente."

Algumas definições importantes no artigo 3 da lei incluem "OGM: organismo cujo material genético (DNA/RNA) foi modificado por qualquer técnica de engenharia genética" e "engenharia genética: a atividade de produção ou manuseio de moléculas de DNA/RNA recombinantes". A lei também se aplica a produtos obtidos a partir de OGM, como alimentos para consumo humano ou animal, uma vez que são "derivados de OGM".

O artigo 3 também estabelece que: "§ 1º A categoria OGM não incluirá o que resultar de técnicas que impliquem a introdução direta, em um organismo, de material hereditário, desde que *não envolvam a utilização de moléculas recombinantes de DNA/RNA ou OGM*" e "§ 2º A categoria de derivados de OGM não incluirá substância pura, de definição química, obtida por meio de processos biológicos e que não contenha OGM, proteína heteróloga ou DNA recombinante". A presença de moléculas de rDNA é, portanto, parte importante da autoridade reguladora nos termos da Lei 11.105/2005. Nos termos do artigo 4, a lei também não se aplica às seguintes técnicas, desde que não impliquem na utilização de um OGM como um organismo receptor ou doador: "mutagênese, formação e uso de células somáticas de um hibridoma animal, fusão celular e autoclonagem de organismos não patogênicos processados de maneira natural."

Em 2018, foi publicada a Resolução Normativa n.º 16 (16/2018) para delinear o processo de avaliação, com o fim de saber se um produto desenvolvido com recurso a novas tecnologias de melhoramento genético (NBT), denominadas Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP), como a edição de genoma, seria considerado OGM no âmbito da Lei de Biossegurança 11.105/2005. Assim como a resolução 173/2015 da Argentina, a RN 16/2018 do Brasil estabelece os requisitos para uma consulta que tem como fim identificar se um produto está isento do marco regulatório de OGM ou não. No entanto, em contraste com a Resolução 173/15 da Argentina, a Resolução 16/2018 do Brasil inclui uma lista não exaustiva de exemplos de técnicas que, em seu Anexo I, provavelmente considerariam um determinado produto como não OMG.

O § 3º, artigo 1 da Normativa 16/2018 estabelece as características que seriam revisadas pela CTNBio para determinar o status regulatório do produto obtido por meio das TIMP (tabela B1). A Resolução 173/2015 da Argentina tem a definição de OVM do PCB (Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança) e usa a definição de OGM e derivados da Lei Nacional de Biossegurança 11.105/2005.

No entanto, a resolução do Brasil provavelmente incorrerá em decisões semelhantes sobre se as culturas GED não são transgênicas.[7] [10,13,15] A tabela B1 indica que "provar a ausência de DNA/RNA recombinante no produto final" é um determinante fundamental para que as culturas GED se isentem dos regulamentos de OGM do Brasil.

Uma lista específica, mas não exaustiva, de técnicas que não poderiam ser consideradas OGM, se utilizadas para a biotecnologia das culturas, está incluída no anexo I da RN 16/2018 (tabela B2). Os métodos incluem mutagênese dirigida ao local e mutagênese dirigida por oligonucleotídeos. No entanto, a RN 16/2018 inclui a ressalva de que os exemplos de TIMP, atualmente apresentados como exemplos no Anexo 1, são limitados e podem ser estendidos no futuro para outras técnicas vindouras.

Nos termos do artigo 2 da RN 16/2018, as questões sobre se uma cultura GED está sujeita à regulamentação dos OGM devem ser enviadas à CTNBio. A CTNBio então interpreta a RN 16/2018 para regular a NPBT como organismo geneticamente modificado ou não, conforme o caso. O Anexo II da RN 16/2018 traz uma lista de informações técnicas que devem ser submetidas à revisão da CTNBio para determinar a situação regulatória dos OGM. Isso inclui o mapa molecular dos construtos utilizados, os genes manipulados e sua função, a finalidade ou uso do produto final, dados moleculares de parentalidade e progênie comprovando a ausência de rDNA na progênie, aprovações de produtos em outros países e evidências de efeitos não intencionais (mutações imprevistas) no produto final.[8] A CTNBio tem de 90 a 120 dias para determinar se um organismo é não OGM.[15]

§ 3°. Os produtos referidos na seção principal do presente artigo apresentam pelo menos uma das seguintes características:
I – Produto com comprovada falta de DNA/RNA recombinante, obtido através da técnica de uso do OGM parental;
II – Produto obtido por meio da técnica de uso do DNA/RNA que não se multiplicará em célula viva;
III – Produto obtido por técnica que introduz mutações direcionadas ao local, produzindo ganho ou perda de função gênica, mas a ausência de DNA/RNA recombinante no produto foi comprovada;
IV – Produto obtido por uma técnica na qual há uma expressão temporária ou permanente de moléculas recombinantes de DNA/RNA, mas sem presença ou introgressão dessas moléculas no produto;
V – Produto que utiliza técnicas nas quais empregam moléculas de DNA/RNA que não modificam permanentemente o genoma de uma planta quando em contato, ou absorvidas sistemicamente ou não por ela.

Tabela B1. NPBT em culturas que necessitam de revisão da CNTBIO nos termos da RN 16/2018. Adaptado de (Resolução Normativa n.º 16, de 15 de janeiro de 2018).

Como mencionado, a CTNBio geralmente isentará as culturas GED da regulamentação de biossegurança quando não houver inserção de transgenes ou rDNA.[19] Assim, a edição do genoma usando SDN-1 (reparo homólogo) ou SDN-2 (removendo a presença final de transgenes) provavelmente estará isenta, embora o SDN-3 (inserção de transgenes devido à edição gênica) não seja.[13] Para esta última categoria não isenta, a avaliação completa dos riscos e a gestão dos "OGM" seriam aplicadas à cultura GED. Como a maioria dos outros sistemas regulatórios do mundo, o sistema regulatório

7 Argentina e Brasil podem divergir em decisões sobre cisgênese (o Brasil ainda não a listou no Anexo I) e enxertia (o Brasil a isenta enquanto a Argentina provavelmente não), de acordo com a tabela 2 de Gatica-Arias (2020).

8 Nota: nos EUA, o USDA, sob a regra SECURE, decidiu não exigir a revisão de potenciais mutações imprevistas.

do Brasil é considerado um híbrido de *regulamentação baseada em produtos e processos,* embora a avaliação esteja focada na cultura biotecnológica final ou no produto derivado, o uso da engenharia genética é o gatilho para o processo de consulta e tomada de decisão pela CTNBio.[19]

TÉCNICA	RESUMO
1. Florescimento precoce	1.1 Silenciamento e/ou superexpressão de genes relacionados ao florescimento através da inserção de modificação genética no genoma e posterior separação ou através de expressão transitória por vetor viral.
2. Tecnologia de produção de sementes	2.1 Inserção de modificação genética restauradora da fertilidade em linhagens naturalmente estéreis masculinas, a fim de multiplicar essas linhagens, mantendo a condição masculina estéril, mas não transmitindo a modificação genética aos descendentes.
3. Melhoramento reverso	3.1 Inibição da recombinação meiótica em plantas heterozigotas selecionadas para o traço de interesse, a fim de produzir linhagens parentais homozigotas.
4. Metilação do DNA dependente de RNA	4.1 Metilação impulsionada pela interferência de RNA ("RNAi") em regiões homólogas promotoras de RNAi, a fim de inibir a transcrição de genes-alvo em seres vivos.
5. Mutagênese direcionada ao local	5.1. Complexos proteicos ou riboproteicos capazes de causar mutagênese direcionada ao local em microrganismos, plantas, animais e células humanas.
6. Mutagênese dirigida por oligonucleotídeos	6.1 Oligonucleotídeo sintetizado que contém uma ou algumas alterações de nucleotídeos complementares à sequência alvo, ao ser introduzido na célula, pode causar substituição, inserção ou deleção na sequência alvo através do mecanismo de reparo celular de microrganismos, plantas, animais e células humanas.
7. Agroinfiltração/ Agroinfecção	7.1 Folhagem (ou outro tecido somático) infiltrado com Agrobacterium sp. ou construções genéticas que contenham o gene de interesse para obter uma expressão temporária em níveis elevados localizados na área infiltrada ou com vetor viral de expressão sistêmica sem que a modificação seja transmitida às gerações subsequentes.
8. Uso tópico/ sistêmico de RNAi	8.1 Uso de RNA de fita dupla ("dsRNA") com sequência homóloga de gene alvo, silenciando especificamente esse gene ou genes. Moléculas de dsRNA modificadas podem ser introduzidas/absorvidas na célula a partir do ambiente.
9. Vetor viral	9.1 Inoculação de seres vivos com vírus recombinantes (DNA ou RNA) expressando a modificação genética e amplificação do gene de interesse através de mecanismos de replicação viral sem modificação do genoma do hospedeiro.

Tabela B2. Inovações no Melhoramento de Plantas no Anexo 1 da RN 16/2018 do Brasil. Adaptado de (Resolução Normativa n.º 16, de 15 de janeiro de 2018).

No início de 2020, houve relatos de pelo menos sete aplicações para novas tecnologias de melhoramento em plantas, microrganismos e animais que foram revisados pela CTNBio.[13,19] Uma delas foi uma planta GED (variação cerosa de milho) que foi determinada como não sendo um OGM de acordo com a RN 16/2018.[13,19] A pesquisa e o desenvolvimento dos setores público e privado sobre culturas GED estão ocorrendo no Brasil. Por exemplo, a norte-americana CORTEVA AgroSciences e a Embrapa assinaram um acordo de parceria para pesquisas utilizando CRISPR que permite à Embrapa usar a tecnologia em plantas para uso agrícola.[19] O primeiro projeto de pesquisa em andamento envolve o desenvolvimento de variedades de soja tolerantes à seca e resistentes a nematoides usando CRISPR.

D. Colômbia

Em 2019, a Colômbia havia plantado aproximadamente 100 000 hectares de milho transgênico e algodão e ficou em 18º lugar no mundo em área total de culturas biotecnológicas plantadas.[9] A Colômbia ratificou o Protocolo de Cartagena em 2003. A Lei 70 ratificou o Protocolo de Cartagena e submeteu a Colômbia aos seus requisitos que estão incluídos no Decreto 4525 e seu processo de avaliação de organismos vivos modificados (OVM), que são feitos caso a caso.

A Colômbia, como outros países, estabeleceu uma série de definições que orientam seus regimes de governança em biotecnologia. A literatura colombiana tem uma definição adicional para organismos geneticamente modificados (OGM) que vai além da definição de OVM, conforme descrito no PCB, são incluídos termos como "desenvolvimentos" e "avanços" que poderiam afetar a forma como os produtos editados por genes são avaliados conforme a lei.

creto 4525, de 2005, instituiu um conjunto de Comitês Técnicos Nacionais de Biossegurança responsáveis pela avaliação de produtos biotecnológicos, incluindo as avaliações de risco associadas. Estes incluem o Ministério do Meio Ambiente, Habitação e Desenvolvimento Territorial (Ministry of the Environment, Housing, and Territorial Development, MEHTD), o Ministério da Saúde e Proteção Social (Ministry of Health and Social Protection, MHSP) e o Ministério da Agricultura e Desenvolvimento Rural (Ministry of Agriculture and Rural Development, MARD). Essas recomendações são enviadas e gerenciadas pelo Instituto Colombiano de Agricultura (Instituto Colombiano Agropecuario, ICA), Colciencias (Agência colombiana de ciência e tecnologia) e do Instituto Nacional de Vigilância de Alimentos e Medicamentos (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA), que finalmente tomam a decisão final. Existem requisitos e procedimentos de revisão separados para atividades de pesquisa contidas, em oposição à liberação ou aprovação em campo aberto de alimentos para consumo humano ou animal. Veja as figuras C1-C3 para obter detalhes sobre o processo de aprovação.

Em 2018, a resolução n.º 29299/2018 estabeleceu um procedimento para determinar se as aplicações desenvolvidas, através de técnicas de edição gênica, são OVM ou não.13 Essa avaliação caso a caso de produtos editados por genes se concentra em saber se o produto final contém sequências de DNA estranhas.[13] Os candidatos devem fornecer a classificação taxonômica das espécies, metodologia de melhoramento, mapas genéticos dos construtos genéticos utilizados no processo de melhoramento, incluindo as sequências de proteínas e RNA utilizadas, uma descrição do fenótipo e seus usos, a caracterização molecular das alterações genéticas no produto final em comparação com o original e, finalmente, provar a ausência de material genético estranho.[13] O pedido é revisado em até 60 dias para determinar se o produto atende à definição de um Organismo Vivo Modificado. Se o produto atender a essa definição, será preciso passar pelo quadro regulatório existente para OVM sob o Decreto 4525, incluindo uma avaliação de risco e pesquisas de campo. Se for determinado que o produto não é um OVM, ele será tratado de acordo com os regulamentos de culturas convencionais existentes. A Resolução 29299/2018 parece seguir a da Argentina, que excluiria muitos produtos da edição gênica e, particularmente, aqueles desenvolvidos através de técnicas SDN-1, SDN-2 e ODM.[13,20,21]

Em 2020, havia duas aplicações de edição gênica em revisão.[22] Um milho ceroso modificado cuja composição do amido foi alterada e um arroz modificado pelo fósforo, com diminuição do fósforo nos grãos, mas aumento dos teores nas folhas.[22] Pesquisadores colombianos também estão estudando se as CRISPR podem ser usadas para modificar a mandioca para resistência contra *Xanthomonas axonopodis* e se as variedades de cacau podem ser desenvolvidas com capacidade reduzida de cádmio.[13] Embora não haja evidências de que esses pedidos tenham sido submetidos à revisão em relação à resolução 29299/2018.

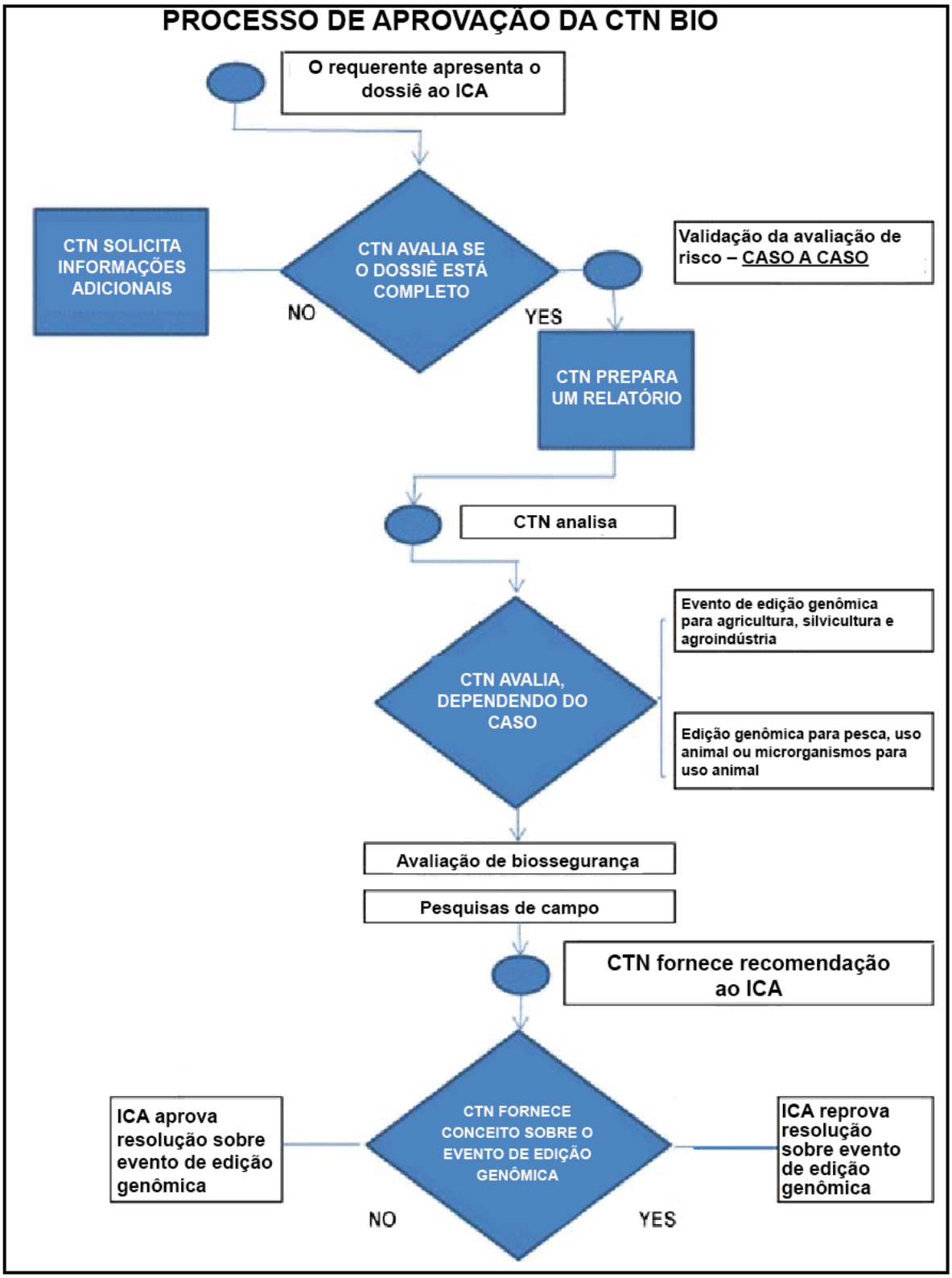


Figura C1. Processo de aprovação da Agência Colombiana de Ciência e Tecnologia para produtos não alimentícios. De (United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service 2020).

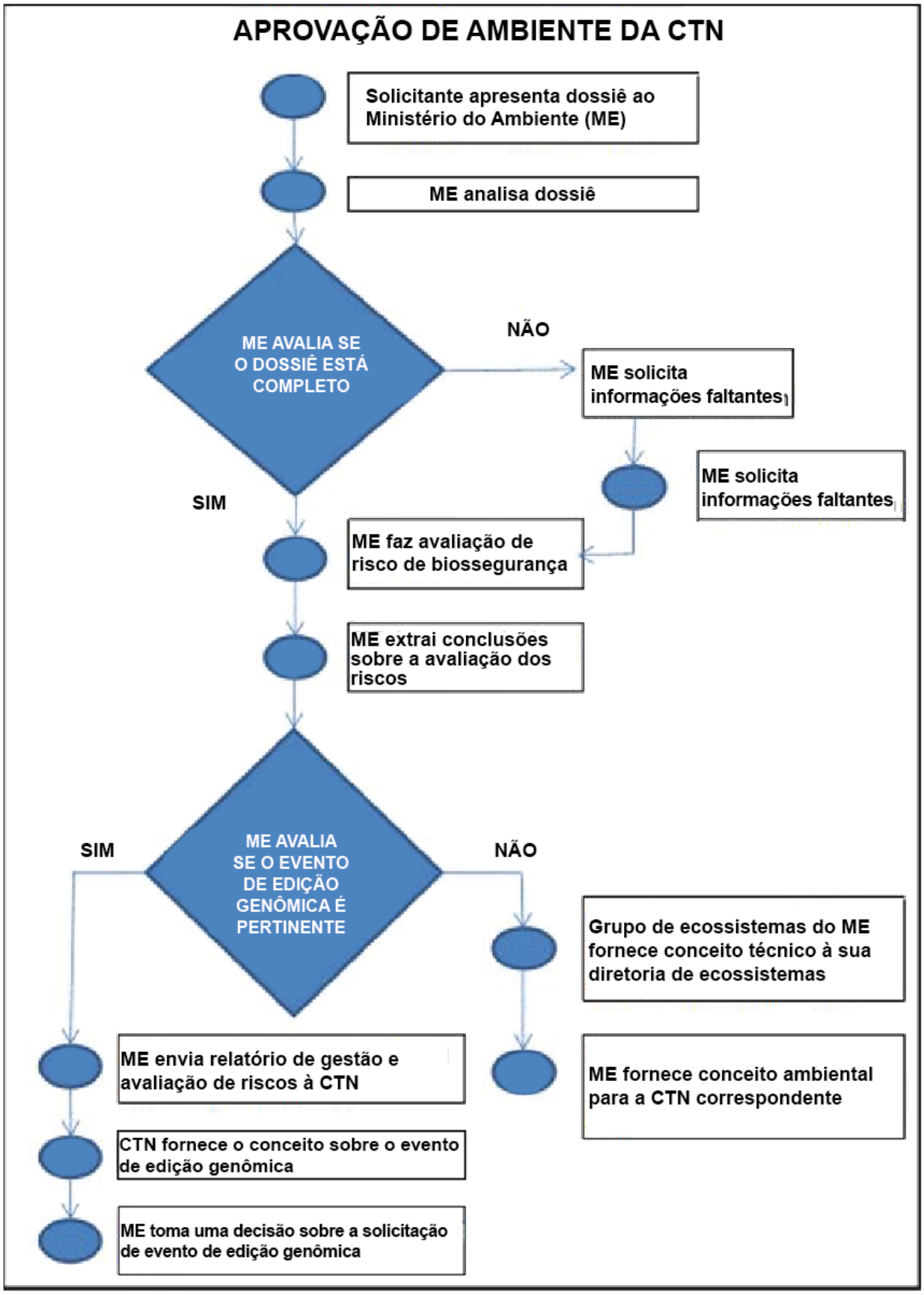


Figura C2. Processo de aprovação da Agência Colombiana de Ciência e Tecnologia para liberação ambiental. De (United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service 2020).

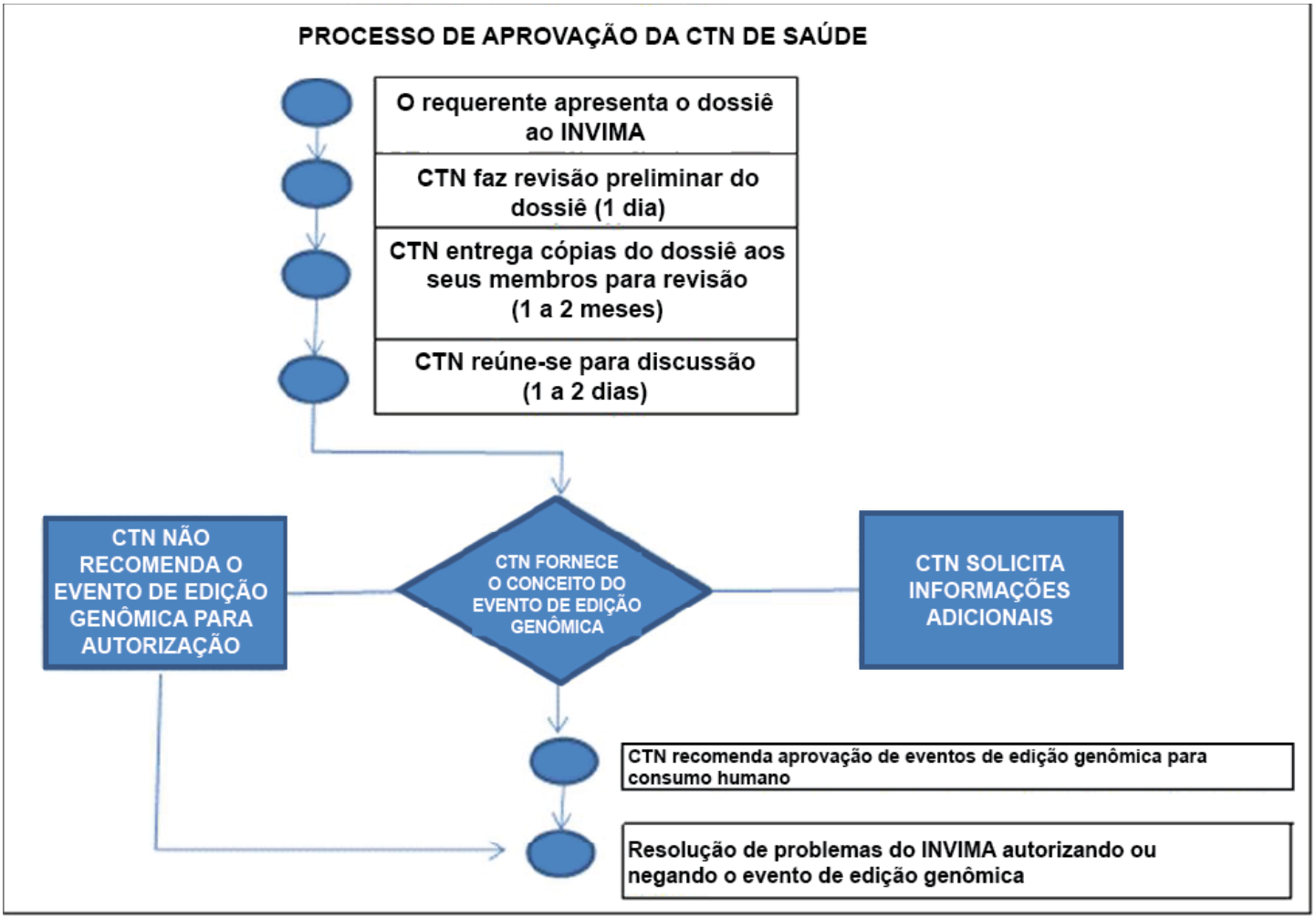


Figura C3. Processo de aprovação da Agência Colombiana de Ciência e Tecnologia dos impactos na saúde humana. De (United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service 2020).

E. Honduras

Em 2019, Honduras ficou em 20º lugar em relação aos hectares de culturas biotecnológicas, com cerca de 100 000 hectares de milho.[9] Esse país ratificou o PCB em 2008, entrando em vigor no ano seguinte. Honduras regula os produtos de biotecnologia desde 1998 por meio do "Regulamento de Biossegurança com Ênfase em Plantas Transgênicas".[23] Embora a lei tenha sido implementada desde 1998, não era oficialmente um regulamento até 2018, quando o "Guia de Processos e Procedimentos do Sistema Regulatório de Organismos Geneticamente Modificados" foi publicado no Diário Oficial da União.[23] O Serviço Nacional de Segurança Alimentar, Vegetal e Saúde Animal (SENASA) é a autoridade reguladora responsável pela avaliação dos OGM para o Comité Nacional de Biotecnologia e Biossegurança. O regulamento abarca alimentos, rações, sementes e as implicações ambientais da aplicação, abrangendo a solicitação de importação, testes de campo e comercialização. As aplicações de OGM são avaliadas caso a caso. O artigo 2 da lei hondurenha utiliza uma definição muito específica de técnicas de modificação genética, que é um requisito para que um pedido seja considerado um OGM: "técnicas que envolvem a inserção de DNA da parte exterior da célula."

Em 2019, o SENASA aprovou um procedimento atualizado para avaliar produtos editados por genes em relação ao regulamento de biotecnologia de 1998. Com base na seguinte declaração e definições no procedimento atualizado, parece que alguns produtos de edição de genoma não serão considerados OGM:

> "O avanço da ciência e da tecnologia permite o desenvolvimento de novas variedades de plantas e organismos através de novas técnicas conhecidas, como técnicas de melhoria de precisão, edição de genoma, inovação de melhoramento de plantas ou técnicas modernas de melhoramento genético sem que isso resulte em um organismo vivo modificado. **Isso é de grande importância na aplicação da regulamentação hondurenha, uma vez que estes são procedimentos de melhoramento genético que usam o conhecimento preciso da relação entre genótipo e fenótipo e as ferramentas da biologia molecular, para desenvolver um organismo que, na maioria dos casos, é equivalente ou indistinguível dos que podem ser desenvolvidos através de técnicas tradicionais de melhoramento.**"[24]

› **Definição de OVM conforme a regra de edição gênica**: "A definição de Organismo Vivo Modificado será a tipificada no Protocolo de Cartagena sobre Segurança da Biotecnologia, compreendendo por nova combinação de material genético uma inserção estável no genoma de um ou mais genes ou sequências de DNA que codificam proteínas, RNA, DNA de fita dupla ou sequências reguladoras, *que não puderam ser obtidos por melhoria convencional, não são encontrados na natureza ou não são o resultado de mutações espontâneas ou induzidas*."[24]

› **Definição de edição gênica**: "Procedimentos de melhoramento genético que usam o conhecimento preciso da relação entre genótipo e fenótipo, bem como *as ferramentas de biologia molecular* que permitem o desenvolvimento de um organismo que, por sua vez, é *equivalente ou indistinguível (na maioria dos casos) dos organismos que podem ser desenvolvidos através de técnicas tradicionais de melhoramento genético*."[24]

O processo de revisão exige que o SENASA faça uma determinação do status do OGM de culturas editadas por genes dentro de 45 dias após o pedido ser enviado.[24] O artigo 5 dos procedimentos atualizados estabelece que o Comitê Nacional de Biossegurança e Biotecnologia Agrícola trabalhe com outros países da região para harmonizar seus regulamentos a fim de "preservar o comércio inter-regional em busca de produtos que sejam considerados de maneira semelhante na região".[24]

A interpretação de Honduras quanto à aplicação da edição gênica e sua aparente abdicação de submissão a um regimento para OVM parece alinhada com outros países da região (por exemplo, Brasil, Paraguai, Uruguai e Argentina). Essa aglutinação em torno de um ponto de vista semelhante será importante para o monitoramento, à medida que as discussões sobre a edição gênica dentro do PCB se desenvolvem.

F. México

Em 2019, o México ficou em 16º lugar em termos de hectares totais de culturas biotecnológicas plantadas, com aproximadamente 200 000 hectares de algodão.[9] No entanto, o México não aprovou novos OGM desde maio de 2018 e, em 2019, rejeitou licenças para futuras plantações de algodão transgênico que haviam sido previamente aprovadas.[25]

Em dezembro de 2020, o presidente mexicano emitiu um decreto proibindo todas as importações e aprovações de milho transgênico. O artigo 6 do Decreto dispõe:

> "Com o objetivo de contribuir para a segurança e soberania alimentar e como medida especial de proteção ao milho nativo, à Milpa, à riqueza biocultural, às comunidades camponesas, ao patrimônio gastronômico e à saúde de mulheres e homens mexicanos, as

> autoridades de biossegurança, no âmbito de sua competência, de acordo com os regulamentos aplicáveis, revogarão e se absterão de conceder licenças para a liberação no meio ambiente de sementes de milho geneticamente modificadas.
>
> Da mesma forma, as autoridades de biossegurança, no âmbito de sua competência, de acordo com os regulamentos aplicáveis e com base em critérios de suficiência no fornecimento de grãos de milho sem glifosato, revogarão e abster-se-ão de conceder autorizações para o uso de grãos de milho geneticamente modificados na dieta de mulheres e homens mexicanos, até que seja totalmente substituído em uma data que não pode ser posterior a 31 de janeiro de 2024, de acordo com as políticas de autossuficiência alimentar do país e com o período de transição estabelecido no primeiro artigo deste Decreto."[26]

Não está claro como as recentes mudanças na postura regulatória do México em relação aos OGM e sua adesão ao Acordo Estados Unidos-Canadá-México (United States-Canada-Mexico Agreement, USMCA) serão afetadas. Antes deste decreto, o México era um dos maiores importadores mundiais de milho transgênico e soja.[25]

O México ratificou o PCB em 2002, que entrou em vigor em 2003. A biotecnologia agrícola é regulada pela Lei de Biossegurança do México,[27] implementada em 2005. Essa lei regula a pesquisa, produção e comercialização de produtos relacionados à biotecnologia. A Secretaria de Agricultura e Desenvolvimento Rural (Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural, SADER) é a agência responsável por animais, plantas e microrganismos transgênicos. Nos termos da Lei de Biossegurança, a SADER avalia caso a caso os potenciais riscos para a saúde animal, vegetal e aquática, bem como o impacto para a diversidade ambiental e biológica. Com base nos requisitos de avaliação de risco e validações descritas na Lei de Biossegurança, a SADER determina se deve emitir licenças para a introdução de OGM, incluindo pesquisas de campo e uso comercial, entre outras atividades. Essas licenças devem ser renovadas anualmente. Processos e acordos subsequentes influenciam as avaliações de risco e as determinações finais de aprovação, incluindo o acordo para determinar os centros de origem e os centros de diversidade genética do milho, que restringe o uso e o armazenamento de sementes de milho transgênico, o processo de notificação para o uso confinado de OGM e um padrão de rotulagem para sementes de OGM.

A Lei de Biossegurança de 2005 foi atualizada e aprovada em 2018, quando foram emitidos os requisitos para a avaliação de risco do cultivo experimental e piloto de OGM.[25,28]

O México ainda não determinou se a edição do genoma será avaliada de forma diferente ou tratada da mesma forma que os OGM no escopo da sua Lei de Biossegurança. Será importante acompanhar essas discussões e quaisquer declarações oficiais provenientes da Secretaria da Agricultura e do Desenvolvimento Rural sobre estas questões.

G. Paraguai

Como outros países da ALC, a agricultura é um setor econômico crítico no Paraguai. As principais culturas são soja, milho, mandioca, trigo, cana-de-açúcar e algodão, e o Paraguai é o 4º maior exportador de soja do mundo, atrás do Brasil, dos EUA e da Argentina.[29,30] O país sul-americano também é o 6º maior produtor de culturas transgênicas (atrás do Brasil, Argentina, EUA, Canadá e Índia).[9] Pelo menos 38 eventos foram aprovados e incluem algodão, milho e soja, com 94 % de soja plantada em variedades GM, 36 % de milho e 56 % de algodão.[31] No entanto, atualmente, as culturas geneticamente modificadas desenvolvidas localmente não foram submetidas a aprovação.[31]

A regulamentação de culturas biotecnológicas no Paraguai remonta a 1997 através do uso de instrumentos legais pré-existentes, incluindo leis sobre Sementes e Proteção de Cultivos (n.º 385/94), Avaliação da Lei de Impacto Ambiental (n.º 293/93), Proteção Fitossanitária (Lei n.º 123/91), Vida Selvagem (Lei n.º 96/92), Áreas Selvagens Protegidas (Lei n.º 352/94), Silvicultura (Lei n.º 422/733), Defesa do Consumidor e do Usuário (Lei n.º 1.334/98), e o Código Sanitário (Lei n.º 836/80).[32] A primeira cultura GM foi aprovada em 2004, uma variedade de soja do sistema Roundup Ready.

Um ponto-chave no desenvolvimento de um marco regulatório mais coordenado para as culturas GM surgiu em 2012, quando o Ministério da Agricultura e Pecuária (Ministerio de Agricultura y Ganadería, MAG) estabeleceu a Comissão Nacional de Biossegurança Agrícola e Florestal (CONBIO)[9] nos termos do artigo 1 do Decreto 9699.[31,33] Isso abriu o caminho para novas aprovações de culturas GM no Paraguai. A CONBIO fornece análises técnicas e aconselhamentos sobre a introdução, pesquisas de campo e liberação ambiental de plantas biotecnológicas. Essa comissão atua como um órgão consultivo e inclui representantes do Ministério da Saúde, do Ministério da Agricultura e Pecuária e do Ministério do Meio Ambiente, além de representantes de instituições científicas, acadêmicos e representantes do setor agropecuário.[31,33–35]

Em 2019, o MAG promulgou as resoluções 1030 e 1071 para diferenciar o tratamento regulatório para a liberação comercial de novas culturas GM que já foram aprovadas em outros países.[31,36] Essas resoluções permitiram a utilização de documentos de decisão de países terceiros, desde que a cultura GM em análise: 1) tivesse sido estudada em diferentes condições ambientais; 2) se comportasse da mesma forma que a sua contraparte convencional; 3) não fosse uma cultura para a qual o Paraguai era centro ou origem; 4) não tivesse relação com ervas daninhas conhecidas no Paraguai que pudessem se cruzar; e 5) fosse avaliado no contexto de pragas vegetais conhecidas no Paraguai.[31] Logo após essa regulamentação, treze eventos de culturas GM foram aprovados no Paraguai.[31] Uma linha do tempo para a história que vai além de aprovações e regulamentos de culturas GM no Paraguai até 2019 é mostrada na figura P1.

Em 2019, o Paraguai publicou uma resolução descrevendo os processos regulatórios para as culturas GED e outras novas técnicas de melhoramento de plantas (NPBT). O MAG publicou a Resolução n.º 565, "Meio de Consulta Prévia para produtos obtidos através de novas técnicas de melhoramento genético", em 13 de maio de 2019.[13]

De acordo com esta resolução, o CONBIO foi definido como o órgão responsável pela revisão das NPBT, incluindo as culturas GED. Para as culturas GED e a determinação do seu estatuto regulamentar de gêneros alimentícios livres de organismos modificados geneticamente, os requerentes devem fornecer informações sobre a biologia do organismo modificado, a metodologia de melhoramento utilizada, as sequências de DNA visadas e as suas funções no organismo antes e após a edição gênica, a sequência dos construtos de DNA utilizados nas NPBT, uma análise dos efeitos fora do alvo, provas de ausência de DNA no produto final, análises de quaisquer potenciais efeitos não intencionais nos fenótipos ou alterações nas utilizações propostas do organismo, bem como quaisquer alterações recomendadas na gestão do organismo.[13]

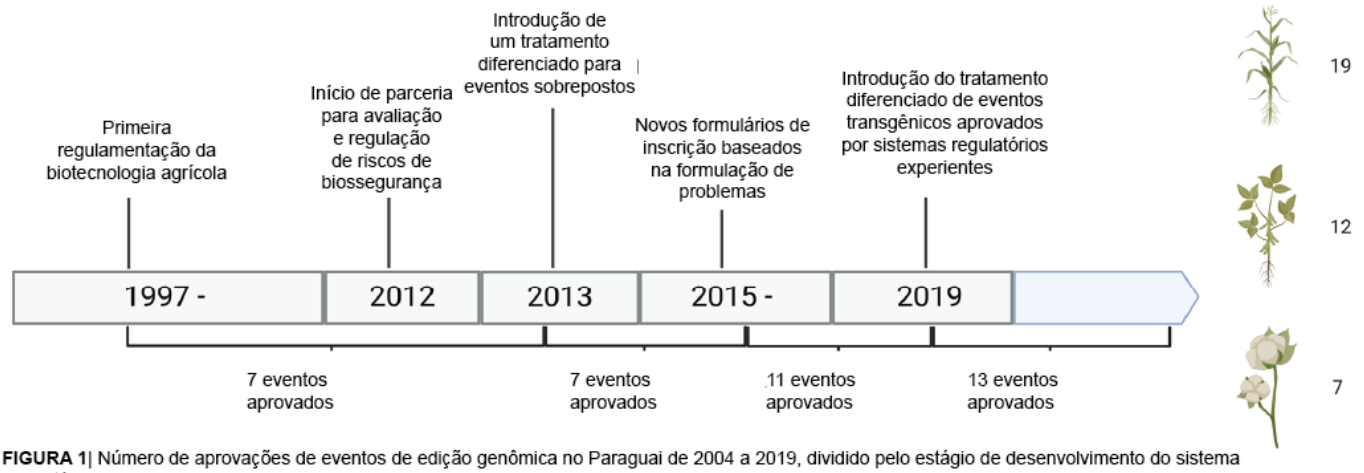


FIGURA 1| Número de aprovações de eventos de edição genômica no Paraguai de 2004 a 2019, dividido pelo estágio de desenvolvimento do sistema regulatório.

Figura P1. História do Paraguai relacionada à regulamentação e aprovações de culturas biotecnológicas. De (Candia et al. 2020).

9 Nota: alguns autores e relatórios usam siglas diferentes para esta Comissão, incluindo COMBIO e CNTBio. Utilizamos a sigla listada no MAG (2012).

Assim como na resolução do Brasil, o Paraguai nomeia certas NPBT em sua resolução.[15] Parece que as decisões serão tomadas caso a caso, levando também em consideração se a cultura GED foi aprovada em outro país.

É provável que o Paraguai não regule as culturas GED como OGM enquanto não houver DNA estranho presente no produto final.[13,37] Além disso, o Paraguai declarou sua intenção de adotar uma abordagem semelhante à Argentina, Uruguai e Brasil em relação às NPBT e culturas GED em uma resolução à OMC.[13]

H. Peru

O Peru estabeleceu a Lei n.º 27104, "Lei de Prevenção de Riscos Derivados do Uso da Biotecnologia" em maio de 1999. Isso ocorreu um ano antes da adesão do Peru ao Protocolo de Cartagena. A lei destina-se a: 1) proteger a saúde humana, o ambiente e a diversidade biológica; 2) promover a biossegurança tanto na investigação como no desenvolvimento da biotecnologia; 3) regular, administrar e controlar os riscos derivados do uso de OVM confinados e liberados; e 4) regular o intercâmbio e a comercialização de OVM, dentro do país e em todo o mundo. A lei abrange pesquisa, produção, introdução, manipulação, transporte, armazenamento, conservação, intercâmbio, comercialização, uso confinado e liberação de OVM, bem como qualquer atividade que envolva a manipulação de moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante ou o uso de OVM como vetores, seja como receptores ou doadores.[38] O Quadro Nacional de Biossegurança, lançado em 2005, fornece uma estrutura para "gerenciar atividades e garantir a biossegurança em relação aos OVM ou seus produtos derivados", por meio de uma avaliação de risco caso a caso. Isso permitiu que o Peru estivesse em conformidade com o PCB, ratificado em 2004.[38]

Em 2011, foi aprovada a Lei 29811, que estabeleceu uma moratória de 10 anos sobre o "cultivo de organismos geneticamente modificados". Em seguida, o Decreto Supremo 008-2012-MINAM estabeleceu os regulamentos de execução da Lei 29811.39, que foi prorrogada por mais cinco anos em 2020. A lei prevê três isenções: 1) Pesquisa laboratorial. 2) Utilização em produtos farmacêuticos e veterinários. 3) Uso em alimentos, rações animais e no processamento de alimentos. Uma das leis visa desenvolver um repertório nacional de animais, plantas, insetos e micro-organismos do solo que podem ser afetados por OGM. Os diálogos relativos à biotecnologia são conduzidos dentro do Comitê Nacional de Diversidade Biológica, que também deve incluir a edição gênica. Este comitê engloba agências reguladoras, acadêmicos, indústria e organizações internacionais como o Centro Internacional da Batata.[40] O Decreto Supremo 008-2012-MINAM estabelece definições tanto para organismos vivos modificados quanto para transgenes, o que poderia impactar futuras discussões em torno da edição gênica e, em particular, a inclusão de *"gene sintético"* na definição de um transgene.

- **Organismos Vivos Modificados**: qualquer organismo vivo que tenha uma nova combinação de material genético obtido através da aplicação da biotecnologia moderna.[39]
- **Transgene**: sequência gênica inserida em um organismo para transformá-lo e que é hereditária. O transgene pode vir de uma espécie diferente do receptor ou de um *gene sintético*.[39]

De acordo com o Serviço de Relações Exteriores do USDA, há um interesse entre a comunidade científica no Peru em torno da edição gênica.[40] Até este momento, o Peru não fez distinção para a edição gênica no que se refere ao Decreto Supremo 008-2012-MINAM e à moratória sobre os OGM.

I. Uruguai

O Uruguai é altamente dependente do comércio agrícola e é o 6º maior exportador de soja, atrás do Brasil, EUA, Argentina, Paraguai e Canadá.[30] A agricultura representa 10 % do PIB do Uruguai e 67 % das exportações totais do país são produtos agrícolas.[41] Os principais setores agrícolas são a carne bovina, a soja e a silvicultura. O Uruguai agora ocupa a 11ª posição entre os países com número de hectares plantados em variedades biotecnológicas.[9] Os eventos biotecnológicos autorizados para produção e comercialização no Uruguai incluem várias variedades de milho e soja transgênicas. As culturas GM Bt e Ht tiveram uma alta penetração no Uruguai, com mais de 99 % de soja e 90 % de milho plantados em variedades transgênicas.[41]

Os primeiros pedidos de aprovação de culturas GM ocorreram no Uruguai em 1995, quando a Direção Geral de Serviços Agrícolas (Dirección General de Servicios Agrícolas, DGSA) do Ministério da Pecuária, Agricultura e Pesca (Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca, MGAP) emitiu uma resolução estabelecendo um procedimento para análise de risco após a apresentação dos pedidos de milho transgênico e soja do sistema Round-up Ready (RR). Um Comitê Consultivo para Análise de Risco (CAAR) foi convocado conforme o MGAP para revisar os pedidos e aconselhar o Ministério sobre essas aprovações. Em 2000, o sistema regulatório foi formalizado pelo Decreto 249/000 para criar a Comissão de Avaliação de Risco de Plantas Geneticamente Modificadas (Comisión de Evaluación de Riesgo de Vegetales Genéticamente Modificados, CERV), composta por representantes dos Ministérios da Agricultura, Meio Ambiente e Saúde, bem como do Instituto Nacional de Sementes (INASE) e do Instituto Nacional de Pesquisa Agropecuária (Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, INIA).[42] O Decreto 249/00 estabeleceu um marco regulatório para autorizar a introdução, o uso e a manipulação de OGM.[41]

Em 2007, o governo do Uruguai estabeleceu uma moratória para suspender as aprovações até que um novo marco regulatório pudesse ser implementado. A CERV deixou de funcionar formalmente e um grupo de trabalho interministerial governamental (GIM) foi convocado para revisar e ajustar o sistema regulatório estabelecido pelo Decreto n.º 249/000. O GIM desenvolveu uma proposta de estrutura de biossegurança, que foi adotada em 2008 ao abrigo do Decreto n.º 353/008, revogando assim o Decreto anterior 249/000. Em 2009, o Uruguai novamente começou a aprovar testes de campo de novas variedades GM de milho e soja especificamente para testes de campo, comercialização e exportação. Em 2012, o governo também mudou sua política de concessão de licenças para variedades de culturas GM usadas apenas para fins de exportação. O processo foi acelerado, uma vez que foi outorgada a concessão de renovações à Comissão Política, que antes disso aconselhava os Ministérios que, por sua vez, eram os responsáveis anteriores de concessão das renovações. Esses esforços abriram o caminho para uma maior adoção de culturas biotecnológicas no Uruguai.

As autorizações para OGM conforme o Gabinete Nacional de Biossegurança (GNBio) são concedidas para uso em laboratório, ensaios de campo, comercialização e exportação. Aprovações de outros países que seguem os mesmos critérios técnicos são consideradas como um precedente no processo de avaliação, como por exemplo, Argentina, Brasil, Estados Unidos, Canadá, Austrália, União Europeia, entre outros.[41]

Até o momento, o Uruguai não tem regulamentos específicos para NPBT ou culturas editadas por genes.[13,37] No entanto, em 2018, o Uruguai se juntou a outros países, incluindo Argentina, Austrália, Brasil e EUA, entre outros (tabela 2), para uma declaração conjunta à Organização Mundial do Comércio que promoveu regulamentos flexíveis para a edição gênica, afirmando que os governos devem "evitar distinções arbitrárias e injustificáveis" entre culturas GED e culturas criadas convencionalmente.[13,43] Outros relatórios classificam a abordagem do Uruguai às culturas GED (ou NPBT) como potencialmente semelhante ao "provável caso a caso do Paraguai: se não houver DNA estranho, então não é regulado como OGM". Embora não seja oficial até este momento, o Uruguai também expressou interesse em adotar uma abordagem semelhante à Argentina e ao Brasil.[37]

Existem capacidades emergentes no Uruguai para pesquisa e desenvolvimento de culturas GED. Instituições públicas no Uruguai, como a Universidad de la República e o Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA), estão desenvolvendo culturas editadas pelas CRISPR, como soja resistente a herbicidas, lectina reduzida na soja e tangerina e tomate com mais licopeno.13

3. Discussão

A região da ALC parece estar se aglutinando em torno de um ponto de vista particular sobre a edição gênica, no que se refere aos OVM (ver tabela 2 e figura 1) e, mais especificamente, muitos produtos GED não serão regulamentados como OGM. A Argentina foi a primeira na região, seguida do Brasil, Chile, Colômbia, Paraguai, Honduras e Guatemala.[13] (tabela 2 e figura 3)

Uma vez que a maioria dos países da região é signatária da Convenção sobre Diversidade Biológica, do Protocolo de Cartagena e alguns assinaram a declaração da Organização Mundial do Comércio sobre a edição gênica (ver tabela 2/caixa 1), como isso afetará as negociações em nível global, especificamente dentro da Convenção sobre Diversidade Biológica e seu Protocolo de Cartagena, quando outras regiões do mundo (União Europeia) e outros países da região da ALC assumirem posições diferentes permanece uma pergunta em aberto. O acompanhamento da avaliação dessas diferenças específicas e como elas podem afetar futuras discussões internacionais será importante ao longo do tempo.

CASILLERO 1. OMC (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DEL COMERCIO)— DECLARACIÓN INTERNACIONAL SOBRE APLICACIONES AGRÍCOLAS DE BIOTECNOLOGÍA DE PRECISIÓN.

Comunicación de Argentina, Australia, Brasil, Canadá, la República Dominicana, Guatemala, Honduras, Paraguay, Filipinas, los Estados Unidos de América y Uruguay.

De (OMC - Comité de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias 2020)

La innovación agrícola ha jugado un rol esencial para aumentar el rendimiento y la productividad agrícolas en apoyo las civilizaciones en crecimiento y prósperas. Las innovaciones en la biotecnología de precisión, como la edición génica, prometen mejoras importantes en la facilidad y precisión para introducir características deseables en organismos agrícolas, comparadas con otros métodos de mejoramiento. Los agricultores necesitan continuamente ampliar el acceso a nuevas herramientas para mejorar la productividad, la salud vegetal y animal, y la sostenibilidad ambiental, y necesitan ayudar a enfrentar los desafíos globales como el cambio climático, las presiones de plagas y enfermedades y la seguridad y protección de suministros alimenticios globales. También deben cumplir con las pReferências y demandas de los consumidores por alimentos más saludables, de mejor calidad y a precios asequibles. Las políticas gubernamentales deben seguir promocionando la innovación, para incluir al sector público y a las pequeñas y medianas empresas (PyME), y mitigar los obstáculos no deseados e innecesarios a la entrada de los productos agrícolas.

En algunos casos, la biotecnología de precisión, como la edición génica, puede generar organismos con características similares a aquellas que se pueden obtener a través del mejoramiento convencional. En otros casos, los organismos generados pueden tener características similares a aquellas introducidas en organismos mediante el uso de tecnologías de ADN recombinante. En cualquier caso, la seguridad alimentaria, animal y ambiental de dichos productos se puede abordar adecuadamente con los marcos regulatorios existentes para los productos agrícolas y los estándares de seguridad existentes basados en las características del producto u organismo.

Los gobiernos están teniendo discusiones sobre políticas de marcos regulatorios y sobre la compatibilidad regulatoria global para promover la colaboración de investigación transfronteriza y minimizar las interrupciones potenciales al comercio. Los diferentes enfoques regulatorios locales para productos derivados de la biotecnología de precisión pueden resultar no solo en la sincronicidad de las aprobaciones, sino en una asimetría en los enfoques regulatorios, y asï crear potenciales problemas de comercio que podrían impedir la innovación.

Reconociendo las potenciales contribuciones positivas de la biotecnología de precisión a la agricultura global y haciendo énfasis en la importancia de la acción temprana para identificar vías para minimizar los impactos comerciales en los enfoques regulatorios diversos, los gobiernos firmantes reconocen que:

› Los productos de la biotecnología de precisión tienen el potencial de jugar un rol crítico para enfrentar los desafíos de la producción agrícola, que incluye contribuir al aumento del suministro de alimentos y otros productos agrícolas de una manera sostenible;

› Los esfuerzos de investigación colaborativa y la capacidad de introducir productos útiles en el mercado, especialmente mediante las PyMES y los investigadores del sector público, son necesarios para lograr a cabalidad el potencial de la biotecnología de precisión;

› Dadas las diferencias a nivel internacional en los enfoques utilizados para evaluar la biotecnología agrícola, los gobiernos deben ejercer la debida consideración para evitar distinciones arbitrarias e injustificables entre los productos finales derivados de la biotecnología de precisión y productos finales similares obtenidos a través de otros métodos de producción;

› Para garantizar enfoques basados en la ciencia y el análisis de riesgos adecuados que sean coherentes con la protección de la salud humana, animal y vegetal y el medio ambiente, se debe dar la debida consideración a la información científica y técnica disponible, al actualizar los marcos regulatorios existentes. También se deben aplicar marcos regulatorios coherentes y adecuados a los productos de la biotecnología de precisión y al usar la flexibilidad disponible dentro de los marcos regulatorios existentes para los productos agrícolas;

› Los enfoques regulatorios necesarios para ayudar a garantizar la seguridad (de humanos, animales, plantas y el medio ambiente) con respecto a productos derivados de la biotecnología de precisión, deben basarse en la ciencia y el análisis de riesgos, ser transparentes, predecibles, oportunos y coherentes con las obligaciones comerciales internacionales relevantes;

› El trabajo de cooperación de los gobiernos para minimizar los obstáculos innecesarios al comercio en relación con la supervisión regulatoria de productos de la biotecnología de precisión, debe incluir la, exploración de oportunidades para una alineación regulatoria y de políticas, que debe buscarse cuando sea posible;

› Este trabajo colaborativo debe promover el diálogo constructivo con socios comerciales y partes interesadas en el comercio agrícola (partes interesadas) sobre los potenciales problemas comerciales relacionados con la biotecnología de precisión, de manera que apoye el comercio abierto y justo y promueva la investigación y la innovación;

› Los esfuerzos de comunicación pública pueden construir la confianza en los marcos regulatorios y mejorar la aceptabilidad de futuras innovaciones agrícolas que ayudarán a los agricultores a abordar los desafíos globales con miras a la producción de alimento humano y animal y para energía segura, abundante y asequible en el siglo 21.

Referências

1. Khalil, A. M. The genome editing revolution: review. J. Genet. Eng. Biotechnol. 18, 68 (2020).

2. Robb, G. B. Genome Editing with CRISPR–Cas: An Overview. *Curr. Protoc. Essent. Lab. Tech.* **19**, (2019).

3. Anzalone, A. V., Koblan, L. W. & Liu, D. R. Genome editing with CRISPR–Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat. Biotechnol.* **38**, 824–844 (2020).

4. Kuiken, T., Barrangou, R. & Grieger, K. (Broken) Promises of Sustainable Food and Agriculture through New Biotechnologies: The CRISPR Case. *Cris. J.* **1–7** (2021). https://doi.org/10.1089/crispr.2020.0098

5. Huang, Y., Porter, A., Zhang, Y. & Barrangou, R. Collaborative networks in gene editing. *Nat. Biotechnol.* **37**, 1107–1109 (2019).

6. Shukla-Jones, A., Friedrichs, S. & Winickoff, D. E. Gene editing in an international context: Scientific, economic and social issues across sectors. (OECD Publishing, 2018).

7. Shukla-Jones, A., Friedrichs, S. & Winickoff, D. E. Gene Editing in an International Context. *OECD Scien*, (2018).

8. Jansing, J., Schiermeyer, A., Schillberg, S., Fischer, R. & Bortesi, L. Genome Editing in Agriculture: Technical and Practical Considerations. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 2888 (2019).

9. ISAAA. ISAAA Brief 55-2019: Executive Summary Biotech Crops Drive Socio-Economic Development and Sustainable Environment in the New Frontier. (2019).

10. Whelan, A. I. & Lema, M. A. Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology: Argentina. in Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology 19–62 (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-17119-3_2

11. Pellegrini, P. A. What risks and for whom? Argentina's regulatory policies and global commercial interests in GMOs. *Technol. Soc.* **35**, 129–138 (2013).

12. Whelan, A. I. & Lema, M. A. Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBTs) in Argentina. *GM Crops Food* **6**, 253–265 (2015).

13. Gatica-Arias, A. The regulatory current status of plant breeding technologies in some Latin American and the Caribbean countries. *Plant Cell, Tissue Organ Cult.* **141**, 229–242 (2020).

14. Jaffe, G. The regulation of genome-edited crops. in Genome editing for precision crop breeding (Burleigh Dodds Scientific Publishing, 2020).

15. Menz, J., Modrzejewski, D., Hartung, F., Wilhelm, R. & Sprink, T. Genome Edited Crops Touch the Market: A View on the Global Development and Regulatory Environment. *Front. Plant Sci.* **11**, (2020).

16. Whelan, A. I., Gutti, P. & Lema, M. A. Gene Editing Regulation and Innovation Economics. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **8**, (2020).

17. United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Bolivia GAIN Report. (2019).

18. Regulations for Decision 391 of the Commission of the Cartagena Agreement and the Biosafety Agreement. Supreme Decree No. 24676. (2011).

19. United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Brazil: Agricultural Biotechnology Annual. GAIN report BR2019-0060. (2020).

20. Lema, M. A. Regulatory aspects of gene editing in Argentina. *Transgenic Res.* **28**, 147–150 (2019).

21. Whelan, A. I. & Lema, M. A. Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBTs) in Argentina. *GM Crops Food* **6**, 253–265 (2015).

22. United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Colombia Agricultural Biotechnology Annual Report Number: CO2019-0007. (2020).

23. United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Honduras Agricultural Biotechnology Annual Report Number: H02020-0006. (2020).

24. SAG-SENASA Service National Agri-Food Health and Safety. C.D. SENASA AGREEMENT 008-2019. (2019).

25. United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Mexico Agricultural Biotechnology Annual Report Number: MX2021-003. (2021).

26. President of the United Mexican States. Mexico Decree Banning Glyphosate and GE Corn. (2020). Disponível em: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5609365&fecha=31/12/2020. (Acessado em: 2 de maio de 2021)

27. Congress of the United Mexican States. Biosafety Act of Genetically Modified Organisms. (2005).

28. Congress of the United Mexican States. Risk Assessment Standard for the Biosafety Act of Genetically Modified Organisms. (2018).

29. Ministry of Agriculture and Livestock. Directorate of Census and Agricultural Statistics of Paraguay. Surface area, production and yield of the main crops. (2020).

30. Statista. Soybean export share worldwide in 2019, by leading country. Disponível em: https://www.statista.com/statistics/961087/global-leading-exporters-of-soybeans-export-share/.

31. Benítez Candia, N., Fernández Ríos, D. & Vicién, C. Paraguay's Path Toward the Simplification of Procedures in the Approval of GE Crops. Front. *Bioeng. Biotechnol.* **8**, (2020).

32. SEAM. Development of the National Framework of Security of Biotechnology for Paraguay: Final Report. Project UNPD Nr. 47.054, Security of the Biotechnology. (2007).

33. Ministry of Agriculture and Livestock. Article 1. In Decree N_ 9699: Creation of the National Agricultural and Forest Biosafety Commission (CONBIO). (2012).

34. United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Paraguay: Agricultural Biotechnology Annual. GAIN report. (2011).

35. Ministry of Agriculture and Livestock. Resolution 988: Regulating Articles 33o and 34o of Resolution No. 1348. (2013).

Edição Gênica para Agricultura: Patente CRISPR e Política de Licenciamento na América Latina

Autore:

› **Margo Bagley**, Professora de Direito Asa Griggs Candler, Univ. de Emory (EUA) margo.a.bagley@emory.edu

1. INTRODUÇÃO

A edição de genoma através de tecnologias CRISPR-Cas tem o potencial de abordar diversas doenças que assolam o mundo, lidar com questões de segurança alimentar e ainda ser lucrativa ao mesmo tempo. Por esse motivo, não é de se surpreender que existe um número crescente de pedidos de patente por inúmeras entidades sobre invenções relacionadas ao CRISPR. De acordo com o banco de dados IP Studies, até 30 de janeiro de 2021 existiam mais de 8100 famílias de patentes CRISPR em todo o mundo, das quais 1400 eram direcionadas para avanços agrícolas envolvendo organismos vegetais e células.[1]

As patentes concedem aos seus proprietários o direito de inibir que outros façam, usem, vendam, ofereçam para vender ou importem a invenção patenteada durante o prazo de vigência da patente, que é de aproximadamente 20 anos. Mas já que os direitos de patente são exclusivos ao território, os inventores devem registrar patentes em cada país/região onde desejam proteção. A reivindicação de uma invenção também deve ser examinada quanto à novidade, etapa de invenção, descrição adequada e elegibilidade quanto ao assunto antes que uma patente de utilidade seja emitida. Assim, o escopo da reivindicação pode diferir de acordo com o país devido às diferenças nos processos de análise e nas leis correspondentes.

Em relação à CRISPR, isso acabou gerando uma confusão de patentes com reivindicações às vezes diferentes, dependendo da jurisdição. Assim, as empresas que desejam usar ferramentas CRISPR fundamentais para fins de edição de genes agrícolas provavelmente terão que navegar em um cenário de patenteamento complexo e dinâmico, que pode envolver a obtenção de licenças de várias entidades.

O objetivo deste documento de discussão é fornecer uma visão geral do cenário de patentes CRISPR na agricultura, bem como identificar e descrever os principais protocolos de licenciamento para empresas e institutos latino-americanos interessados em se envolver em pesquisas sobre CRISPR na agricultura. A Parte II descreve os números e localizações de patentes relacionadas à CRISPR em plantas para fins agrícolas e que estão em processo de obtenção nos países latino-americanos de interesse para este estudo (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, México, Paraguai, Peru, Uruguai), bem como as organizações responsáveis por esses registros. A Parte III identifica a titularidade das patentes fundamentais relacionadas à CRISPR na agricultura e descreve os protocolos gerais de licenciamento necessários para a implantação da tecnologia na região. E como conclusão, um resumo que destaca a natureza de rápida mudança no cenário de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas, cabendo aos pesquisadores avaliar regularmente a necessidade de obter licenças de outras entidades.

1 As estatísticas de patentes CRISPR fornecidas neste documento de discussão foram obtidas do banco de dados CRISPR da IP Studies, um serviço pago que rastreia o registro e a concessão de patentes relacionadas à tecnologia CRISPR para edição de genomas em todo o mundo. Veja mais em https://www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics/.

2. REGISTROS DE PATENTES CRISPR

O desenvolvimento da técnica de edição de genoma CRISPR-Cas9 é amplamente reconhecido por ter revolucionado a pesquisa em agricultura.[2] Como mostrado na figura 1, a relativa simplicidade de aplicação, eficiência e flexibilidade do sistema possibilitam o seu uso em uma ampla variedade de culturas para desenvolver várias características de interesse, incluindo maiores rendimentos, resistência a herbicidas, tolerância à seca, resistência a doenças, crescimento mais rápido e muito mais.[3] Além disso, a edição do genoma pode reduzir o tempo necessário para desenvolver uma característica melhorada pela metade: de 8 a 12 anos através do cruzamento convencional, reprodução por mutação ou reprodução transgênica, para 4 a 6 anos com as ferramentas CRISPR.[4]

A CRISPR-Cas9 tem dominado os estudos nesta área. Pesquisadores desenvolveram e usaram uma infinidade de variantes e aplicações da proteína Cas9, incluindo edição de base, em diversas plantas.[5] No entanto, o alvoroço da comunidade sobre a CRISPR-Cas9 gerou muitas patentes concorrentes e sobrepostas, criando preocupações de licenciamento e liberdade de operação (FTO).[6] Isso contribuiu para que os pesquisadores investigassem alternativas, como a CRISPR-Cas12 a e b, 13 e 14, e CRISPR-Cms1, e MAD7 para aplicações de edição de genoma.[7] Várias dessas nucleases CRISPR têm o potencial de serem úteis para a agricultura e são objeto de mais pesquisas.[8] No entanto, a Cas9 e suas várias formas é de longe a nuclease mais amplamente utilizada e patenteada para aplicações da tecnologia CRISPR em plantas para fins agrícolas.[9]

2 Veja C.C.M. van de Wiel, New traits in crops produced by genome editing techniques based on deletions (Novas características em culturas produzidas por técnicas de edição de genoma baseadas em deleções), *Plant Biotechnol. Rep.* (2017) 11:1-8; Naoki Wada et al., Precision genome editing in plants: state-of-the-art in CRISPR/Cas9-based genome engineering (Edição precisa de genoma de plantas: tecnologia de ponta em engenharia de genoma baseada em CRISPR/Cas9), *BMC Plant Biology* (2020) 20:234;

3 Veja Kunling Chen et al, CRISPR/Cas Genome Editing and Precision Plant Breeding in Agriculture (Edição de genoma e melhoramento de plantas com precisão na agricultura através de CRISPR/Cas), *Annu. Rev. Plant Biol.* (2019), 70:667-97, (detalhando informações); Corteva Agriscience, How CRISPR Works in Agriculture (Como a CRISPR funciona na Agricultura), https://crispr.corteva.com/wp-content/uploads/2020/12/FINAL_Corteva-How-CRISPR-Works-Infographic_12.01.2020.pdf (detalhando informações).

4 Veja Kunling Chen et al, CRISPR/Cas Genome Editing and Precision Plant Breeding in Agriculture (Edição de genoma e melhoramento de plantas com precisão na agricultura através de CRISPR/Cas), *Annu. Rev. Plant Biol.* (2019), 70:667-97 (Figure 1).

5 Veja Naoki Wada et al., Precision genome editing in plants: state-of-the-art in CRISPR/Cas9-based genome engineering (Edição precisa de genoma de plantas: tecnologia de ponta em engenharia de genoma baseada em CRISPR/Cas9), *BMC Plant Biology* (2020) 20:234 ("a simplicidade, facilidade e alta eficiência do sistema CRISPR/Cas9 facilitaram o seu desenvolvimento e se transformou na ferramenta de edição de genoma mais amplamente aplicada"); Haocheng Zhu, Chao Li e Caixia Gao, Applications of CRISPR-Cas in Agriculture and Plant Biotechnology (Supplementary Information) (Aplicações de CRISPR-Cas em agricultura e biotecnologia vegetal (Informações Suplementares)), 21 *Nature Rev. Molecular Cell Biology*, (novembro de 2020) (detailing more than 60 applications (across 24+ different crops) of CRISPR-Cas9 for crop improvement since 2018) (detalhando mais de 60 aplicações (em mais de 24 culturas diferentes) de CRISPR-Cas9 para melhoria de culturas desde 2018).

6 Veja Marc Doring & Daniel Lim, Questions about CRISPR (Perguntas sobre CRISPR), (abril de 2017) www.intellectualpropertymagazine.com, ("Após as primeiras patentes fundamentais, o cenário de propriedade intelectual CRISPR só se tornará mais complexo: agora existem centenas, se não milhares, de pedidos de patentes relacionados à CRISPR registrados em todo o mundo por diversas empresas. Se mesmo uma fração desses pedidos for concedida, nos depararemos com uma rede incrivelmente complexa de direitos de patente: muitos proprietários que detêm patentes com diferentes níveis de força e validade, com sobreposição variável e cobertura global diferente.").

7 Veja Kunling Chen et al, CRISPR/Cas Genome Editing and Precision Plant Breeding in Agriculture (Edição de genoma e melhoramento de plantas com precisão na agricultura através de CRISPR/Cas), *Annu. Rev. Plant Biol.* (2019), 70:667-97, (discussing the successful use of CRISPR-Cas 9, Cas12a & b, Cas13, and Cms1 in plant genome editing (discutindo o uso bem-sucedido de CRISPR-Cas 9, Cas12a e b, Cas13 e Cms1 na edição do genoma vegetal)). Inscripta MAD7 em https://www.inscripta.com/technology/

8 Veja Haocheng Zhu, Chao Li e Caixia Gao, Applications of CRISPR-Cas in Agriculture and Plant Biotechnology (Aplicações de CRISPR-Cas em agricultura e biotecnologia vegetal), 21 *Nature Rev. Molecular Cell Biology*, (novembro de 2020); Allen & Overy, Benson Hill Biosystems developing "CRISPR 3.0" system based around Cms1 family of Cas proteins (Benson Hill Biosystems está desenvolvendo um sistema de "CRISPR 3.0", baseado na família Cms1 de proteínas Cas), (setembro de 2017), https://www.allenovery.com/en-gb/global/news-and-insights/publications/benson-hill-biosystems-developing-crispr-3-0-system-based-around-cms1-family-of-cas-proteins.

9 Veja Julia Jansing et al., Genome Editing in Agriculture: Technical and Practical Considerations (Edição do genoma na agricultura: considerações técnicas e práticas), *Int. J. Mol. Sci.* (2019), 20(12), 2888, ("A adição mais recente à caixa de ferramentas de nucleases programáveis (e a mais amplamente utilizada em plantas) é a Cas9 de Streptococcus pyogenes (SpCas9), que faz parte do sistema CRISPR/Cas9").

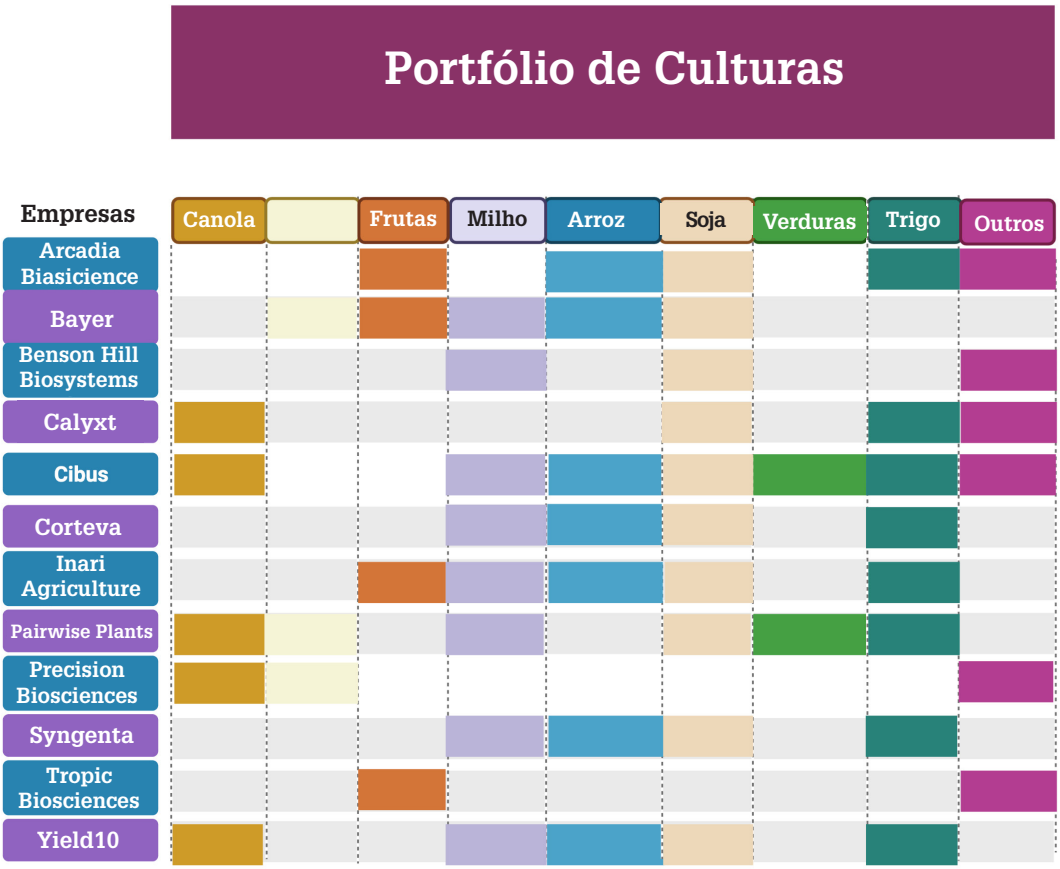


FIGURA 1. Culturas que estão recebendo a implantação de tecnologias CRISPR-Cas9[10]

De acordo com o banco de dados de patentes CRISPR da IP Studies e com a figura 2, existem mais de 1400 famílias de patentes em todo o mundo, abrangendo patentes publicadas e pedidos sobre o uso de ferramentas CRISPR na agricultura (por exemplo, plantas modificadas e/ou células vegetais modificadas) e o número de registros tem aumentado ao longo do tempo.[11] Existem mais de 175 famílias de patentes para o uso de CRISPR em plantas para fins agrícolas, compreendendo pelo menos 300 pedidos de patentes e/ou patentes publicadas (registros de patentes) em pelo menos seis dos nove países latino-americanos analisados por este projeto: Argentina (65), Brasil (155), Colômbia (10), México (51), Peru (2) e Uruguai (17), como mostrado nas figuras 3 a 9.[12] Observe que, como alguns desses são apenas pedidos, a sua concessão como patente pode não ser possível.

10 Veja https://ihsmarkit.com/research-analysis/special-reports-gene-editing-technologies-2020.html. A categoria "Outros" inclui cevada, pepino, alface, batata, sorgo, girassol, camelina e tabaco. Veja "Syngenta obtains non-exclusive IP license from Broad Institute for CRISPR-Cas9 genome-editing technology for agriculture applications" (Syngenta obtém uma licença de propriedade intelectual não exclusiva do Broad Institute para a tecnologia de edição de genoma CRISPR-Cas9 para aplicações agrícolas) (novembro de 2017), https://www.businesswire.com/news/home/20171102005938/en/Syngenta-obtains-non-exclusive-IP-license-from-Broad-Institute-for-CRISPR-Cas9-genome-editing-technology-for-agriculture-applications; e "Yield10 Bioscience Signs Research License Agreement Covering CRISPR-Cas9 Genome-Editing Technology with the Broad Institute and Pioneer" (Yield10 Bioscience assina contrato de licença de pesquisa que abrange a tecnologia de edição de genoma CRISPR-Cas9 com o Broad Institute e Pioneer) (agosto de 2018), https://www.globenewswire.com/news-release/2018/08/08/1548914/0/en/Yield10-Bioscience-Signs-Research-License-Agreement-Covering-CRISPR-Cas9-Genome-Editing-Technology-with-the-Broad-Institute-and-Pioneer.html.

11 Uma família de patentes engloba todos os registros de patentes de uma invenção em diferentes países. Por exemplo, uma família de patentes (1 de 175) poderia ter uma patente individual na Argentina e outra no Brasil, como a família de patentes WO2019185609, que possui um pedido de patente no Brasil (BR112020017535) e outro na Argentina (AR115018). Os registros de patentes englobam as patentes publicadas e pedidos de patentes. Observe que, como alguns desses documentos publicados são apenas pedidos, a sua concessão como patente pode não ser possível. Geralmente, existe um período de espera de 18 meses entre a apresentação de um pedido e a sua publicação, de modo que os números de 2019 e 2020 podem ser ainda maiores.

12 Além disso, o banco de dados mostra que Chile (28), Costa Rica (4) e Equador (2) também receberam registros de patentes de CRISPR em plantas para fins agrícolas.

Publicação de Pedidos de Patente e Patentes

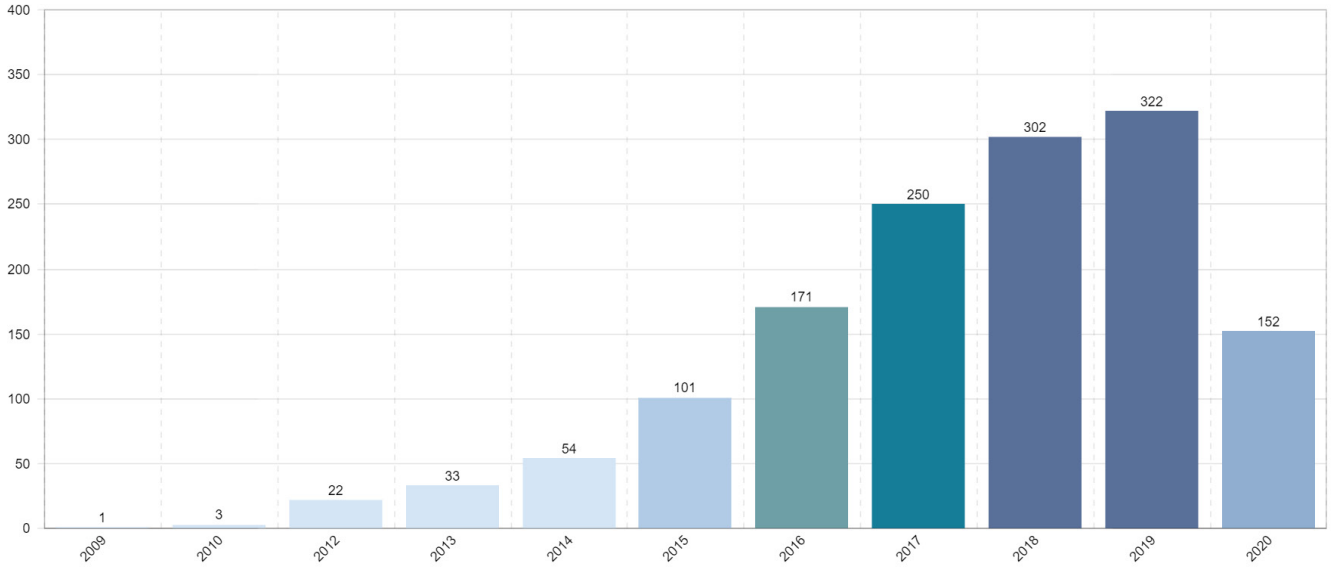


FIGURA 2. Família de patentes sobre CRISPR em plantas para fins agrícolas em todo o mundo

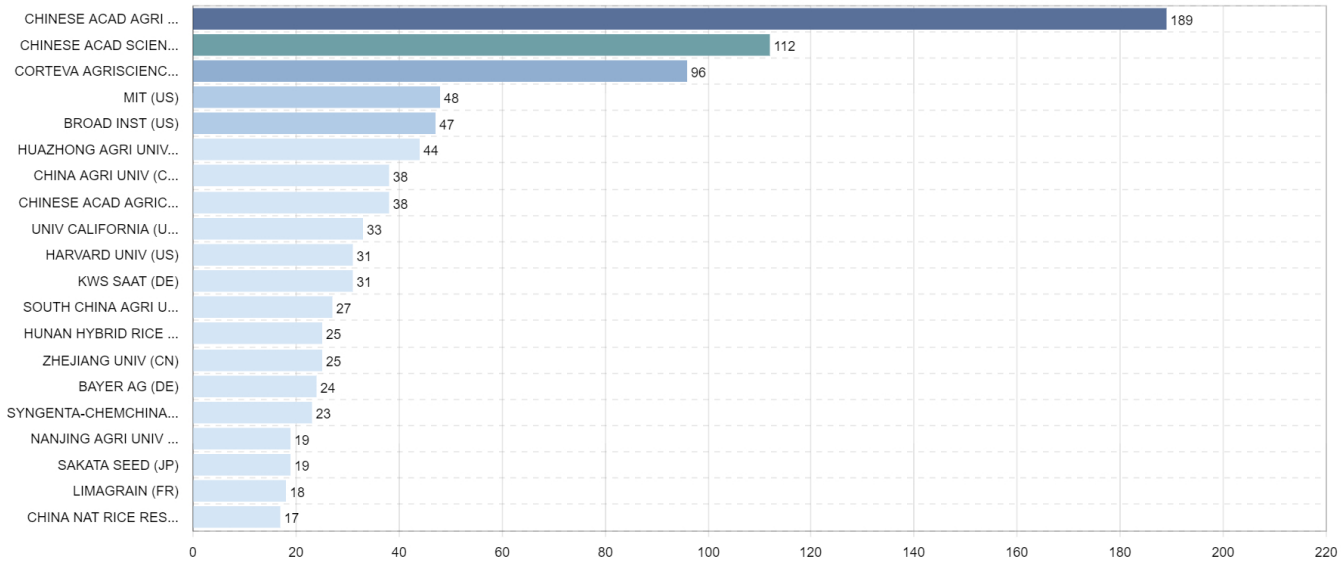


FIGURA 3. As 10 instituições que mais registram e/ou publicam pedidos de patentes sobre CRISPR em plantas para fins agrícolas em todo o mundo (até janeiro de 2021)[13]

13 Alguns pedidos de patente podem ser associados a várias entidades. Por isso, os números listados para cada entidade não são necessariamente cumulativos com o número total de pedidos ou patentes publicados. https://www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics/. Além disso, muitos pedidos de patentes vindos da China são publicados sem o período de espera normal de 18 meses, o que pode aumentar o seu volume artificialmente. Veja Jacqueline Martin-Laffon, Marcel Kuntz e Agnes E. Ricroch, Worldwide CRISPR Patent Landscape Shows Strong Geographical Biases (O Cenário Mundial de Patentes CRISPR Mostra Fortes Vieses Geográficos), 37 *NAT. BIOTECH.* 601-621, (junho de 2019).

Publicação de Pedidos de Patente e Patentes

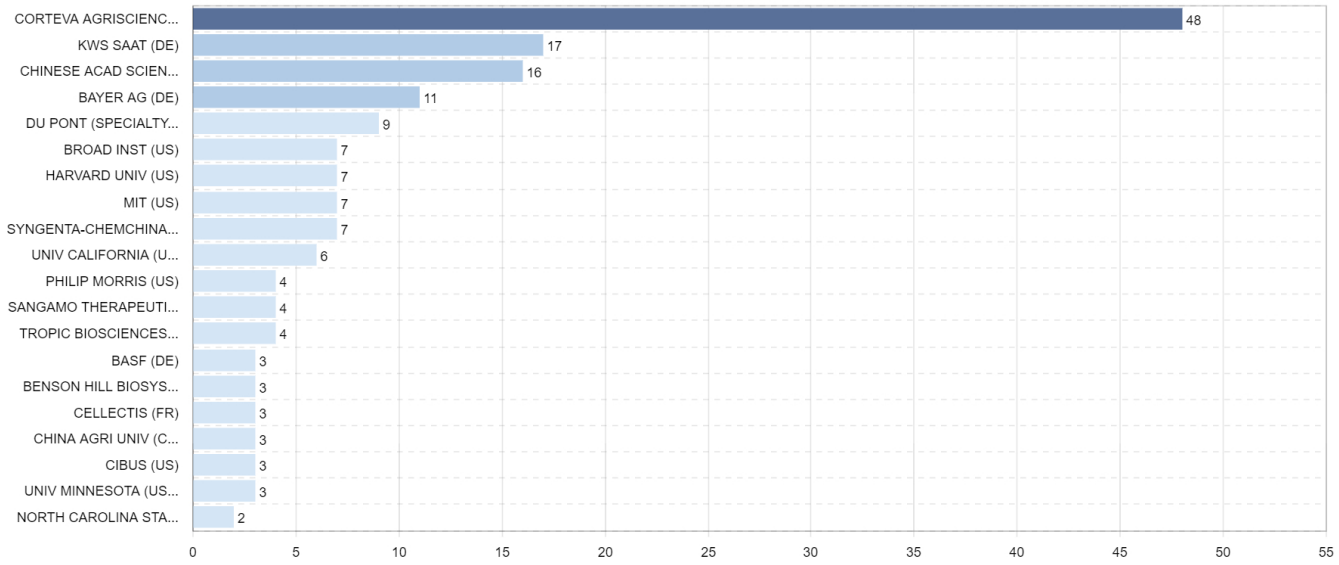


FIGURA 4. Os 20 maiores registradores de patentes em plantas para fins agrícolas em países de interesse da América Latina[14]

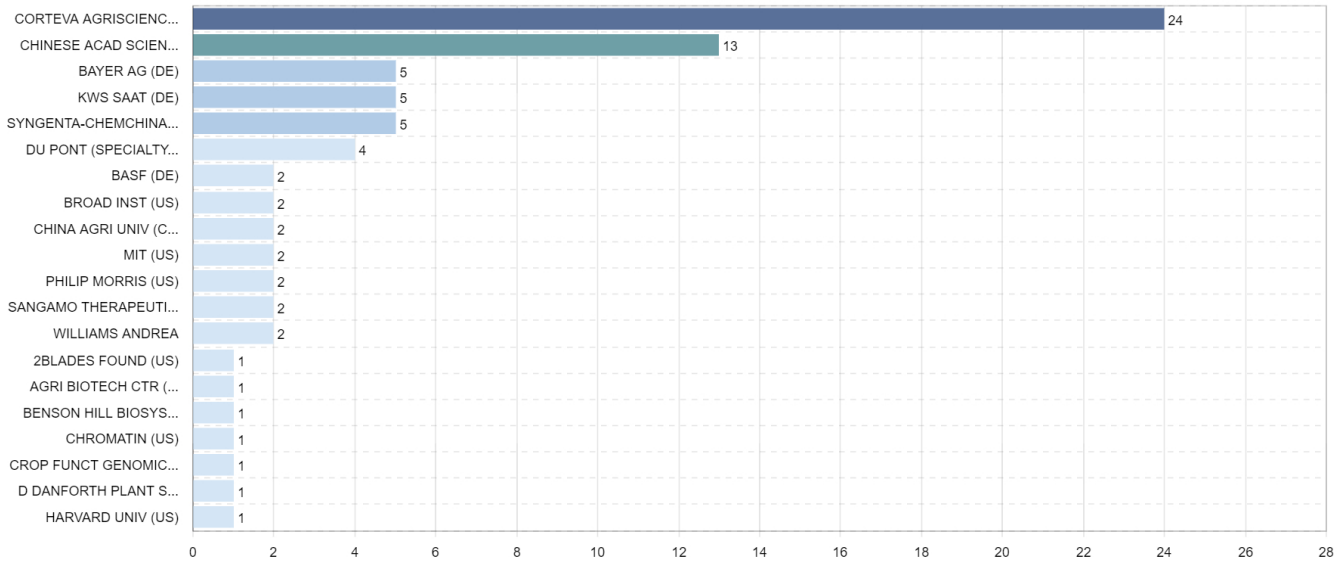


FIGURA 5. Os maiores registradores de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas na Argentina[15]

14 Ibid.

15 Pedidos de registro/associação adicionais incluem Huazhong Agr. Univ. (CN), J.R. Simplot (EUA), Reynolds Tobacco (EUA), S.W. Seed Co., Soft Flow (HU), Tianjin Genovo Biotech (CN), Univ. Estadual De Campinas (BR), Univ. Gent (BE), Univ. Laval (CA), Vlaams Inst. Biotech (BE).

Publicação de Pedidos de Patente e Patentes

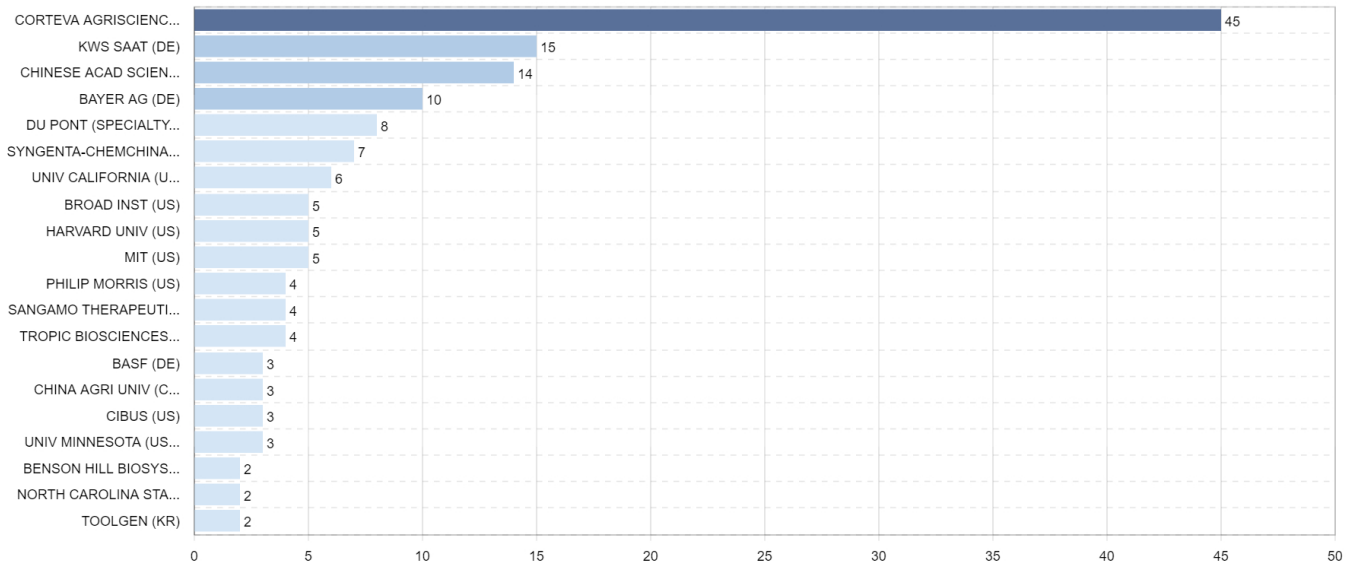


FIGURA 6. Os maiores registradores de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas no Brasil[16]

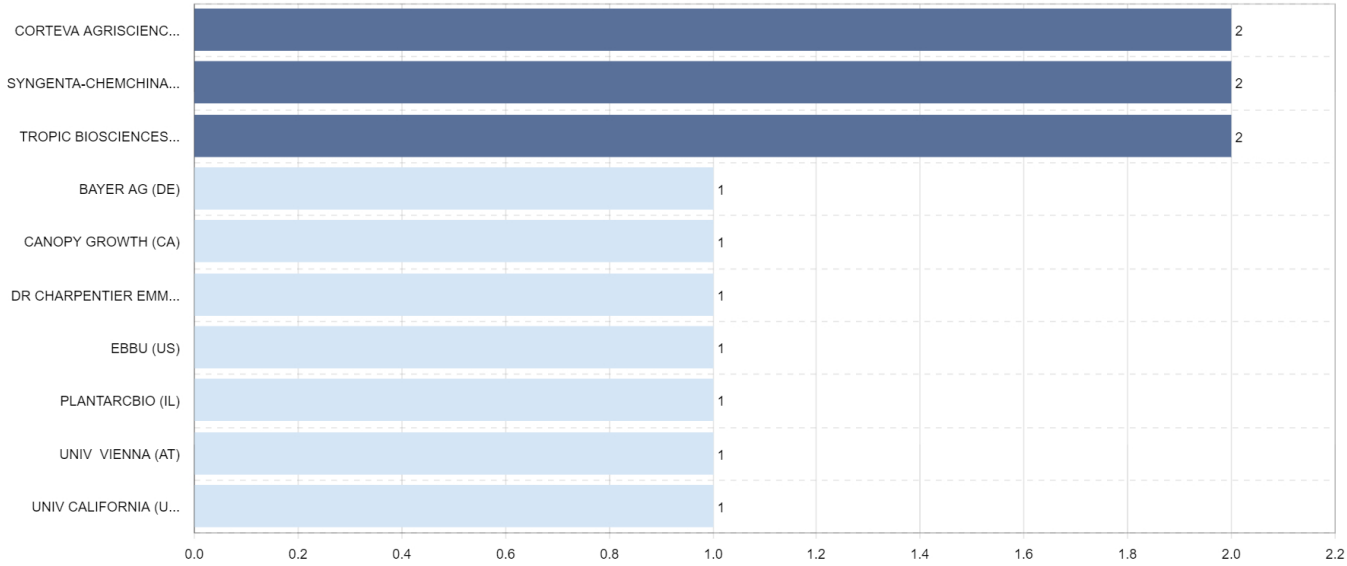


FIGURA 7. Registradores de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas na Colômbia

16 Pedidos de registro/associação adicionais incluem Andrea Williams (GB), 2 Blades Found. (EUA), Agri. Biotech. Ctr. (HU), AICT (KR). Benchbio PVT (IN), Canopy Growth (CA), Cellectis (FR), Ceres (EUA), China Nat. Rice Res. Inst. (CN), Acad. Chinesa de Ciências Agrícolas (CN), Chromatin (EUA), Crop. Funct. Genomics Ctr. (KR), Dr. Emmanuelle Charpentier (FR), Ebbu (US), Encoded Therapeutics (EUA), Univ. Fed. do Rio de Janeiro (BR), Futuragene (IL), Hortigenetics Res. (TH), Huazhong Agri. Univ. (CN), Illumina (EUA), Inst. Basic Science (KR), Univ. do Estado de Iowa (EUA), Estado de Israel (IL), Japan Tobacco (JP), Keygene (NL), Kobe Univ. (JP), Namdhari Seeds Pvt. (IN), Univ. de Osaka (JP), Universidade Estadual da Pensilvânia (EUA), Pivot Bio (EUA), Plantarcbio (IL), Univ. Rockefeller (EUA), S.W. Seed Co., Univ. Nac. de Seul (KR), Soft Flow (HU), Swetree Tech (SE), Tianjin Genovo Biotech (CN), Tweed (CA), Univ. de Viena (AT), Univ. da Flórida (EUA), Univ. de Illinois (EUA), Univ. de Iowa (EUA), Univ. de Laval (CA), Univ. do Missouri (EUA), Univ. da Pensilvânia (EUA), Univ. de Sheffield (Reino Unido), Governo dos EUA (EUA), Weizmann Inst. (IL).

Publicação de Pedidos de Patente e Patentes

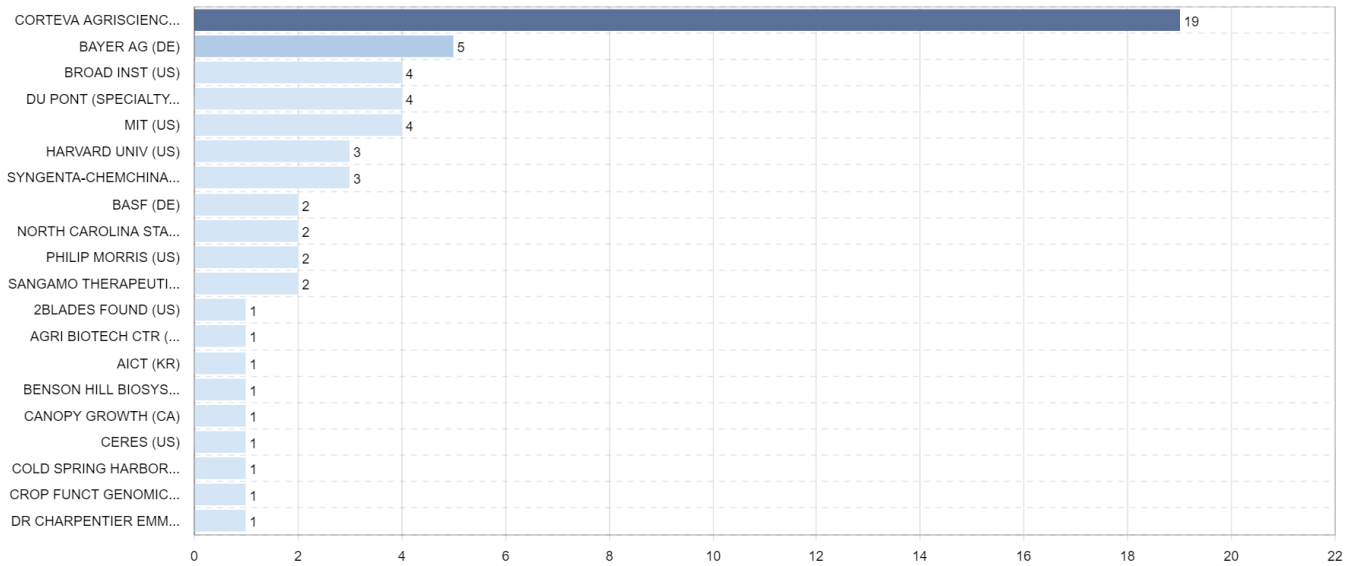


FIGURA 8. Os maiores registradores de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas no México[17]

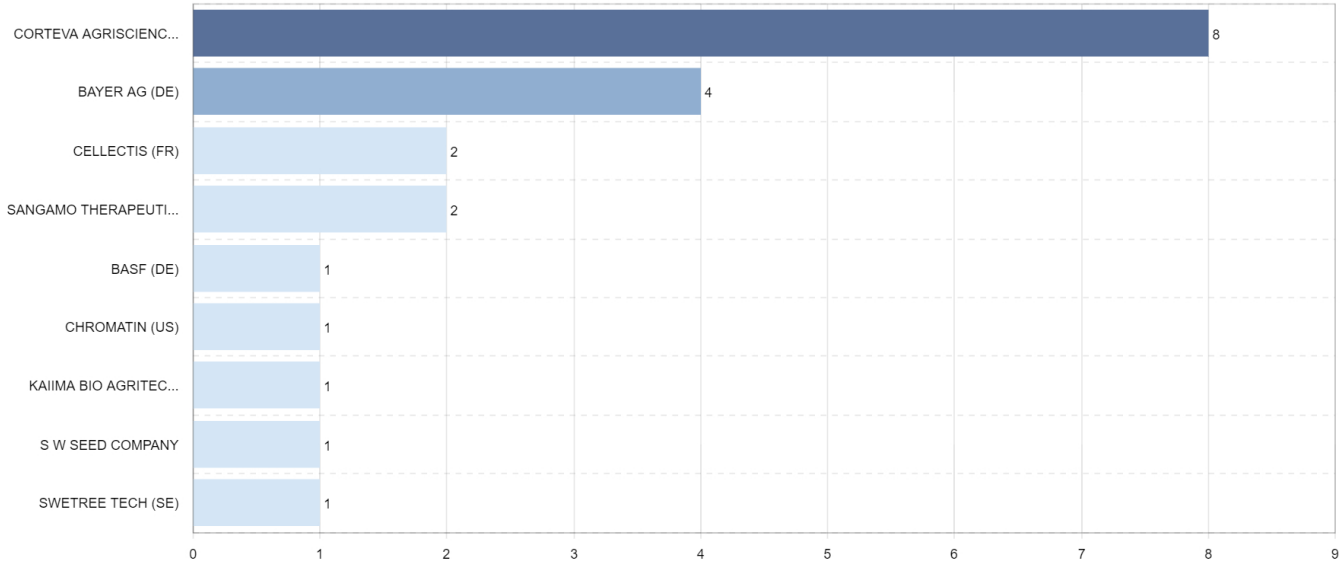


Figura 9. Registradores de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas no Uruguai

17 Pedidos de registro adicionais (cada um representa um pedido de registro, mas várias entidades podem estar associadas a ele) incluem Ebbu (EUA), Illumina (EUA), Inst. Basic Science (KR), Univ. do Estado de Iowa (EUA), Estado de Israel (IL), J.R. Simplot (EUA), Pivot Bio (EUA), Plantarcbio (IL), Rijk Zwaan (NL), Univ. Nac. de Seul (KR), Soft Flow (HU), Tweed (CA), Univ. de Viena (AT), Univ. da Califórnia (EUA), Univ. de Iowa (EUA), Univ. de Minnesota (EUA).

Obter a proteção de patentes em vários países é uma tarefa cara e demorada. Portanto, não é de surpreender que muitos dos pedidos de patente reivindicando invenções CRISPR em plantas para fins agrícolas e que foram registrados nos EUA, por exemplo, também não tenham sido registrados em todos os países latino-americanos analisados por este estudo. Para os países que não possuem registros de patentes fundamentais CRISPR-Cas9, a ideia de que os pesquisadores teriam a liberdade de usar a tecnologia sem medo de violar a patente seria bem atraente. Isso seria, no entanto, arriscado, já que os inventores/proprietários das patentes podem apresentar outros pedidos relacionados à pesquisa CRISPR na região.

Além disso, a exportação de produtos agrícolas feitos com o uso da tecnologia CRISPR para jurisdições como os EUA, que possui mais patentes em vigor, provavelmente exigiria uma licença. Importar um produto criado para os EUA através de um processo protegido por patentes nos EUA é ilegal.[18] Pode ser difícil para um proprietário de patente CRISPR confirmar que a sua invenção foi usada para produzir um determinado produto e que nenhuma mutação natural ou outro tipo de edição de genes tenha ocorrido. No entanto, de acordo com o artigo 34 do Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS) da Organização Mundial do Comércio, as leis de muitos países colocam o ônus de provar que alguma invenção não foi infringida no suposto infrator. É por isso que a obtenção de licenças para tecnologias CRISPR fundamentais parece ser um curso de ação prudente e essencial para as entidades que planejam comercializar produtos relacionados.

3. PROTOCOLOS DE LICENCIAMENTO DE PATENTES CRISPR

Como observamos anteriormente, o número de pedidos de patente registrados sobre invenções relacionadas à tecnologia CRISPR, inclusive na agricultura, está aumentando rapidamente. Além disso, na maioria dos países, os pedidos de patente precisam aguardar até 18 meses para serem publicados. Adicionalmente, as reivindicações de patentes podem ser escritas de maneira abrangente e vaga.[19] Ou seja, isso significa que não é possível saber com precisão quais são os possíveis proprietários de patentes que precisariam emitir uma licença para que uma determinada ferramenta CRISPR-Cas seja usada em uma aplicação específica.

E mais: pesquisadores que usam ferramentas CRISPR licenciadas também estão desenvolvendo e patenteando novas invenções não óbvias que precisariam de licenciamento caso alguém desejasse usá-las. E também podem existir outras ferramentas (como promotores e veículos de entrega de agrobactérias) que facilitam o uso do CRISPR-Cas e que podem estar relacionadas a patentes. Apesar disso, listaremos a seguir os protocolos para alguns dos principais licenciadores de ferramentas CRISPR para agricultura. Consideramos que eles são os mais relevantes para que pesquisadores latino-americanos implantem a edição de genoma em culturas. Mais informações sobre esses licenciadores, seus licenciados e termos de licença são fornecidas nas figuras 10 e 11 e na tabela 1.

A. CRISPR-Cas9: Corteva Agriscience (anteriormente Dow DuPont Pioneer)

A Corteva está se posicionando para ser uma fonte abrangente de licenciamento de patentes CRISPR-Cas9 fundamentais para as plantas usadas em agricultura.[20] Ao obter o direito de sublicenciar patentes CRISPR-Cas9 para a agricultura, a Corteva pode oferecer um pacote único de licenças que são de propriedade do Broad Institute, Harvard (Massachusetts General Hospital), MIT,

18 35 EUA §271(g).

19 Ver Benjamin N. Gray e W. Murray Spruill, CRISPR-Cas9 Claim Sets and the Potential to Stifle Innovation (Reivindicações sobre CRISPR-Cas9 e o seu potencial para sufocar a inovação), p. 35 *Nature Biotech.*, 630 (julho de 2017).

20 Existe uma limitação do Broad Institute de que os licenciados não podem usar a tecnologia licenciada para transmitir genes, criar sementes estéreis ou produzir produtos relacionados ao tabaco para consumo humano. Issi Rozen, Licenciamento CRISPR para Agricultura: considerações políticas, https://www.broadinstitute.org/news/licensing-crispr-agriculture-policy-considerations.

Universidade da Califórnia em Berkeley (UC Berkeley), ERS Genomics, Caribou Biosciences, Vilnius University, o próprio portfólio Corteva/Pioneer e muito mais.[21] Assim, os licenciados da Corteva obtêm os direitos de utilizar as tecnologias Cas9, que atualmente são de propriedade de múltiplas entidades, para fins de agricultura. De acordo com a base de dados CRISPR da IP Studies, até janeiro de 2021, só a Corteva havia apresentado no mínimo 48 pedidos de patentes para plantas em agricultura nos países latino-americanos analisados por este estudo, e 96 em todo o mundo.[22]

A abordagem de oferecer licenças em um só pacote é interessante e importante por vários motivos. Um deles é que as entidades que oferecem as licenças, particularmente o Broad Institute, a UC Berkeley e outras relacionadas, estão envolvidas em intensas disputas de patentes no Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (United States Patent & Trademark Office, USPTO) e no Instituto Europeu de Patentes (European Patent Office, EPO) em relação à prioridade sobre os aspectos fundamentais da tecnologia CRISPR-Cas9.[23] No entanto, uma vez que as partes envolvidas nesses litígios específicos concederam licenças à Corteva para aplicações em agricultura, os potenciais licenciados não precisam entrar em contato com diferentes entidades para negociar os pedidos de patente separadamente. Isso economiza tempo e traz tranquilidade para esse processo.[24]

O portfólio de patentes e aplicações licenciáveis da Corteva inclui patentes CRISPR-Cas9 fundamentais, além de produtos e métodos baseados na Cas9 que foram desenvolvidos mais recentemente. De acordo com a afirmação do site, "a Corteva quer habilitar o desenvolvimento de produtos agrícolas que usam a tecnologia CRISPR ao permitir o acesso à propriedade intelectual, tecnologias, infraestrutura e conhecimentos científicos".[25]

Atualmente, a Corteva oferece cinco tipos de licenças:

1. Uma licença interna apenas para fins de Pesquisa e Desenvolvimento;
2. Uma licença comercial para produtos agrícolas e sementes;
3. Uma licença comercial para outros produtos agrícolas (não pecuários), como a utilização de uma planta para produzir proteínas terapêuticas;
4. Uma licença para fornecer serviços CRISPR-Cas9; e
5. Uma licença de pesquisa acadêmica sem custos.

Este artigo se baseia nos valores que eram vigentes à época que foi escrito. As licenças internas do Tipo (1) possuem o menor preço, com um pagamento antecipado como taxa de emissão de licença e uma taxa anual que varia com base no orçamento de Pesquisa e Desenvolvimento e no número de equivalência de funcionários de tempo integral (FTEs) da empresa. No entanto, se uma empresa mudar o foco e quiser desenvolver produtos comerciais através da tecnologia CRISPR, ela precisará converter a sua licença para o Tipo (2), que é mais custosa.[26] As licenças comerciais do Tipo

21 Deve-se notar que a licença é um contrato de três vias assinado pela Corteva Agriscience, Broad Institute e o licenciado.

22 Ver figuras 3 e 4.

23 Conforme observação do site do Broad Institute que descreve as disputas, "este é um cenário complexo de patentes e licenciamento que ameaça a inovação". Broad Institute, para jornalistas: Declarações e Histórico sobre o Processo de Patentes CRISPR, (setembro de 2020), https://www.broadinstitute.org/crispr/journalists-statement-and-background-crispr-patent-process.

24 Issi Rozen, Removendo um grande obstáculo para o licenciamento CRISPR na agricultura: O Broad Institute of MIT and Harvard anunciou um acordo que remove um grande obstáculo que ameaçava limitar o potencial da edição de genoma usando CRISPR-Cas9, que tem o potencial de avançar drasticamente a agricultura, *SeedQuest* (outubro de 2017), https://www.seedquest.com/news.php?type=news&id_article=92751&id_region=&id_category=&id_crop=. Veja também Let MPEG LA Help Solve the CRISPR Puzzle (Deixe que a MPEG LA ajude a resolver o quebra-cabeça CRISPR), https://www.mpegla.com/crispr/ (criação de um conjunto de patentes CRISPR).

25 Corteva Agriscience, Nossa Missão, https://crispr.corteva.com/our-promise-crispr-cas-corteva-agriscience/.

26 Veja mais em https://www.globenewswire.com/news-release/2018/08/08/1548914/0/en/Yield10-Bioscience-Signs-Research-License-Agreement-Covering-CRISPR-Cas9-Genome-Editing-Technology-with-the-Broad-Institute-and-Pioneer.html ("A licença conjunta abrange a propriedade intelectual que é composta por aproximadamente 48 patentes e pedidos de patente sobre a tecnologia CRISPR-Cas9, controlada pelo Broad Institute e pela Pioneer. Conforme o acordo, a Yield10 tem a opção de renovar a licença anualmente e o direito de converter a licença de pesquisa em uma licença comercial no futuro, sujeito às condições habituais, conforme especificado no contrato."). Há indícios de que as entidades que obtêm licenças do Tipo 1 são capazes, posteriormente, de negociar termos mais favoráveis.

(2) geralmente incluem as taxas do Tipo (1) além de pagamentos de marcos comerciais e royalties, que variam de acordo com o cultivo e o mercado. As licenças do Tipo (3) e (4) geralmente envolvem taxas do Tipo (1) além de royalties baseados em uma porcentagem das vendas líquidas ou da receita adicional gerada pela utilização da tecnologia. O valor de pagamentos de marcos e royalties estão abertos à negociação, e "os termos financeiros das licenças aumentam de acordo com o tamanho de quem busca a licença e o mercado relacionado".[27]

As patentes fundamentais da CRISPR-Cas9 e os pedidos de patente de propriedade do Broad Institute e da UC Berkeley que são licenciados pela Corteva contêm amplas reivindicações que parecem cobrir o uso de qualquer uma das muitas nucleases CRISPR-Cas9 em organismos eucarióticos (e procarióticos). No entanto, um artigo de 2017 de dois pesquisadores da Benson Hill Biosystems questiona a validade de algumas das reivindicações nas patentes e aplicações da UC Berkeley e do Broad Institute, tendo em vista a descrição que foi escrita e os requisitos que precisam ser cumpridos da lei de patentes dos EUA.[28] De acordo com os autores, o sucesso obtido pelos inventores na edição de genoma no momento de registro dos pedidos se deu com nucleases específicas, SpCas9 (UC Berkeley) e SaCas9 (Broad Institute), mas desde então foi demonstrado que muitos ortólogos da Cas9 têm baixa identidade de sequência para SPCas9 e SaCas9. Tais ortólogos também podem ter propriedades bioquímicas diferentes e, portanto, podem não ser igualmente eficazes na edição do genoma.[29]

B. CRISPR-Cas9 e Cas12a e b: Broad Institute

Embora as partes interessadas possam licenciar as nucleases Cas9 da Broad Institute através da Corteva para usos em plantas para fins agrícolas, também é possível entrar em contato com o instituto Broad diretamente sobre as licenças CRISPR/Cas9, Cas12a e Cas12b.[30] Cas12a, originalmente chamada de CRISPR/cpf1, está gerando um interesse crescente para ser aplicada em plantas para fins agrícolas. O Broad Institute licencia cada uma de suas nucleases separadamente, já que cada família de patentes tem um conjunto diferente de coproprietários com base em diferentes colaborações de inventores.

O Broad Institute estrutura suas licenças de plantas para fins agrícolas de forma semelhante à Corteva, fornecendo os mesmos cinco tipos de licença não exclusiva.[31] Os termos de licença do instituto Broad geralmente envolvem uma taxa inicial, uma taxa anual com base no total de FTEs e, para características comerciais e desenvolvimento de sementes, pagamentos de marcos e royalties. Os marcos de características são avaliados de acordo com o caso e com a espécie de cultura. Se uma característica específica for desenvolvida para o milho e também para o tomate, por exemplo, os pagamentos de marcos seriam devidos para cada cultura e difeririam com base na diferença do tamanho e do valor do mercado agrícola correspondente. Os pagamentos de royalties de características são normalmente baseados na receita líquida das características ou nas vendas líquidas.

27 Corteva Agriscience, CRISPR-Cas, https://openinnovation.corteva.com/crispr-cas/.

28 Benjamin N. Gray e W. Murray Spruill, em CRISPR-Cas9 Claim Sets and the Potential to Stifle Innovation (Reivindicações sobre CRISPR-Cas9 e o seu potencial para sufocar a inovação), 35 *Nature Biotechnology* 630 (julho de 2017) (Observando que "as alegações vagas feitas pelo Broad Institute são focadas para 'uma sequência de nucleotídeos que codifica uma proteína Cas9 Tipo II', e as alegações vagas feitas pela UC Berkeley referem-se a 'uma proteína Cas9'").

29 Veja mais em F. A. Ran et al., In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9 (Edição do genoma in vivo utilizando Staphylococcus aureus Cas9), *Nature*, 9 de abril de 2015;520 (7546):186-91. doi: 10.1038/nature14299.

30 Bem como quaisquer outras nucleases para as quais o instituto Broad obteve proteção de patente e concede licenças, incluindo editores de base e editores principais, como os do laboratório do Dr. David Liu. Veja mais em Ryan Cross, David Liu unveils a search and replace CRISPR tool and a start-up to commercialize it (David Liu revela uma ferramenta de pesquisa e substituição CRISPR, e uma start-up deve comercializá-la), *Chem. & Engr. News*, Vol. 97, Is. 42 (2019).

31 Outras licenças não padronizadas também podem ser negociadas. O Broad Institute emite licenças não exclusivas para usos agrícolas, e exclusivas para a Editas Medicine para terapias em seres humanos.

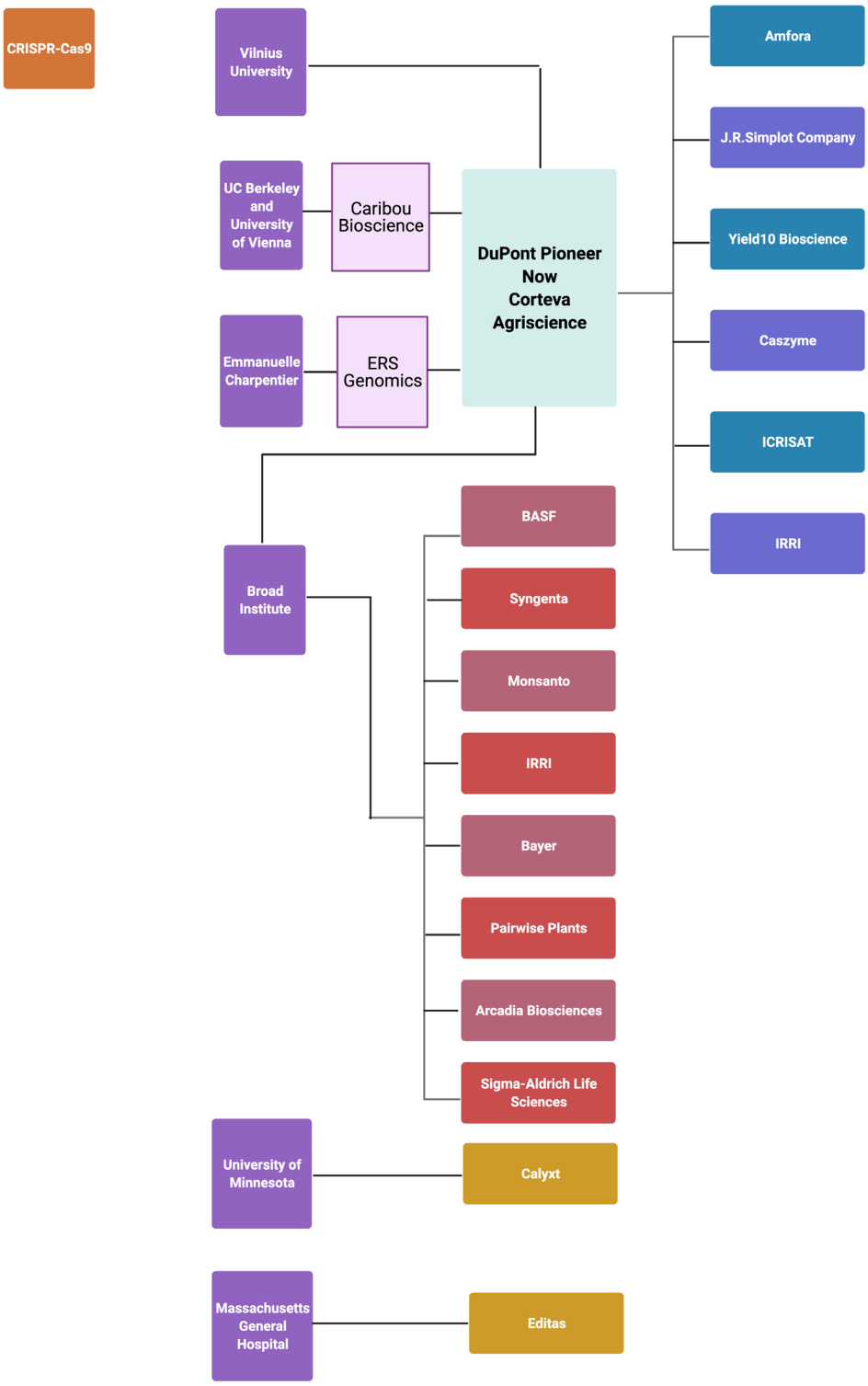


Figura 10. Licenças CRISPR-Cas9 relatadas sobre plantas em agricultura[32]

32 Veja mais em https://ihsmarkit.com/research-analysis/special-reports-gene-editing-technologies-2020.html; veja também https://www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics/. O banco de dados da IP Studies também mostra as licenças de patentes CRISPR-Cas9 sobre plantas em agricultura da Toolgen para a Thermo Fisher Scientific e Monsanto (Bayer), da Univ. de Kobe para a Bio Palette, da Cellectis para a Calyxt e da Univ. do Estado da Pennsylvania para uma empresa agrícola não revelada.

Seja licenciando diretamente através do Broad Institute, seja por meio da Corteva, os licenciados devem concordar em cumprir a limitação do Broad Institute que proíbe o uso da tecnologia licenciada para transmitir genes, criar sementes estéreis ou produzir produtos relacionados ao tabaco para consumo humano.[33] Tal como acontece com a Corteva, os pesquisadores do instituto Broad continuam desenvolvendo nucleases e abordagens inovadoras de edição de genoma, e por isso é provável que tecnologias adicionais estejam disponíveis para licenciamento no futuro.

No entanto, as patentes emitidas são consideradas válidas e, a menos e até que qualquer uma das patentes seja realmente contestada e invalidada, as entidades que buscam usar quaisquer nucleases CRISPR-Cas9 em aplicações de edição de genoma em plantas para fins de agricultura precisariam, no mínimo, de uma licença emitida pela Corteva Agriscience. Do contrário, estariam arriscando uma ação judicial por violação de patente.[34] Além disso, embora necessária, tal licença pode não ser suficiente: várias entidades além da Corteva também solicitaram patentes sobre invenções relacionadas à CRISPR-Cas9, assim como alguns licenciados o fizeram com patentes CRISPR-Cas9 fundamentais. Como tal, recomenda-se avaliar a liberdade de operação antes de comercializar invenções desenvolvidas usando ferramentas CRISPR.

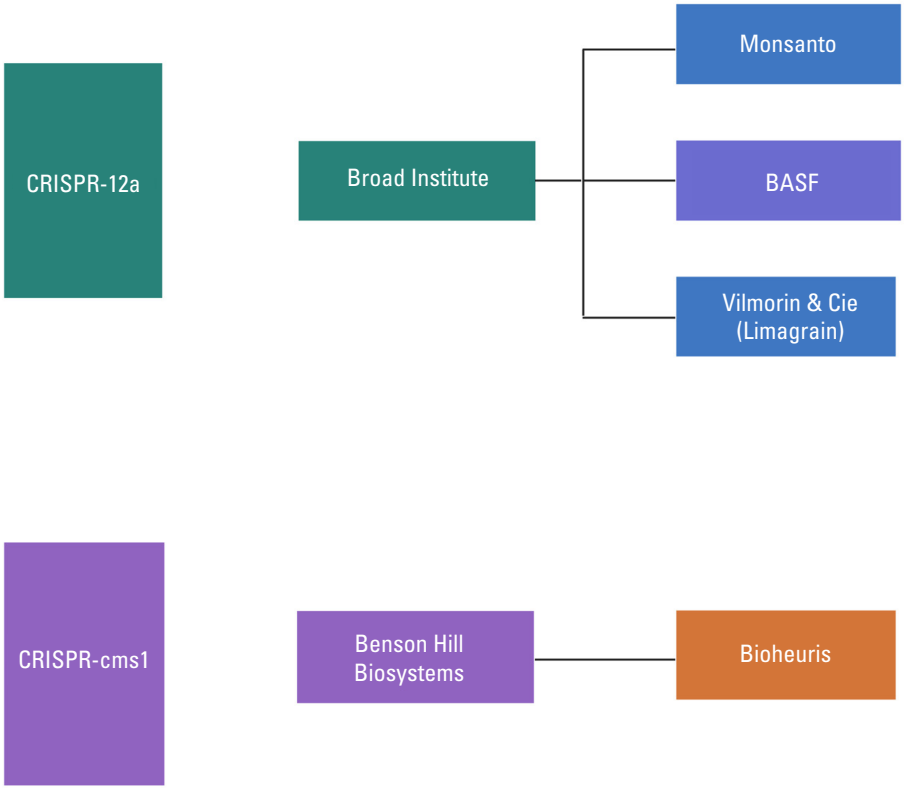


Figura 11. Licenças CRISPR-12a e CRISPR-Cms1 relatadas sobre plantas em agricultura[35]

33 Issi Rozen, Licenciamento CRISPR para Agricultura: Considerações Políticas, https://www.broadinstitute.org/news/licensing-crispr-agriculture-policy-considerations.

34 Ibid. (Citando uma das inventoras da UC Berkeley, a ganhadora do Prêmio Nobel, Dra. Jennifer Doudna, fez uma analogia com o escopo da sua invenção e comparou com a patente fundamental do Broad Institute, dizendo: "Eles têm uma patente sobre bolas de tênis verdes; teremos uma patente sobre todas as bolas de tênis". Os autores observam ainda que "se as reivindicações vagas da UC Berkeley, que estão atualmente sendo analisadas, sejam emitidas com a redação em que foram escritas, então um pesquisador que deseje usar a Cas9 precisaria de uma licença não apenas para os direitos de patente do Broad Institute, mas também para os direitos da UC Berkeley. Essa situação se aplicaria igualmente se um pesquisador desejasse usar a SpCas9 ou um ortólogo Cas9 distantemente relacionado com pouca identidade de sequência com a SpCas9.")

35 Veja mais em https://www.ipstudies.ch/crispr-patent-analytics/.

C. CRISPR-Cms1 (CRISPR 3.0): Benson Hill Biosystems

A Benson Hill Biosystems (também chamada de Benson Hill) posicionou-se como fornecedora de uma alternativa viável e econômica à CRISPR-Cas9, CRISPR-Cas12a e b com seu conjunto de proteínas efetoras Cms1, chamadas de "CRISPR 3.0".[36] Essas proteínas Cms1 são apenas 10-15% idênticas à composição de aminoácidos da Cas9. Um dos principais benefícios das nucleases Cms1 é o seu tamanho, que é menor, fornecendo um sistema mais compacto para a edição de genoma de precisão. De acordo com a empresa:

> O portfólio patenteado da família CRISPR Cms1 pela Benson Hill é uma expansão considerável nas ferramentas de edição de genoma que estão atualmente disponíveis para pesquisadores. Especificamente, as nucleases CRISPR Cms1 são menores do que a maioria das nucleases CRISPR Cas9 e Cpf1 e têm uma estrutura de RNA simples, facilitando a entrega dos principais reagentes de edição do genoma de maneira significativa.[37]

Ao evitar esse complicado cenário de guerra entre patentes em torno da CRISPR-Cas9 e suas aplicações, os licenciados da Benson Hill podem, a princípio, desenvolver produtos eficazes de edição de genoma a um custo mais baixo e com maior clareza em relação aos direitos de patente. Isso faz com que as nucleases CRISPR-Cms1 sejam consideradas como uma tecnologia concorrente à CRISPR-Cas9 e à 12a e b que os pesquisadores da ALC estão explorando.[38]

Nuclease	Tipo	Atividade in planta	Atividade microbiana	Células de mamíferos	Atividade in vitro	Status IP
Sm	Cms1	Sim	Sim	Em andamento	Em andamento	Patente emitida
Su	Cms1	Sim	Em andamento	Em andamento	Em andamento	Patente emitida
Ob	Cms1	Sim	Em andamento	Em andamento	Em andamento	Patente emitida
Mi	Cms1	Sim	Em andamento	Em andamento	Em andamento	Patente emitida

Figura 12. Portfólio CRISPR Cms1 da Benson Hill Biosystems[39]

A Benson Hill desenvolveu e testou pelo menos cinco nucleases Cms1 diferentes, quatro das quais são mostradas na figura 12, e todas com o potencial de gerar mutações direcionadas em várias espécies de culturas vegetais, com testes primários tendo sido realizados inicialmente em arroz.[40] Como uma empresa menor, a Benson Hill adota uma abordagem muito flexível para o licenciamento com base no tamanho, tipo e necessidades do potencial licenciado. As licenças podem envolver uma

36 Veja mais em Benson Hill Biosystems recebe patente para uma nova tecnologia CRISPR, EurekAlert (fevereiro de 2018), https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-02/bhb-bhb022018.php.

37 Veja mais no portfólio CRISPR Cms1 da Benson Hill Biosystems, https://bensonhill.com/wp-content/uploads/2019/05/CRISPR-Nuclease-Portfolio-General.pdf.

38 Veja mais em Gregory D. Graff & Jacob S. Sherkow, Models of Technology Transfer for Genome-Editing (Modelos de Tecnologia de Transferência para a Edição de Genoma), *Ann. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2020. 21:509–34, 525 (março de 2020) ("quanto mais diversificada for a edição do genoma, mais suas tecnologias constituintes provavelmente divergirão em vez de interferir e competir umas com as outras. Por exemplo, descobertas de novas nucleases além de Cas9 estão fora da disputa da patente principal. Outros tipos de tecnologias de edição de genoma, especialmente quando são intercambiáveis para certas aplicações, podem servir para operar como ferramentas concorrentes").

39 "O portfólio patenteado da família CRISPR Cms1 pela Benson Hill é uma expansão considerável nas ferramentas de edição de genoma que estão atualmente disponíveis para pesquisadores. Especificamente, as nucleases CRISPR Cms1 são menores do que a maioria das nucleases CRISPR Cas9 e Cpf1 e têm uma estrutura de RNA simples, facilitando a entrega dos principais reagentes de edição do genoma de maneira significativa." (https://bensonhill.com/wp-content/uploads/2019/05/CRISPR-Nuclease-Portfolio-General.pdf).

40 Veja mais em Allen & Overy, Benson Hill Biosystems está desenvolvendo um sistema "CRISPR 3.0" baseado na família Cms1 de proteínas Cas, (setembro de 2017), https://www.allenovery.com/en-gb/global/news-and-insights/publications/benson-hill-biosystems-developing-crispr-3-0-system-based-around-cms1-family-of-cas-proteins.

taxa inicial maior, pagamentos de marcos e/ou pagamentos de royalties. Os acordos são negociados individualmente para alcançar uma opção razoável e adaptada às realidades econômicas dos diferentes mercados envolvidos.

Curiosamente, a primeira licença anunciada publicamente pela Benson Hill em 2018 foi para uma start-up na Argentina, a Bioheuris. De acordo com o CEO e cofundador da Bioheuris, Carlos Perez:

> "Durante décadas, a P&D de genômica avançada foi limitada a apenas um punhado de grandes empresas multinacionais que trabalhavam com pouquíssimas culturas... A tecnologia CRISPR 3.0 da Benson Hill habilita os nossos cientistas para desenvolver os alvos de tolerância a herbicidas que os agricultores precisam através de métodos não transgênicos mais rápidos e mais baratos. A capacidade de acessar essa ciência de ponta por meio de uma parceria verdadeiramente justa e equitativa é o modelo que nossa indústria precisa para trazer escolha e lucratividade reais aos agricultores.[41]"

Com sede no Rosario Agrobiotechnology Institute, na Argentina, a Bioheuris está focada no uso da edição de genoma para desenvolver culturas de soja, sorgo e trigo tolerantes a herbicidas para sua parceria estratégica com a Rotam CropSciences Ltd., uma empresa de proteção de culturas com sede em Hong Kong.[42]

D. Entidades de Pesquisa Chinesas

Como mostrado na figura 3, as entidades chinesas atualmente registram o maior número de patentes CRISPR em plantas para fins agrícolas em todo o mundo, e a entidade que mais registra é a Academia Chinesa de Ciências Agrárias, que é estatal. Até o momento em que este artigo foi escrito, nenhum relatório de licenças de patentes CRISPR-Cas em plantas para fins agrícolas de qualquer um dos proprietários de patentes chinesas listadas foi documentado no banco de dados da IP Studies ou na China, através de pesquisa independente no idioma chinês.

Isso pode indicar uma abordagem governamental de disponibilização de acesso apenas a entidades nacionais ou que essas informações de licenciamento são confidenciais.[43] No entanto, algumas patentes CRISPR são o resultado de colaborações entre pesquisadores chineses e entidades não chinesas e, portanto, podem ser licenciadas pela entidade não chinesa.[44] Pesquisadores latino-americanos devem, portanto, avaliar se é necessário abordar os detentores de patentes chinesas relevantes para realizar acordos correspondentes aos seus usos agrícolas específicos.

4. CONCLUSÕES

De acordo com a atual taxa de registro de pedidos de patentes em todo o mundo em relação às tecnologias CRISPR de edição de genoma de plantas para fins agrícolas, não é possível informar com precisão quais são os possíveis proprietários de patentes que se precisaria buscar para entrar em um acordo de licença e utilizar uma ferramenta CRISPR-Cas específica para uma determinada aplicação na agricultura. No entanto, aqueles que detém as patentes de tecnologias CRISPR fundamentais estão apresentando um interesse em facilitar o uso dessa tecnologia em plantas para fins agrícolas, fornecendo licenças não exclusivas com ampla disponibilidade. Além disso, os diversos detentores

41 eFarm News Argentina, Bioheuris acessa a tecnologia CRISPR 3.0 da Benson Hill Biosystems, (maio de 2018), https://efarmnewsar.com/2018-05-17/bioheuris-accesses-to-crispr-3-0-technology-from-benson-hill-biosystems.html

42 Veja mais em https://www.rotam.com.

43 Além disso, a Syngenta, uma força dominante no espaço agrícola, agora é de propriedade da Chem China e licenciou a tecnologia CRISPR-Cas9 do Broad Institute para uso em várias culturas, incluindo trigo, arroz, tomate, milho e girassol. Veja mais em Syngenta obtém licença de PI não exclusiva do Broad Institute para a tecnologia de edição de genoma CRISPR-Cas9 em aplicações agrícolas, (novembro de 2017), https://www.businesswire.com/news/home/20171102005938/en/Syngenta-obtains-non-exclusive-IP-license-from-Broad-Institute-for-CRISPR-Cas9-genome-editing-technology-for-agriculture-applications.

44 Por exemplo, a publicação PCT WO2018CN90067 para Métodos de identificação, seleção e produção de culturas resistentes à ferrugem do milho, lista como candidatos a Dupont Pioneer (agora Corteva) e a Universidade Agrícola de Huazhong. Não foi informado se o pedido está incluído no contrato de licença da Corteva.

de patentes CRISPR continuam desenvolvendo nucleases e abordagens inovadoras de edição de genoma, e por isso é provável que tecnologias adicionais estejam disponíveis para licenciamento de várias entidades no futuro.

Ao mesmo tempo, pesquisadores que usam ferramentas CRISPR licenciadas também estão desenvolvendo e patenteando novas invenções derivadas de CRISPR com essas ferramentas. De maneira semelhante, tais invenções patenteadas podem precisar de avaliação quanto à liberdade de exploração e eventual licenciamento. E também podem existir outras ferramentas (como promotores e veículos de entrega de agrobactérias) que facilitam o uso do CRISPR-Cas e que podem estar relacionadas a patentes.

É importante notar que nenhum dos licenciadores CRISPR fornecem aos licenciados a liberdade de gerar opiniões e análises em relação à licença, ou fornecem qualquer garantia de que uma licença será suficiente para evitar violação a outras licenças. Cabe, portanto, ao licenciadoavaliar continuamente o cenário de patentes e determinar se existe a necessidade de adquirir licenças de outras entidades.

Tabela 1: Informações sobre licenças CRISPR em plantas para fins agrícolas para a Corteva Agriscience, Broad Institute e Benson Hill Biosystems

Licenciante	Tipos de licenças oferecidas	Tecnologia	Termos financeiros	Informações de contato
Corteva Agriscience e Broad Institute	(1) Uma licença interna apenas para fins de Pesquisa e Desenvolvimento. (2) Uma licença comercial para produtos agrícolas e sementes. (3) Uma licença comercial para outros produtos agrícolas (não pecuários). (4) Uma licença para fornecer serviços CRISPR-Cas9. (5) Uma licença de pesquisa acadêmica sem custos.	Licenças CRISPR-Cas9 para usos agrícolas, conforme descrito aqui.	Taxa de Emissão de Licença e Taxa de Manutenção Anual › Escalas com base no tamanho do orçamento de P&D ou FTEs de uma empresa Pagamentos de Marcos Comerciais › Variável, dependendo da cultura cultivada e do mercado Royalties › Porcentagem de vendas líquidas ou porcentagem da receita adicional obtida com a utilização da tecnologia › Não há taxas para instituições acadêmicas e sem fins lucrativos que usam a tecnologia apenas para fins internos, acadêmicos e não comerciais de P&D	Corteva Agriscience: Gwendolyn Humphreys gwendolyn.humphreys@corteva.com
Broad Institute	Mesmas categorias acima, com possíveis modificações	CRISPR-Cas9, Cas 12a e b e outras	Semelhante ao acima	Broad Institute: partnering@broadinstitute.org
Benson Hill Biosystems	Nenhuma categoria definida. Os acordos são negociados individualmente para alcançar uma opção adaptada à realidade econômica do licenciado e dos diferentes mercados envolvidos.	CRISPR-Cms1	Abordagem flexível para o licenciamento com base no tamanho, tipo e necessidades do potencial licenciado. As licenças podem envolver uma taxa inicial maior, pagamentos de marcos e/ou pagamentos de royalties.	Benson Hill Biosystems https://bensonhill.com/get-in-touch/

Entrevistas com Stakeholders

› **Autores:**
› **Sebastián Zárate**, Doutorando, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA/Peru); jszarate@ncsu.edu
› **Ilaria Cimadori,** Doutoranda, Univ. de Yale (EUA/Itália); ilaria.cimadori@yale.edu
› **Mária Mercedes Roca**, Diretora executiva de BioScience Think Tank (México) prof.mariamercedesroca@gmail.com
› **Michael S. Jones**, Professor Assistente de Economia, Univ. do Alasca Anchorage (EUA); msjones6@alaska.edu
› **Katie Barnhill-Dilling**, Pesquisadora Sênior, GES Center, Univ. Estatal de Carolina do Norte (EUA); skbarnhi@ncsu.edu

1. Introdução

As ferramentas de edição gênica apresentam grandes e inovadoras oportunidades no setor agrícola no melhoramento de plantas e de animais em toda a cadeia de abastecimento alimentar. Essas novas ferramentas tem o potencial de solucionar questões associadas ao crescimento da população global, preocupações com a sustentabilidade e possivelmente ajudar a lidar com os efeitos das mudanças climáticas (Kuiken, Barrangou e Grieger 2021). Esse potencial é acompanhado por questões ambientais, culturais e socioeconômicas, incluindo preocupações de que os sistemas de governança não estão acompanhando os desenvolvimentos tecnológicos e estão mal equipados ou não são adequados para avaliar os riscos que as novas ferramentas de edição gênica poderiam apresentar. Compreender essas interações complexas e dinâmicas em toda a região da ALC (América Latina e Caribe) é importante para subsidiar estratégias apropriadas e aceitáveis para a governança e os investimentos na região.

Para entender essas interações complexas, a equipe do projeto realizou 41 entrevistas semi-estruturadas com especialistas no assunto e outras stakeholders, destinadas a fornecer informações detalhadas sobre as necessidades dos países de interesse com relação à edição gênica na agricultura. Os entrevistados foram escolhidos de acordo com os seguintes parâmetros:

› **País de origem:** o objetivo do projeto foi de obter a participação de representantes de diferentes regiões, incluindo o Cone Sul, Andes e América Central. Os países identificados na proposta original incluem Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, México, Paraguai, Peru e Uruguai. Esses países também foram escolhidos devido à variedade de estruturas regulatórias que permitem análises comparativas e diferenciadas. A lista final de países representados nas entrevistas encontra-se na Tabela 1 abaixo.

› **Setores:** Buscamos capturar as perspectivas dos diferentes setores, incluindo reguladores, formuladores de políticas, pesquisadores de instituições públicas e privadas e representantes de grupos ambientais e comunidades agrícolas. Os 41 participantes representam os seguintes setores: governo (26%), pesquisa aplicada pública ou universidade (31%), indústria (31%) e organizações sem fins lucrativos ou de defesa (12%).

› **Posição em relação à edição gênica:** Como as perspectivas em relação à edição gênica podem ter contornos complexos, procuramos capturar e refletir os diferentes pontos de vista na região. Como resultado, os entrevistados foram neutros, com tendências favoráveis ou duvidosas sobre a aplicação da biotecnologia e, mais especificamente, da edição gênica.

2. Resumo executivo

Esta seção destaca os pontos-chave identificados nas entrevistas com stakeholders, descritos detalhadamente nas seções subsequentes desse capítulo. A Tabela 1 resume os principais desafios,

prioridades e sugestões de investimento que os entrevistados mencionaram. "**Desafios"** são os elementos que os entrevistados identificaram quando questionados sobre o desenvolvimento da biotecnologia, patenteamento e licenciamento, avaliação de risco, divulgação, percepção, financiamento, implicações políticas relacionadas a biotecnologia, mercados, comércio, oportunidades de treinamento e regulamentação. **"Prioridades"** são os elementos que os entrevistados identificaram como urgentes a fim de aumentar a agilidade dos procedimentos, fortalecer e harmonizar os marcos regulatórios, obter financiamento e recursos, desenvolver parcerias, ampliar mercados, prover treinamento em avaliação de risco e alcançar um impacto social e ambiental. Por fim, os entrevistados também apresentaram **sugestões para investimentos**, como investir em treinamento, infraestrutura, procedimentos de patenteamento, licenciamento, parcerias públicas e privadas, redução das limitações burocráticas, educação dos tomadores de decisão, expertise em comunicação e engajamento público. A diferença entre prioridades e sugestões de investimento é que as sugestões são mais gerais, talvez além de um suporte mais específico que o Banco InterAmericano de Desenvolvimento (BID) poderia prover como parte da sua estratégia relacionada ao projeto.

Os tópicos recorrentes são principalmente relacionados à regulamentação, divulgação, treinamento e percepção da engenharia genética e biotecnologia. Conforme mencionado acima, os entrevistados representam uma variedade de afiliações institucionais, como universidades, indústria, governo, organizações sem fins lucrativos, consultores e pesquisa aplicada. Ao mesmo tempo, as redes de colaboradores incluem atores nacionais, públicos e privados, assim como internacionais. Países como o Brasil tiveram mais especialistas representados, de setores diversos, e forneceram uma compreensão mais detalhada do atual cenário regulatório, econômico, político e social do país.

País	Desafios	Prioridades	Investimentos Sugeridos
Brasil	Sistema de Patenteamento, Falta de Financiamento e Recursos, Regulamentação Complexa, Entendimento da Regulamentação, Esforços de Divulgação	Agilidade nos Procedimentos, Alcançar Mercados, Financiamento, Recursos e Treinamento, Regulamentação da Edição Gênica, Avaliação de Risco, Percepção Pública	Treinamento e Instalações, Pesquisa Básica e Pública, Infraestrutura, Procedimentos sobre Patenteamento, Treinamento em Avaliação de Risco, Treinamento e "Cultura de Patentes", Licenças e Sementes com Menor Custo, Inovação em Bioeconomia, Comercialização e Regulamentações Simples, Pesquisa e Avaliação de Risco, Parcerias Público e Privadas, Startups, Engajamento Público.
Bolívia	Falta de Regulamentação, Ativistas Anti-Transgênicos, Falta de Financiamento e Recursos	Regulamentação da Edição Gênica, Financiamento, Recursos e Treinamento, Parcerias	Treinamento e Pesquisa, Treinamento e Financiamento, Pesquisa e Engajamento com Agricultores
Costa Rica	Partidarismo da Biotecnologia, Regulamentação Complexa	Fortalecer os Sistemas Regulatórios, Regulamentação da Edição Gênica	Colaboração Sul-Sul, Mercados para Cultivos Comerciais

TABELA 1. Desafios, prioridades e sugestões de investimento

País	Desafios	Prioridades	Investimentos Sugeridos
Peru	Cumprimento da Regulamentação, Falta de Financiamento e Recursos	Financiamento, Recursos e Treinamento, Alcançar Mercados	Instituição, Instrumentos Regulatórios e Percepção, Simplificação do Processo Regulatório e de Importação, Educação e Capacitação
Honduras	Percepção Pública, Equipamento Subutilizados	Agilidade dos Procedimentos, Parcerias	Parcerias e Empresas de Biotecnologia, Capacitação, Treinamento de Nova Gerações de Estudantes, Dar Oportunidades
Panamá	Vácuo Legal	Avaliação de Risco Socioeconômico	Pesquisa e Aprimoramento da Regulamentação
México	Regulamentação Complexa, Partidarismo da Biotecnologia	Assistência e Impacto Social, Acesso e Relevância da Pesquisa, Parcerias	Pesquisa e Capacitação, Capacitação e Redução das Limitações Burocráticas, Infraestrutura, Investir no Ensino Superior e Empresas Privadas
Colômbia	Gestão Proativa, Desenvolvimento de Profissionais, Fortalecimento da Avaliação de Riscos	Percepção Pública, Engajamento Público, Harmonização da Regulamentação	Pesquisa de Patógenos e Plantas, Educar Tomadores de Decisão, Pesquisa e Capacitação, Mecanismos Financeiros para Bioeconomia, Investimento Público e Privado em Pesquisa
Guatemala	Ativismo Anti-OGM, Envolvimento Público, Transparência	Percepção Pública, Parcerias	Centros de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico, Expertise em Comunicação e Expertise Técnica
Paraguai	Partidarismo da Biotecnologia, Fortalecer a Avaliação de Risco	Financiamento, Recursos e Treinamento, Parcerias	Proteger a Ciência em um Ambiente de Mudança, Biorremediação e Pesquisa Biotecnológica
Argentina	Desenvolvimento de Produtos, Partidarismo da Biotecnologia	Fornecer Treinamento, Harmonização Regulatória	Investir em Treinamento e Avaliação de Riscos, Fortalecer o Marco Regulatório e Sincronização das Aprovações

TABELA 1. Desafios, prioridades e sugestões de investimento

Dos onze países representados, entrevistados de cinco países (Brasil, Bolívia, Costa Rica, Peru e México) mencionaram que um sistema regulatório complexo e a aplicação/compreensão da regulamentação é um desafio importante. Entrevistados do Brasil, Bolívia e Peru mencionaram que a falta de financiamento e recursos também representa outro desafio importante. Entrevistados da Costa Rica, México, Paraguai e Argentina mencionaram que o partidarismo da biotecnologia como relevante. Entrevistados do Brasil, Guatemala e Honduras mencionaram que os esforços para divulgação, a percepção pública e o engajamento e transparência das informações também são questões desafiadoras.

No caso das prioridades, dos 11 países representados, os entrevistados do Brasil, Peru, Bolívia, Argentina e Paraguai mencionaram que uma das principais prioridades deveria ser a disponibilidade de financiamento, recursos e treinamento. Entrevistados do Brasil, Bolívia, Costa Rica, Colômbia e Argentina mencionaram que aprimorar ou criar uma regulamentação sobre edição gênica, fortalecer os marcos regulatórios e harmonizar a regulamentação como uma prioridade. É importante notar que, no caso das prioridades, espera-se que sejam definidas ações para enfrentar os desafios regulatórios identificados. No caso do Peru e do México, a percepção é de que o contexto político poderia restringir as ações voltadas para harmonizar a regulamentação. Entrevistados da Bolívia, Honduras, México, Paraguai e Guatemala afirmaram que o desenvolvimento de parcerias seria de grande relevância em seus países. Finalmente, entrevistados do Brasil, Colômbia e Guatemala mencionaram que abordar a percepção pública sobre a biotecnologia seria uma prioridade.

Ao final de cada entrevista os participantes foram questionados sobre potenciais investimentos nos países. Em alguns casos, os entrevistados reforçaram os desafios e as prioridades mencionados na tabela acima, mas apresentaram também novas ideias sobre atividades que visam objetivos específicos, como financiar startups, investir em pesquisas sobre biorremediação e fortalecer a sincronização das aprovações. A maioria dos entrevistados mencionou que o BID precisa investir em treinamento e capacitação, incluindo treinamento para tomadores de decisão e analistas de risco. Além disso, considera-se que investimentos devem ser feitos para reduzir as limitações burocráticas e aumentar a compreensão de determinados tópicos, principalmente àqueles relacionado aos procedimentos sobre patenteamento. Entrevistados do Brasil, Costa Rica e Honduras mencionaram que o BID deveria investir em parcerias e colaborações. Finalmente, os entrevistados do Peru, Panamá e Argentina mencionaram que o BID deveria investir em instrumentos e simplificação dos processos regulatórios, bem como na melhoria e fortalecimento do marco regulatório. Isso não significa que a regulamentação não seja um desafio ou uma prioridade em outros países, apenas que o foco maior de alguns entrevistados foi na necessidade de treinamento e capacitação ao serem questionados sobre oportunidades de investimentos no país.

3. Regulamentação

A regulamentação desempenha um papel essencial para formatar o desenvolvimento da biotecnologia, em particular da edição gênica. Os países que não possuem marcos regulatórios bem estabelecidos buscam seguir os passos dos países com mais experiência na regulamentação das biotecnologias. Embora a legislação internacional sobre Organismos Vivos Modificados (Living Modified Organisms - LMOs) tenha sido estabelecida, cada país enfrenta seus próprios desafios para a implementação e cumprimento de suas regulamentações específicas. A maioria dos países ratificaram acordos internacionais, como o Protocolo de Cartagena, e aqueles que não ratificaram provavelmente estão cientes de sua existência e, portanto, são influenciados tanto por este acordo quanto pelas regulamentações de outros países. Um exemplo provável é que os governos dos países estejam cientes sobre as atualizações da estrutura regulatória internacional, incluindo as diferentes definições legais do termo "Organismo Geneticamente Modificado" (OGM) em uso nos sistemas regulatórios dos diferentes países. O setor privado e as universidades também estão cientes das regulamentações, pois elas afetam o ritmo de desenvolvimento do produto, bem como o alcance de mercado.

A maioria dos entrevistados está particularmente familiarizada com temas regulatórios, muitas vezes referindo-se a influência nacional e internacional das regulamentações. Alguns entrevistados demonstraram interesse em criar parcerias e redes em torno de questões regulatórias, mas também em agilizar a pesquisa e o desenvolvimento de produtos. Por exemplo, organizações internacionais já desenvolveram com sucesso parcerias e redes, como o Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura (IICA) na América Central. O IICA tem oferecido oportunidades de networking para os países da região, buscando apoiar as políticas dos governos sobre biotecnologia e agricultura. O objetivo nesse caso seria de informar sobre as tecnologias e agilizar a tomada de decisões.

Outro exemplo na América do Sul é o Mercado Comum do Sul (MERCOSUL). Segundo um entrevistado, o MERCOSUL possui uma comissão que trata especificamente da biotecnologia e que facilita o diálogo entre países como Colômbia (estado associado), Argentina e Brasil (estados membros). Finalmente, outros se concentram no desenvolvimento de parcerias dos setores público e privado, bem como parcerias entre países. Um dos entrevistados do Peru menciona que empresas nacionais e startups também estão interessadas em avanços regulatórios em seus países, a fim de enfrentar desafios que incluem a lentidão do processo alfandegário e a burocracia relacionada à importação de insumos para a pesquisa.

As subseções a seguir focam em alguns dos tópicos mais frequentes relacionados à palavra-chave "regulamentação" que foram encontrados durante a análise das entrevistas. Os tópicos identificados são "harmonização", "política" e "desenvolvimento de produtos".

País	**Regulamentação**		
	Harmonização	**Política**	**Desenvolvimento de Produtos**
Brasil	Preocupação sobre ausência de clareza sobre o sistema regulatório nos diferentes países. Grandes restrições para a indústria de biotecnologia. Desejo de harmonizar as regulamentações com outros países, que poderia promover inclusive um ambiente melhor para as parcerias público-privadas	A influência da Europa em termos de poder político está em declínio. Necessidade de "colocar a informação científica na mesa"	Os produtos podem ter uma aceitação questionável pelos consumidores. Preocupações sobre barreiras comerciais e a regulamentação. A Europa poderia não comprar determinados produtos já que possui um sistema regulatório distinto
Bolívia	Entende que em outros países existem regulamentações mais avançadas. Necessidade de harmonizar as regulamentações	Relação entre os agricultores e a posição política do governo. Tráfico de drogas é politicamente relevante	Oportunidades limitadas para especialistas em biotecnologia. Empreendedorismo baseado em produtos locais, como o milho roxo
Costa Rica	É difícil ter políticas harmonizadas, mas os países deveriam compartilhar uma linha de base para as regulamentações, embora possam lidar com questões específicas de forma distinta	As autoridades governamentais não estão familiarizadas com a agricultura, a atual autoridade "vem do gado", portanto não está familiarizada com culturas agrícolas	Conscientização sobre a aprovação de produtos sob o "guarda-chuva OGM"
Peru	Os entrevistados não mencionaram a harmonização das regulamentações	Stakeholders envolvidas na moratória incluíam agricultores e a sociedade civil. As recomendações técnicas não foram levadas em consideração	Processos lentos nas universidades que atrasam o desenvolvimento de produtos. Possibilidade de submeter para aprovações em países como Brasil e Colômbia

TABELA 2. Visão geral da regulamentação

País	Regulamentação		
	Harmonização	Política	Desenvolvimento de Produtos
Honduras	Honduras faz parte da iniciativa centro-americana em biotecnologia promovida pelo IICA	Governo e setor privado pressionaram por regulamentação. Biotecnologia entendida por políticos como ferramenta para o desenvolvimento econômico	Trabalhando com a possibilidade de submissões eletrônicas. Necessidade de aumentar a agilidade dos procedimentos. A abordagem caso a caso depende do tipo de modificação
Panamá	Os entrevistados não mencionaram a harmonização das regulamentações	O Ministério do Meio Ambiente desenvolveu uma regulamentação para edição gênica. Mudanças nas autoridades governamentais interromperam esse processo	A partir de 2014, o salmão GM foi desenvolvido, incluindo capacidade para gestão de riscos, incluindo grupos indígenas. Ficou fora de proporção, o USDA estava envolvido
México	Os entrevistados não mencionaram a harmonização das regulamentações	O governo é contra a biotecnologia liderada pela Secretaria de Ciência e Tecnologia. Disputas entre o Ministério do Meio Ambiente e o Ministério da Agricultura.	Necessidade de demonstrar os benefícios dos produtos para as pessoas (melhores grãos e melhores sementes) em culturas como o milho, com importância cultural para os agricultores
Colômbia	É difícil ter regulamentos harmonizados. No entanto, há a necessidade de olhar para outros países que têm experiência regulatória e aprender com eles	É preciso pensar com antecedência sobre a tecnologia que está surgindo e o cenário regulatório. Precisa de apoio das autoridades para desenvolver produtos biotecnológicos	CIAT desenvolve tecnologia para cacau, com apoio do USDA e da Compania Nacional de Chocolate. A Colômbia tem 90% de adoção do algodão GM. Concentra-se na adoção e não na substituição, bem como em produtos orientados pela demanda
Guatemala	A Guatemala faz parte da iniciativa centro-americana em biotecnologia promovida pelo IICA	A aprovação da regulamentação da biotecnologia está vinculada ao Acordo de Livre Comércio. O Ministério da Economia negocia e o Ministério da Agricultura executa as propostas técnicas. A Presidência tinha muito poder	A Guatemala aprovou um OGM de petúnia e laranja para uso comercial. Na Guatemala existe aprovação para cultivo, mas não para o uso do grão como alimento

TABELA 2. Visão geral da regulamentação

País	Regulamentação		
	Harmonização	Política	Desenvolvimento de Produtos
Paraguai	É um grande desafio entender o marco regulatório	Pressão política para liberar sementes. Disputas entre partidos políticos do governo	O algodão GM foi liberado. O Paraguai teve problemas com a Argentina que também teve liberações. Passou a liberar mais eventos transgênicos, porque havia menor pressão da mídia e dos políticos
Argentina	Harmonização da regulamentação é muito difícil, existem custos altos para qualquer atraso. A regulamentação no país é alinhada ao Protocolo de Cartagena	A situação política da Argentina permite separar questões relacionadas a avaliação de risco	A Argentina tem muitos produtos locais com financiamento público e privado. Os produtos que surgiram são fruto de alianças entre universidades e institutos

TABELA 2. Visão geral da regulamentação

A. Harmonização

Um padrão que emergiu da análise das entrevistas é o conceito de harmonização. A harmonização aponta para um desejo dos entrevistados de ter um sistema regulatório mais consistente e ágil entre os países latino-americanos, mantendo certo grau de autonomia. Para muitos entrevistados a falta de harmonização pode ser um problema e conforme várias afirmativas, a falta de harmonização tem um impacto negativo no setor de biotecnologia em geral, principalmente nas empresas e instituições de pesquisa. Como um entrevistado do Brasil mencionou:

> **As regras ainda não estão claras em todo o mundo. Do ponto de vista da indústria de biotecnologia esta é uma grande restrição. Existe uma falta de compreensão do quadro regulamentar,** na União Europeia por exemplo existe uma restrição legal. (Brasil)

De acordo com outro entrevistado da Argentina, a harmonização afeta a capacidade de difundir o progresso dentro da região, mas também globalmente, o que pode impactar severamente a vida das pessoas. Conforme explicou o entrevistado, ter produtos disponíveis pode ajudar a combater a insegurança alimentar.

> **Iniciativa de harmonização para serem desenvolvidas seria muito difícil [...]** temos que perceber que não ser científico pode custar vidas. **Um marco regulatório harmonizado, a sincronização das aprovações, são questões muito difíceis,** racionalmente podemos trabalhar em um acordo regional [...] também **o progresso seria difundido com mais facilidade e eficácia**. Esforços de apoio às iniciativas para harmonização seriam muito interessantes. **Essa questão é importante, há vidas que dependem disso.** (Argentina)

Outros entrevistados mencionaram as diferenças entre a regulamentação centro-americana e a forma como alguns países andinos (Colômbia, Equador, Peru, Bolívia) desenvolvem sua própria regulamentação.

> É muito complicado ter uma harmonização regulatória. O único país [da Comunidade Andina] que tem experiência [...] é a Colômbia. Todos os demais têm uma proibição

> estendida para a edição gênica, exceto no Equador. Na América Central [...] **o que ocorre é a existência na America Central de uma regulamentação onde cada país é autônomo, mas que leva em consideração o conteúdo regulatório de outros países** (Colômbia).

Como a harmonização regulatória parece ser uma prioridade para os entrevistados, colaborar na harmonização regulatória também pode auxiliar no estabelecimento de novas parcerias entre o setor público e o setor privado. Esse conceito é capturado na seguinte citação:

> **Harmonizar com outros países [...] o normativo vai nos dar um ambiente melhor**, fazer parcerias público privadas, criar um bom ambiente com as universidades (Brasil)

Ainda que a harmonização da regulamentação seja algo desejável, os entrevistados destacaram também as dificuldades encontradas. No entanto, conforme destacado por um dos entrevistados, o objetivo deveria ser o de compartilhar a mesma linha de base, abordando o problema de forma semelhante:

> **"... é impossível ter políticas harmonizadas. Regulamentos com o mesmo espírito, com a mesma linha. Todos esses países estão pedindo para ter uma estrutura regulatória clara,** com fatores de importância específica **e ter uma linha de base para analisar as informações da mesma maneira**. Precisamos ter previsibilidade, [...] a linha de base pode ser a mesma. Ter um ponto central comum. Ter clareza, [...] **Espelhe-se em outros países e apresente algo baseado no que os vizinhos fizeram. Se isso está funcionando para você, então pode funcionar para nós.** (Costa Rica)

Uma tentativa de harmonização a nível internacional é representada pelo Protocolo de Cartagena, cujo objetivo é "contribuir para garantir um nível adequado de proteção no campo da transferência, manuseio e uso seguro de organismos vivos modificados resultantes da biotecnologia moderna que possam ter efeitos adversos na conservação e uso sustentável da diversidade biológica, levando em conta os riscos para a saúde humana, e focando especificamente no movimento transfronteiriço"[1]. Todos os países que ratificaram o Protocolo devem elaborar regulamentações internas que reflitam os requisitos do Protocolo.

> Devemos analisar mais profundamente nossa própria legislação, harmonizar com outras legislações. [...] Os tratados internacionais tornam-se mais complicados para serem regulamentados [...] **Se considerarmos os produtos, temos leveduras, animais, vegetais, que estão sendo desenvolvidos rapidamente nesse processo, para harmonizar com a regulamentação internacional e nacional poderia ser uma grande confusão.**

B. Política

Os entrevistados entendem a influência política como o papel desempenhado na interação com políticos ou com grupos envolvidos no desenvolvimento e uso da biotecnologia. Stakeholders em posições de poder algumas vezes são vistas como incapazes ou sem vontade de agir. Como afirmou um entrevistado da Costa Rica sobre a dificuldade de entendimento do Ministério da Agricultura sobre a importância das tecnologias emergentes:

> **Mas o problema era uma questão política. O Ministério da Agricultura vem do gado, não da lavoura. Difícil fazê-lo entender.** Não é uma prioridade, temos um partido político (esquerda) que não quer aprovar novas tecnologias. Os procedimentos aguardam aprovação (Costa Rica).

1 Artigo 1 do Protocolo de Cartagena

Os ministérios dos atuais governos da região estão moldando ativamente a forma como as biotecnologias são aprovadas. Assim, os interesses políticos de servidores públicos poderiam influenciar o formato e a implementação da regulamentação. Por exemplo, um entrevistado do México mencionou que a lei empodera os interessados em liberar a biotecnologia:

> **A lei dá poderes aos interessados em liberar biotecnologia no meio ambiente, mas há contradições com as outorgas concedidas, que se agravaram nesse mandato presidencial.** Nas anteriores sempre houve resistência do governo [...] **O verdadeiro embate é entre o Ministério do Meio Ambiente e o Ministério da Produção Agropecuária, existe um embate de visão.** Aqueles no Ministério do Meio Ambiente têm trabalhado arduamente para proibir a biotecnologia na agricultura (México).

A influência política é percebida por alguns entrevistados como um fenômeno nacional e por outros como uma influência externa vinda da Europa. Um entrevistado do Brasil argumentou que a influência da Europa não é tão forte como costumava ser há 20 anos. Já no caso da Bolívia, um entrevistado mencionou que o governo reagiu às demandas internas dos pequenos agricultores, no caso do milho, devido às pressões políticas dentro do governo:

> Então esses pequenos agricultores diziam "por que nosso governo importa milho da Argentina quando podemos produzir nosso próprio milho na Bolívia, com nossas técnicas, nossos gostos". **Isso gerou uma certa movimentação dentro do governo que permitiu uma abertura para essa discussão** (Bolívia).

Além disso, poderia haver conflitos de interesse, uma vez que alguns representantes ou governantes estão alinhados com o agronegócio e, portanto, têm mais capacidade de influenciar diretamente a regulamentação. Como mencionou um entrevistado de Honduras, o Ministério da Agricultura e o setor privado pressionaram para incluir atualizações regulatórias sobre edição gênica no país:

> **O Ministério da Agricultura e empresários privados pressionaram pela inclusão de atualizações regulatórias sobre edição de gênica.** Quando eles quisessem importar novas tecnologias, não teriam nenhum problema com isso. O Ministério da Agricultura tem se concentrado nessa questão, mas com sugestões do setor privado (Honduras).

A Guatemala teve uma experiência semelhante em termos de influência política na regulamentação. Segundo um entrevistado, o Ministério da Agricultura e o Ministério da Economia cooperaram para aprovar as regulamentações da biotecnologia devido ao Acordo de Livre Comércio e do apoio do setor privado e das universidades:

> O acordo de livre comércio começou a movimentar a biotecnologia na região. **A regulamentação não teria passado sem o Acordo de Livre Comércio [...]** Foi fundamental, não teria sido possível se não tivesse ocorrido sob essa premissa, permite que a regulamentação seja feita [...] O Ministério da Economia negocia o tratado. O Ministério da Agricultura executa as propostas técnicas. Também houve apoio de empresários, do setor privado e do setor acadêmico (Guatemala).

A liderança política pode ser um fator para liderar ou bloquear a regulamentação sobre a biotecnologia. Um entrevistado do México mencionou que a atual posição política do país contra a biotecnologia é representada pelas ações da Secretaria de Ciência e Tecnologia:

> **O México está se posicionando contra a biotecnologia, liderado pela Secretaria de Ciência e Tecnologia [...]** Este país está tomado como um exemplo de oposição a biotecnologia, com uma forte influência na América Central (México).

Finalmente, em alguns países a biotecnologia pode ser vista como uma oportunidade ou como um obstáculo em termos políticos. Segundo um entrevistado na Bolívia, a regulamentação é mais

complicada devido às questões do narcotráfico. Em contraste, um entrevistado de Honduras mencionou que os atores políticos percebem a biotecnologia como uma oportunidade para o desenvolvimento econômico:

> **Os políticos entendem que somos grande parte da nossa economia, as exportações da agricultura, sabem que a biotecnologia é uma ferramenta para melhorar (Honduras).**

C. Desenvolvimento de produtos

O desenvolvimento de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) é restringido por impedimentos regulatórios ou burocráticos em alguns países da América Latina. Um entrevistado de Honduras mencionou que a agilidade desses procedimentos precisa aumentar e que tem trabalhado para implementação de submissões eletrônicas. A importação de insumos usados no desenvolvimento de produtos também foi apontada como um problema por um entrevistado do Peru, os insumos precisam passar pela liberação alfandegária o que acarreta atrasos na pesquisa:

> Quando você vai na alfândega, eles te pedem toda a papelada, te pedem basicamente uma autorização da universidade, para não ter que cobrar taxa extra de importação. **Isso nos atrasou quase quatro meses porque a universidade também é muito lenta. Existem todos esses documentos legais, parte do processo, que apenas tornam o procedimento da equipe muito lento.** No final, foi cerca de um ano para obter toda a documentação. (Peru)

Ao mesmo tempo é importante estar atento as atualizações regulatórias para desenvolver produtos que serão aprovados e comercializados. Um entrevistado do Brasil argumentou que o que está sendo regulamentado em alguns casos é o processo, não o produto em si, acrescentando que, uma vez desenvolvidos, os produtos podem ser questionados por consumidores ou ONGs:

> **Estamos comercializando o produto, não comercializando o processo [...] os produtos ou os métodos de produção serão questionados por causa de alguma reclamação dos consumidores ou das ONGs.** O cenário depende da preocupação com os métodos de produção (Brasil).

As empresas estão interessadas na regulamentação para desenvolver produtos que alcancem diferentes mercados, e isso envolve lidar com o que um entrevistado da Costa Rica chamou de "guarda-chuva OGM", que se refere à forma como o marco regulatório determina quais produtos serão enquadrados como geneticamente modificados:

> Podemos ter características diferentes, qual mutação é a melhor, elas irão para uma banana com um método livre de DNA. **Serão aprovadas no marco regulatório, sob o guarda- chuva dos OGM [...] Ainda é um OGM. Assim que obtiverem os dados, esses serão utilizados para alavancar um produto GM** (Costa Rica).

No entanto, juntamente com os regulamentos, os produtos podem encontrar outros tipos de barreiras, incluindo a aceitação do consumidor e as barreiras comerciais. Um entrevistado do Brasil:

> **Há sempre a preocupação com as barreiras comerciais. Temos experiência com produtos biotecnológicos, o racional do consumidor e o processo regulatório da biotecnologia.** Também quando se trata de produtos que não são os próprios produtos comercializados e sim aqueles utilizados em processos industriais (Brasil).

Os produtos podem ser aprovados em mais de um país com base em sua estrutura regulatória, como é o caso dos países que fazem parte do Tratado de Livre Comércio da América Central. Como

mencionou um entrevistado da Guatemala tratando da aprovação dos produtos biotecnológicos para uso comercial no país. No entanto, de acordo com a norma, esses produtos foram aprovados para cultivo, mas não para alimentação:

> Na mente deles há um risco de segurança biológica. **Na norma eles não podem aprovar um OGM. Eles têm aprovação para cultivo, mas não para o grão usado como alimento** (Guatemala).

Os entrevistados também mencionaram que os produtos são aprovados caso a caso, o que significa que depende das e com avaliação das características agronômicas do produto, sendo que a estrutura regulatória nessa análise possibilitaria que alguns produtos sejam enquadrados como não geneticamente modificados. Um entrevistado de Honduras destacou a importância de identificar produtos OGM com ferramentas moleculares:

> Na edição gênica a análise caso a caso terá o mesmo procedimento, dependendo do tipo de modificação [...] **Em determinados caso a caso, a modificação que presumidamente pode ser feita, simples, é algo que pode ser regulamentado ou reconhecido através de ferramentas moleculares,** mesmo que não enquadrada como OGM teria que haver a avaliação agronômica (Honduras).

Por fim, é um desafio a determinação regulatória com relação ao enquadramento de produtos para exportação, já que países importadores podem ter regras e restrições diferentes para esses produtos serem ou não considerados OGM. Isso está relacionado às barreiras comerciais que dificultam o acesso aos mercados, mesmo que as regulamentações facilitem o desenvolvimento de produtos biotecnológicos. Um entrevistado do Brasil argumentou que esse é um problema sério porque a Europa, por exemplo, compra produtos brasileiros e que no Brasil de acordo com a regulamentação poderiam não ser enquadrados como OGM:

> A UE considera todos os produtos como OGM, analisando a tecnologia do processo e não o produto final. **Isso é um problema muito sério para o Brasil, porque eles compram muitos produtos - aqui no Brasil alguns poderiam não ser considerados transgênicos, mas que eles consideram** (Brasil).

D. Treinamento e capacitação

A tabela abaixo resume as principais constatações relacionadas ao treinamento e à capacitação com base nas respostas dos entrevistados. Como mostrado abaixo, esse é um desafio compartilhado por muitos países, já que alguns deles têm problemas semelhantes, como oferecer oportunidades para estudantes, aumentar seu banco de talentos e sua força de trabalho qualificada, além de aumentar os especialistas em riscos e regulamentação. No entanto, alguns países, como a Argentina, têm oferecido capacitação a outros países em temas como a regulamentação da biotecnologia. Outros países, como a Bolívia, buscam parcerias com instituições dentro e fora do país. Outra alternativa proposta por países como Panamá e México inclui o direcionamento dos investimentos ao empreendedorismo em biotecnologia.

País	Treinamento e capacitação
Bolívia	Os entrevistados afirmaram que poucas universidades oferecem programas na área de biologia molecular e algumas tendem a ser mais teóricas. Ao mesmo tempo, professores com expertise nessa área são escassos devido aos investimentos limitados. Foram mencionadas algumas opções para estabelecer parcerias com outras universidades e disseminar informações úteis para os agricultores.
Brasil	Os entrevistados mencionaram que especialistas em avaliação de risco são exigidos pelas empresas. Parece haver necessidade de jovens cientistas, mas as bolsas são limitadas e a motivação dos estudantes precisa aumentar. Muitos pesquisadores possuem treinamento, mas não conseguem ingressar no mercado de trabalho. O investimento em pesquisa diminuiu.
Peru	Os entrevistados argumentaram que há falta de orientação dos professores devido aos recursos limitados e devido à sua disponibilidade (tempo parcial).
Honduras	Segundo os entrevistados, as pessoas que saem do país acham que não terão um emprego depois de formados em Honduras. Ao contrário de outros países, como Peru e Bolívia, equipamentos não são um problema, mas seu uso exige uma massa crítica de cientistas.
Panamá	O entrevistado mencionou que existem oportunidades em empreendedorismo e startups.
México	Segundo os entrevistados, faltam reguladores e as universidades não incluem ciência aplicada ou empreendedorismo em seus programas. Adicionalmente, um entrevistado mencionou que as universidades comercializam a biotecnologia com base nos interesses de mercado das universidades estrangeiras. Além disso, as oportunidades fora da academia parecem escassas. As universidades necessitam de uma relação mais próxima com o setor produtivo.
Colômbia	Conforme mencionado pelos entrevistados, algumas universidades estão oferecendo cursos de formação para estudantes e pesquisadores, as universidades privadas são mais receptivas à biotecnologia. Incerteza em relação a empregos na Colômbia, já que alguns preferem explorar oportunidades nos EUA. Realização de seminários online para as universidades na região.
Guatemala	Os entrevistados mencionaram que houve um grande boom de projetos com participação público-privada. Segundo eles, esta é uma oportunidade de investir na capacitação.
Paraguai	Os entrevistados mencionaram que se sentiam inseguros em voltar para o Paraguai e encontrar um emprego estável. As universidades fornecem algum treinamento, mas é limitado e é direcionado a estudantes de pós-graduação. Alguns programas de pós-graduação não tiveram continuidade. Em projetos colaborativos, profissionais com experiência fornecem treinamento em regulamentação e em análise de risco.
Argentina	Os entrevistados afirmaram que a Argentina oferece treinamento para reguladores ligados às indústrias e nas universidades. Consideram que têm uma importante população de cientistas no país.

TABELA 3. Visão geral do treinamento e capacitação

Os entrevistados mencionaram que a formação é importante para construir um banco de talentos, desenvolver habilidades básicas, não só na agricultura, mas também em biotecnologia industrial

e na área de saúde, mas as oportunidades de financiamento, como bolsas de estudo, são escassas. A Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), instituição de pesquisa com financiamento público, considera que as bolsas de estudos no exterior são essenciais pois possibilitam a aquisição de novos conhecimentos, como aqueles relacionados às novas tecnologias. Segundo um entrevistado do Brasil, na edição gênica na área animal ainda faltam analistas de risco. Nos últimos anos, como mencionou outro entrevistado do Brasil, houve restrições de financiamento:

> Estamos em uma situação ruim porque todas as bolsas estão prejudicadas. Não temos recursos do governo por causa da pandemia. Na EMBRAPA treinamos doutores e pesquisadores visitantes. É importante treinar, mas não temos recursos para motivar os cientistas a irem para o exterior (Brasil).

No entanto, não são apenas os estudantes que enfrentam essas limitações de treinamento, mas também os técnicos e outros profissionais que se preparam para serem analistas de risco em biotecnologia. De acordo com um entrevistado do México, há um encolhimento dos reguladores e a necessidade de ampliar o treinamento prático no país. No entanto, ainda existem oportunidades de treinamento em alguns países da região:

> Em 2017, nós fomos lá, treinamos eles. […]. Fui à Guatemala para assessorar seus funcionários e seus acadêmicos. E com nossa assessoria e nosso treinamento, eles finalmente fizeram sua legislação e a colocaram no mesmo patamar, no mesmo acordo, nos mesmos termos que a nossa. Desde então, somos um exemplo de cooperação internacional nessas questões regulatórias. E agora ouvimos dizer que El Salvador quer aderir. (Honduras).

Há demanda por parcerias com outras universidades e instituições de outros países, como no caso da Bolívia. Segundo um entrevistado desse país, existem oportunidades para estabelecer parcerias com universidades locais e instituições internacionais:

> Temos uma parceria diferenciada com pesquisadores de outros institutos de pesquisa. Eles têm aulas de biotecnologia, auxiliamos na prática e na conexão com outras universidades e instituições. Conexões com outras cidades que possuem laboratórios de biotecnologia e em La Paz. (Bolívia)

Alguns entrevistados sugeriram que as universidades precisam incorporar o treinamento para o empreendedorismo em seus programas. As universidades do México provavelmente não incorporarão esse componente, de acordo com um entrevistado desse país. Também não é comum haver parcerias entre universidades, governo e setor privado, como respondeu um entrevistado do Brasil. Já outro entrevistado mencionou oportunidades citando a Universidade Zamorano em Honduras, que tem parcerias com governos e especialistas do setor, aumentando assim as possibilidades profissionais dos estudantes.

Finalmente, há oportunidades de incorporar um enfoque social à pesquisa que beneficie tanto os agricultores quanto as comunidades indígenas em países como a Bolívia e o Brasil. Os entrevistados desses países mencionaram que as universidades e instituições de pesquisa já estão envolvidas em trabalhar conjuntamente com os agricultores, atendendo suas necessidades nos sistemas de produção:

> A edição gênica deve atender às necessidades do agricultor. Deve ser usado para pequenos agricultores, que representam cerca de 80 por cento da agricultura [...] A EMBRAPA tem uma adequada abordagem social, para diferentes tipos de pesquisa. O feijão comum tem um ótimo programa de desenvolvimento de novas cultivares, incluindo diferentes aspectos dos sistemas de produção a fim de treinar pequenos agricultores para manejar as plantas e controlar as doenças (Brasil).

4. Dimensões Sociais

A. Ativismo

Os entrevistados relacionam o ativismo ambiental ou os movimentos anti-transgênicos à ação política de grupos organizados que se opõem à engenharia genética e a outras formas de biotecnologia na região. As ações ativistas estão associadas a influência que esses grupos têm para questionar e se opor ao uso de produtos originados da biotecnologia. Segundo entrevistados do Brasil e do México, os ativistas têm tido uma presença cada vez maior na mídia nos últimos anos. Alguns desses ativistas não consideram a liberação de transgênicos como uma alternativa viável, pois consideram que todas as biotecnologias são iguais e que não irão beneficiar de forma alguma os agricultores ou as comunidades indígenas, como argumentou um entrevistado do México. Outro entrevistado do Paraguai mencionou que a biotecnologia não pode substituir a agroecologia, no sentido de que as práticas agroecológicas agregam valor cultural as sementes e alimentos:

> Então estamos sempre lutando para proteger o meio ambiente e nossas sementes, e cada vez mais estamos perdendo sementes nativas e isso faz com **que o problema da alimentação no mundo não se resolva com transgênicos ou com modificações. Esta não é uma alternativa.** Precisamos valorizar nossos saberes ancestrais. As pessoas devem escolher o que comer de acordo com sua cultura. (Paraguai)

Outros estão abertos a se envolver com universidades e aprender mais sobre as tecnologias CRISPR, desde que os danos sejam evitados. Uma entrevistada do Paraguai mencionou que os agricultores de seu país querem entender como as tecnologias os beneficiarão e, portanto, precisam de mais informações.

> Informações sobre CRISPR, novas tecnologias na agricultura, as modificações, quem se beneficia. **Isso tudo é novo para nós, para nossa organização. A gente ouve o nome, mas não sabe se é bom ou ruim [...]** Na base da nossa alimentação está o milho e este se tornou transgênico. E não sabemos se é bom para os humanos comer alimentos transgênicos. Pelo menos nós, como organização, não sabemos. **Sabemos que é produzido pelo agrotóxico [termo amplo que se refere a pesticidas] e temos medo de comer transgênicos** (Paraguai).

Como alguns entrevistados do México e do Brasil mencionaram, os grupos ativistas não se opõem à ciência. No entanto, consideram que os danos estão relacionados ao uso das biotecnologias e, portanto, questionam seu desenvolvimento e uso.

> **Sobre a biotecnologia, não somos contra, somos contra esse pacote de biotecnologia que nos mata.** A biotecnologia tem muito a oferecer para o desenvolvimento, mas isso pode afetar a vida. (Brasil)

Os entrevistados do Paraguai e do Brasil mencionaram que estão cientes dos danos que suas comunidades sofrem devido ao uso de produtos químicos e pesticidas, associados ao uso das biotecnologias.

> Sem defender a biodiversidade, não protegeremos a nossa vida. **A gente sabe que muitas mulheres nossas estão morrendo de câncer porque os maridos trabalham na grande produção e usam veneno, agrotóxico [termo amplo que se refere a pesticidas]**, e essas mulheres lavam as roupas que estão contaminadas. [...] Isso é uma violência para nós. (Brasil)

Grupos ativistas estão envolvidos em demandas sociais que congregam múltiplos grupos não apenas em seu país, mas também em diferentes países da América Latina. A Tabela 4 mostra a

diversidade de temas com os quais esses grupos se preocupam. Enquanto alguns grupos são organizações internacionais como a Via Campesina, outros são locais como a CONAMURI, uma organização que congrega mulheres rurais e indígenas do Paraguai.

País	Objetivos de Grupos Ativistas na América Latina
Equador	soberania alimentar, gestão de sementes, acesso a água, dívida ecológica, permacultura
México	justiça ambiental, soberania alimentar, agricultura orgânica, controle democrático das tecnologias, poder corporativo, opressão dos agricultores, clima e natureza, risco ambiental e manipulação genética, pesticidas, sementes transgênicas, ciência digna
Colômbia	comunicação, educação, ação ambiental, diversidade biológica, movimentos sociais, luta agrária, defesa do território, soberania alimentar, organizações camponesas, indígenas e afro colombianas, defesa das sementes, defesa, agricultura empresarial e cultivos transgênicos.
Paraguai	pesquisa social, movimentos sociais, gênero, defesa da classe trabalhadora, agroecologia
Argentina	atividade humana e natureza
Brasil	agroecossistemas, viabilidade social e econômica da agricultura familiar, crítica à economia verde, defesa das sementes crioulas, poder popular, movimentos camponeses, luta e organização dos trabalhadores, pequenos e médios produtores, sem-terra, mulheres, indígenas, juventude rural, defesa da vida, violência contra a mulher
El Salvador	sustentabilidade, programas, projetos e ações ambientais
Bolívia	desenvolvimento rural sustentável, população indígena, nativa e camponesa, natureza, energia, sustentabilidade, arte, agroecologia, biodiversidade, biotecnologia, incidência política, engajamento cidadão
Uruguai	ecologia social, crise ecológica, concentração de recursos
Costa Rica	organizações camponesas, ambientalistas, de mulheres e acadêmicas, movimento ecologista
Peru	agricultura familiar orgânica, segurança alimentar

TABELA 4. Visão geral dos objetivos dos grupos ativistas na América Latina

Segundo entrevistados não ativistas, o ativismo parece ter vínculos com governos nacionais, como o mexicano. Argumenta-se que a influência desses grupos parece ter restringido o desenvolvimento e o uso das biotecnologias. Um entrevistado da Bolívia mencionou que em seu país ex-ativistas ocupam cargos no atual governo, tornando visível a conexão entre o ativismo e cargos políticos no governo.

Outros afirmaram que a influência política dos ativistas pode se originar na influência de grupos internacionais. Como menciona um entrevistado do Peru, a influência de grupos estrangeiros não é tão forte quanto em outros países da América Latina, no entanto o ativismo está "enraizado no Peru". Em contrapartida, outro entrevistado mencionou que os grupos de "pressão" são capazes de modificar determinados comportamentos. Segundo um entrevistado da Costa Rica, alguns ativistas são financiados por supermercados europeus.

> [...] É baseado em questões muito orquestradas. Você pode detectar a linguagem deles, estão falando as mesmas coisas em outras partes do mundo [...] Existem conexões com supermercados na Europa, alguns estudos são baseados nisso. "Non-GMO" é um grande movimento (Costa Rica).

Segundo um entrevistado radicado nos Estados Unidos, os ativistas usam "táticas de pressão" para se coordenar com ONGs e agricultores, mulheres e populações indígenas. Um entrevistado da Colômbia mencionou que grupos ativistas falam na mídia sobre os perigos dos produtos da biotecnologia. Da mesma forma, outro entrevistado do Brasil citou que as ONGs estavam usando exemplos de danos para questionar tanto os produtos quanto os métodos de produção. Outros entrevistados afirmaram que agricultores, estudantes e comunidades indígenas não são representados pelas reivindicações das ONGs.

> Grupos ativistas são sempre internacionais [...] Muito raramente percebemos pequenos agricultores, ou agricultores, ou estudantes, ligados a esses movimentos. Não é uma presença espontânea, são organizados internacionalmente. As mesmas questões são trazidas de volta, as mesmas questões levadas para outros países (Brasil).

Alguns entrevistados não ativistas percebem que grupos ativistas estão "parados no tempo" com o debate sobre o uso das biotecnologias, como um especialista hondurenho. radicado nos Estados Unidos.

> Algumas dessas questões não são explícitas para a modificação, são questões que estão relacionadas com agricultura em geral, com o controle de recursos genéticos, com a dependência de pequenos agricultores, podem ser específicas da tecnologia, mas não se aplicam a uma tecnologia específica. Ainda não alcançou o debate sobre a tecnologia de edição gênica[...] A edição gênica não entrou na discussão pública, mas está chegando, como uma tática (especialista hondurenho radicado nos Estados Unidos).

Um entrevistado do Peru considera que os grupos ativistas recorrem a argumentos emocionais para explicar sua posição que acaba sendo considerada pelos legisladores. Outro entrevistado da Bolívia mencionou que "fazem barulho" quando alguém fala a favor da modificação genética, e que palestrantes que "não são da área" dão muitas conferências sobre o assunto. No caso do Peru, onde existe uma moratória em vigor, o setor gastronômico, segundo um entrevistado, parece ter um importante papel político:

> O setor gastronômico representa um forte impulso a esses setores ativos. Agora algumas figuras não participaram, ao contrário de 2012, como Gaston Acurio. Eram chefs mais jovens, mais ligados à onda ecológica, natural. Eles estavam por trás do apoio à moratória (Peru).

B. Divulgação e percepção

Os entrevistados usam diferentes estratégias para divulgação das informações, dependendo de onde estão localizados e de quais grupos estão tentando alcançar, como comunidades indígenas, cidadãos, formuladores de políticas ou públicos mais amplos. Algumas estratégias são desenhadas para engajar o grande público de um país, como o Brasil, que visa aumentar a aceitação da cana-de-açúcar, por exemplo. Outros países, como o México, implementam estratégias para atingir populações específicas, como os indígenas que cultivam milho e cacau. Especialistas colombianos procuram jornalistas, bem como oferecem oportunidades de treinamento para os agricultores. Já na Argentina a estratégia de comunicação inclui um processo de consulta pública. A Tabela 5 apresenta uma visão geral das diferentes estratégias de divulgação das informações e percepção da biotecnologia por país.

País	Divulgação das informações e percepção da biotecnologia
Bolívia	Os entrevistados mencionaram que as ONGs estão envolvidas na aprovação e liberação da soja RR e que os fazendeiros pressionaram por isso.
Brasil	Foco no atendimento das necessidades de pesquisa voltada aos agricultores por meio de órgãos como a EMBRAPA. Os pecuaristas são associados e conhecem a biotecnologia. Alguns entrevistados mencionaram que o público não entende as novas tecnologias. Culturas como a cana-de-açúcar sofrem menos do ponto de vista da aceitação pública. As assembleias de cidadãos foram usadas para envolvimento da sociedade, mas entende-se que é preciso investir mais na participação pública e de comunidades marginalizadas na tomada de decisões.
Peru	O entrevistado mencionou que as decisões políticas não são baseadas em evidências e que é necessário estabelecer mais confiança da população no processo.
Honduras	O entrevistado argumentou que os recursos nativos e as comunidades nativas devem ser tratados com respeito e criteriosamente.
Panamá	O entrevistado afirmou que foi realizada comunicação com outros países que regulamentaram a edição gênica
México	Agroecologia é utilizada pelos agricultores. Ainda que se considere que os indígenas têm vínculos culturais com cultivos como cacau e milho, a próxima geração pode ser mais aberta às tecnologias. Conciliar interesses se apresenta como um desafio.
Colômbia	Os entrevistados mencionaram que alguns riscos podem não ser reais e que existe um vazio de conhecimento sobre o uso das biotecnologias. Segundo os entrevistados, não há distinção entre transgênicos e edição gênica. Para informar o público, especialistas trabalham com jornalistas. Alguns agricultores estão ansiosos para treinamento, embora a maioria deles não seja profissional.
Guatemala	Para alcançar públicos mais amplos, os especialistas usam redes sociais e plataformas para interagir com organizações de base. Os entrevistados mencionaram que visam comunidades que desconhecem a estrutura de biossegurança.
Paraguai	A pressão social e da mídia é instrumental para mobilizar agendas. Algumas comunidades nativas se organizaram sem o auxílio do governo.
Argentina	Existe um processo de consulta pública e de comunicação através dos jornalistas. O Ministério da Ciência e Ministério da Agricultura são aliados para inovação no setor agrícola.

TABELA 5. Visão geral das atividades de divulgação das informações e percepção da biotecnologia

Através do uso de estratégias de comunicação específicas, o objetivo é sempre de informar diferentes públicos sobre as biotecnologias. Um entrevistado da Costa Rica mencionou que sua organização visa trabalhar com os governos da região, independentemente da posição que eles tenham em relação à biotecnologia, para fornecer assessoria aos tomadores de decisão sobre tecnologias emergentes, bem como atualizações regulatórias.

> [Nós] queríamos mostrar a eles, explicar como é a tecnologia e determinar o quão segura ela é. Trabalhar com os países mesmo que sejam contra as tecnologias, como a moratória do Peru (Costa Rica).

Outra abordagem feita por um entrevistado da Bolívia enfatiza o combate à desinformação e a necessidade de esclarecer sobre "tudo o que a biotecnologia pode oferecer". Um entrevistado do Brasil ressalta que é preciso "comunicar com mais precisão" ou "comunicar da maneira certa". Um entrevistado da Guatemala mencionou:

> Parte do nosso trabalho é explicar a diferença entre OGMs e edição gênica. As bananas, um transgênico, poderia ser mais perigoso que um produto editado, ambos têm respaldo científico [...] Particularidades teriam que ser consideradas, em questões onde existem evidências, onde os indígenas apresentam discordâncias, é caso a caso, e não pode ser generalizado (Guatemala).

Como disse um entrevistado da Colômbia, é importante "fazê-los entender" como a biotecnologia poderia ser útil para suas famílias. O objetivo é mostrar as oportunidades que a biotecnologia pode oferecer ao público, explicadas por um especialista na área. Acredita-se que compartilhar conhecimento poderia resultar em uma maior conscientização sobre a importância da edição gênica para essas comunidades.

> Faça-os entender que pode ser útil para você e seus filhos [...] tem que ter treinamento prático para não-cientistas [...] ensinando a eles o que é edição gênica e o que você pode fazer [...] Se você não estiver (nessa área), é muito mais difícil de entender [...] Você tem que estar envolvido, senão pode acabar como o Peru onde existe uma proibição e ninguém quer fazer pesquisas com edição gênica ou OGMs [...] O o público pode não ter conhecimento de como isso poderia ajudá-los se não estiver ciente do problema (Colômbia).

A divulgação das informações pode também ser considerada uma ferramenta de negociação destinada a atingir outras stakeholders que possam ter uma posição distinta em relação a biotecnologia. Um entrevistado da Guatemala mencionou que é importante concordar com as comunidades indígenas, mesmo que sua posição não seja científica. Nesse sentido poderia ser mais eficaz proceder caso a caso, visando cada comunidade por vez, compartilhando informações e negociando com essas comunidades.

Segundo um entrevistado do Paraguai, nenhum dos grupos indígenas manifestaram oposição às biotecnologias, o que talvez esteja alinhado com o fato de não existir uma familiaridade com essas tecnologias.

> As organizações participantes e o mecanismo de comunicação [consulta pública] sempre permaneceram os mesmos [...] Nenhum dos grupos indígenas se opôs (Paraguai).

Por fim, outros entrevistados mencionaram que o foco seria encontrar pontos em comum, aproximando pessoas com diferentes perspectivas e valores.

> Encontrar pontos em comuns, ouvir a contraparte, encontrar essas pontes e falar a mesma língua. Encontrar as mesmas soluções para os desafios globais. Melhores diálogos. […]. Apenas comunicar, conhecer o contexto, ter a sua própria opinião, as pessoas precisam demonstrar que isso pode produzir grãos melhores, sementes melhores, e que é realmente uma alternativa (México).

5. Conclusão

Em toda a ampla gama de tópicos que os participantes da entrevista descreveram, a maioria das questões compartilham uma premissa fundamental: as questões prioritárias exigem significativas reuniões presenciais e outros eventos que exigirão financiamento. Alguns exemplos incluem:

A harmonização dos sistemas regulatórios exigiria reuniões e/ou workshops em que funcionários de alto nível pudessem debater sobre o tipo de sistema que poderia ser desenvolvido. As reuniões exigiriam funcionários com significativa capacidade de tomada de decisões e que seriam capazes de representar oficialmente a administração ou agência para a qual trabalham. **Nesse caso pode haver a necessidade de patrocinar viagens e disponibilizar fundos para um workshop.**

O treinamento e a capacitação podem exigir treinamentos em grupo presenciais com representantes de toda a região. **Nesse caso pode haver a necessidade do pagamento da viagem dos participantes, o pagamento de um instrutor e o patrocínio dos eventos.**

Uma melhor compreensão sobre a percepção pública que iria requerer que os financiadores patrocinem pesquisas em ciências sociais (entrevistas, pesquisas e/ou grupos focais) para realizar uma análise mais aprofundada sobre as diferentes dimensões das percepção e posições.

A realização de workshops com stakeholders para facilitar o diálogo também poderia ser uma abordagem importante: as pessoas tendem a dar preferência para a comunicação e deliberações presencias, tais workshops promovem a humanização de pessoas com diferentes perspectivas e desempenham um papel ativo para debate dessas perspectivas como parte de um processo decisório comum. **Novamente, essa ação poderia requerer o patrocínio de viagens e o pagamento do próprio workshop.**

O desenvolvimento de uma força de trabalho pode requerer que um programa seja desenvolvido de forma colaborativa, e as próprias atividades de treinamento **provavelmente exigirão financiamento para apoiar viagens e patrocinar os próprios eventos.**

Entendemos que outras necessidades de financiamento irão surgir ou se tornarão mais claramente definidas no futuro, mas as entrevistas descritas com stakeholders forneceram importantes informações para entender melhor a capacidade e as limitações da biotecnologia, incluindo dos cultivos usando a edição gênica, na região.

Apêndice 1. Metodologia utilizada para análise das entrevistas

Para a análise das entrevistas foram realizadas três rodadas de codificação. A primeira foi focada na revisão das notas tomadas durante as entrevistas para definir as palavras-código preliminares. Também foi fundamental identificar palavras-chave para a codificação das entrevistas que refletiam os muitos tópicos que emergiram dessa análise inicial. A segunda rodada de codificação foi focada na verificação da consistência dos códigos preliminares para expandir para as informações complementares. Para tornar a análise útil para os objetivos do projeto, essa etapa procurou entender e destacar o que os entrevistados perceberam como os desafios e as prioridades na região em relação à biotecnologia, e mais especificamente sobre a tecnologia de edição gênica Uma lista completa desses desafios e prioridades, seguida de uma extensa explicação, está incluída na seção que trata da visão geral dos resultados. Essa divisão em desafios e prioridades foi usada para orientar o processo de codificação, principalmente para decidir quais citações eram relevantes e quais não eram. Por fim, a última rodada de codificação concentrou-se na revisão do áudio e do vídeo das entrevistas para uma maior precisão das citações selecionadas para esse relatório. A lista completa de palavras-chave e seu significado é exibida no Apêndice 1.

O software Taguette foi escolhido para codificar as notas das entrevistas (ou scripts de transcrições) com as palavras-chave mencionadas acima. Essa ferramenta de pesquisa qualitativa permitiu que a equipe trabalhasse de forma colaborativa na análise das entrevistas. Também foi realizada uma análise sistemática dos trechos das entrevistas que mencionavam os temas de interesse. Como algumas palavras-chave foram modificadas e alteradas com base nas gravações e anotações feitas, o significado original das palavras-chave foi atualizado de acordo com os resultados dessa análise e da nova interpretação. A consistência também foi minuciosamente verificada por meio da realização de várias rodadas de análise de entrevistas. Agrupamos os desafios e prioridades acima mencionados em temas bem definidos (Anexo 2) para facilitar a análise.

Palavras-chave usadas para analisar os dados da entrevista usando o software Taguette	
Acesso	Acesso a patentes e produtos biotecnológicos, bem como disponibilidade de tecnologia para fins de pesquisa.
Ativismo	Redes e organizações anti-transgênicos que se concentram na biotecnologia e na engenharia genética.
Financiamento	Investir no produto, nos recursos humanos, no sistema de inovação, inclui todo o “fluxo” de financiamento.
Infraestrutura	Infraestrutura física, como laboratórios de pesquisa, equipamentos, bibliotecas, espaços estudantis e instalações de pesquisa.
Legal	Leis e normas mencionadas pelos entrevistados (por ex. Protocolo de Cartagena, leis nacionais sobre biotecnologia), inclui também legislação ou normativas sobre biotecnologia e outras atividades relacionadas (ilegal etc.).
Regulamentação	Cumprimento e uso das leis, normas e das políticas internas, bem como processos burocráticos dentro de instituições governamentais, que resulta no funcionamento da regulamentação atual.

Palavras-chave usadas para analisar os dados da entrevista usando o software Taguette	
Políticas Públicas	Políticas públicas ou planos de governo. Projeto do governo, que não é necessariamente um regulamento, mas que tem como objetivo a melhoria de certos aspectos de setores da sociedade (como agricultura).
Política	Tomada de decisão. Dinâmica de poder entre os diferentes atores envolvidos na área da biotecnologia, que inclui a interação entre os diferentes sujeitos (como universidade e governo)
Mercados	Fatores econômicos e políticos que influenciam a comercialização da biotecnologia, incluindo o desenvolvimento de produtos e as patentes (ex. mercados brasileiros, mercados europeus etc.)
Gerenciamento	Administração de recursos humanos, infraestrutura, bem como os processos e o estilo organizacional.
Divulgação	Atividades destinadas a fazer conexões com as comunidades locais, incluindo a divulgação pública das informações (engajamento público, comunicação da biotecnologia)
Parcerias	Networking e colaborações facilitadas pelas stakeholders no setor da biotecnologia (parcerias público-privadas, incluindo universidades e o setor privado)
Patente	Patentes específicas atualmente desenvolvidas ou em processo de desenvolvimento em um futuro próximo (pipeline), inclui também o processo de patenteamento.
Percepção	Ideias/noções sobre a biotecnologia compartilhadas pelo público em geral, incluindo se a regulamentação e a tomada de decisão são transparentes (responsabilidade) e se as estratégias de comunicação são eficazes.
Produto	Resultado da pesquisa biotecnológica (produtos transgênicos/transgênicos, como por ex. milho, salmão, etc.)
Impacto	Importância da biotecnologia para a sociedade, benefícios para as pessoas, setores e contextos de relevância (além da relevância econômica)
Risco	Atividades e competências em análise de riscos, em avaliação de riscos, bem como a formação nesta área.
Treinamento	Educação, treinamento, investimento em capacitação, bem como oportunidades de desenvolvimento profissional.

Apêndice 2. Temas que emergiram da análise das entrevistas com base nas palavras-chave selecionadas[2]

Tema	Definição	Palavras-chave
Sistema de Patenteamento	As patentes e o processo de patenteamento de produtos da biotecnologia e sua repercussão em mercados nacionais e internacionais	Mercados, Patente
Partidarismo da Biotecnologia e da Tomada de Decisão	Divisões políticas entre os formuladores de políticas ao nível de governo, que estão envolvidos em todos os aspectos da regulamentação e da governança da biotecnologia (agricultura, meio ambiente, desenvolvimento)	Política, (Políticas Públicas, Regulamentação)
Investimentos, Recursos e Desenvolvimento Profissional	Recursos humanos e físicos para a realização de pesquisas, além de investimento em treinamento e oportunidades para estudantes e pesquisadores	Financiamento, Infraestrutura, Treinamento
Interpretação e Cumprimento da Regulamentação e das Leis	Ações tomadas para criar, cumprir, bloquear ou facilitar a implementação de regulamentos, leis e normativas (internacionais e domésticas)	Regulamentação, (Políticas Públicas, Legal, Política)
Percepção Pública	Ideias/noções sobre a biotecnologia compartilhadas pelo público em geral, incluindo se a regulamentação e a tomada de decisão são transparentes (responsabilidade) e se as estratégias de comunicação são eficazes.	Percepção
Gerenciamento Proativo	Papel proativo de administração de recursos humanos, infraestrutura, bem como os processos adotados e o estilo organizacional	Gerenciamento
Ativismo Anti-OGM	Redes e organizações anti-transgênicos que tem como foco a biotecnologia e a engenharia genética	Ativismo
Participação Pública, Esforços de Divulgação e Impacto	Ações e atividades destinadas a engajar e comunicar a biotecnologia ao público ou a um grupo demográfico específico (por ex. comunidades indígenas)	Divulgação, Impacto

2 Na coluna "palavras-chave" foram listadas várias palavras, com base na observação de que ocasionalmente uma citação conectada a um tema poderia ser melhor representada se várias palavras-chave fossem usadas para descrevê-la. Por exemplo, em algumas citações ao discutir a regulamentação, referências à problemas políticos também foram mencionados, bem como as políticas públicas ou referências à leis específicas (o que é capturado pela palavra-chave "legal").

Tema	Definição	Palavras-chave
Desenvolvimento do Produto	O processo de pesquisa usando a biotecnologia e o desenvolvimento de produtos (produtos transgênicos/transgênicos, como milho, salmão, etc.)	Produto
Avaliação de Risco	Experiência em avaliação de risco, bem como capacitação e oportunidades de treinamento para estudantes e pesquisadores	Risco, Treinamento
Mercados Alcançados	A capacidade dos produtos biotecnológicos de alcançar mercados domésticos ou internacionais (aceitação) uma vez desenvolvidos	Mercados, Produto
Acesso e Relevância da Pesquisa	Importância da pesquisa biotecnológica para o público, bem como sua acessibilidade/disponibilidade para outros pesquisadores, agricultores e outras comunidades interessadas na biotecnologia (pagamentos, restrições, questões alfandegárias, responsabilidade)	Acesso, Impacto
Parcerias	Conexões e networking relacionados ao desenvolvimento da biotecnologia, bem como os laços entre diferentes setores ou organizações com o objetivo de alcançar mercados (parcerias público-privadas)	Parcerias, Mercados

Estudos de caso: Cana-de-açúcar e bananas com edição gênica

RG-T3431

Avaliação do Marco Regulatório e Institucional das Tecnologias de Edição Gênica Usando CRISPR no Setor Agrícola na América Latina e no Caribe

- **Cana-de-açúcar com edição gênica: Brasil e Bolívia**
- **Edição gênica em banana com resistência a doença em Honduras e na Guatemala**

Introdução

Para realizar a "análise de cenários econômicos e políticos para fornecer ilustrações tangíveis das consequências de várias direções políticas potenciais" [Seção TOR 3.5], conduzimos dois estudos de caso aprofundados: cana-de-açúcar editada geneticamente no Brasil e na Bolívia e banana resistente a doenças editada geneticamente em Honduras e Guatemala.

Dado o amplo potencial de países e produtos agrícolas que poderiam ser selecionados, o objetivo não era necessariamente selecionar as culturas mais importantes economicamente nas maiores economias. Em vez disso, o objetivo era selecionar os exemplos mais ilustrativos do potencial das tecnologias baseadas em CRISPR para desenvolver produtos que podem ter impactos bastante diferentes em vários contextos econômicos, ambientais e regulatórios. Desenvolvemos nossa análise de estudo de caso usando entrevistas com informantes-chave que forneceram possíveis "consequências econômicas, comerciais e sociais de várias vias regulatórias adaptadas a contextos específicos de países" [Seção TOR 3.5].

Várias dimensões-chave dos critérios foram consideradas para garantir uma ampla cobertura geográfica e diversidade nos tipos de produtos agrícolas. A Tabela 1 resume essas dimensões-chave ao longo das linhas de seleção de países e produtos.

Nível do País	
Dimensão	**Diversidade buscada na comparação**
Nível de infraestrutura no país	Mais desenvolvido versus menos desenvolvido
Ambiente de política de biotecnologia	Determinaram (pelo menos) que a edição gênica SDN-1,2 não está sujeita à fiscalização regulatória mais ampla equivalente a OGM (transgênicos) Determinaram que a maioria ou todos os produtos editados geneticamente estão sujeitos à fiscalização regulatória mais ampla equivalente a OGM (transgênicos)
Região geográfica	Inclusão de pelo menos um país na América Central e/ou Caribe, Região Andina e Cone Sul
Nível do Produto Agrícola	
Dimensão	**Diversidade buscada na comparação**
Transformação	Todos os produtos procurados são produtos editados geneticamente não transgênicos desenvolvidos através de biotecnologia moderna, preferencialmente enquadrados nas classificações SDN-1 e SDN-2
Estágio do produto em desenvolvimento	Alguma variação dentro de: › Proposto e completamente hipotético › Transformação feita, aproximando-se da Fase Experimental › Fase Experimental › Fase de teste de segurança › Teste pré-lançamento final › Lançado comercialmente Pelo menos um produto deve ser não hipotético e já ter passado por algum tipo de processo de revisão regulatória.
Detalhes do desenvolvedor	› Entidade privada versus pública › Desenvolvedor regional versus externo
Natureza do mercado principal para o produto	Dinheiro versus básico
Perfil do produtor principal	Pequeno, Médio, Grande, Corporação Multinacional

TABELA 1. Dimensões-chave da diversidade no nível do país e do produto na seleção de estudos de caso

Cana-de-açúcar com edição gênica: Brasil e Bolívia

› **Autores:**

› **Luciana P. Ambrozevicius,** Colaboradora (Brasil); lupiambro@gmail.com

› **Michael S. Jones,** Professor Assistente de Economia, Universidade do Alasca Anchorage (EUA); msjones6@alaska.edu

› **Margo Bagley**, Professora de Direito na Cátedra Asa Griggs Candler, Universidade Emory (EUA); margo.a.bagley@emory.edu

1. Justificativa e abordagem

Os estudos de caso de culturas chave nos países do projeto são um objetivo essencial para avaliar resultados concretos relacionados as consequências de direcionamentos distintos das políticas públicas, por meio da análise de cenários econômicos e políticos. Para orientar os estudos de caso foram estabelecidos critérios com o objetivo de selecionar exemplos ilustrativos do potencial das tecnologias baseadas em CRISPR para o desenvolvimento de novos produtos, com diferentes impactos considerando o contexto econômico, ambiental e regulatório. A cana-de-açúcar, umas das culturas selecionadas, é uma cultura tropical plantada extensivamente na América Latina e no Caribe e é um componente economicamente importante nas exportações agrícolas de muitos países, bem como na produção doméstica de açúcar e etanol.

A cana-de-açúcar tem relativamente pouca representatividade na pesquisa e no desenvolvimento da biotecnologia de primeira geração. No entanto, avanços recentes levaram ao desenvolvimento de variedades não transgênicas de cana-de-açúcar, modificadas por edição gênica, pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa). A primeira variedade, chamada Cana Flex I, possui maior digestibilidade da parede celular resultando tanto no melhor aproveitamento da biomassa na indústria de etanol 2G quanto na sua utilização como silagem na nutrição animal, ou seja, a parede celular é mais facilmente digerida facilitando o acesso às reservas energéticas da planta e reduzindo os custos com tratamentos enzimáticos. A outra variedade, chamada Cana Flex II, além de ter maior digestibilidade também possui maior concentração de sacarose tanto no colmo (até 15% a mais) quanto nos tecidos foliares (até 200% a mais), além de uma maior liberação de glicose na etapa de sacarificação da biomassa pré-tratada (até 12% a mais), o que confere maior produção dos subprodutos. O objetivo comum nessas variedades é aumentar a disponibilidade de açúcares que podem ser processados, por meio de reações enzimáticas, para produzir biocombustíveis.

As variedades transgênicas de cana-de-açúcar com resistência a insetos já foram desenvolvidas e comercializadas pelo Centro de Tecnologia Canavieira (CTC), com adoção relativamente limitada, porém crescente. A variedade de cana-de-açúcar da Embrapa melhorada por edição gênica representa a primeira variedade não transgênica de cana-de-açúcar submetida ao processo regulatório brasileiro a ser analisada pela CTNBio, que concluiu não se tratar de um Organismo Geneticamente Modificado - OGM (Referência: Parecer Técnico CTNBio No 7836/2021). Dada a extensa produção de cana-de-açúcar no Brasil, a existência de mercados domésticos bem desenvolvidos e à volumes de exportação significativos, essas variedades podem representar um grande potencial para inovação do setor, considerando os desafios enfrentados pelo melhoramento genético para obtenção de variedades com maior produtividade em cenário de secas cada vez mais frequentes.

Nesse estudo de caso traçamos um contraste entre os setores mais desenvolvidos da biotecnologia, da produção de cana-de-açúcar e do setor de biocombustíveis no Brasil, e a potencial adoção em

uma condição menos desenvolvida e menos "amigável à biotecnologia" da Bolívia, um dos países vizinhos do Brasil (ver capítulos do relatório e o documento "Regional Policy Analysis" com a descrição detalhada sobre o sistema regulatório dos países). O Brasil é o maior produtor mundial de cana-de-açúcar, com extensa infraestrutura de moagem e um mercado interno (e de exportação) altamente desenvolvido para a produção de biocombustíveis a base de etanol de cana, com grande potencial para expandir para outros subprodutos. Isso envolve um ecossistema de pesquisa em biotecnologia agrícola bem estabelecido, com processos regulatórios robustos e transparentes e um longo histórico de produção comercial de culturas transgênicas. A Bolívia, por outro lado, cultiva soja transgênica extensivamente nas planícies do leste e são o oitavo país em termos de cultivo de culturas transgênicas. É também importante ressaltar que a região leste da Bolívia, Santa Cruz, onde ocorre a maior parte do cultivo de cana-de-açúcar possui enorme influencia de empresários brasileiros do agronegócio e tem potencial para rapidamente adotar tecnologias desenvolvidas no Brasil.

O contexto nesses países difere, portanto, em termos de tamanho do setor, maturidade, orientação para o mercado e ambiente regulatório, e permitem obter um cenário de como essas novas variedades de cana-de-açúcar poderiam ser adotadas e impactar os produtores em novos ambientes e como uma cooperação sul-sul poderia ser implementada na região.

A abordagem na condução do estudo de caso foi concebida para ser executada com um estudo de campo com entrevistas com pessoas chave do setor e com a coleta de dados relevantes para informar os tomadores de decisão. No entanto, dadas as restrições de viagem impostas devido à pandemia da Covid-19, o trabalho de campo foi realizado virtualmente através de entrevistas que incluíram representantes do governo, pesquisadores, produtores rurais e representantes do setor privado, as informações das entrevistas complementam a revisão de literatura e a análise dos dados coletados.

O formato do estudo de caso apresenta inicialmente informações detalhadas sobre a cana-de-açúcar no Brasil e o setor de biocombustíveis, o detalhamento das diferentes abordagens dos programas de melhoramento genético e a estrutura regulatória brasileira. Em seguida são descritos o contexto de licenciamento e marketing para desenvolvedores e produtores brasileiros. Depois são traçados contrastes entre o ambiente de produção e processamento da cana-de-açúcar na Bolívia, apresentando os principais avanços na política boliviana, parcerias e a perspectiva para o setor com relação ao uso de variedades cana-de-açúcar obtidas com a biotecnologia. Concluímos com as principais lições e as áreas estratégicas para políticas e investimentos.

2. Background: produção da cana-de-açúcar no Brasil

Desde o século XVI, a cana-de-açúcar, de origem asiática, é uma cultura importante para a economia do Brasil, trazida pelos portugueses e escolhida pelos colonos devido ao alto valor comercial que o açúcar apresentava no mercado internacional. Além da produção de açúcar, a cana-de-açúcar é matéria-prima fundamental para a produção de etanol e eletricidade gerada a partir do bagaço, bem como para produção de alimentos como rapadura e melaço, a produção de bebidas como cachaça e cachaça, a produção de bioprodutos como bioplásticos, além de usos inovadores, como o cimento para construção civil desenvolvido a partir do bagaço da cana. O Brasil é hoje, de longe, o maior produtor de cana-de-açúcar, bem como o maior exportador de açúcar e um dos maiores exportadores de etanol do mundo.

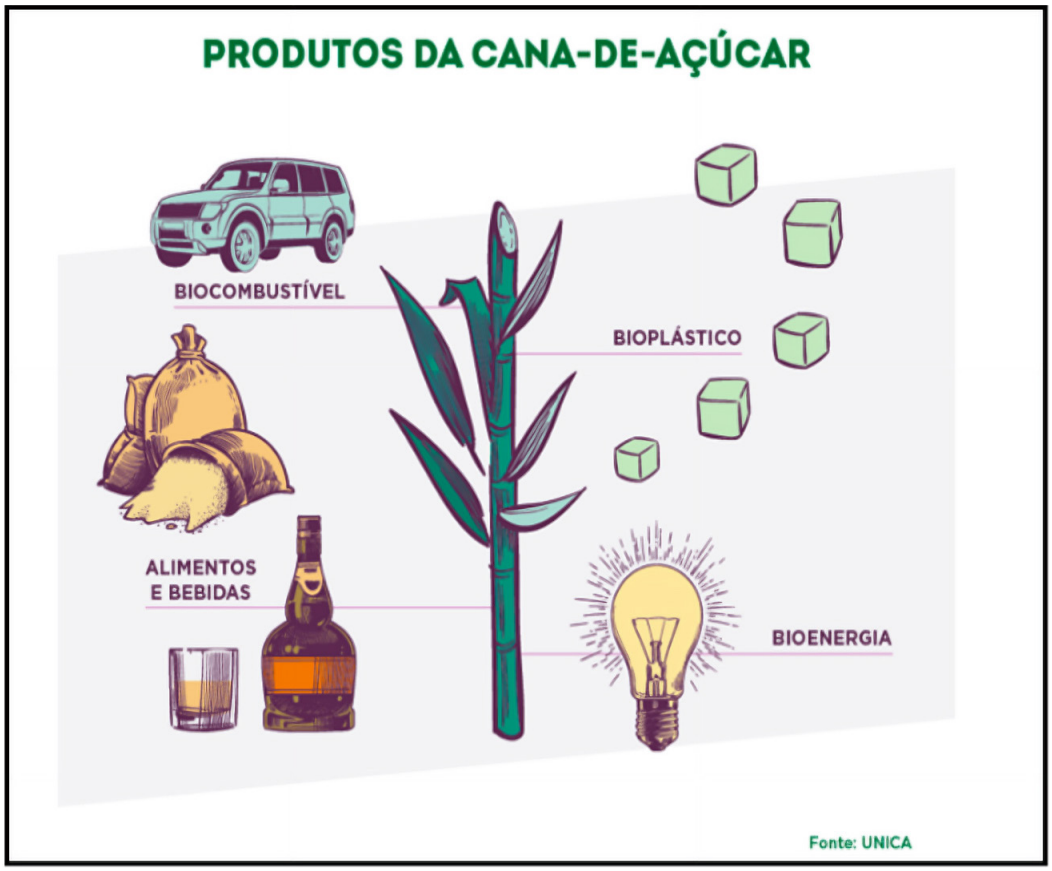


FIGURA 1. Produtos derivados da cana-de-açúcar. Fonte da Imagem: UNICA

O Brasil é o maior produtor mundial de cana-de-açúcar, seguido por Índia, China, Tailândia, Paquistão e México (FAO, 2020). Estimativas da Companhia Nacional de Abastecimento (Conab) para a safra 2022/23 indicam uma produção de 572,9 milhões de toneladas, redução de 1% em relação à safra 2021/22, com produtividade média de 70.484 kg/ha, 1,6% superior a 2021 /22. A área de colheita, destinada à atividade sucroalcooleira, foi reduzida em 2,6% passando para 8.127,7 mil hectares, sendo que os maiores estados produtores são São Paulo (3.986,4 mil ha), Goiás (953,2 ha), Minas Gerais (863,4 mil ha), Mato Grosso do Sul (630,1 mil ha), Paraná (493,6 mil ha), Alagoas (305,9 mil ha) e Pernambuco (228,3 mil ha) (CONAB, 2022).

A Conab estima que dos cerca de 270 milhões de toneladas de cana-de-açúcar produzidas na safra 2022/23, pouco menos da metade da produção total está prevista para ser destinada à produção de açúcar, resultando num total de 33.893,3 mil toneladas. Essa produção é 3% inferior à observada na safra anterior, resultado da redução da produção total de cana-de-açúcar no país. A produção total de etanol, a partir da cana-de-açúcar e do milho, é de 30,35 bilhões de litros, um crescimento de 1,6% em relação à safra anterior, sendo que o milho aumentará sua participação no mercado de biocombustíveis para 14,9%. A tendência é que o mix continue predominantemente alcooleiro, com uma maior produção de etanol proveniente da cana-de-açúcar, dado o bom resultado financeiro devido à valorização do biocombustível nos últimos meses.

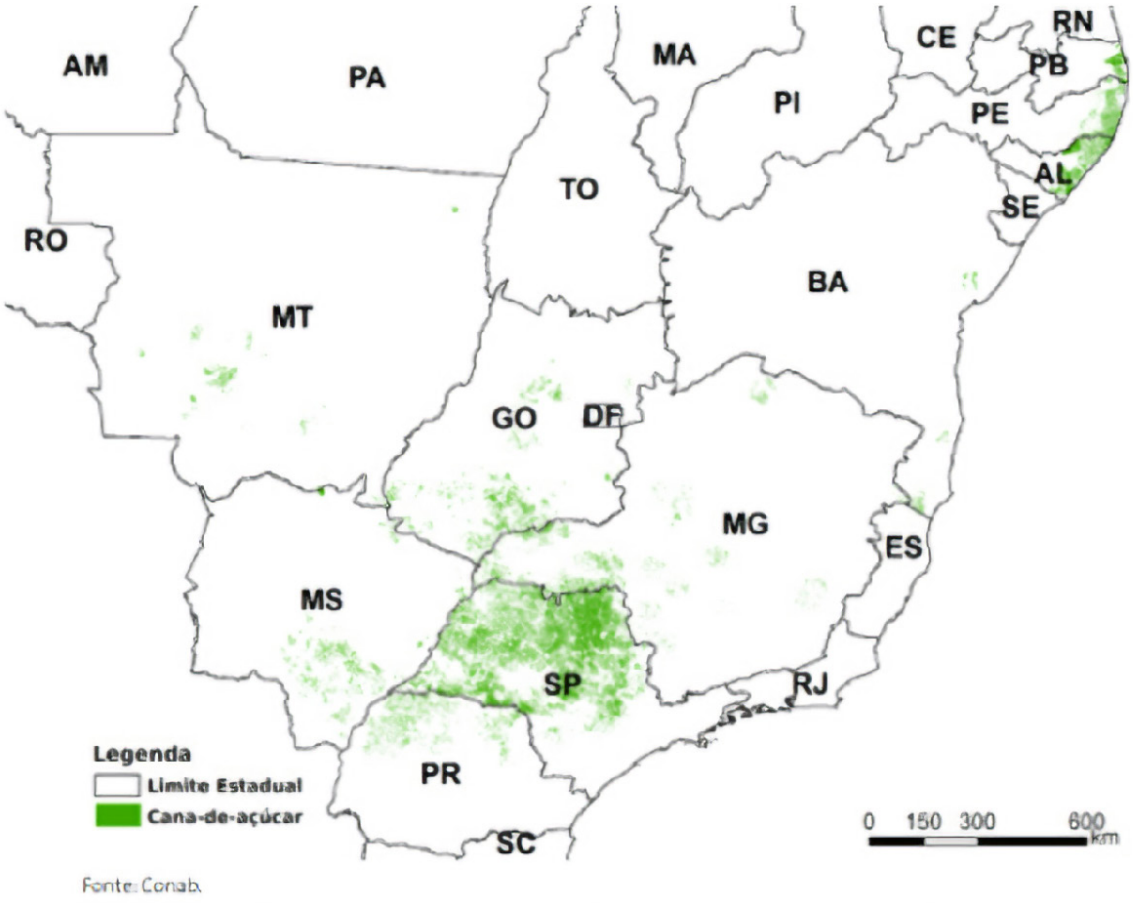


FIGURA 2. Mapa das zonas de produção de cana-de-açúcar no Brasil. Fonte da Imagem: CONAB

A. Background: produção de etanol e importância econômica

Os biocombustíveis são uma importante alternativa ao combustível fóssil com crescente demanda global. O uso do etanol no Brasil é resultado de um programa que começou na década de 1970, o "Programa Nacional de Álcool" (ProÁlcool), um programa governamental de incentivo à produção de etanol em substituição à gasolina. O ProÁlcool combinou investimentos no desenvolvimento de variedades de cana-de-açúcar e técnicas de cultivo, no desenvolvimento de usinas sucroalcooleiras e em tecnologias para veículos automotores e que, visando um futuro com fontes de energia cada vez mais renováveis, devem ser continuamente aprimorados através de investimentos em novas tecnologias.

Atualmente existem no Brasil políticas como o RenovaBio, programa do Ministério de Minas e Energia implementado em 2019, que reconhece o papel estratégico dos biocombustíveis na matriz energética. O RenovaBio, ao invés de criar impostos, subsídios, crédito presumido ou mandatos volumétricos para adicionar biocombustíveis aos combustíveis, foca em três instrumentos principais: 1) Metas de descarbonização (metas anuais de redução da intensidade de carbono por um período de dez anos); 2) Certificação de Biocombustíveis (eficiência nas emissões de GEE) e 3) Créditos de Descarbonização (CBIO) (http://antigo.mme.gov.br/web/guest/secretarias/petroleo-gas-natural-e-biocombustiveis/acoes-e-programas/programas/renovabio .

Além de ser o maior produtor de etanol a partir da cana-de-açúcar, o Brasil tem uma taxa de utilização de energias renováveis particularmente alta para as necessidades energéticas domésticas e o etanol apresenta um papel importante nessa matriz. As fontes renováveis compõem atualmente

cerca de 45% da matriz energética total do país, com a biomassa da cana-de-açúcar contribuindo com 16,4% dessa matriz, em 2021 (BEN, 2022). O consumo brasileiro de etanol é impulsionado, em parte, pelo fato de mais de 85% da frota de veículos automotores ser composta por veículos com tecnologia "Flex", capazes de utilizar gasolina, etanol ou mistura em qualquer proporção (Frutuoso *et al.*, 2022). Importante também o fato de que o percentual obrigatório de mistura de etanol anidro na gasolina vendida no Brasil, estabelecido pelo Conselho Nacional de Política Energética (CNPE), atualmente é de 27% em volume (Assessoria de Comunicação Social, 2022).

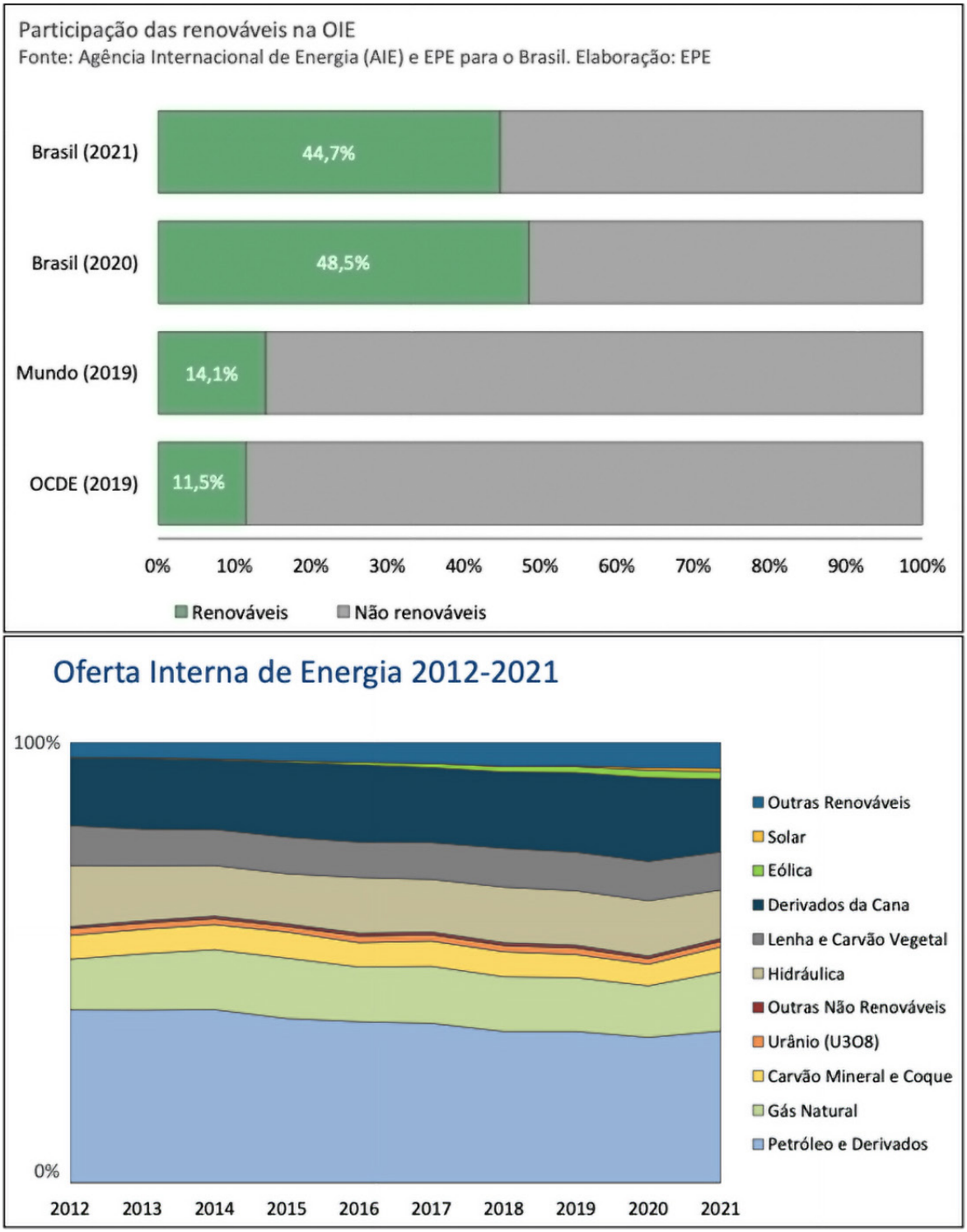


FIGURA 3. Concentração de renováveis na matriz energética brasileir

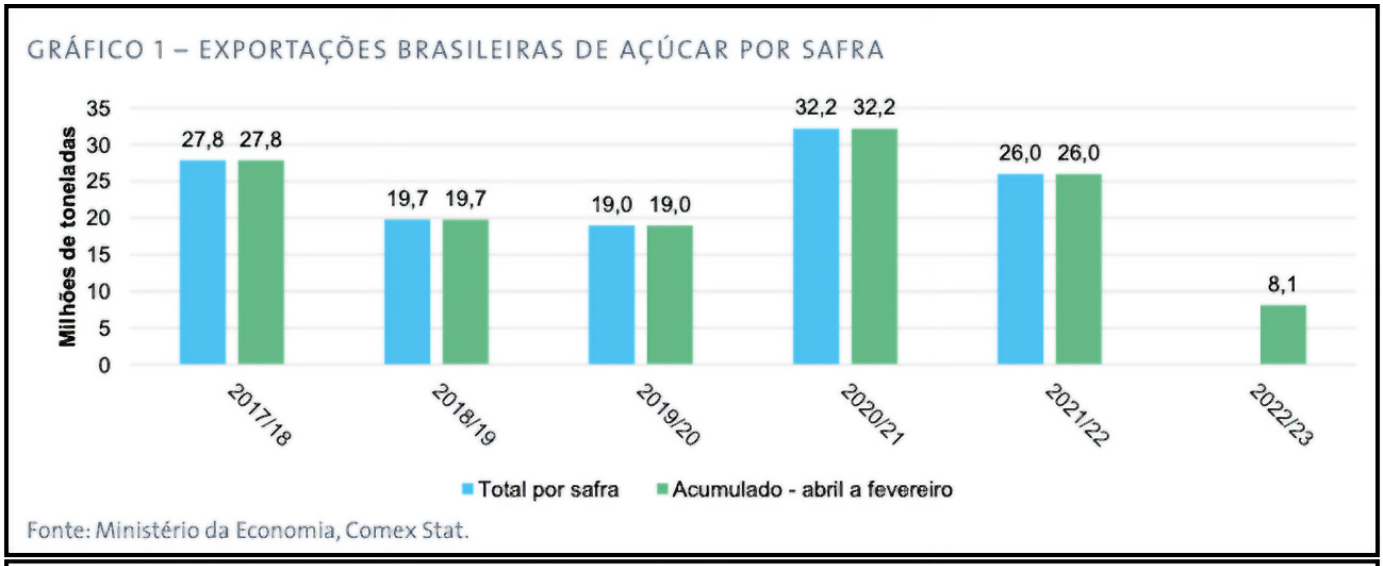
O compromisso global dos países para reduzir as emissões de CO2 exigirá uma transição de combustíveis fósseis para fontes alternativas de energia. Projeções sobre a produção de cana-de-açúcar utilizando modelos mecânicos de crescimento de plantas para simular diferentes cenários conduzidos por Jaiswal *et al.* mostraram que, mesmo em condições de aumento da demanda por alimentos e rações, impactos das mudanças climáticas e necessidade de proteção dos ecossistemas naturais, a expansão do etanol de cana-de-açúcar brasileiro oferece uma solução escalável de curto prazo para reduzir as emissões de CO2 do setor de transporte global. O trabalho mostrou que o etanol de cana-de-açúcar pode fornecer o equivalente a 3,63–12,77 Mb d−1 de petróleo bruto até 2045, o que substituiria 3,8–13,7% do consumo de petróleo bruto e 1,5–5,6% da emissão líquida de CO2 globalmente, em relação as emissões de 2014. Nas conclusões, o artigo cita que o aumento da produção de etanol exigirá uso mais eficiente de pastagens, produção efetiva de etanol celulósico e continuidade de políticas que resultaram em melhorias nacionais constantes na produtividade e sustentabilidade da cana-de-açúcar, bem como de um processamento mais eficiente (Jaiswal *et al.*, 2017).

O etanol também está sendo avaliado como uma opção para movimentar veículos elétricos, substituindo o uso de eletricidade da rede pública e dispensando o sistema de recarga *plug-in*. A corrida para que essa alternativa chegue ao mercado é disputada por grupos de pesquisa em universidades, empresas do setor automotivo e centros de estudos no Brasil e em outros países. A solução envolve o desenvolvimento de um modelo de célula a combustível de etanol que seja técnica e economicamente viável, com uma espécie de bateria que converte energia química em energia elétrica. Para o Brasil a tecnologia tem ainda outra utilidade - permite a sobrevivência do grande parque produtor de etanol, que corre o risco de cair em obsolescência quando os motores elétricos substituírem os atuais de combustão. Além disso, a "química verde" está emergindo rapidamente de forma a usar o etanol de muitas fontes, incluindo a cana-de-açúcar, em uma diversidade de produtos industriais, criando um modelo de economia circular para produção de bioprodutos e reduzindo a pegada de carbono das indústrias.

Outros avanços em bioenergia estão relacionados à produção de biogás, com a implantação de usinas de biogás de cana-de-açúcar. A Geo Energética da Raízen, no estado de São Paulo, é uma das maiores usinas com capacidade para gerar até 138 GWh por ano, suficiente para abastecer 62 mil residências e com potencial para se tornar uma refinaria integrada utilizando etanol, bioenergia do bagaço, biogás e etanol celulósico, entre outros insumos, e chegando até mesmo aos biomateriais e bioquímicos processando apenas a biomassa da cana-de-açúcar. (https://www.novacana.com/n/cana/meio-ambiente/potencial-biogas-cana-supera-importacoes-gas-natural-bolivia-061120).

O açúcar, o etanol derivado da cana e seus bioprodutos são predominantemente voltados para a exportação. O Brasil exportou 8,1 milhões de toneladas de açúcar no acumulado de abril a julho de 2022, sendo a China (13,6%) o principal destino, seguida por Marrocos (8%), Nigéria (7,3%), Argélia (7,2%) e Canadá (6%). Já as exportações brasileiras do etanol estão estimadas em 607,8 milhões de litros no acumulado dos quatro primeiros meses da safra 2022/23, sendo que nesse período os principais destinos são Holanda (33,5%), Coreia do Sul (26,2%), Estados Unidos (25,9%), Reino Unido (3,4%) e Japão (3,3%).

Embora o etanol seja um produto de exportação primária, também há alguma importação. As importações de etanol nos quatro primeiros meses da safra 2022/23 somaram 154,3 milhões de litros, o que representa um expressivo aumento de 143,7% em relação ao mesmo período do ano passado e é atribuído à valorização do real frente ao dólar e à isenção do etanol imposto de importação. As principais fontes de importação são os Estados Unidos (77,1%) e o Paraguai (22,7%) (CONAB, 2022).



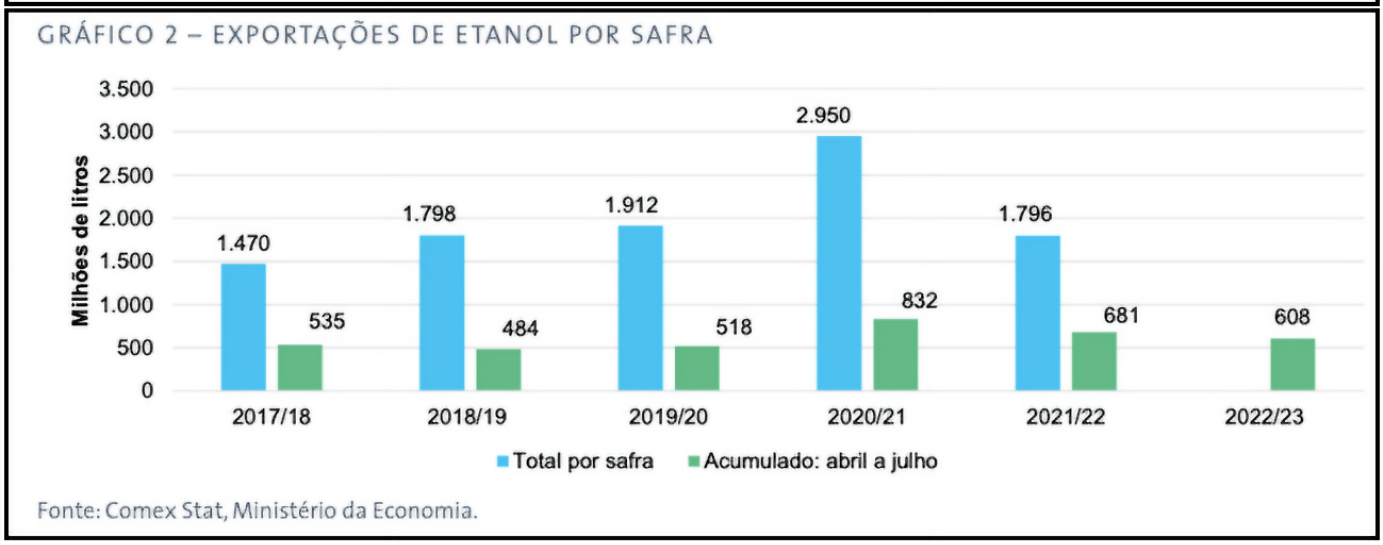


FIGURA 4. Tendências das exportações brasileiras de etanol. Fonte: CONAB

B. Açúcar total recuperável como métrica de produção e remuneração

O valor da cana-de-açúcar é derivado da quantidade de açúcar que pode ser recuperada e utilizada para produtos finais refletida em um indicador denominado "Açúcar Total Recuperável" (TRS em inglês, ATR em português – vamos nos referir a "ATR" ao longo do texto). O ATR representa a soma dos açúcares totais contidos na cana-de-açúcar que são efetivamente utilizados no processo industrial de produção de açúcar e de álcool, ou seja, é a capacidade da matéria-prima ser convertida em açúcar ou etanol por meio dos coeficientes de transformação de cada unidade produtiva. O ATR é medido em quilogramas de açúcar total recuperável por tonelada de cana-de-açúcar (kg/ton).

O rendimento da produção de etanol, ou produção por hectare de cana-de-açúcar, pode ser efetivamente aumentada em vários estágios de produção pré e pós-colheita. Com a combinação de maior índice de ATR e obtenção de canaviais com alta produtividade e concentração de açúcar torna-se possível produzir mais subprodutos (açúcar e etanol) com o mesmo volume de cana. Os agricultores estão muito atentos ao ATR pois a estrutura de pagamento na entrega é baseada nesse parâmetro.

Para dar transparência ao mercado, o Conselho de Produtores de Cana-de-Açúcar, Açúcar e Etanol do Estado de São Paulo (CONSECANA-SP) publica um painel interativo contendo os principais dados de qualidade da cana-de-açúcar obtidos a partir de análises laboratoriais em mais de 130 unidades produtivas operando e participando do Sistema ATR (https://www.consecana.com.br/). A iniciativa visa apresentar as empresas e produtores uma visão agregada, por estado, dos fatores que determinam o ATR na matéria-prima processada. Fatores como potencial genético da cana, clima, idade das lavouras, forma de colheita e impurezas influenciarão o ATR e, portanto, a lucratividade do sistema de produção. Assim, embora o melhoramento genético seja fundamental para os agricultores, qualquer melhoramento que possa impactar negativamente outras características de cultivo e colheita pode reduzir a lucratividade e, portanto, o potencial de adoção.

"Os agricultores estão muito atentos ao parâmetro do ATR (Açúcar Total Recuperável) pois a estrutura de pagamento na entrega é baseada no ATR [..] Fatores como potencial genético da cana, clima, idade das lavouras, forma de colheita e impurezas influenciarão o ATR e, portanto, a lucratividade do sistema de produção. Assim, embora o melhoramento genético seja fundamental para os agricultores, qualquer melhoramento que possa impactar negativamente outras características de cultivo e colheita pode reduzir a lucratividade e, portanto, o potencial de adoção."

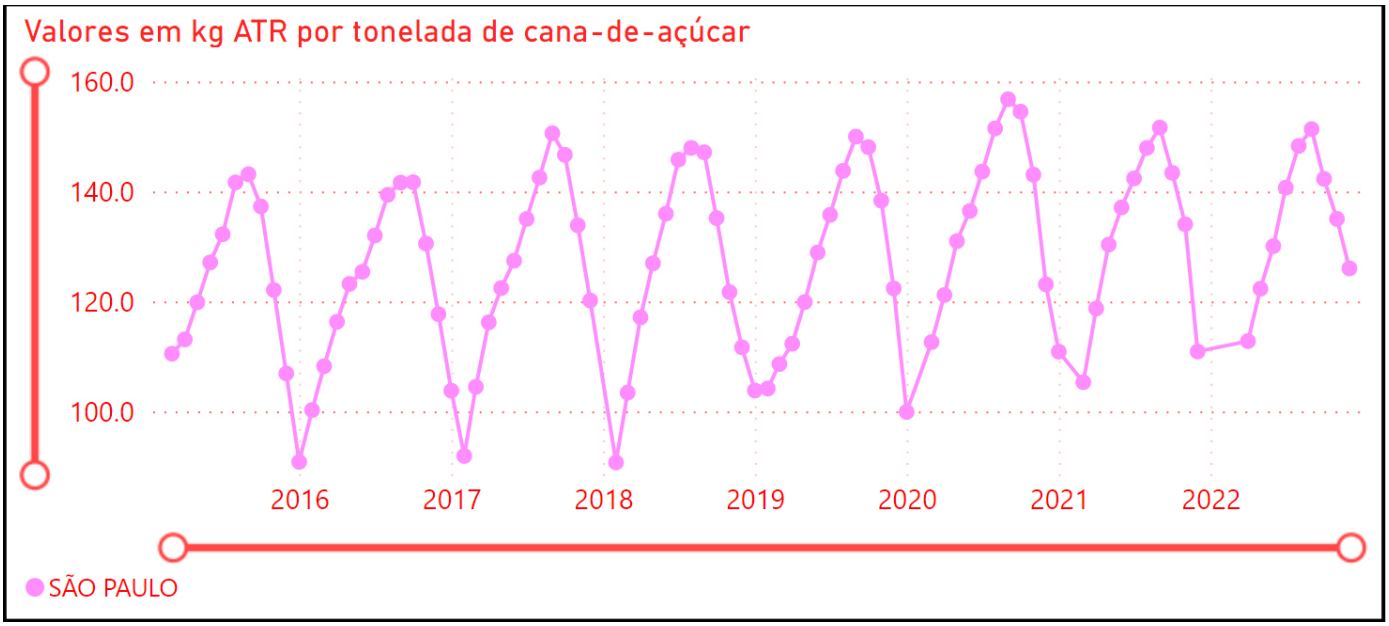


FIGURA 5. Tendências da concentração de Açúcar Total Recuperável (ATR) na cana-de-açúcar (2000-2021). Fonte da Imagem: CONAB

C. Potencial do etanol de segunda geração (E2G)

O etanol de segunda geração (etanol 2G, E2G) foi desenvolvido através das pesquisas com enzimas capazes de extrair sacarose do bagaço e da palha da cana-de-açúcar, subprodutos da fabricação de açúcar e etanol. O etanol de segunda geração também é chamado de etanol celulósico e permite aumentar a produção de biocombustíveis, sem aumentar a área cultivada.

No melhoramento da cana-de-açúcar há sempre a necessidade de balancear o acúmulo de açúcar com a produção de biomassa. No caso do E2G existe grande interesse em variedades que tenham

produção de biomassa e que permitam obter eficiência na colheita. Devido ao custo do transporte, muitos parceiros da indústria de E2G são agricultores localizados nas proximidades da indústria que deixam os restos vegetais no campo após a colheita e esse resíduo é então recolhido pela indústria. Este é um exemplo da bioeconomia circular, onde os restos dos produtos de uma indústria se tornam a matéria-prima para ser usada por outra indústria. Esse sistema apresenta uma vantagem para o agricultor, que tem esse produto removidos fim de que a cana possa completar um novo ciclo, e para a indústria, que não tem custos para adquirir esse material. É estimado um volume de 10 a 12 toneladas de biomassa por hectare, sendo que 50-60% do material é colhido e o restante é deixado no campo.

FIGURA 6. Processo de produção de etanol de segunda geração (E2G). Fonte da Imagem: UNICA

A biomassa deixada no campo é colhida na forma de fardos que são levados para armazéns e deixados por 3 a 4 semanas para maturação e perda de umidade, depois são levados para processamento na planta E2G, onde ocorre uma etapa de pré-tratamento com temperatura, pressão e ataque sulfúrico para flexibilizar a parede celular e expor as cadeias de açúcar, seguido da etapa de tratamento com enzimas que quebram as ligações e produzem monômeros, etapa que foi otimizada incluindo o uso de microrganismos geneticamente modificados no coquetel enzimático a fim de ser mais eficiente na hidrólise da parede celular. Em seguida, são realizadas as etapas de fermentação e destilação. Com o uso da biomassa estima-se que seria possível produzir até 7 mil litros a mais de etanol por hectare (50% a mais que o volume produzido).

Outra tecnologia que vem sendo desenvolvida é a chamada cana-energia, obtida a partir do cruzamento de híbridos modernos de cana-de-açúcar com espécies silvestres de cana do complexo Saccharum, principalmente *S. spontaneum*. As variedades de cana-energia são muito tolerantes a solos pobres em matéria orgânica, pastagens arenosas e degradadas, tolerantes ao déficit hídrico e com alta produção de biomassa, essas variedades são capazes de produzir 2 a 4 vezes mais fibra por hectare que a cana convencional, um material que pode ser usado para geração de energia e para produção de E2G. Atualmente a empresa GranBio possui 11 variedades da chamada "Cana-Vertix" (Cursi *et al.*, 2022).

Diferença de características entre cana-de-açúcar e 'energia' (tipo 1 e tipo 2)			
Traço	**Cana-de-açúcar**	**Vértice tipo 1**	**Vértice tipo 2**
Produtividade (X)	X	> 1.5 X	> 2.0 X
Açúcares (kg/t)	150	> 100	< 100
Fibra (%)	15	18 to 22	> 25
Número de cortes	4 to 5	8 to 10	> 10
Uso industrial	Açúcar e Etanol	Açúcar, Etanol e Energiay	Etanol 1F, 2G, Bioquímicos, Energia e Biometano

TABELA 1. Diferença nas características da cana-de-açúcar e da cana-energia. Fonte: Adaptado de (Cursi et al., 2022; Table 5)

Apesar do potencial, existem apenas duas empresas no mercado brasileiro produzindo E2G, Raízen e GranBio, que respondem por cerca de 1% do volume total de etanol produzido. Isso se deve ao fato de que os custos de produção por tonelada ainda são altos, estimados em cerca de 15% a mais do que o E1G, tornando as margens de lucro muito pequenas. Análises em andamento mostram que essas disparidades nos custos de produção podem ser reduzidas no longo prazo, estimulando ainda mais o interesse em investimentos à medida que a demanda aumentar substancialmente (Junqueira *et al.*, 2017). O grande potencial do E2G para reduzir as emissões de carbono, o que aumentaria o seu valor de mercado, é bastante elevado devido ao amadurecimento do mercado de créditos de carbono no âmbito do Acordo do Clima, incluindo as definições sobre o sistema de certificação de crédito que estão sendo pressionadas pelas mudanças climáticas e pela necessidade urgente de reduzir as emissões.

D. Perfil do sistema de produção

Perfil do setor sucroalcooleiro no Brasil (2020)	
Área Total	10.04 milhões de hectares
Área total de colheita	8.44 milhões de hectares
Área total de plantio	1.33 million hectares
Área total do viveiro	265,000 hectares
Produção total	642,7 milhões de toneladas
Número total de usinas de açúcar	404
Proporção entre a produção de açúcar e etanol	65.1%
Produção total de etanol	34 bilhões de litros
Proporção de açúcar em relação à produção de açúcar	34.9%
Produção total de açúcar	29,8 milhões de toneladas
Número médio de produtores	70,000
Rendimento médio nos últimos cinco anos	74.09 t/ha
Número médio de socas	3.77
Área colhida mecanicamente	88.4%
Principais doenças e pragas	Doenças: doença de baixa estatura da soca, escaldadura foliar, ferrugem alaranjada, mudado, mosaico e ferrugem marrom Pragas: broca, percevejo, cigarinha, besouro de raízes e rizomas e broca-gigante
Principais estresses abióticos	Seca, baixa e alta temperatura, geada e solos de baixa fertilidade

TABELA 2. Perfil do setor sucroenergético no Brasil (2020). (de Cursi et al)

A adoção de novas variedades de cana-de-açúcar dependerá das cadeias de fornecimento existentes e das relações entre os melhoristas e as necessidades dos produtores, que podem variar em escala nas diferentes regiões do país. A cana-de-açúcar é cultivada em pequenas e grandes propriedades, com mais de 500 ha, incluindo a presença no mercado sucroalcooleiro de grandes grupos nacionais e internacionais como a Usina São Martinho, o grupo francês Terreaus e o grupo chinês COFCO com grandes propriedades de cultivo de cana-de-açúcar. Esses grandes grupos possuem sistemas de produção quase independentes, com áreas próprias e produtores integrados, usinas que têm flexibilidade para produzir açúcar ou etanol, dependendo das condições de mercado, e energia elétrica própria, gerada pela queima dos restos da cana após extração do caldo. Conforme ilustrado na figura abaixo a produção concentrou-se significativamente ao longo do tempo, com a duplicação da participação no valor total da produção em fazendas maiores que 1.000 hectares, a partir de 1970, e aproximadamente metade do valor da produção em fazendas menores que 100 hectares (Ferreira Filho & Vian, 2016).

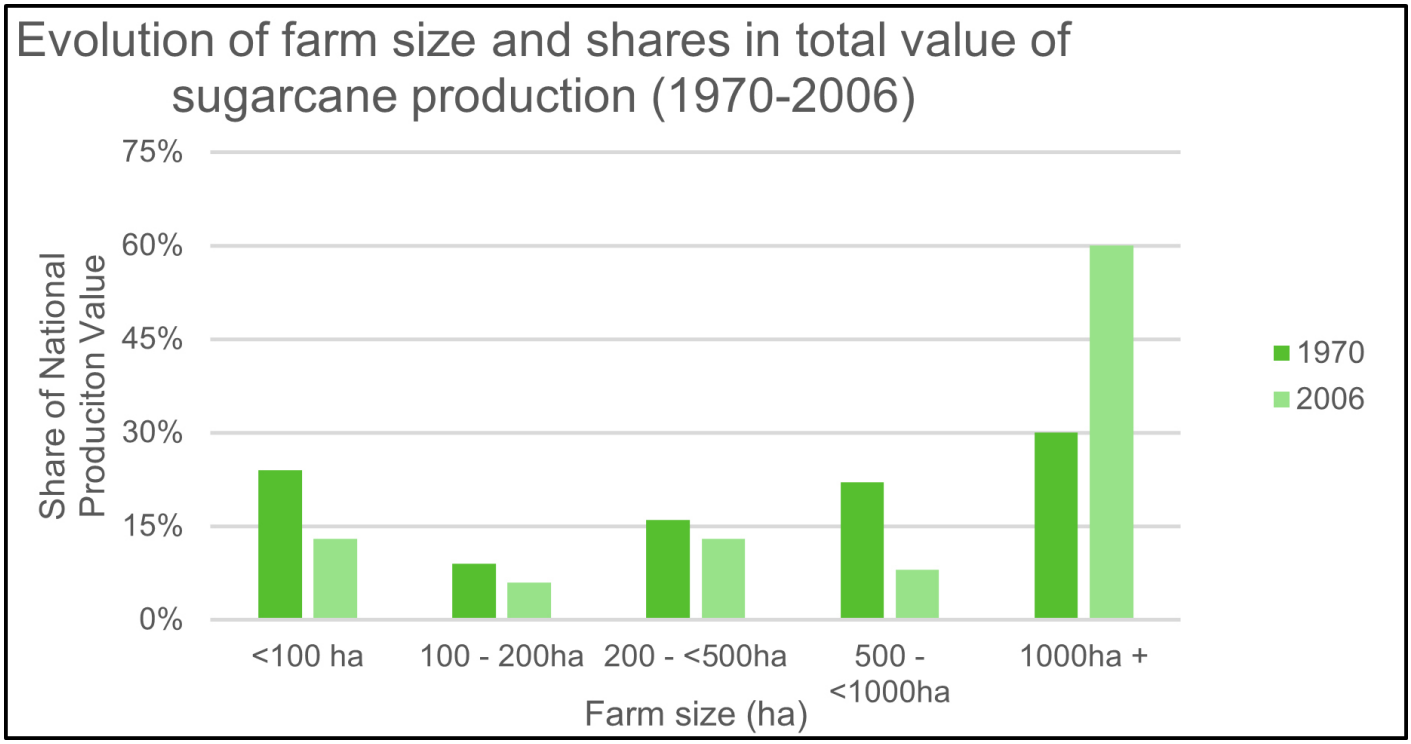


FIGURA 7. Evolução do tamanho da propriedade rural e participação no volume total da produção de cana-de-açúcar. Fonte: Adaptado de Ferreira Filho et al. (2016)

Nesse perfil de grandes propriedades, a colheita é predominantemente mecanizada. A porcentagem de mecanização aumentou de 24,4% em 2007–2008 para 88,4% em 2019–2020. Na região centro-sul, onde o terreno apresenta topografia mais favorável à mecanização, a taxa de adoção da colheita mecanizada é de cerca de 93%. Nas regiões Norte e Nordeste, com terrenos mais irregulares e maior disponibilidade de mão de obra, a taxa é de 23% (Cursi *et al.*, 2022).

O cultivo da cana-de-açúcar possui particularidades que influenciam no sistema de produção, após ser cortada a cana-de-açúcar deve ser processada o mais rápido possível sob o risco de comprometer seu desempenho industrial na produção de açúcar e etanol, o que reflete na necessidade de alinhamento temporal entre colheita e produção industrial. Além disso, a cana-de-açúcar tem uma relação valor-peso baixa, o que implica que os canaviais não podem estar muito distantes das usinas para serem economicamente viáveis.

Do ponto de vista das usinas, observam-se diferentes perfis de gestão, desde o mais familiar aos mais empresariais. Grupos de origem familiar tendem a buscar maior controle do processo, favorecendo as relações de fornecimento por meio de cana própria ou de contratos. Já grupos com perfil mais empresarial, geralmente vinculados a multinacionais ou grandes grupos nacionais de outros setores, não se preocupam tanto em controlar essas etapas, adquirindo boa parte de sua matéria-prima por meio de uma oferta mais independente. Tais perfis, e a organização de produtores independentes, também influenciam o poder de negociação com as usinas, que possuem dinâmicas diferenciadas nos estados brasileiros, inclusive com a expansão da cana-de-açúcar em regiões que eram dominadas por outras atividades agropecuárias (Feltre & Perosa, 2020). A opção das usinas pela forma de fornecimento da matéria-prima resulta de um conjunto de fatores institucionais e de requisitos de qualidade.

E. Melhoramento genético da cana-de-açúcar

Melhoramento Convencional

As variedades modernas de cana-de-açúcar são híbridas entre duas espécies ancestrais, *Saccharum officinarum e Saccharum spontaneum*, resultando em variedades comerciais com número de cromossomos que variam de 80 a 130 cromossomos, com pelo menos 8 cópias de cada um dos 8 cromossomos. O melhoramento genético da cana-de-açúcar é, portanto, altamente complexo, devido não apenas a um genoma com alto nível de ploidia (múltiplos cromossomos) mas também aneuploidia (diferentes variedades com diferentes números de cromossomos) e sua natureza híbrida (cromossomos derivados de diferentes espécies) (Garsmeur *et al.*, 2018). Isso exige grande expertise e experiência dos melhoristas para combinar características de variedades "ricas", que produzem muito açúcar por tonelagem, e variedades "pobres", com maior tolerância ao estresse hídrico e resistência à colheita mecanizada.

"O melhoramento genético da cana-de-açúcar é [..] altamente complexo, devido não apenas a um genoma com alto nível de ploidia (múltiplos cromossomos), mas também aneuploidia (diferentes variedades com diferentes números de cromossomos) e sua natureza híbrida (cromossomos derivados de diferentes espécies). Isso exige grande expertise e experiência dos melhoristas para combinar características de variedades "ricas", que produzem muito açúcar por tonelagem, e variedades "pobres", com maior tolerância ao estresse hídrico e resistência à colheita mecanizada..."

Na prática, é difícil prever o desempenho da progênie a partir do desempenho dos parentais, o que reduz a eficiência do processo de melhoramento genético, no sentido de que muitos cruzamentos são necessários para capturar interações genéticas não aditivas imprevisíveis que poderiam resultar em fenótipos desejáveis e, nesse caso, um grande número de progênies por cruzamento precisa ser testado. Obter um bom equilíbrio entre número de cruzamentos e número de progênies por cruzamento para entrar na seleção de campo é uma questão importante para a eficiência dos programas de melhoramento (Butterfield, 2021).

Uma situação semelhante ocorre para a introgressão de genes específicos e para marcadores moleculares ligados a características desejáveis (*loci* associados a características quantitativas, ou QTL). Em poliploides como a cana-de-açúcar o número de gerações de retrocruzamento com germoplasma de elite, necessário para eliminar o genoma do doador, é muito grande, inviabilizando sua utilização na prática e, portanto, métodos alternativos de melhoramento são necessários. A Seleção Genômica (GS) é um método relativamente novo que, ao invés de usar marcadores moleculares para identificar QTLs individuais associados a uma característica, emprega milhares de marcadores distribuídos por todo o genoma para predição de fenótipos complexos, como rendimento de sacarose e produtividade da cana-de-açúcar. O tamanho do genoma da cana-de-açúcar, com mais de 100 cromossomos significa que mais marcadores são necessários – da ordem de 10.000 a 20.000, tornando a genotipagem mais cara. Mesmo com essas limitações a aplicação de dados de marcadores para predição de fenótipos é realizada usando métodos bem estabelecidos (Butterfield, 2021).

Em 1933, o governo federal criou o Instituto do Açúcar e do Álcool (IAA), que deu início ao Programa Nacional de Melhoramento da Cana-de-Açúcar (PLANALSUCAR), um programa de P&D nas áreas agrícola e industrial. Esse programa foi essencial para a criação, em 1975, do Instituto Nacional do Álcool com o objetivo de promover a produção de etanol em substituição à importação de gasolina importada. Foi por meio desses investimentos em melhoramento genético, lançamento de novas variedades e planejamento de safra que ocorreu toda a evolução do setor sucroalcooleiro, atingindo os atuais níveis de produtividade e inovação.

Atualmente o Brasil possui centros de excelência para o melhoramento convencional da cana-de-açúcar, como o Centro de Tecnologia Canavieira (CTC), a Rede Interuniversitária para o Desenvolvimento do Setor Sucroenergético (RIDESA) e o Instituto Agronômico de Campinas (IAC). O programa do IAC é o mais antigo do Brasil, iniciado na década de 1930. O CTC, atualmente um dos centros privados de pesquisa com maior número de variedades no mercado, estabeleceu recentemente um centro nos EUA, o CTC Genomics St Louis, com o objetivo de otimizar o trabalho de pesquisa e desenvolvimento de novas variedades, incluindo o uso de ferramentas moleculares para o desenvolvimento de novas características.

A cana-de-açúcar é uma espécie cultivada propagada vegetativamente em plantios comerciais, alógama com reprodução sexuada. A propagação por sementes só ocorre após cruzamentos direcionados, realizados em programas de melhoramento genético, visando à obtenção de novas variedades. A cana-de-açúcar requer condições específicas de fotoperíodo para florescer e condições de temperatura para produzir sementes férteis. As sementes selecionadas são germinadas para a produção de mudas e testadas em diferentes regiões edafoclimáticas, representativas do cultivo da cana-de-açúcar no Brasil, em um processo de avaliação que pode levar mais de 10 anos.

Desde os investimentos iniciais no melhoramento da cana-de-açúcar centenas de variedades foram lançadas e cerca de 20 variedades são utilizadas atualmente pelos agricultores. O sistema de Cadastro Nacional de Cultivares do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) apresenta um total de 214 cultivares de cana-de-açúcar registradas no Brasil, sendo 68 RB, 38 CTC, 37 SP, 33 IAC e 38 de outras variedades (Cursi *et al.*, 2022). No sistema de produção de cana-de-açúcar é feito um rodízio de variedades, com a renovação do canavial a cada 5-12 anos, dependendo da região do país e do regime hídrico, o que pode afetar a performance das plantas.

A variedade RB867515 é a mais cultivada, ocupando cerca de 20% da área, seguida da variedade RB966928 em 13% da área, CTC4, ocupando 9% da área e RB92579 em 8,7% da área cultivada (Braga Junior & *et al.*, 2021). As cultivares "RB" são desenvolvidas pela RIDESA, com recursos de parcerias público-privadas com empresas do setor sucroalcooleiro, e constituídas por convênio de cooperação técnica entre dez universidades federais, identificadas no mapa abaixo. Os programas de melhoramento genético no Brasil são financiados pela cobrança de *royalties* ou por meio de acordos firmados com usinas e associações de produtores de cana-de-açúcar, com valores baseados na quantidade de cana produzida pelas usinas ou entregue pelos associados nas diferentes unidades de processamento.

Apesar dos esforços do melhoramento a produtividade da cana-de-açúcar encontra-se estagnada e mesmo investimentos em insumos, maquinários etc. não tem refletido em aumentos de produtividade em virtude de solos pobres e do regime hídrico com o prolongamento das secas que afetam a cultura. São necessárias novas ferramentas que permitam ampliar a base genética, possibilitando não apenas acelerar os ganhos de produtividade, mas também incorporar características de tolerância a stress bióticos e abióticos.

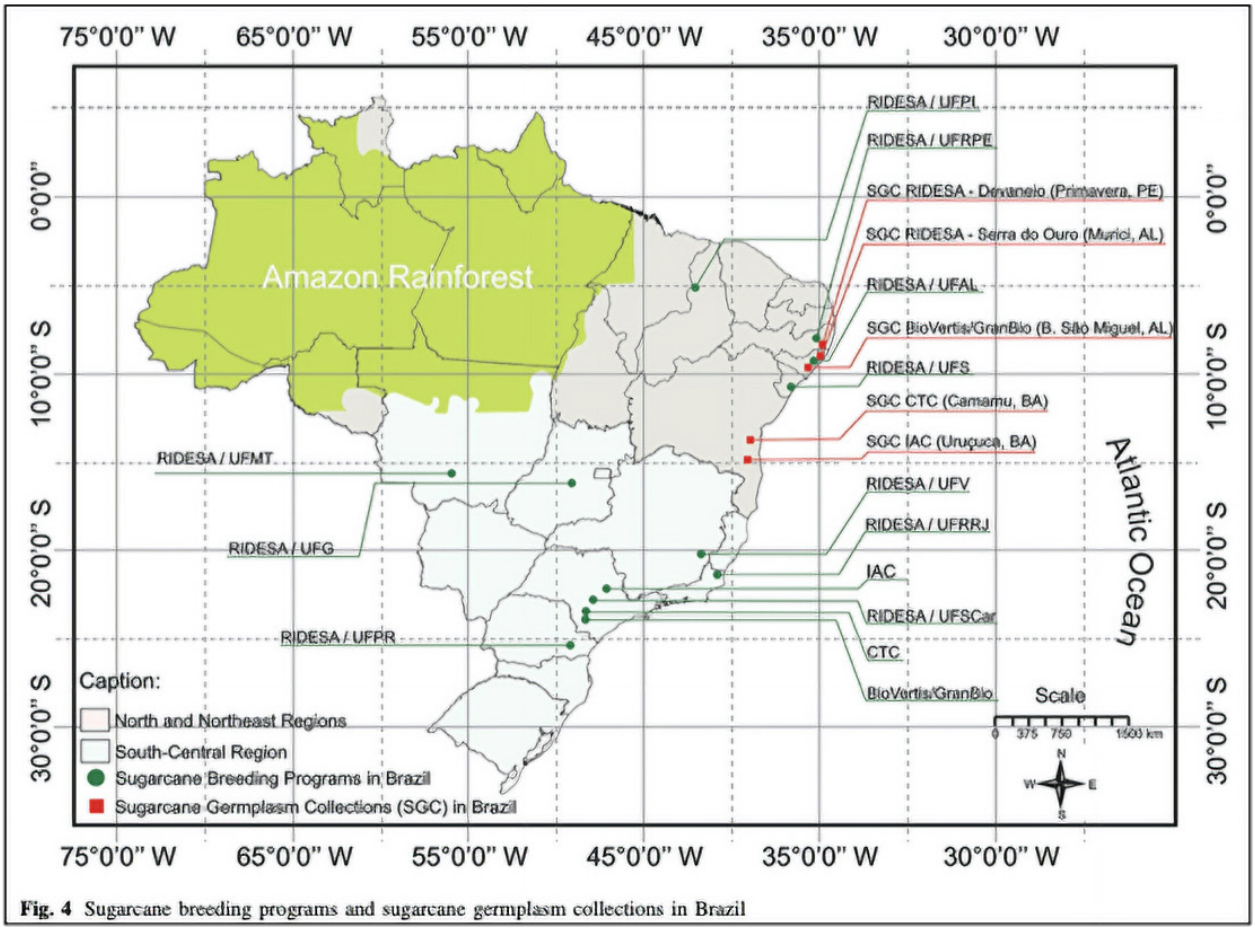


FIGURA 8. Principais programas de melhoramento de cana-de-açúcar e coleções de germoplasma no Brasil (Cursi et al., 2022)

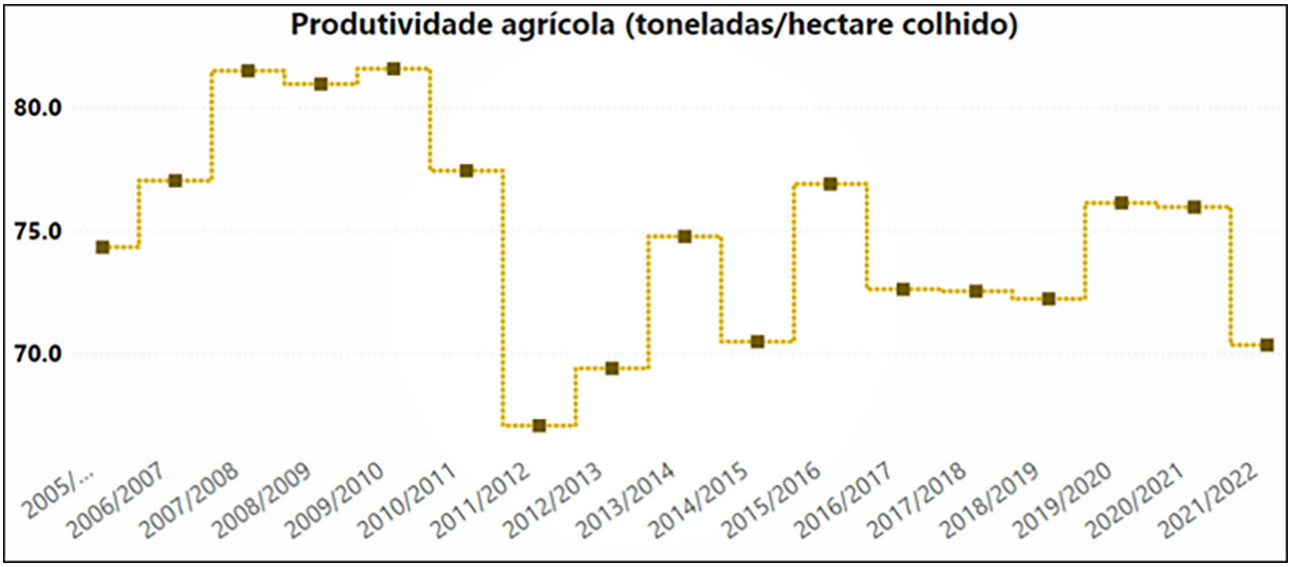


FIGURA 9. Produtividade da cana-de-açúcar no Brasil (2005-2022). Fonte da Imagem: CONAB, Observatorio de cana e bioenergia

Melhoramento por Transgenia

Um dos grandes desafios da cultura da cana-de-açúcar é a ocorrência de uma espécie de mariposa da ordem lepidóptera conhecida como broca-da-cana (*Diatraea saccharalis*) que causa prejuízos no campo e na indústria, afetando a qualidade do produto final, e que está presente em todas as áreas de cultivo. Os buracos abertos pela broca no caule da cana são a porta de entrada para que microrganismos contaminem a planta e, consequentemente, comprometam o açúcar produzido a partir dela. Especialistas estimam que as perdas causadas pela broca atingem até 10% da produtividade no Brasil e causam danos econômicos com a diminuição da qualidade do açúcar para processamento industrial (Oliveira *et al.*, 2022).

A primeira cana-de-açúcar transgênica foi aprovada em 2017 e todas as variedades no mercado até o momento apresentam resistência a essa praga por meio da expressão de genes de *Bacillus thuringiensis* (Bt) - a proteína Cry1Ab ou a proteína Cry1Ac.

A expressão estável do transgene em um genoma altamente complexo e a necessidade de transformações independentes de cada genótipo para o mesmo gene devido às limitações do retrocruzamento são algumas das dificuldades superadas durante o desenvolvimento dessas primeiras variedades transgênicas de cana-de-açúcar e que atualmente consolidou-se com a aprovação de novas variedades e a entrada de novos *players* no mercado de biotecnologia.

Entrevistas com as partes interessadas indicam que na desregulamentação da primeira variedade de cana geneticamente modificada aproximadamente R$ 10 milhões (US$ 3,13 milhões em 2017) foram gastos em custos regulatórios, principalmente para a instalação de testes de campo em diferentes partes do país representando as regiões de cultivo, e para as análises laboratoriais visando a caracterização molecular. As proteínas Bt utilizadas (Cry1Ab, Cry1Ac) já possuem histórico de uso seguro e são amplamente utilizadas, mas, no caso de novas proteínas, também seria necessário comprovar sua segurança, o que poderia significar custos na ordem de até US$ 5 milhões adicionais. Em algumas entrevistas com produtores, os pontos levantados para a não adoção das variedades transgênicas incluíram questões de rendimento inferior às variedades convencionais regionais predominantes, alto custo para implantação do talhão e dúvidas sobre a aceitação do mercado, principalmente o mercado internacional. Outra questão diz respeito ao *trait* introduzido que possui um alto valor de *royalties* pagos pelo agricultor, com certa percepção de que isso foi excessivo em relação à agregação de valor para a proteção da lavoura, uma vez que os produtores observam que a broca da cana poderia ser manejada por outros práticas de manejo como o controle biológico.

Segundo o "Centro de Tecnologia Canavieira" (CTC), em entrevista concedida à Reuters, a cana-de-açúcar transgênica está presente em 37 mil hectares, que representam 5% da área de produção do Centro-Sul em 2020/21 e poderia chegar a 70 mil hectares na safra 2022/23. As quatro principais variedades foram adaptadas para plantio em solos mais pobres, o que poderia contribuir para uma maior adoção. As variedades CTC20Bt e CTC9001Bt já estão sendo cultivadas por 150 usinas e outras duas, CTC9003Bt e CTC7515Bt, começaram a ser plantadas esse ano. As duas variedades mais recentes, CTC579Bt e CTC9005Bt, estão sendo multiplicados em viveiros e devem entrar em campo em breve (https://www.reuters.com/world/americas/exclusive-brazils-gmo-sugarcane-area-nearly-double-this -ano-empresa-diz-2022-04-06/).

Para a safra 2023/24 está previsto o lançamento de variedades transgênicas da "Série 10.000", com potencial de aumento de produção na faixa de 30%, chegando a 14-16 toneladas de açúcar por hectare, comparado com a safra anterior que obteve valores abaixo de 10 toneladas devido principalmente a seca. De acordo com o CTC foram feitos investimentos na ordem de R$ 1 bilhão (cerca de US$ 189.000, cotação de 2022) na última década, com possibilidade de que uma variedade transgênica de cana com tolerância a herbicidas seja submetida à aprovação da CTNBio nos próximos anos (Samora, 2022).

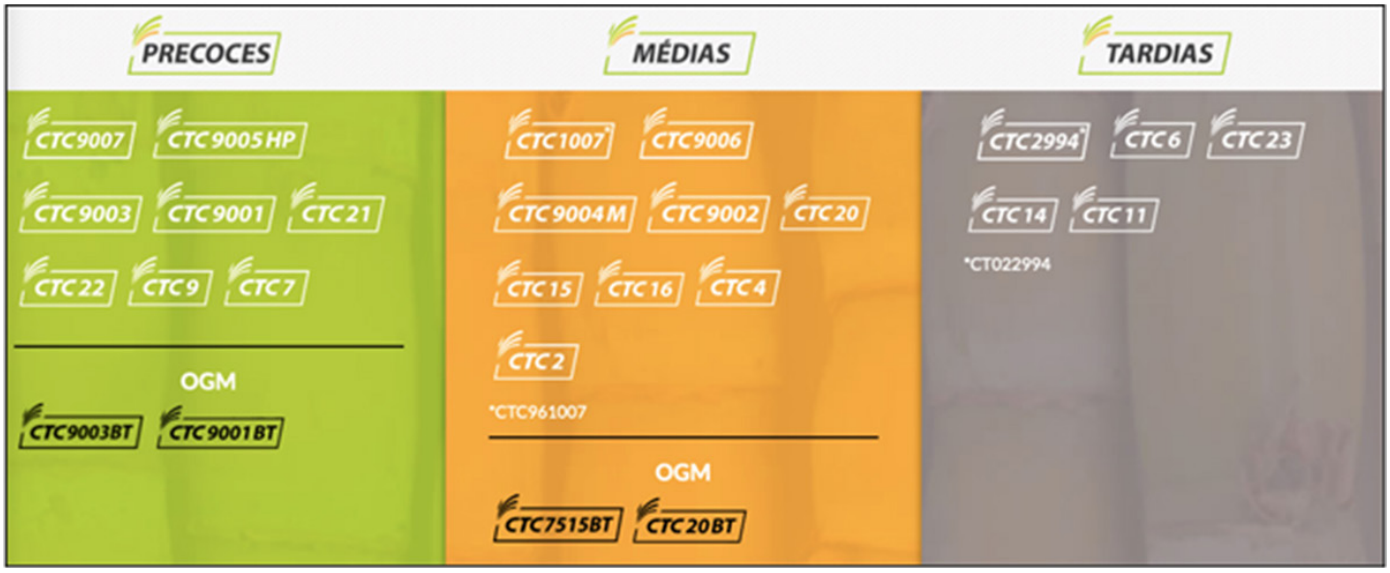


FIGURA 10. Pipeline para as variedades do Centro de Tecnologia Canavieira – Fonte: CTC, 2022

Outra tecnologia chamada BtRR vem sendo estudada pela *startup* PangeiaBiotech em parceria com a Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (Embrapii) e a Embrapa Agroenergia com o desenvolvimento de variedades de cana-de-açúcar expressando duas proteínas bioinseticidas de *Bacillus thuringiensis* (Bt), a fim de tornar a resistência mais durável, e um gene de *Agrobacterium* sp que confere tolerância ao herbicida glifosato, para facilitar o manejo da cultura. Foram investidos aproximadamente R$ 900 mil (cerca de US$ 170.000, cotação de 2022), com a Embrapii investindo cerca de R$ 300 mil (cerca de US$ 57.000, cotação de 2022) em recursos não reembolsáveis, a tecnologia já está sendo testada em campo em condições controladas (Braga, 2022). Além disso, a *startup* tem interesse em incorporar genes de resistência ao bicudo da cana-de-açúcar *(Sphenophorus levis*) para o qual não existem defensivos químicos ou biológicos. A nova praga tem apresentado aumento de incidência com a mecanização, já que a cana-de-açúcar passou a ser colhida crua e a praga se aloja na palhada e se multiplica, causando prejuízos estimados em R$ 2 bilhões anuais (cerca de US$ 390 milhões, cotação de 2022).

Outro serviço oferecido pela PangeiaBiotech é a transformação da cana-de-açúcar, centros tradicionais de melhoramento como RIDESA já estão obtendo versões transgênicas de suas variedades, ou GranBio, que desenvolveu uma variedade de cana-energia transgênica, atualmente em testes de campo, com resistência à broca e à herbicida. Paralelamente a GranBio está desenvolvendo outra variedade de cana-energia transgênica, com genes para resistência a seca e aumento de biomassa. Esses exemplos mostram como *startups* como a PangeiaBiotech, com sua capacidade de inovação, podem desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento do setor sucroenergético brasileiro e como o uso da transgenia pode acelerar o desenvolvimento de variedades mais resistentes e produtivas (Agência Fapesp, 2020).

Enquanto outras culturas comercialmente importantes, como soja, milho e algodão, possuem um grande número de variedades transgênicas no mercado, a cana-de-açúcar permanece em sua infância, devido provavelmente a falta de interesse das multinacionais por uma cultura que é restrita aos países de agricultura tropical e pela complexidade do melhoramento genético, com uma escassa rede de pesquisadores e uma base de conhecimento molecular que ainda é nova, mas crescente – foi apenas no final de 2019 que se concluiu o sequenciamento mais completo do genoma da cana: 373.869 genes mapeados, correspondendo a 99,1% do total (Souza *et al.*, 2019).

As aprovações de cana-de-açúcar transgênica, conforme tabela 3 abaixo, são feitas pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio). A CTNBio é o órgão colegiado multidisciplinar, criado pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, responsável pela avaliação de risco e deliberação sobre a segurança dos OGMs para a saúde humana, animal e meio ambiente. É importante ressaltar que no caso da cana-de-açúcar, em que há necessidade de transformar cada *background* genético com o mesmo gene, existe a previsão de um procedimento simplificado. Considerando que se trata de OGM obtido com construção genética idêntica à usada na obtenção do evento já aprovado, esse procedimento simplificado para avaliação de risco está previsto na seção A do Anexo IV da Resolução Normativa nº 32, de 15 de Junho de 2021 (CTNBio, 2021). Esse procedimento simplificado tem como base a necessidade de estabelecer requisitos regulatórios proporcionais aos riscos apresentados e evitar ônus indevidos aos solicitantes, uma vez que o produto transgênico da cana foi obtido com construção genética idêntica à utilizada para obtenção do evento já aprovado.

Variedade Transgênica	Extrato de Parecer Técnico	Acontecimento	Protein	Cultivar*
1	No 5483/2017	CTB141175/01-A	Cry1Ab/PAT(bar)	CTC20
2	No 6235/2018	CTC91087-6	Cry1Ac/NptII	CTC9001
3	No 6658/20109	CTC93209-4	Cry1Ac/NptII	CTC9003
4	No 7140/2020	CTC75064-3	Cry1Ac/NptII	RB867515
5	No 7246/2020	CTC79005-2	Cry1Ac/NptII	RB 92579
6	No 7482/2021	CTC95019-5	Cry1Ac/NptII	CTC9005HP
7	No 7988/2022	CTC-92015-7	Cry1Ac/NptII	RB 92579

TABELA 3. Aprovações da CTNBio Incluem Sete Variedades de Cana-de-Açúcar Transgênica. Fonte: CTNBio (2022); *Nomes das cultivares conforme reportado pela CTNBio

"O melhoramento genético da cana-de-açúcar é [..] altamente complexo, devido não apenas a um genoma com alto nível de ploidia (múltiplos cromossomos), mas também aneuploidia (diferentes variedades com diferentes números de cromossomos) e sua natureza híbrida (cromossomos derivados de diferentes espécies). Isso exige grande expertise e experiência dos melhoristas para combinar características de variedades "ricas", que produzem muito açúcar por tonelagem, e variedades "pobres", com maior tolerância ao estresse hídrico e resistência à colheita mecanizada..."

Melhoramento por Edição Gênica

Em 10 de dezembro de 2021 a CTNBio emitiu parecer (Parecer Técnico nº 7836/2021, http://ctnbio.mctic.gov.br/tecnologias-inovadoras-de-melhoramento-genetico-rn16-) concluindo que a cana-de-açúcar/BAHD1 e BAHD5 desenvolvida pela Embrapa com o método CRISPR/Cas9 (CRISPR - clustered regularmente interspaced short palindromic repeats) não se enquadra no escopo da Lei de Biossegurança nº 11.105/2005 e não seria, portanto, "considerada um organismo geneticamente modificado à luz da legislação nacional."

Essas são consideradas as primeiras canas editadas "transgene-free" do mundo, ou seja, sem a inserção de DNA exógeno, obtidas pela tecnologia Crispr-Cas9 que permitiu o silenciamento de genes da planta sem a incorporação de nenhuma sequência de outros organismos. Considerando a complexidade do genoma e o potencial de uso da cana-de-açúcar na agricultura tropical, este trabalho tem sido descrito por muitos produtores, desenvolvedores e reguladores como um marco na ciência, pois demonstra a viabilidade da tecnologia e seu potencial de aplicação para o desenvolvimento de novas variedades e outras características de interesse, como produtividade e tolerância à seca.

Essa cana-de-açúcar obtida por edição gênica foi resultado de um extenso trabalho da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), uma empresa pública de pesquisa criada em 1973 pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) para desenvolver a base tecnológica de um modelo de agricultura e pecuária genuinamente tropical. A Embrapa possui sede em Brasília e possui 43 unidades descentralizadas, incluindo a unidade Embrapa Agroenergia (https://www.embrapa.br/agroenergia) responsável pelo projeto com a cana-de-açúcar. Este projeto faz parte do escopo do portfólio "Biotecnologia Avançada Aplicada ao Agronegócio", uma importante diretriz para a empresa que busca direcionar a produção de soluções de pesquisa, desenvolvimento e inovação às demandas nacionais e suas interfaces com demandas regionais ou com demandas da cadeia produtiva.

- ***Duas variedades de cana-de-açúcar foram obtidas pelo método CRISPR/Cas9:***

A primeira, chamada Cana Flex I, tem maior digestibilidade da parede celular, resultando tanto no melhor aproveitamento da biomassa na indústria do etanol 2G quanto na sua utilização como silagem na nutrição animal, ou seja, a parede celular é mais fácil de ser quebrada, facilitando o acesso às reservas energéticas da planta e reduzindo custos com tratamentos enzimáticos.

A outra variedade, chamada Cana Flex II, além de maior digestibilidade também possui maior concentração de sacarose tanto no colmo (até 15% a mais) quanto nos tecidos foliares (até 200% a mais), além de uma maior liberação de glicose na etapa de sacarificação da biomassa pré-tratada (até 12% a mais), o que confere maior produção dos subprodutos.

Nessas duas variedades foi suprimida, respectivamente, a expressão dos genes BAHD1 e BAHD5 envolvidos na produção de aciltransferases que são enzimas responsáveis pela incorporação de ácidos hidroxicinâmicos (ácido ferúlico (FA) e ácido para-cumárico (pCA)) na parede celular das gramíneas. A presença de FA e pCA inibe a digestão impedindo o acesso enzimático à biomassa, tornando a desconstrução da parede celular e a liberação de açúcares fermentescíveis difícil para a produção de etanol.

As construções foram utilizadas para transformação transitória em calos embriogênicos da variedade de cana-de-açúcar SP80-3280, que é de domínio público e tem protocolo de transformação já bem estabelecido, mas que tem uma importante desvantagem - é uma variedade antiga e com menor produtividade. A transformação de calos obtidos a partir de folhas imaturas de cana-de-açúcar (palmito) foi realizada através da biobalística do complexo DNA-CRISPR/Cas9. Após a regeneração das plantas e análise molecular e do perfil metabólico para a seleção das plantas submetidas ao protocolo de edição gênica foram conduzidos testes em condições de campo a fim de avaliar a expressão dos genes e as características fenotípicas, adotando-se as medidas de biossegurança aplicáveis a um OGM, enquanto a consulta sobre modificação genética por edição gênica não havia sido submetida à CTNBio.

As limitações do melhoramento convencional e os desafios para manter a produtividade face as mudanças climáticas têm demonstrado que soluções inovadoras são necessárias para garantir a segurança alimentar e energética global. O uso de ferramentas moleculares para melhoramento da

cana-de-açúcar ainda está se iniciando, com o recente sequenciamento do genoma da cana-de-açúcar com 10 bilhões de pares de bases, três vezes mais que o genoma humano, o desenvolvimento de protocolos de transformação e regeneração e novas técnicas como CRISPR/Cas9. A contínua interpretação dos dados de sequenciamento e um maior conhecimento dos genes e suas funções é que possibilitarão que novas variedades com as características de interesse sejam desenvolvidas.

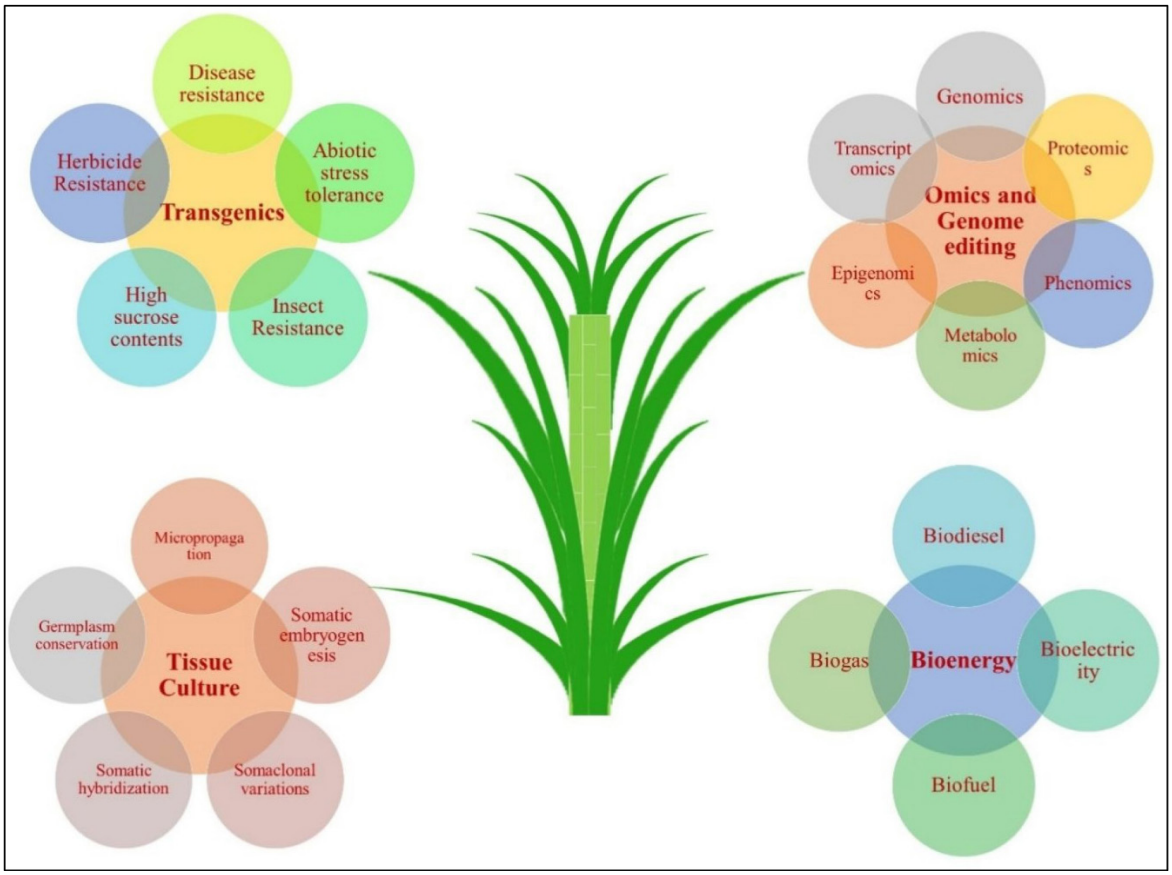


FIGURA 11. Melhoramento da cana-de-açúcar usando a biotecnologia para aumento da produção de açúcar e de biocombustíveis (Fonte: Verma et al., 2022)

- ***Outros dois pontos importantes com o advento da edição gênica na cana-de-açúcar mencionados pelos entrevistados foram:***

› A possibilidade de democratização da biotecnologia com a entrada de *startups* no mercado e de novos modelos de parceria entre pequenas e médias empresas e instituições públicas. Isso é impulsionado pela possibilidade de cultivar plantas geneticamente modificadas por técnicas moleculares e que estas sejam comercializadas em mercados internacionais sem a necessidade de altos investimentos para desregulamentação em cada país, o que se abre enormes oportunidades para a tecnologia. A empresa GranBio, por exemplo, que possui 11 variedades de cana-energia, vem trabalhando em parceria com o Instituto Agronômico de Campinas (IAC) com potencial para introduzir novos *traits* por meio da transgenia e da edição gênica, com grande potencial de avanço da técnica após a aprovação da primeira variedade de cana-de-açúcar da Embrapa modificada por edição gênica. Também foram mencionados os trabalhos de pesquisa da Universidade de Campinas (Unicamp) para a introdução da característica de tolerância a seca em cana-de-açúcar utilizando o sistema CRISPR-Cas9.

A sustentabilidade ambiental do etanol é ampliada ainda mais com o E2G, que possibilita uma emissão de gases do efeito estufa (GEE) ainda menor quando comparado a gasolina. É justamente

no sentido de aumentar a eficiência do processo que a tecnologia de edição gênica se insere, possibilitando a obtenção de microrganismos (o uso de microrganismos geneticamente modificados, por exemplo, permite que se obtenha 5 a 10% a mais de E2G) com maior rendimento e com o uso de variedades de cana-de-açúcar menos recalcitrantes à hidrólise enzimática (a CanaFlex que possui parede celular menos rígida) aumentando a eficiência do processo com menor gasto de energia e menor desgaste dos equipamentos. Os pesquisadores estimam que os custos de produção por litro do E2G superam os do E1G em cerca de 18% (R$ 0,26/L contra R$ 0,22/L) e espera-se que esses ganhos de eficiência melhorem o custo absoluto do E2G e diminuam essa diferença.

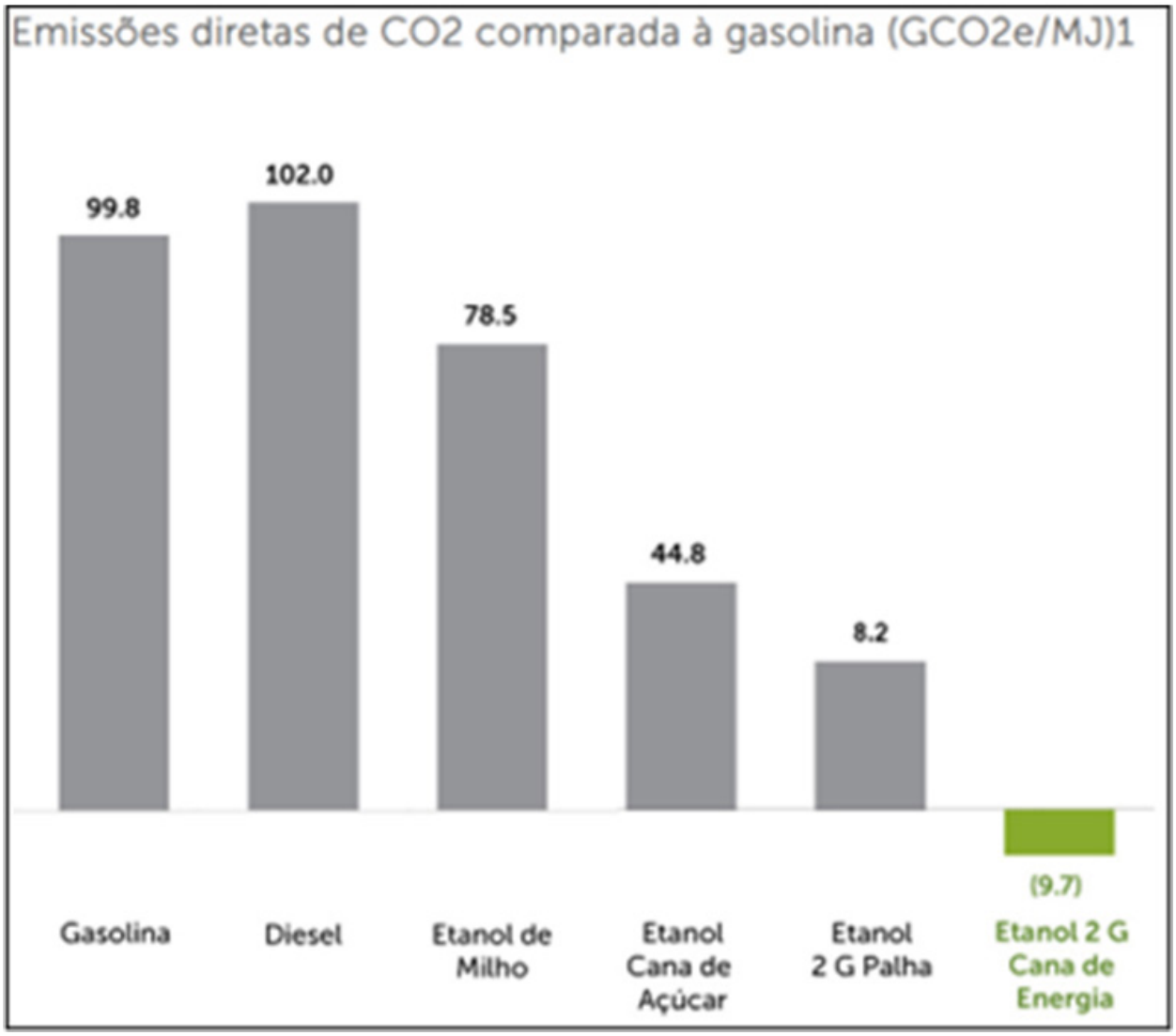


FIGURA 12. Emissões diretas de CO2 do etanol comparado a gasolina. Fonte: GranBio

Questões de sustentabilidade já estão sendo consideradas pela União Europeia em discussões sobre regulamentação das novas tecnologias, como edição gênica. Em uma consulta pública recente, de 2022, foram apresentadas questões específicas que abordaram o potencial dessas plantas em termos de maior resiliência e sustentabilidade dos sistemas agroalimentares, essas questões incluíram:

1. "A contribuição potencial para a sustentabilidade do *trait* modificado em um produto deve ser levada em consideração na nova legislação sobre plantas produzidas por mutagênese dirigida ou cisgênese?"

2. "Na sua opinião, quais das seguintes características são mais relevantes para contribuir para a sustentabilidade?" (tabela com uma lista de características, incluindo tolerância ao estresse biótico; tolerância ao estresse abiótico; melhor uso de recursos naturais; tolerância a produtos para proteção de plantas, como herbicidas ou inseticidas; melhor produtividade ou outras características agronômicas; melhor desempenho no armazenamento; melhor composição; outras características de qualidade das características relacionadas ((por exemplo, cor, sabor), produção de substâncias de interesse para a indústria alimentícia e não alimentícia);

3. "Na sua opinião, qual dos seguintes itens seria o melhor incentivo para promover o desenvolvimento de produtos vegetais, obtidos com a mutagênese direcionada ou cisgênese, com *traits* que contribuem para a sustentabilidade?" (quadro com três opções, incluindo aconselhamento regulatório e científico, antes e durante o processo de aprovação; medidas para facilitar o processo de aprovação (dispensa de taxas, procedimento mais rápido); permissão de que alegações relacionadas à sustentabilidade sejam apresentadas no produto final);

4. "Você considera que as informações sobre a contribuição a sustentabilidade de um *trait* modificado em uma planta produzida por mutagênese direcionada ou cisgênese deveriam ser disponibilizadas ao consumidor?" etc.

Essas questões são importantes porque são um indicativo sobre uma possível abordagem da regulamentação europeia no âmbito das tecnologias chamadas de "Novas Técnicas Genômicas" (NGTs), como mutagênese direcionada e cisgênese. A consulta se baseia em um reconhecimento do potencial dessas tecnologias para os desafios atuais e futuros da sistemas de produção e dos sistemas alimentares (CPVO, 2022).

Soma-se as tecnologias de melhoramento genético as inovações do manejo do cultivo que estão sendo desenvolvidas pelo CTC, através do uso de sementes de cana-de-açúcar obtidas por clonagem, ou aqueles obtidos pela multinacional Syngenta com a tecnologia "Plene Esmeralda". Essa tecnologia consiste em sementes artificiais de cana-de-açúcar compostas por cápsulas que, em seu interior possuem alguns propágulos vegetativos protegidos de danos físicos e perda de umidade. A expectativa é que essa tecnologia permitirá grande economia em maquinário, material de propagação, operações, insumos e também a liberação da área do viveiro para plantio comercial.

Essa tecnologia também contribuiria para uma maior agilidade na renovação dos canaviais, que deve ser feita periodicamente. O índice utilizado no Brasil para avaliar o nível de envelhecimento dos canaviais é o ciclo médio de corte. Esse índice é medido em anos e é calculado como a média ponderada da área colhida em cada ciclo de corte em uma determinada usina ou região. Quanto mais longo o ciclo médio de corte, mais velhos os canaviais, enquanto quanto mais curto o ciclo médio de corte, mais jovens os canaviais.

Na safra 2017-2018 na região Centro-Sul, esse índice foi de 3,77, enquanto a intensidade de renovação da lavoura de cana-de-açúcar, ou seja, a taxa de remoção do canavial velho e restabelecimento de novos plantios, dado pelo plantio/colheita, foi de 13,7%. Nas regiões Norte e Nordeste, o ciclo médio de corte foi de 4,39, indicando que seus canaviais são mais antigos que os da região Centro-Sul. Por outro lado, a relação plantio/colheita foi de 14,7%. Os estados das regiões Centro-Sul e Norte-Nordeste apresentam grande presença de canaviais mais antigos e maiores variações na distribuição das chuvas, o que explica a menor produtividade nas regiões Norte e Nordeste do que na região Centro-Sul (https://doi.org/10.1007/s12355-021-00951-1).

3. Regulamentação

Para qualquer nova tecnologia, como é o caso do CRISPR, garantir a segurança é essencial. No entanto, para permitir o avanço tecnológico todos os requisitos de segurança devem ser proporcionais ao risco do produto. Quando a Lei nº 11.105/2005 foi publicada, a maioria das Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP), também conhecidas como Novas Técnicas de Melhoramento ("New Breeding Techniques" - NBTs), ainda estavam em seus estágios iniciais e, na época, não foram consideradas nessa Lei.

Assim, em 2015, a CTNBio estabeleceu um grupo de especialistas entre seus membros para melhor analisar e compreender os produtos das novas técnicas de melhoramento e definir como esses produtos seriam enquadrados nas definições da Lei nº 11.105/2005. De fato, vários produtos obtidos por edição gênica resultam em modificações genéticas que podem ser obtidas por técnicas de mutação estabelecidas, como a radiação e a mutagênese química. Como a Lei de Biossegurança brasileira considera organismos obtidos por métodos de mutagênese como não GM (geneticamente modificados), o grupo de trabalho considerou, após análise caso a caso, que alguns produtos poderiam ser excluídos do escopo da legislação sobre Organismos Geneticamente Modificados (OGM) (Molinari *et al.*, 2020).

Foi então publicada a Resolução Normativa nº 16, de 15 de janeiro de 2018, aplicável a todos os tipos de organismos, estabelecendo um sistema de consulta, caso a caso, para produtos obtidos com o uso das TIMPs, definidos como um "conjunto de novas metodologias e abordagens que diferem da estratégia de engenharia genética por transgenia, por resultar na ausência de DNA/RNA recombinante no produto final."

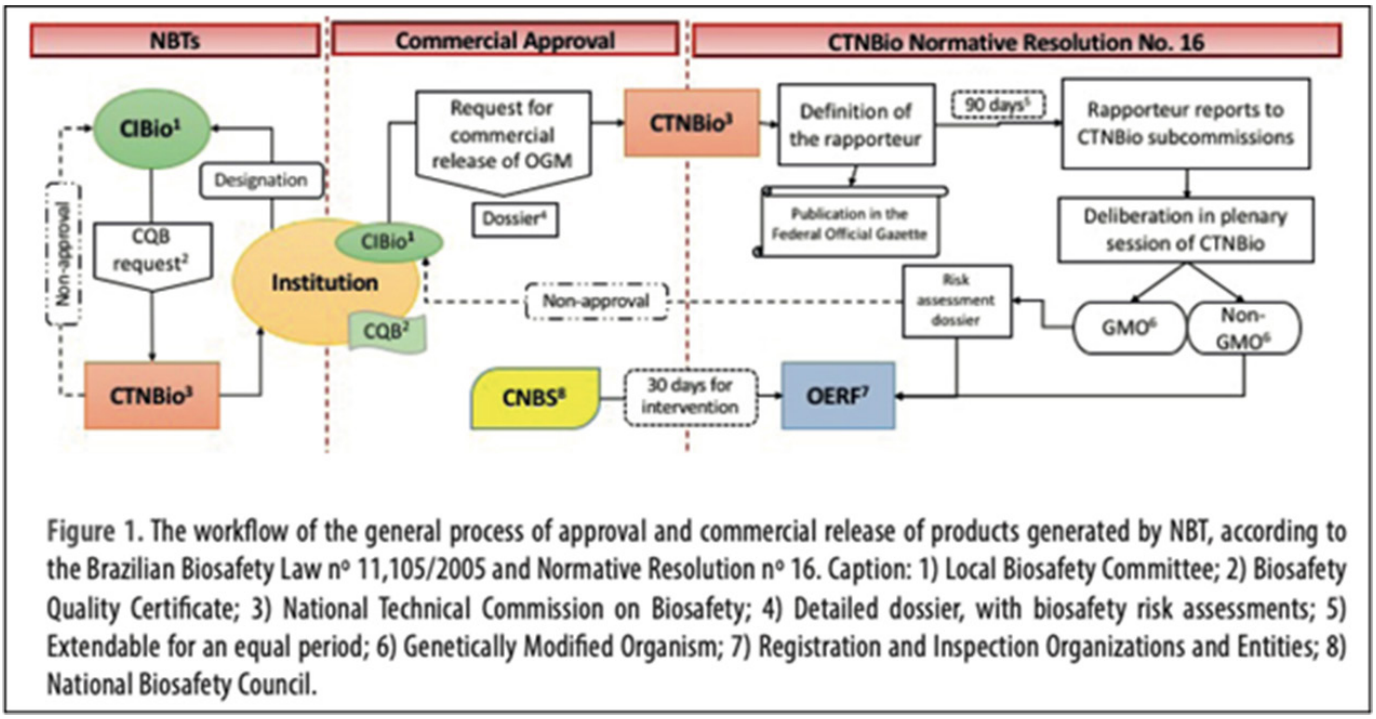


Figure 1. The workflow of the general process of approval and commercial release of products generated by NBT, according to the Brazilian Biosafety Law nº 11,105/2005 and Normative Resolution nº 16. Caption: 1) Local Biosafety Committee; 2) Biosafety Quality Certificate; 3) National Technical Commission on Biosafety; 4) Detailed dossier, with biosafety risk assessments; 5) Extendable for an equal period; 6) Genetically Modified Organism; 7) Registration and Inspection Organizations and Entities; 8) National Biosafety Council.

FIGURA 13. Fluxo do processo para aprovação e liberação comercial dos produtos das Novas Tecnologias (Fonte: Vieira et al., 2021)

- ***Caso o produto final se enquadre em um dos seguintes critérios, este produto não será considerado como OGM (Artigo 1o, Parágrafo 3o da Resolução Normativa nº 16/2018):***

1. *Produto com ausência comprovada de DNA/RNA recombinante, obtido por técnica que emprega OGM como parental;*
2. *Produto obtido por técnica que usa DNA/RNA que não se multiplicará em célula viva;*
3. *Produto obtido por técnica que introduz mutações sítio dirigidas, gerando ganho ou perda de função gênica, com a ausência comprovada de DNA/RNA recombinante no produto;*
4. *Produto obtido por técnica onde existe a expressão, temporária ou permanente, de moléculas de DNA/RNA recombinante, sem que haja a presença ou introgressão dessas moléculas no produto; e*
5. *Produto onde são utilizadas técnicas que empregam moléculas de DNA/RNA que, absorvidas ou não de forma sistêmica, não causam modificação permanente do genoma.*

Nesse contexto, os produtos obtidos por mutação aleatória direcionada ao local que envolve a junção de extremidades não homólogas (mutação SDN1) ou o reparo homólogo direcionado ao local que envolve poucos nucleotídeos (mutação SDN2) poderiam ser enquadrados como convencionais e seguir as vias de registro e controle desses produtos. Por outro lado, as inserções de transgenes direcionadas ao local (mutação SDN3) seriam enquadrados como OGMs e teriam que atender a todos os requisitos de biossegurança estabelecidos na Lei nº 11.105/2005 (Molinari *et al.*, 2020).

Através da Resolução Normativa 16/2018, os seguintes organismos, incluindo microrganismos, plantas e animais obtidos através da técnica de edição gênica, foram submetidos à consulta e enquadrados como convencionais:

PRODUTOS AVALIADOS - Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão			
Requerente	**Processo**	**Parecer**	**Produto**
Globalyeast JV CO Brasil S.A.	01250.011074/ 2018- 20	5905/2018	levedura para produção de bioetanol
Globalyeast JV CO Brasil S.A.	01250.011076/ 2018- 19	5904/2018	levedura para produção de bioetanol
Ourofino	01250.017539/ 2018-56	6236/2018	cepa vacinal de parvovírus canino
Agro Partners Consulting	01250.045811/ 2018-98	6125/2018	bovino sem chifres (Parecer Cancelado)
Lallemand Brasil Ltda.	01250.014824/ 2018-15	6167/2018	linhagem M15980 de Saccharomyces cerevisiae para produção de etanol
Du Pont do Brasil	01250.033737/ 2018-67	6208/2018	milho ceroso
AquaBounty Technologies	01250.012915/ 2019-05	6527/2019	tilápia com um fenótipo de maior rendimento de filé
Forest	01200.700832/ 2016-10	6655/2019	mosquito tratado com RNA de interferência para esterilidade

TABELA 4. Produtos aprovados pela CTNBio – Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) (consulta em 06-06-2022) Fonte: CTNBio (2022) (http://ctnbio.mctic.gov.br/tecnologias-inovadoras-de-melhoramento-genetico-rn16-)

PRODUTOS AVALIADOS - Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão			
Requerente	**Processo**	**Parecer**	**Produto**
Lallemand Brasil Ltda.	01250.008028/ 2019-24	6711/2019	linhagem melhorada M18447 de Saccharomyces cerevisiae
Lallemand Brasil Ltda.	01250.008066/ 2019-87	6710/2019	linhagem melhorada M20544 de Saccharomyces cerevisiae
Lallemand Brasil Ltda.	01250.006695/ 2020-14	7021/2020	linhagem melhorada M22993 de Saccharomyces cerevisae
Lallemand Brasil Ltda.	01245.003067/ 2020-48	7130/2020	linhagem melhorada M25319 de Saccharomyces cerevisiae
Tevah Consultoria Regulatória	01250.020346/ 2020-05	7098/2020	aditivo seco para ração e água destinado à criação de aves
Evolutta Agro Biotecnologia Ltda	01245.003068/ 2020-92	7247/2020	dsRNA para o silenciamento de genes de Spodoptera frugiperda e Helicoverpa armigera que atacam as lavouras cultivadas
Pivot Bio	01250.010577/ 2020-01	7271/2020	produto Kv137-3933, um inoculante para cultura do milho a base de Klebisiela variicola, visando a otimização do nitrogênio
Pivot Bio	01250.010588/ 2020-82	7248/2020	produto Kv137-1034, um inoculante para cultura do milho a base de Klebisiela variicola, visando a otimização do nitrogênio
YesSinergy Agroindustrial Ltda	01245.003594/ 2021-33	7519/2021	Saccharomyces cerevisiae CEPA YS2101 - produção de etanol
Acceligen do Brasil Biotecnologia e Pesquisa Científica Ltda	01245.006161/ 2021-30	7520/2021	sêmen de touro da raça Nelore (Samson) com aumento da massa muscular por edição gênica do gene da Miostatina
Evolutta Agro Biotecnologia Ltda	01245.003068/ 2020-92	7581/2021	consulta Prévia sobre dsRNA para o silenciamento de genes de Spodoptera frugiperda e Helicoverpa armigera
Lallemand Brasil LTDA	01245.012578/ 2021-31	7753/2021	carta consulta sobre levedura Saccharomyces cerevisiae M27892
Lallemand Brasil LTDA	01245.013009/ 2021-11	7754/2021	carta consulta sobre levedura Saccharomyces cerevisiae linhagem M28434
Embrapa Agroenergia	01245.019608/ 2021-31	7836/2021	canade-açúcar produzida pelo método CRISPR/Cas9 com maior digestibilidade de biomassa vegetal e maior acúmulo de açúcares para produção de etanol de 2ª geração (2G), ração animal e produção de compostos químicos de alto valor agregado.

TABELA 4. Produtos aprovados pela CTNBio – Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) (consulta em 06-06-2022) Fonte: CTNBio (2022) (http://ctnbio.mctic.gov.br/tecnologias-inovadoras-de-melhoramento-genetico-rn16-)

PRODUTOS AVALIADOS - Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão			
Requerente	**Processo**	**Parecer**	**Produto**
Bioheuris	01245.013773/ 2021-89	7745/2021	consulta prévia contém uma substituição de um par de bases no gene que codifica a aceto-lactato sintase (ALS) que confere tolerância a herbicidas do grupo ALS
BASF S.A	01245.009609/ 2020-96	7831/2021	microrganismo usado como condicionador de solo
Bayer S.A	01245.011273/ 2021-11	7821/2021	ingrediente ativo para controle de nematoides BCS-DF76745
GDM Genética do Brasil S.A	01245.002127/ 2022-77	7913/2022	soja com baixa rafinose
GDM Genética do Brasil S.A	01245.003707/ 2022-81	8013/2022	soja com tolerância à seca.

TABELA 4. Produtos aprovados pela CTNBio – Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) (consulta em 06-06-2022) Fonte: CTNBio (2022) (http://ctnbio.mctic.gov.br/tecnologias-inovadoras-de-melhoramento-genetico-rn16-)

A comparação entre melhoramento convencional, a transgenia e a edição gênica mostram diferenças substanciais em termos de tempo e custo até que uma nova variedade possa ser lançada no mercado. Isso significa uma perda de renda para o agricultor, uma vez que um menor número de materiais genéticos que permitem ganhos de produtividade estarão disponíveis no mercado, e provavelmente o custo desses materiais será mais elevado, já que poucas empresas possuem recursos suficientes para arcar com os valores para desenvolvimento e aprovação, o que leva a uma menor concorrência.

4. Aspectos econômicos da tecnologia – considerações sobre a dinâmica de adoção

Cenários sobre potenciais benefícios econômicos da Cana Flex II (comparado com variedades convencionais) foram analisados em um período de 10 anos, com premissas de adoção direta e uso pelos produtores (Molinari, Bajay e Guidicci, 2021). As projeções foram feitas sob um cenário "otimista" de crescimento de adoção de 1% ao ano até 10% da produção nacional versus um cenário "moderado" ou "conservador" de crescimento de 0,5% ao ano até 5% da produção da cana observada na safra 2020/2021. Os benefícios são diferenciados por subprodutos, com receitas acumuladas estimadas para a produção de açúcar (46% do total), etanol hidratado de 1ª geração (E1G) (39%) e etanol anidro de segunda geração (E2G) (15%). Os fluxos escalonados do retorno econômico refletem as restrições tecnológicas atualmente no setor de E2G bem como o aumento de produção estimado, de forma a superar as barreiras financeiras devido as melhores taxas de conversão obtidas com a matéria-prima Cana Flex II. As rendas adicionais obtidas após expansão gradual em um período de dez anos foram estimados na faixa de R$ 1,8 bilhão (~ $ 350 milhões de dólares na taxa média, em 2020) no cenário "otimista" e cerca de R$ 937 milhões ($ 183 milhões de dólares em 2020) no cenário de adoção "moderado", mais conservador.

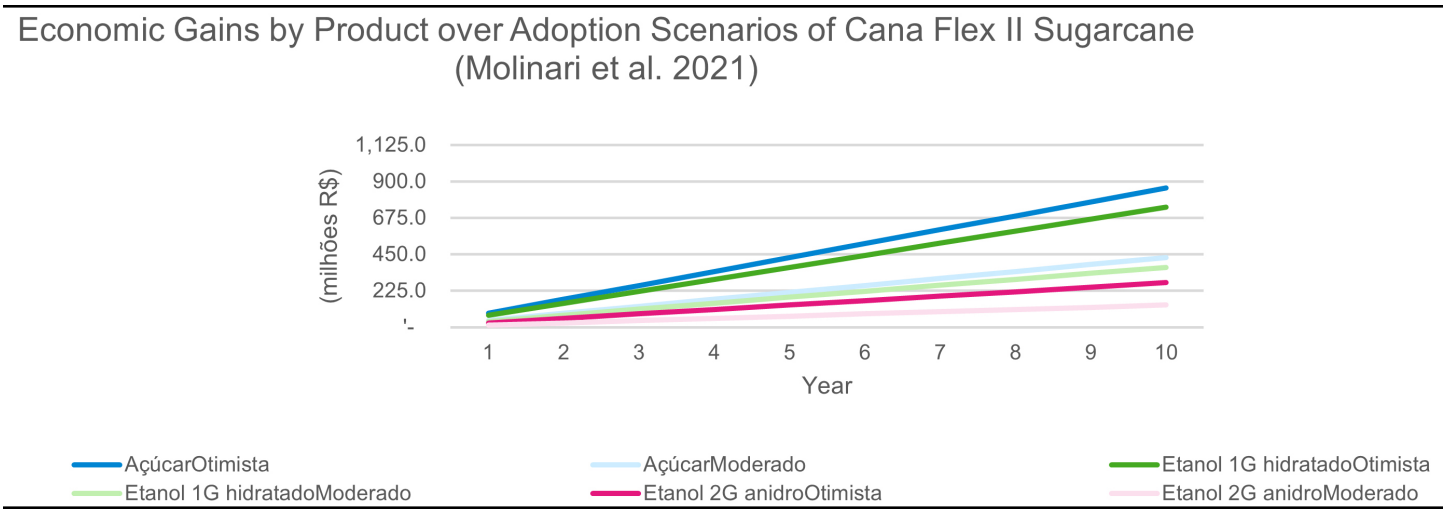


FIGURA 14. Ganhos econômicos por subproduto com diferentes cenários de adoção da Cana Flex II. (Fonte: Molinari et al 2021)

A estrutura de retornos reais e os incentivos para adoção ao nível de produtor rural poderiam também depender de outras variáveis não capturadas nessa análise inicial. É particularmente importante a suposição, na análise apresentada, de que a produtividade da Cana Flex é comparável com variedades convencionais de referência. Atualmente as únicas variedades de Cana Flex obtidas com edição gênica foram desenvolvidas usando a variedade SP80-3280, que é uma variedade modelo bem estudada, com protocolo de transformação bem estabelecido, de domínio público e útil para os melhoristas como prova de conceito para garantir que a introgressão e a expressão fenotípica estejam funcionando corretamente.

No entanto essa é considerada uma variedade mais antiga pela indústria e por produtores entrevistados que relataram rendimentos mais baixos quando comparada com as variedades elite, o que poderia limitar a sua adoção direta. Na elaboração do presente relatório a informação obtida foi de que tais limitações poderiam ser superadas com a introdução do *trait* em variedades comerciais de elite que tem uma base genética mais competitiva para o mercado. Também parece haver interesse em licenciar o *trait* para outras instituições privadas para que seja incorporado em suas variedades elite, o que também poderia apresentar uma grande vantagem em termos de produtividade. Alguns produtores também descreveram um sentimento de hesitação em trocar uma menor produtividade, em termos de tonelagem da cana por hectare, por um ganho proporcionalmente maior em termos de Açúcares Totais Recuperáveis (ATR) em uma nova variedade. Mesmo que a concentração de ATR aumente com os novos *traits*, seria importante que os melhoristas considerem como essas influências afetam a adoção pelo produtor e possíveis estratégias para o gerenciamento de risco ao antecipar a demanda.

No trabalho citado foi também assumido implicitamente que ambas variedades de cana possuem o mesmo custo para implantação do canavial. Como o valor da variedade obtida com edição gênica é parcialmente capturado com *royalties* para os desenvolvedores da tecnologia, uma variedade com maior custo de plantio implicaria em menores retornos diretos para os produtores e, consequentemente, em uma menor adoção. Isso poderia ser parcialmente superado se o aumento na entrega de um produto com maior ATR for suficiente para compensar os custos, embora o ATR seja inerentemente mais estocástico do que o custo do material propagativo. Produtores avessos ao risco provavelmente considerarão esses fatores na decisão sobre a adoção de determinada variedade de cana-de-açúcar, o que seria uma consideração importante para as estratégias de precificação dos *traits.*

5. Propriedade intelectual

Existem duas formas principais de proteção da propriedade intelectual para invenções obtidas com plantas: o modelo de utilidade e a proteção da cultivar1. As patentes concedem aproximadamente 20 anos de direito ao inventor para impedir que outros produzam, utilizem, comercializem, ofereçam para comercialização ou importem a invenção reivindicada em determinado território pelo período contado a partir da data de depósito do pedido. Os direitos de patente são territoriais e devem ser solicitados em cada país/região que se deseja proteção. As invenções patenteadas devem apresentar uma novidade e uma atividade inventiva em relação ao estado da técnica, bem como ser adequadamente descritas e ter sido obtido por meio de esforços direcionados para determinado resultado, geralmente focado em máquinas, composições dos materiais, artigos de manufatura ou em processos.

A Lei de Propriedade Industrial (LPI) do Brasil, Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, trata da proteção de patentes de invenção e de modelos de utilidade. A LPI proíbe o patenteamento de sequências de genes que não podem ser diferenciadas de sequências encontradas na natureza e de organismos vivos e suas partes, mas inclui uma exceção específica para microrganismos transgênicos - que podem ser patenteados. Especificamente a lei estabelece que "o todo ou parte de seres vivos naturais e materiais biológicos encontrados na natureza, ou ainda que dela isolados, inclusive o genoma ou germoplasma de qualquer ser vivo natural, e os processos biológicos naturais" não são considerados invenções. As diretrizes brasileiras para o exame de patentes definem "processo biológico natural" como "qualquer processo que não utiliza meios artificiais para obtenção de produtos orgânicos ou que, mesmo utilizando um meio artificial, poderia ocorrer na natureza sem intervenção humana, consistindo inteiramente em um fenômeno natural".

Consequentemente, a lei de patentes no Brasil exclui da elegibilidade de patente as plantas, as cultivares de plantas (protegidas sob um regime específico, discutido abaixo), as plantas transgênicas, as partes de plantas ou os processos naturais para obtê-las. No entanto, é possível obter patentes para os processos de obtenção de uma planta transgênica e para microrganismos resultantes da engenharia genética, que requerem "intervenção humana direta em sua composição genética" para produzir "uma característica normalmente não atingível pela espécie em condições naturais." Como tal, alguns autores acreditam que a maioria das tecnologias CRISPR são elegíveis para patente no Brasil, já que "[um] método que usa um RNA quimérico como RNA guia ou que resulta na ocorrência de uma composição não natural ou modificada é patenteável no Brasil". Da mesma forma, "[um] método para modificar um organismo é elegível para proteção, desde que não viole questões morais e éticas". Existe um processo de consulta pública em andamento sobre mudanças na LPI que permitiriam o patenteamento de plantas transgênicas, mas novas tecnologias como CRISPR-Cas9 ainda não foram colocadas em discussão.

A lei de patentes do Brasil também inclui provisões em relação às plantas, para certas atividades que de outra forma seriam consideradas violação de patente, no Artigo 43 que estabelece:

> *O disposto no artigo anterior [sobre a responsabilidade por infração] não se aplica:…*
>
> *V. a terceiros que, no caso de patentes relacionadas com matéria viva, utilizem, sem finalidade econômica, o produto patenteado como fonte inicial de variação ou propagação para obter outros produtos; e*
>
> *VI. a terceiros que, no caso patentes relacionadas com matéria viva, utilizem, ponham em circulação ou comercializem um produto patenteado que haja sido introduzido licitamente no comércio pelo detentor da patente ou por detentor de licença, desde*

1 A proteção de segredo comercial também ocorre em muitos países para evitar a apropriação indevida de informações que possuem valor por não serem de conhecimento geral ou prontamente verificáveis. Embora a proteção de segredo comercial possa ser valiosa, uma discussão sobre seus contornos no setor agrícola de países da ALC está além do escopo deste estudo.

> *que o produto patenteado não seja utilizado para multiplicação ou propagação comercial de matéria viva em causa.*2

No Brasil, o exame de pedidos de patentes é realizado pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). O INPI vem trabalhando por meio de um sistema de exame "Fast Track" a fim de reduzir o acúmulo de pedidos, que já resultou em um prazo de até 8 a 12 anos para concessão das patentes e que acaba por inibir as iniciativas de patenteamento no país. O perfil das patentes concedidas indica que as universidades e as instituições públicas de pesquisa ainda estão focadas na pesquisa básica e encontram desafios para traduzir essa pesquisa em produtos inovadores e comerciais.

Durante as entrevistas um ponto chave mencionado por diferentes pesquisadores foi a questão do acesso a processos protegidos por patentes. Para o uso de ferramentas de edição gênica como CRISPR uma negociação prévia com o detentor da patente é recomendada já que geralmente pode ser obtida uma licença gratuita para instituições de pesquisa acadêmica ou uma licença de baixo custo para outras instituições, focadas em pesquisas internas em estágio inicial. Esses acordos são geralmente negociados por tipo de organismo (por exemplo, plantas, incluindo espécies nativas) e/ou característica (por exemplo, resistência a herbicidas, tolerância à seca), mas muitas instituições em toda a América Latina relatam que esses acordos são inicialmente estruturados de forma que precisam ser renegociados caso a caso quando o produto alcança a fase comercial.

No caso da Embrapa essa negociação foi realizada em nível institucional para projetos que utilizam a tecnologia CRISPR. Existem ainda questões, no entanto, sobre como essa licença seria expandida se a característica for posteriormente incorporada em programas de melhoramento de variedades de elite de uma empresa privada. Ou como esse rastreamento e controle seriam feitos em sistemas regulatórios onde a divulgação pública de organismos obtidos com edição gênica aprovados para comercialização não é obrigatória (por exemplo, na Argentina) ou onde não há necessidade de consultar diretamente um órgão regulador para certas categorias de edição gênica (por exemplo, nos EUA). Algumas possibilidades também citadas foram o uso de enzimas livres, como as fornecidas pela empresa Inscripta (a enzima Mad-7); no entanto, a Inscripta também começou a cobrar taxas pelo uso comercial de algumas de suas ferramentas CRISPR.

Além disso, os países em desenvolvimento geralmente não possuem centros de excelência como os dos EUA, onde a disponibilidade de insumos, equipamentos, bioinformática etc. podem ser facilmente acessados e compartilhados e onde existe uma grande proximidade entre diferentes grupos de pesquisa nesses centros. Além da questão das patentes, os entrevistados destacaram também que tanto a burocracia quanto a demora na importação de reagentes são um grande entrave para o avanço da P&D no Brasil.

Proteção e Licenciamento de Novas Cultivares[3]

No Brasil, a Lei nº 9.456 ou "Lei de Proteção de Cultivares" (LPC), regulamentada pelo Decreto nº 2.366, de 5 de novembro de 1997, estabelece um mecanismo *sui generis* para a proteção de cultivares. A Lei apresenta os direitos dos obtentores de plantas em relação ao material de propagação e permitiu ao Brasil tornar-se membro da União Internacional para a Proteção das Obtenções Vegetais

2 Os modelos de utilidade também são chamados de "pequenas patentes" em alguns países. Eles geralmente têm um prazo de proteção mais curto do que um modelo de utilidade, não estão disponíveis para processos e têm requisitos menores para proteção, tais como um padrão menor para aferição da atividade inventiva.
Lei de Patentes do Brasil No 9279/96, Art. 10.1. | Diretriz Brasileira No 2.28.2 | Lei de Patentes do Brasil No 9279/96, Art. 18 | Lei de Patentes do Brasil No 9279/96, Art. 18.2. | Marisa Moura Momoli, CRISPR in Brazil: dealing with breakthrough technology, LSIPR ((Jun. 29, 2017) available at https://www.lifescience-sipreview.com/contributed-article/crispr-in-brazil-dealing-with-breakthrough-technology
Lei de Patentes do Brasil No 9279/96, Art. 18.1.
3 Id. at Art. 43. Ver https://www.inscripta.com/products/madzymes-nucleases

(UPOV) e cumprir suas obrigações na Organização Mundial do Comércio (OMC) relacionadas ao Acordo sobre Aspectos dos Direitos da Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS), de forma a regulamentar as patentes ou alguma outra forma de proteção similar para as plantas.

De acordo com a LPC uma nova cultivar ou uma cultivar essencialmente derivada, de qualquer gênero ou espécie vegetal, que seja distinta de outras cultivares e espécies vegetais por um conjunto mínimo de características morfológicas, fisiológicas, bioquímicas ou moleculares, herdadas geneticamente, pode ser protegida. Os pedidos de proteção de cultivares são protocolados no Serviço Nacional de Proteção de Cultivares (SNPC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O prazo de proteção é limitado a 15 anos para a maioria das espécies, exceto para as espécies arbóreas e videiras, cujo prazo se estende até 18 anos, contados a partir da data de concessão do Certificado Provisório de Proteção.

O melhoramento vegetal é um processo contínuo para atender as novas necessidades do setor produtivo, introduzindo novas características genéticas no portfólio de produtos. Na maioria das culturas agrícolas com reprodução sexual, propagadas por sementes, o desenvolvimento de novas variedades é apoiado pela venda das sementes melhoradas multiplicadas. Nas culturas agrícolas que contêm inovações biotecnológicas patenteadas também são utilizadas taxas de *royalties* ou taxas tecnológicas. Em teoria a cobrança de tais taxas incentiva o desenvolvimento tecnológico para obtenção de novas e melhores variedades. A Embrapa possui um setor específico dedicado à transferência de tecnologia, responsável por alinhar os aspectos legais com os potenciais aplicações do produto desenvolvido pelos pesquisadores. Alguns produtos, por exemplo novas técnicas de manejo do solo, para os quais a remuneração financeira não pode ser facilmente capturada, existe uma divulgação da tecnologia por meio de publicações da Embrapa. Já outras tecnologias desenvolvidas pela Embrapa podem ser licenciadas, serem objeto da transferência de conhecimento ou da transferência de serviço. A Embrapa não comercializa produtos diretamente no mercado, cabendo a produtores especializados selecionados por edital, multiplicar e comercializar o material genético desenvolvido pelos pesquisadores da Embrapa.

Em seu modelo de negócios, a Embrapa pode tanto introduzir novas características em suas variedades de elite, como é o caso do programa de melhoramento da soja, quanto licenciar a característica para outras empresas incorporarem em seu germoplasma. Por exemplo, no caso da CanaFlex, que aumenta o teor de sacarose e o rendimento de biomassa para a produção de etanol 2G, essa modificação poderia ser negociada com uma empresa privada, como CTC ou RIDESA, para incorporação da característica em variedades elite mediante uma taxa de *royalties*. Vários métodos para cálculo dos *royalties* estão disponíveis, como uma taxa baseada nos Açúcares Totais Recuperáveis (ATR) ou no tamanho da área plantada.

Ao contrário das culturas que podem ser multiplicadas por sementes, a cana-de-açúcar é propagada vegetativamente através de mudas. Além disso, após o desenvolvimento de novas variedades é necessário de 3 a 5 anos para que as mudas sejam multiplicadas no viveiro antes de serem disponibilizadas ao agricultor. Outro fator a ser considerado no cultivo da cana é que o canavial é renovado (replantado) após 5-6 anos em média (prazo depende do regime hídrico que pode afetar a vida útil do canavial), ou seja, novas variedades só serão introduzidas durante essa renovação do canavial que é feita com diferentes variedades. No caso da cana transgênica, ou mesmo da cana com edição gênica, haveria a necessidade da modificação genética estar presente em diferentes variedades para ser amplamente difundida. Assim, para a cana-de-açúcar, ao contrário de outras culturas como a soja e o milho que em poucos anos ocuparam porcentagens significativas do território, há necessidade de um horizonte temporal maior para que as novas variedades sejam incorporadas ao sistema produtivo.[4]

4 Essa proteção não deve ser confundida com o "Registro Nacional de Cultivares" (RNC) também operado pelo MAPA, que requer o registro de sementes e mudas antes dessas serem multiplicadas e comercializadas no Brasil, independente da patente ou dos direitos de exclusividade sobre a variedade de planta.

Por outro lado, para uma planta de propagação vegetativa como a cana-de-açúcar, os melhoristas poderiam evitar questões relacionadas as sementes salvas pelos agricultores, que pode ser legal no âmbito da proteção da cultivar, mas pode constituir violação de patente se, por exemplo, um gene patenteado for incluído na planta cultivada. Essa violação consiste na multiplicação e venda não autorizada de sementes guardadas pelo produtor, geralmente licenciadas para uso em uma única safra. Embora os agricultores historicamente armazenem sementes das plantas que cultivaram para replantio futuro, essas ações poderiam violar a lei de patentes se as patentes cobrirem características das plantas ou dos genes. Alguns acreditam que a guarda de sementes poderia desestimular a P&D não só de variedades obtidas por biotecnologia, mas também originadas do melhoramento convencional, uma vez que os direitos da nova cultivar protegida não poderiam ser totalmente resguardados por seu titular. Por outro lado, poderia ser desnecessário que os melhoristas considerem todas essas externalidades já que a legislação de muitos países permite o uso próprio de sementes salvas pelos agricultores. Além disso, o Artigo 43 da lei de patentes brasileira, conforme mencionado acima, poderia ser uma defesa para os agricultores em determinadas circunstâncias.

No caso dos transgênicos as empresas multinacionais que desenvolveram os genes que conferem determinadas características às plantas geneticamente modificadas cobram uma "taxa de tecnologia". Essa taxa é paga pelo produtor na compra da semente a título de *royalties* da licença de patente ou paga na entrega do produto no entreposto, mediante verificação da presença do *trait* e cobrança, caso a semente não tenha sido adquirida por via legal. No caso de plantas obtidas por edição gênica essa é uma questão importante - como se trata de uma mutação pontual e o *trait* não pode ser detectado, como seria a cobrança do direito da propriedade intelectual? Se a modificação for inserida em variedades de elite essa modificação poderia ser contabilizada no ganho genético obtido com o próprio programa de melhoramento, que visa aumentar a produtividade, mas poderia ser perdida após alguns anos se a modificação for identificada e utilizada por outros melhoristas sem a aprovação do detentor da patente. A ausência de mecanismos legais para proteger a inovação em plantas obtidas por edição gênica poderia resultar em um menor incentivo para instituições públicas e privadas desenvolverem essa tecnologia. No entanto, esse risco é conhecido há algum tempo e os desenvolvimento científico continua avançando rapidamente, sugerindo que as empresas estão criando outras maneiras de recuperar custos e gerar valor a partir das inovações obtidas com as técnicas de edição gênica.

Além disso, os produtores podem, em alguns casos, se beneficiar de uma presunção legal no caso de um processo envolvendo um método/técnica de edição gênica. De acordo com o Artigo 34 do Acordo sobre Aspectos dos Direitos da Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS) no âmbito da OMC, a Lei de muitos países tem a presunção de colocar o ônus sobre o suposto infrator para provar que não usou um processo patenteado.

Um terceiro ponto a ser considerado é que em um sistema de integração vertical, como o da cana-de-açúcar, com poucos produtores independentes, a adoção pode ser favorecida se houver percepção dos benefícios do *trait* pela usina e uma rápida adoção pelos agricultores associados.

A. Acesso a recursos genéticos e repartição de benefícios

Outra lei importante em um país mega diverso como o Brasil e fonte de diversidade genética para novos processos e produtos é a Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015, que dispõe sobre o acesso aos recursos genéticos, a proteção do conhecimento tradicional associado e a repartição de benefícios para a conservação e uso sustentável da biodiversidade (Acesso e Repartição de Benefícios ou ABS). Esta Lei implementa os compromissos internacionais do Brasil relacionados ao Protocolo de Nagoya, recentemente ratificado pelo Brasil, no âmbito da Convenção sobre Diversidade Biológica.

A lei brasileira sobre ABS define a expressão "recursos genéticos" como "patrimônio genético", que consta na Constituição Federal de 1988. "Patrimônio genético" foi ainda definido, em parte, como "informação de origem genética", que inclui informações sobre as sequências genéticas. O Brasil adotou um sistema ABS no qual os usuários cumprem os requisitos para obter o consentimento prévio informado (PIC) para o uso de recursos genéticos em termos mutuamente acordados (MAT) por meio de um procedimento de registro simplificado, em oposição ao procedimento mais comum, demorado e dispendioso da abordagem baseada em negociações bilaterais para o cumprimento desses requisitos.5

> *"No caso das plantas com edição gênica esta é um questão importante - como se trata de uma mutação pontual e o trait não pode ser detectado, como seria a cobrança do direito da propriedade intelectual?"*

A legislação de 2015 exige que os usuários dos recursos genéticos brasileiros registrem seu uso por meio do sistema on-line do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional (SisGen) previamente a uma das várias atividades previstas no sistema, como solicitar direitos de patente, comercializar um produto ou divulgar uma pesquisa em uma publicação ou apresentação científica. O não cumprimento dos requisitos estabelecidos pode anular qualquer patente concedida. Se a utilização de recursos genéticos não produzir um produto comercialmente explorável, a repartição de benefícios não é necessária. Se um produto comercial for produzido, os usuários devem preencher uma "notificação sobre produto acabado ou material reprodutivo oriundo de acesso ao patrimônio genético" que especificará as obrigações de repartição de benefícios antes que ocorra a exploração econômica do produto acabado ou do material reprodutivo. A legislação define produto acabado como aquele "apto a ser utilizado pelo consumidor final", decorrente do acesso ao patrimônio genético (inclusive de fontes *in silico*) ou decorrente de componente do patrimônio genético como elemento principal de agregação de valor ao produto, ou seja, elementos que são determinantes para a existência de características funcionais ou para o apelo mercadológico do produto comercializado.

Os usuários podem escolher entre a repartição de benefícios monetários e não monetários. A repartição de benefícios não monetários pode incluir, por exemplo, a conservação da biodiversidade ou projetos de conservação e a transferência de tecnologias. No caso da repartição monetária de benefícios é previsto que 1% (um por cento) da receita líquida anual, salvo exceções, seja repassado ao Fundo Nacional de Benefícios. O Fundo tem o objetivo de promover a conservação da diversidade biológica, a criação e manutenção do patrimônio genético em coleções *ex situ, o* desenvolvimento de atividades relacionadas ao uso sustentável da biodiversidade e o fomento à pesquisa e desenvolvimento tecnológico do patrimônio genético e conhecimento tradicional associado.

B. Marketing

No caso da transgenia não existe diferença detectável no etanol ou mesmo no açúcar entre a planta convencional e a transgênica pois não é possível a detecção da proteína geneticamente modificada ou do DNA recombinante, já que o açúcar é uma substância altamente purificada constituída por sacarose (Lajolo, Yokoyama e Cheavegatti Gianotto, 2020). Inclusive de acordo com a Lei

5 Vide Lei Federal Brasileira nº 13.123 de 20 de maio de 2015, Art 2(I). Ver também Manuela da Silva e Danilo Ribeiro de Oliveira "A nova legislação brasileira sobre acesso à biodiversidade (Lei 13.123/15 e Decreto 8.772/16)" (2018) 49(1) Braz J Microbiol 1. "De acordo com as novas definições de [patrimônio genético], acesso a [patrimônio genético] e pesquisa, a Lei inclui atividades … como pesquisas relacionadas à taxonomia molecular, filogenia, epidemiologia molecular e ecologia molecular, bem como o uso de informações de bancos de dados públicos de sequências genéticas, como o GenBank." Ver também Margo Bagley, Elizabeth Karger, Frederick Perron-Welch & Siva Thambisetty, Fact-finding Study on How Domestic Measures Address-Bentharharsuring from Commercial and Non-commercial Use of Digital Sequence Information on Genetic Resources and Address the Use of Digital Sequence Informações sobre Recursos Genéticos para Pesquisa e Desenvolvimento, conforme solicitado pela decisão 14/20 (parágrafo 11(e)) da Décima Quarta Conferência das Partes da Convenção sobre Diversidade Biológica (CDB), Secretaria da CDB (fevereiro de 2020).
Ver art. 47 que dispõe: "A cessão de direito de propriedade intelectual pelo órgão competente sobre produto acabado ou material reprodutivo obtido a partir do acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado fica condicionada ao registro ou autorização, na forma desta Lei."

11.105/2005, o açúcar pode ser enquadrado como "substância pura" e não como "derivado de OGM" e, portanto, não se aplicaria a rotulagem obrigatória do produto como transgênico. Para reforçar esse aspecto, o setor tem trabalhado com os principais mercados asiáticos, como Japão e China, para esclarecer sobre a ausência de traços do transgene no produto final exportado, o açúcar. Além disso, no caso do etanol, a aceitação de produtos derivados de cana transgênica ou com edição gênica pode ser plausivelmente (muito) mais aceitável em países com controles regulatórios rígidos sobre biotecnologia agrícola, uma vez que a alimentação não seria o uso proposto para tal produto. Isso pode ser particularmente relevante no mercado da União Europeia, onde as consultas públicas mostram níveis variados de aceitação da biotecnologia e as crescentes demandas de sustentabilidade para redução de gases de efeito estufa poderiam aumentar a demanda por etanol de segunda geração.

Apesar da primeira cana-de-açúcar geneticamente modificada ter sido aprovada desde 2017 no Brasil, a presença de variedades transgênicas ainda é restrita e um dos fatores citados tem sido a incerteza sobre a aceitação do açúcar transgênico em mercados internacionais. Apesar de grande parte do açúcar consumido nos países europeus, por exemplo, ser originário de beterraba transgênica com tolerância ao herbicida glifosato, ainda há dúvidas sobre o produto importado e até mesmo a demanda dos compradores de açúcar brasileiro para que haja uma declaração da usina de que não são cultivadas variedades transgênicas ou a existência de cláusulas em contratos firmados por bancos internacionais com as usinas proibindo a plantio de variedades transgênicas.

Um exemplo é o recente anúncio de um acordo de dez anos para negociação de açúcar não transgênico entre a empresa Raízen e o Grupo ASR, maior refinador de açúcar do mundo. De acordo com o anúncio, esse é o primeiro acordo global em grande escala para o fornecimento de açúcar livre de cana transgênica, enquanto os produtores brasileiros avançam na produção da matéria-prima geneticamente modificada buscando reduzir custos - embora a atual área plantada no país seja relativamente pequena. A empresa norte-americana ASR Group movimenta um volume anual de 1,2 milhão de toneladas, o equivalente a aproximadamente 20% da produção da Raízen, maior produtora mundial do setor sucroalcooleiro. Como parte da parceria, a Raízen tornou-se a primeira empresa do setor sucroenergético a receber a certificação da FoodChain ID, empresa norte-americana que certifica cadeias alimentares e, embora os detalhes financeiros do negócio não sejam divulgados, informação pública indica que o produto não-GM terá um prêmio em relação ao valor de mercado para cobrir os custos associados (Teixeira, 2022).

No contexto nacional, paralelamente aos avanços no melhoramento genético, também estão sendo desenvolvidas novas tecnologias para o consumidor que permitem a rastreabilidade da cadeia produtiva. A Embrapa Agricultura Digital desenvolveu o Sistema Brasileiro de Agrorastreabilidade (Sibraar) que permite que os dados de fabricação dos produtos sejam armazenados em blocos digitais, utilizando o *blockchain* para construir uma sequência temporal e imutável de registros e assim garantir a integridade das informações geradas durante o processo de produção (Cruciol, 2022). Por meio de um QR Code estampado na embalagem podem ser verificadas informações sobre data de produção, variedade de cana utilizada, identificação e geolocalização da propriedade rural que forneceu a matéria-prima, análise microbiológica e parâmetros físicos de cada lote.

Assim, para uma adoção mais ampla, é necessário que o produtor tenha um benefício concreto para que possa adotar variedades transgênicas ou que, com a edição gênica e a regulamentação de vários países no sentido de que tais variedades sejam consideradas convencionais, as barreiras para aceitação de novas tecnologias possam ser removida ou minimizada. Some-se a isso o fato de que os *traits* em cana-de-açúcar não são desenvolvidos atualmente por multinacionais, como é o caso da soja, milho e algodão, o que pode alterar a percepção do mercado sobre sua aceitação e aprovação nos mercados importados. A empresa Canavialis, por exemplo, que começou a trabalhar com biotecnologia da cana-de-açúcar foi adquirida à época pela empresa Monsanto, que descontinuou seus trabalhos com desenvolvimento de cana-de-açúcar.

Outra estratégia mencionada nas entrevistas foi a questão do custo das variedades transgênicas devido aos altos *royalties* pagos pelo *trait.* Os produtores observaram que as empresas iniciando no mercado provavelmente observariam uma adoção muito mais ampla da tecnologia com a redução dos *royalties* ou das taxas de tecnologia. A expansão e a experiência positiva com o produto poderiam ajudar a impulsionar a sua adoção e a demanda por *traits* biotecnológicos no mercado. O sistema de produção da cana é organizado, com um pequeno número de produtores quando comparado a outras culturas como a soja e milho, a maioria grandes produtores, tecnificados e favoráveis a adoção de novas tecnologias para aumento da produtividade e resiliência dos sistemas produtivos face às mudanças climáticas. Isso poderia indicar uma maior propensão a experimentar as novas variedades obtidas com a biotecnologia.

6. Treinamento e P&D

O treinamento em tecnologias inovadoras, como edição gênica, é essencial para a construção de capacidades locais e regionais. Um exemplo é o programa Embrapa-Labex, onde há parceria com importantes instituições internacionais para que pesquisadores da Embrapa possam desenvolver um projeto e receber treinamento em novas técnicas. Esse foi o caso de técnicas como CRISPR-Cas9 e TALEN, em que pesquisadores puderam treinar em centros de excelência nos EUA e retornar ao Brasil, implementando essas novas tecnologias em seus laboratórios e disseminando conhecimento para estudantes e demais pesquisadores.

Outro ponto a ser trabalhado é a parceria entre a universidade e o setor privado - é preciso que as forças se unam para que soluções para os desafios globais e regionais possam avançar. A maioria dos produtos da biotecnologia são originários de países desenvolvidos e são introduzidos em países em desenvolvimento, sendo necessário criar capacidades para que produtos e tecnologias nacionais possam ser desenvolvidos. Um exemplo de modelo de negócio no Brasil é a Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (Embrapii), uma organização social qualificada pelo governo federal que apoia instituições de pesquisa tecnológica fomentando a inovação na indústria brasileira, focando em cinco áreas: biotecnologia, materiais e química, manufatura mecânica, tecnologia da informação e comunicação, tecnologias aplicadas. A Embrapii atua por meio da cooperação com instituições de pesquisa científica e tecnológica, públicas ou privadas, tendo como foco as demandas empresariais e tendo como alvo o compartilhamento de risco na fase pré-competitiva da inovação (https://embrapii.org.br).

Durante as entrevistas foi também mencionada a necessidade de capacitação e treinamento com foco no desenvolvimento da edição gênica em culturas básicas e em tecnologias que possam solucionar problemas para pequenos produtores rurais, que representam grande parte da agricultura brasileira. Este pode ser um nicho a ser explorado em relação ao licenciamento de tecnologia, já que as multinacionais estão focadas nas grandes culturas e que obviamente teriam preços mais altos para o licenciamento da tecnologia, enquanto o melhoramento de culturas de menor importância econômica poderia ser incentivada através de melhores condições no licenciamento para uso de enzimas como a Cas9, por exemplo.

O próprio sistema de importação de reagentes e equipamentos de laboratório precisa ser revisto em muitos países da ALC, para identificar pontos críticos e ganhar agilidade. A demora nas importações, a falta de assistência técnica para os equipamentos, a perda de reagentes por burocracia, os custos com taxas de importação são grandes entraves e refletem em um grande desincentivo aos pesquisadores.

Um exemplo de política pública de fomento a inovação citado pelos entrevistados foi a Lei nº 11.196/2005, conhecida como “Lei do Bem”, que criou benefícios fiscais para a inovação tecnológica de forma a estimular a fase de maior incerteza quanto a obtenção de resultados econômicos e

financeiros pelas empresas no processo de criação e teste de novos produtos, processos ou aperfeiçoamento dos mesmos (risco tecnológico) (https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/lei-do-bem).

A. Comparação com outros regimes regulatórios: Cana-de-Açúcar na Bolívia

Situação Atual do Setor Sucroalcooleiro na Bolívia

A Bolívia é um país onde o setor sucroalcooleiro parece promissor com recentes parcerias público-privadas para ampliar a produção e investimentos nas usinas. Concentrado na região das planícies de Santa Cruz, o setor produz principalmente açúcar para abastecer o mercado interno (parte excedente exportada para os EUA), enquanto importa cerca de 70% do volume total de etanol consumido no país. Há sete usinas na Bolívia, com significativa concentração regional em Santa Cruz, onde cinco usinas representam 85% da capacidade nacional de moagem (USDA-FAS, 2017).

A Bolívia está dividida em 9 províncias, sendo a maior delas Santa Cruz com 370 mil quilômetros quadrados e mais de 2 milhões de habitantes. A área de produção de cana-de-açúcar abrange mais de 160.000 hectares, localizada principalmente na província de Santa Cruz e concentrada em 9 municípios: Andrés Ibáñez, La Guardia, El Tomo, Cotoca, Warnes, Portachuelo, Montero, Mineros e General Saavedra.

FIGURA 15. Localização dos produtores de etanol na Bolívia (2018). Adaptado de AEMP (2018): "Locations of ethylene alcohol producing enterprises (as of 2018)"

A atividade industrial açucareira iniciou na Bolívia em 1941 e, já na década de 1960, a Bolívia era autossuficiente em açúcar e iniciou uma fase de exportação. Nas décadas seguintes, a importação só ocorreu em casos excepcionais devido às condições climáticas ou aos baixos preços internacionais. A produção de etanol ainda é limitada e direcionada ao mercado interno e as importações preenchem uma lacuna significativa na demanda.

Na província de Santa Cruz, as áreas mais produtivas estão na região norte: as áreas de cana-de-açúcar que abrangem as usinas Unagro e Aguaí no extremo norte têm produtividade média de 64,5 ton/ha e na zona norte, que abrange as usinas de Guabira e Unagro, a produtividade média é de 53 ton/ha. Nas áreas do sul para o centro, que fornecem cana-de-açúcar para as usinas de Choupo e San Aurelio, a produtividade cai para cerca de 45,5 ton/ha. Na área sul, coberta pela Usina San Aurelio, os rendimentos médios são de 43 ton/ha (Publiagro SC-Bolivia, 2020). Esses volumes de produtividade são muito menores do que no Brasil, onde os rendimentos médios nacionais em 2019/20 foram de 76,13 ton/ha. Os rendimentos bolivianos são comparáveis a produção nas regiões menos produtivas do Norte e Nordeste do Brasil (59,4 toneladas/ha), onde a menor produtividade é atribuída às plantações mais antigas e à variação na distribuição de água, muito distintas das zonas primárias de produção na região Centro-Sul (78,1 toneladas/ha) (Cursi *et al.*, 2022).

O setor canavieiro cresceu significativamente da safra de 1992 até 2019, com aumento de 150% na área cultivada, aumento de 196% na produção de cana-de-açúcar e aumento de 218% na produção de açúcar. Apesar desses aumentos, quando comparado a outros países, a evolução do setor ainda é pequena. Estima-se que na província de Santa Cruz existam cerca de 800.000 ha disponíveis para um potencial cultivo de cana-de-açúcar, sendo que atualmente 20% dessa área é cultivada. Sem a necessidade de incorporação de novas áreas, existe também um excelente potencial produtivo das variedades cultivadas em Santa Cruz, mas alguns problemas são elencados pelo setor (Publiagro SC-Bolívia, 2020):

- Necessidade de descompactação do solo e adubação com uso de implementos adequados
- Maior rotação de herbicidas e maior uso de pré-emergentes na cana soca
- Manejo de variedades considerando aspectos de maturação e particularidades das diferentes zonas de cultivo
- Planejamento de colheita
- Possibilidade de adoção de cana-de-açúcar transgênica
- Falta de pesquisas para o desenvolvimento de variedades de maior rendimento, incluindo a participação de universidades e a formação de profissionais especializados em melhoramento de cana-de-açúcar

No que se refere à pesquisa, o setor sucroalcooleiro e o governo criaram o CIMCA em 1972, que entrou em crise e foi reativado em 1997 pelos produtores e pela Usina Guabira, reiniciando os trabalhos de pesquisa e desenvolvimento de novas variedades e a disseminação dessas variedades que atualmente estão sendo cultivadas (UCG e Cittca). Em 2013, o CENACA, administrado pelo governo federal, passou a funcionar, por meio da Lei 307, com contribuições do setor sucroenergético e industrial.

As informações obtidas durante as entrevistas mostram que embora ainda não haja cana-de-açúcar geneticamente modificada ou com edição gênica em pesquisa na Bolívia, parece haver potencial se houver interesse da indústria sucroalcooleira por *traits* específicos, em parceria com países como o Brasil, que já possui grande expertise e experiência com a cultura, incluindo a produção de etanol de segunda geração. Já houve manifestações de interesse de melhoristas bolivianos a fim de

avaliar variedades de cana transgênicas, embora a percepção de que a aprovação regulatória seria uma difícil tarefa e acabou por apresentar uma barreira que impediu o compartilhamento do material genético.

B. Perspectivas para o Setor

Produção de Biocombustíveis

Na região da ALC, o Brasil tem uma experiência única, não apenas com o cultivo da cana-de-açúcar, mas também com seu processamento industrial, produzindo açúcar ou etanol e utilizando o bagaço para gerar eletricidade. No entanto, a experiência brasileira não se expandiu para seus vizinhos da América Latina com clima tropical e condições plenas para o cultivo da cana-de-açúcar. Nesse sentido, um grupo de pesquisadores do Núcleo Interdisciplinar de Planejamento Energético (NIPE-UNICAMP) estudou as limitações e as condições necessárias para que esse modelo de produção de bioenergia se expandisse criando uma rede de países produtores de etanol de cana-de-açúcar que pudesse solidificar o mercado de biocombustíveis. O projeto LACAF "Contribuição da produção de bioenergia pela América Latina, Caribe e África" faz parte da iniciativa "Global Sustainable Bioenergy".

▸ ***Em resumo, algumas questões levantadas pelos pesquisadores que são relevantes na discussão:***

I. *"Por que um país latino-americano ou africano deveria se interessar em produzir etanol?"* Os pesquisadores sugerem que a América Latina e a África estão se afastando cada vez mais das sociedades industrializadas da Ásia e que a bioenergia ajudaria essas regiões a ganhar impulso.

II. *"Como o etanol pode ser produzido de forma sustentável?"* Em relação à Bolívia, os pesquisadores comentam que, ao expandir ligeiramente as plantações de cana-de-açúcar nas áreas de pastagem, a Bolívia poderia substituir 20% de sua gasolina e diesel e ainda exportar o excesso de etanol e que a eletricidade produzida a partir do bagaço da cana poderia atender às necessidades de um terço dos 11% de bolivianos que não têm acesso à eletricidade (Souza *et al.*, 2018).

III. *"Como a produção pode ser expandida?"* Para responder a essa pergunta, os pesquisadores constataram que não existe um caminho único, embora o modelo brasileiro possa servir de inspiração. Colômbia, Argentina, Guatemala e Paraguai adotaram um sistema semelhante ao do Brasil, com grandes usinas produtoras de etanol, açúcar e energia. Os pesquisadores concluem que os estudos de caso sugerem que a viabilidade econômica do bioetanol está relacionada à produção em larga escala (Hugo, 2019).

Por muitos anos houve grande oposição do governo boliviano a produção de biocombustíveis com base no argumento de que haveria competição com a produção de alimentos, mas em setembro de 2018, com a Lei 1.098, foi aprovada a produção de etanol a partir da cana-de-açúcar. De acordo com a Lei, a produção excedente de cana-de-açúcar deve ser usada para produzir etanol, em vez de o açúcar ser produzido e exportado a preços pouco atraentes. Apesar dessa mudança em 2018, o setor continua na expectativa de uma política contínua de incentivo ao uso de biocombustíveis.

A promoção ao uso de biocombustíveis é resultado de um acordo público-privado em março de 2018, com o estabelecimento de um mandato para misturar pelo menos 10% de etanol na gasolina, a partir de 2018, chegando a 25% até 2025, o que poderia reduzir a necessidade de importação de gasolina e impactar positivamente a economia boliviana. Em resposta a esta iniciativa, os produtores de açúcar da Bolívia esperavam aumentar a área plantada com cana-de-açúcar para até 305.000

hectares com um investimento estimado de US$ 1,6 bilhão. Representantes da indústria destacaram o impacto econômico positivo que esta política energética pode ter na economia boliviana, incluindo um aumento de 0,2% do PIB, US$ 480 milhões em substituição de importações, 27.000 novos empregos diretos e redução das emissões de dióxido de carbono em 6%. Tanto o setor privado quanto o governo têm apoiado a implementação do programa de etanol boliviano (USDA-FAS, 2018).

Dados de 2017 estimavam que a área cultivada com cana-de-açúcar, à época das discussões sobre esse aumento da mistura de etanol na gasolina, era de 150.000 hectares com produtividade média de 50 ton/ha de cana por hectare. Se a indústria boliviana atendesse plenamente a demanda gerada por um mandato de mistura 10% de etanol, teria que aumentar a área cultivada em 180.000 hectares e aumentar sua produtividade para 80 ton/ha por hectare, principalmente por meio de investimentos na genética das variedades utilizadas, mecanização e adoção de boas práticas agrícolas. A indústria estima que o investimento necessário para implementar integralmente o mandato da mistura seria de US$ 1,1 bilhão dedicado ao desenvolvimento de novos canaviais e reforma dos existentes e US$ 400.000 milhões dedicados à construção e modernização de usinas. Com 1,7 milhão carros na Bolívia, o mercado potencial para etanol com mandato de 10% de mistura é de 100 milhões de litros (USDA-FAS, 2017).

De acordo com entrevistados do setor industrial, os produtores de cana-de-açúcar aguardam a decisão do governo de aumentar a mistura de etanol na gasolina, que em 2020 passou de 10 para 12%, refletindo um volume de 160 milhões de litros de etanol, substituindo 20% das importações de combustíveis que atingiram US$ 12 bilhões entre 2006 e 2020. A expectativa é de que o mercado chegue a 380 milhões de litros até 2025 (com comentários dos entrevistados de que 250 milhões de litros parece ser uma estimativa mais realista para 2025). O governo não investiu na produção de petróleo nos últimos anos e, com a pandemia e a guerra na Ucrânia, a insegurança energética é ainda maior. Esses fatores se combinam para colocar cada vez mais o etanol como uma alternativa atrativa para o país. As partes interessadas observam que a demanda pode ser atendida convertendo a produção industrial de açúcar em etanol (dependendo dos preços de mercado), expandindo a área cultivada para áreas nativas de florestas próximas a Santa Cruz ou aumentando a produtividade das variedades atualmente cultivadas. Espera-se que o efeito líquido seja uma combinação desses três.

Os autores Peña-Balderrama *et al.* também demonstram que a Bolívia pode atingir de forma economicamente viável suas metas de produção de médio prazo e mistura de etanol com uma expansão moderada da área de cultivo da cana-de-açúcar. O aumento da produção da cana pode ser alcançado em terras agrícolas existentes através da implementação de sistemas agrícolas avançados e do aumento no uso de insumos. Outras expansões de terras agrícolas podem ser planejadas em regiões com maior potencial de rendimento, reduzindo o uso da terra em regiões de menor rendimento (Peña Balderrama *et al.*, 2019). Se o aumento da produção deverá ocorrer através da conversão de terras agrícolas existentes ou da incorporação de novas áreas com florestas será provavelmente uma grande preocupação e uma encruzilhada para a indústria em expansão. As suposições de que os produtores expandirão a área cultivada ao longo das terras agrícolas existentes parecem contradizer de alguma forma as suposições de entrevistas com as partes interessadas do setor, que afirmaram prever uma incorporação significativa de área florestal.

Peña-Balderrama *et al.* estimam que as demandas de produção de etanol e açúcar podem ser atendidas com o aumento da produtividade da média atual do país de 55,3 ton/ha em 2019 para 85,7 ton/ha em 2030 e uma expansão da área agrícola de seus atuais 1.726.000 km2 em 2019 para 1.840.000 km2 em 2030. É importante notar que essa suposição de crescimento de produtividade pode ser bastante desafiadora dadas as tendências históricas, já que a projeção de 2030 traria produtividades bolivianas acima da média nacional atual no Brasil. Outra análise importante apresentada no artigo é em relação às emissões de CO2 comparando com a gasolina e a eletricidade, essencial para analisar a demanda futura por biocombustíveis e que corrobora o potencial de desenvolvimento do setor. No entanto, é importante notar que caso a expansão ao longo das extensas regiões florestais se concretize, o impacto líquido nas emissões gerais de CO2 seria reduzido.

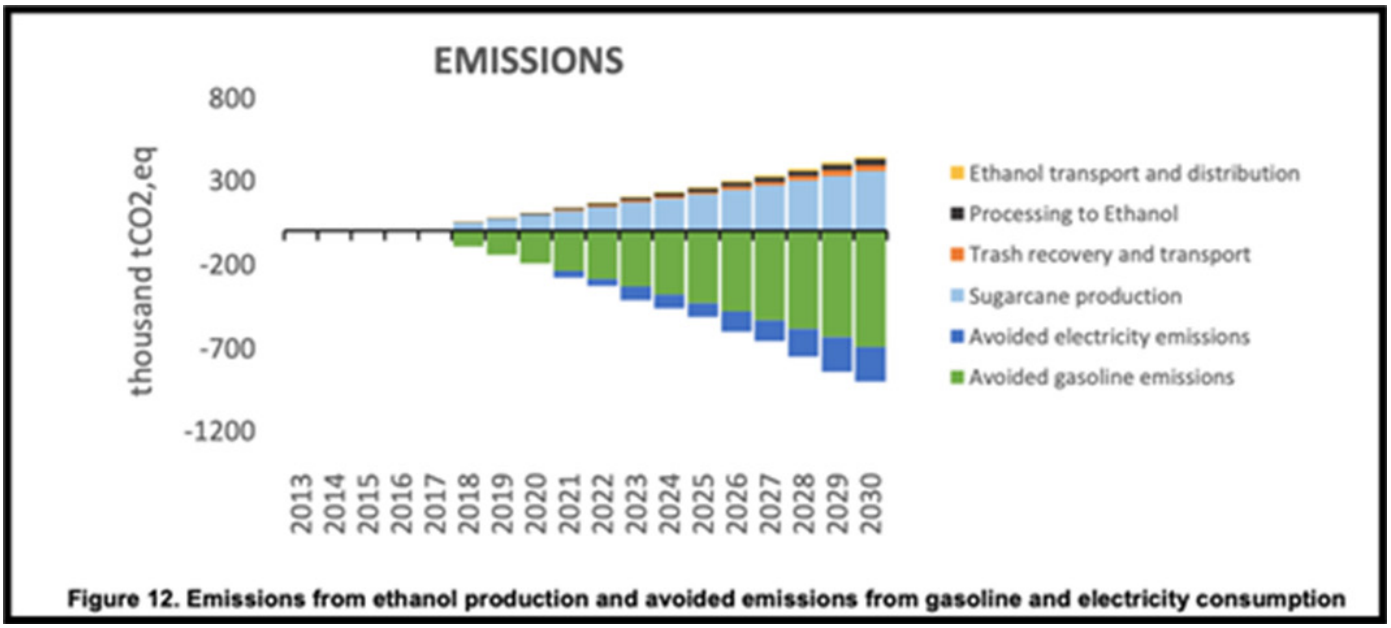


FIGURA 16. Emissões da produção de etanol e emissões evitadas com a redução de consumo de gasolina e eletricidade (Fonte: Peña Balderrama et al., 2019)

Avanços e Perspectivas na Adoção da Cana-de-Açúcar Obtida por Biotecnologia

Um sistema regulatório robusto é a base para a inovação. A insegurança energética, acompanhada pela crise de segurança alimentar e a crise ambiental global são sérias ameaças a humanidade nas próximas décadas. Os países latino-americanos, ricos em recursos genéticos e naturais, precisam de investimentos para ampliar sua capacidade de P&D por meio de novas tecnologias, como a edição gênica. A constatação sobre a necessidade da biotecnologia ser uma importante aliada do melhoramento genético já vem sendo reivindicada por representantes de diversos setores bolivianos, em reportagem recente o gerente do Instituto Boliviano de Comércio Exterior (IBCE), o secretário de desenvolvimento produtivo do governo de Santa Cruz e o primeiro vice-presidente da Câmara Agropecuária do Leste (CAO) ressaltaram a necessidade de que a Bolívia adote a biotecnologia de forma a aumentar a produtividade e aumentar os excedentes para que possam ser exportados livremente, reconhecendo que "enquanto vários países da região melhoram seus rendimentos com o uso da biotecnologia, a Bolívia fica para trás" (Bolivia Emprende, 2022).

Em relação ao ambiente regulatório, a biotecnologia foi inicialmente regulamentada com o Decreto Supremo nº 28.225 de 2005. Em 2009 foi aprovada a Constituição Política do Estado, que determinava, em seu Art. 409, que a produção, importação e comercialização de OGMs seriam regulamentadas por Lei e estabelecia, no Art. 255, que os OGMs que apresentassem danos potenciais não poderiam ser cultivados. O procedimento de avaliação de risco de OGM foi estabelecido através do Decreto Supremo nº 24.676 de 1997 e a Bolívia ratificou o Protocolo de Cartagena em 2001 através da Lei nº 2.274, corroborando a necessidade de avaliação de risco dos OGMs (IBCE, 2016).

O Comitê Nacional de Biossegurança (CNB) é composto por representantes de 5 ministérios e duas universidades e é encarregado de realizar avaliações de risco para novos eventos GM. O Ministério do Ambiente é a Autoridade Competente que conduz o processo de avaliação de risco e executa a decisão final. Alguns entrevistados mencionam que as deliberações dos membros do CNB são frequentemente escrutinadas e altamente influenciadas por grupos ativistas.

Atualmente a Bolívia tem apenas um evento de modificação genética aprovado em 2006 - uma soja com tolerância ao glifosato. Essa situação parece, no entanto, estar evoluindo, por meio do pedido de aprovação de cinco culturas geneticamente modificadas em 2019, incluindo uma variedade de soja resistente à seca, HB4, desenvolvida na Argentina. Para fortalecer essa solicitação, esforços foram feitos por partes interessadas do setor privado agrícola para adotar princípios sólidos de Avaliação de Risco Ambiental (ERA), por meio da adoção de um Guia desenvolvido em colaboração entre analistas de risco brasileiros, bolivianos e americanos, que foi adaptado para Bolívia, com recomendações para atualizar o sistema regulador da biotecnologia agrícola.

Uma crise política em 2019, seguida de uma ação judicial contra o governo, promulgada por uma coalizão de movimentos sociais contrários aos transgênicos, inviabilizou as iniciativas de legalização e adoção de novos cultivos transgênicos na Bolívia. Vários entrevistados sugeriram que há plantio generalizado de milho e soja transgênicos no país que não foram oficialmente aprovados, particularmente nas planícies orientais ao redor de Santa Cruz, com pouca fiscalização. O setor agropecuário de Santa Cruz, porém, quer regularizar essa situação e continua muito ativo na reivindicação da desregulamentação de novos eventos em cinco culturas: soja, milho, trigo, cana-de-açúcar e algodão.

Importantes avanços regulatórios ocorrem na região, muitos países como Brasil, Argentina, Colômbia, Paraguai, Chile já possuem diferentes mecanismos regulatórios para organismos obtidos por meio de edição gênica, sem a necessidade de apresentar extensivos estudos de biossegurança exigidos para aprovação de OGMs. Com a evolução dos sistemas regulatórios em diferentes países será importante observar se a Bolívia terá um entendimento alinhado com outras economias do Cone Sul da América Latina em relação as novas biotecnologias (para uma análise comparativa, consulte o resumo do projeto "Edição do genoma na América Latina: visão geral da regulamentação regional"6)

Experiência do Brasil com Cultivos Transgênicos na América Latina e Caribe

Iniciamos o estudo de caso analisando todo o contexto brasileiro até a aprovação comercial da primeira cana-de-açúcar com edição gênica no mundo e a pergunta inicial em relação ao país vizinho era - *Quais seriam os desafios e oportunidades para a adoção dessa cana-de-açúcar na Bolívia?*

Essa pergunta precisa ser respondida a partir de duas perspectivas, a primeira relacionada à necessidade de avanço do setor sucroalcooleiro boliviano em vista do mesmo objetivo perseguido pelo Brasil na década de 1970 quando iniciou o Programa ProAlcóol - reduzir a dependência da importação de gasolina. Outro foco está relacionado à necessidade do setor agropecuário ter novas ferramentas que possibilitem aumentos de produtividade e, nesse caso, é necessário um arcabouço legal robusto para estabelecer um sistema ágil e eficaz de avaliação de risco de produtos das novas tecnologias e sua disseminação para o setor produtivo.

Do ponto de vista do avanço do setor, a experiência brasileira do ProÁlcool mostrou que são necessários investimentos tanto na modernização das usinas quanto na formação de pesquisadores para o desenvolvimento de variedades adaptadas e produtivas de cana-de-açúcar. Soma-se a isso a necessidade de investir no manejo das propriedades agrícolas por meio da adoção de boas práticas que incluem manejo do solo, controle adequado de plantas daninhas, insetos e doenças; planejamento de colheita; renovação dos canaviais menos produtivos. Variedades brasileiras já são utilizadas em programas de melhoramento na Bolívia, mas é necessário que esses programas avancem ainda mais para que novas variedades possam levar a um aumento substancial da produtividade média dos canaviais bolivianos.

Do ponto de vista da biotecnologia, existe um sistema regulatório na Bolívia que permite o cultivo de um evento de soja transgênica, mas esse sistema ainda é pouco funcional e precisa ser aprimorado para permitir uma avaliação de risco previsível e bem fundamentada para a devida segurança jurídica para desenvolvedores e usuários das novas tecnologias. A soja é um exemplo importante,

6 Publicado como apresentação do IDB em: https://publications.iadb.org/en/genome-editing-latin-america-regional-regulatory-overview

principal produto de exportação da Bolívia, e já percebido pelos produtores do setor como "ficando para trás" de seus vizinhos que dispõem de ferramentas moleculares para obter maiores aumentos de produtividade. Outro fator importante a ser considerado está relacionado ao *trait* expresso na cana-de-açúcar transformada. A CanaFlex obtida por edição gênica dificilmente poderia interessar aos agricultores bolivianos, tendo em vista que uma das principais vantagens seria o maior rendimento na produção de etanol de segunda geração, tecnologia ainda não presente nas plantas bolivianas. Mas isso não significa que um sistema regulatório funcional não seja necessário – pelo contrário, a CanaFlex foi pioneira, criando condições para que novas variedades de cana-de-açúcar com edição gênica sejam desenvolvidas com as mais distintas características, incluindo tolerância a estresses bióticos e abióticos, com a participação de instituições públicas e universidades considerando a rede de instituições e a expertise já existentes no Brasil.

Outro fator essencial para o agronegócio é a sustentabilidade e os compromissos do Acordo do Clima para a redução de gases de efeito estufa (GEE) que trazem a urgência para que fontes renováveis de energia sejam desenvolvidas pelos países e possam gerar uma demanda importante por subprodutos de países tropicais. Os biocombustíveis são uma alternativa fundamental e áreas de pastagens degradadas, com maior aptidão para culturas mais resilientes, como a cana-de-açúcar, precisam ser avaliadas e ter seu potencial considerado. Esse seria um importante uso para recuperar essas áreas degradadas e ao mesmo tempo reduzir preocupações com a competição entre cana-de-açúcar e a produção de alimentos, bem como evitar que as áreas cultivadas sejam expandidas para novas áreas através da conversão florestal. Durante nossas entrevistas esses foram argumentos citados, mas as políticas públicas e os investimentos precisam ser direcionados para programas de melhoramento que visem o aumento da produtividade, que é a chave para o efeito poupa-terra que se pretende alcançar, ao mesmo tempo em que cria condições de melhoria social e econômica nos países em desenvolvimento como a Bolívia onde o setor industrial ainda está em sua infância.

Outra questão mais ampla a ser considerada para avaliar o potencial de desenvolvimento do setor sucroalcooleiro na Bolívia são as medidas adotadas pelo governo que criam barreiras às exportações e resultam em menores investimentos. Uma das medidas do governo boliviano é a necessidade de obter "licenças de exportação", um sistema de licenciamento que exige que os produtores vendam seus produtos no mercado local a preços "socialmente responsáveis" (muitas vezes abaixo do custo de produção) até que a demanda doméstica seja satisfeita. Com essa medida, a indústria de oleaginosas na Bolívia perde US$ 30 milhões por ano. Além disso, a produção de certas culturas diminuiu a ponto da Bolívia ter que importar produtos alimentícios, por exemplo, a Bolívia importou pela primeira vez milho em 2013 e arroz em 2014. Em maio de 2019, o governo aprovou uma legislação que permitia a exportação de até 60% da safra de soja, mas ainda exige pedidos e justificativas antes de emitir as licenças de exportação (USDA- FAS, 2019).

7. Considerações finais

Nas últimas décadas com o desenvolvimento de técnicas de edição gênica, como TALENs, ZFNs e o sistema CRISPR/Cas, há um grande potencial para a biotecnologia contribuir ainda mais para o progresso da agricultura. O sistema CRISPR/Cas vem se aprimorando em simplicidade, especificidade, eficiência, versatilidade e baixo custo com diversas aplicações inclusive no melhoramento genético de espécies agrícolas visando melhor produtividade, qualidade, aumento da resistência a fatores bióticos e abióticos, com grandes benefícios para produtores, consumidores e o meio ambiente.

Uma grande conquista da engenharia genética com a técnica de edição gênica é que, ao contrário dos transgênicos ou organismos geneticamente modificados (OGMs), a edição gênica geralmente não requer a inserção de DNA exógeno para produzir uma característica desejada. É importante notar, no entanto, que as variedades cultivadas comercialmente, com sequências de DNA transgene inseridas ou genes exógenos que passaram por um rigoroso processo regulatório em muitas jurisdições

são consideradas seguras por todas as agências reguladoras que avaliaram essas características. Esse avanço tecnológico de silenciar genes por meio do CRISPR, ao invés de inserir sequências de DNA para criar uma nova variedade, leva a mudanças de paradigma em termos regulatórios, já que a inserção de uma nova sequência de DNA é percebida por muitos como "não natural" e, portanto, insegura. A tecnologia CRISPR acabará tornando o cultivo de plantas mais fácil, rápido e barato do que a tecnologia convencional ou GM. Assim, os países que desejam utilizar essas novas tecnologias exigem mudanças no sistema regulatório relacionado à biossegurança, que precisam ser proporcionais ao risco da tecnologia.

Este é um grande ganho com a edição gênica - a potencial democratização da biotecnologia - permitindo que universidades, instituições públicas de pesquisa, pequenas e médias empresas, *startups* desenvolvam produtos e alcancem o mercado de biotecnologia, antes dominado apenas por multinacionais devido aos altos custos para a desregulamentação de um produto. E essa democratização da biotecnologia também permite que pequenas culturas, de menor importância econômica em nível global, sejam melhoradas geneticamente e que novas alternativas para problemas a nível local e regional, que limitam a produção agrícola, possam ser investigadas e soluções biotecnológicas desenvolvidas.

O Brasil é um dos principais produtores agrícolas e um dos poucos países que poderá aumentar significativamente sua produção nas próximas décadas, contribuindo para a segurança alimentar e energética mundial. Entre os produtores mundiais, o Brasil também tem grande potencial para se tornar o principal fornecedor de biocombustíveis. Além disso, o Brasil possui entre 15% e 20% da biodiversidade global, uma enorme fonte de diversidade genética para uso na agricultura, medicina e indústria. É somente por meio de ferramentas inovadoras, investimentos em treinamento e transferência de tecnologias e conhecimentos que esse potencial pode ser concretizado, não só no Brasil, mas em todos os países da América Latina com um grande potencial ainda pouco explorado.

A crise ambiental e climática e a necessidade urgente de sistemas produtivos e alimentares mais sustentáveis reforçam ainda mais a importância da inovação para os países da ALC, reforçando a necessidade de incorporar ferramentas de engenharia genética na agricultura para enfrentar os desafios como uma ação estratégica global. O relatório do IBD e da FAO sobre biocombustíveis e desenvolvimento rural na ALC de 2010, por exemplo, já apresentava em suas reflexões finais "*que a implantação de biocombustíveis estará intimamente relacionada à biotecnologia, melhoramento de plantas e utilização de recursos genéticos vegetais. Portanto, as discussões relacionadas as lacunas na inovação, educação e C&T serão críticas para moldar o futuro da expansão dos biocombustíveis na região. Como os biocombustíveis estarão intimamente ligados a questões de biotecnologia e política de biossegurança, bem como investimentos em P&D em geral; é necessário uma análise mais profunda dessas questões*" (https://publications.iadb.org/publications/english/document/Biofuels-and-Rural-Economic-Development-in-Latin-America-and-the-Caribbean.pdf).

Vários países da ALC, como Brasil, Argentina, Chile, Colômbia, Paraguai, já possuem regulamentações específicas para as novas tecnologias, incluindo edição gênica. Nesses países há um claro aumento no número, tipo e tamanho das instituições/empresas que passam a desenvolver produtos de interesse da sociedade, bem como um aumento significativo nas espécies de plantas, animais e microrganismos desenvolvidos com essas novas técnicas. E essa harmonização regulatória é essencial, não apenas para garantir os fluxos de comércio internacional, mas também para criar segurança jurídica para desenvolvedores da tecnologia em diferentes países e estimular esse desenvolvimento. Além dessa confluência de abordagens regulatórias, os países da ALC também têm grande potencial de compartilhamento de experiências e conhecimentos em agricultura tropical, para que as inovações possam ser disseminadas com maior agilidade para serem adotadas pelo produtor rural. O Brasil, por meio de investimentos maciços na agricultura tropical, passou de importador de alimentos a grande exportador agrícola em 30 anos. A produção de grãos no Brasil cresceu mais de 300% entre 1997 e 2020, enquanto a área plantada aumentou cerca de 60% e, para que isso seja possível,

a produtividade mais que dobrou nesse período. Esses ganhos resultaram externamente em uma agenda exportadora com superávit e internamente em maior oferta de alimentos com menor custo da cesta básica para a população mais pobre e menor necessidade de incorporação de novas áreas ao sistema produtivo, esses são resultados de um melhoramento genético de espécies cultivadas que consegue entregar ganhos significativos no crescimento da produtividade ao longo dos anos.

Nesse contexto, é importante destacar algumas oportunidades e desafios identificados durante as entrevistas para o estudo de caso com a cana-de-açúcar:

A. Treinamento em P&D

Há necessidade de formar pesquisadores, principalmente no setor público, e ter uma estratégia em nível institucional para que novas variedades alcancem o estágio comercial, com atenção a questões como:

I. Planejamento intencional e cuidadoso dos procedimentos que envolvem as negociações de licenciamento de tecnologias patenteadas utilizadas no desenvolvimento do produto, garantindo a continuidade desde a fase inicial do projeto até uma eventual fase comercial;

II. Legislação e procedimento correlatos para patentear o produto no país de origem e em outros países;

III. Clareza sobre o sistema de propriedade intelectual da variedade desenvolvida por edição gênica e sobre os mecanismos legais que garantem o direito do titular contra o uso ilegal do material desenvolvido;

IV. Plano estratégico para licenciamento da tecnologia desenvolvida para terceiros ou para multiplicação e distribuição de material genético pelo melhorista com o devido sistema de cobrança de *royalties*;

V. Necessidade de parceria com instituições internacionais na fronteira do conhecimento para permitir o intercâmbio de pesquisadores que, ao retornarem ao país, possam implementar novas técnicas e disseminar conhecimento para formar corpo técnico especializado.[7]

B. Adição de valor

I. Aspectos relacionados aos benefícios de maior sustentabilidade da variedade desenvolvida: como isso pode ser comprovado e medido para contribuir com as metas climáticas do Acordo do Clima ou com as metas de biodiversidade da Convenção sobre Diversidade Biológica, em nível internacional, ou para políticas públicas e governança, em nível nacional, e ser utilizado como importante atributo dessa nova variedade;

II. Aspectos de rastreabilidade dos produtos produzidos a partir dessa nova variedade e como os atributos de qualidade e sustentabilidade poderiam ser valorizados nos mercados internacionais;

III. Reconhecimento das limitações do melhoramento convencional para ganhos de produtividade e da necessidade de uso de novas tecnologias, como edição gênica, para ampliar a base genética de culturas de interesse comercial e para incorporar novas características essenciais para a resiliência das culturas agrícolas, como tolerância à seca, resistência a pragas (essencial em países tropicais), tolerância a solos de baixa fertilidade etc;

7

IV. Uso de novas tecnologias, como edição gênica, para o melhoramento de cultivos de pouca importância global, alimentos básicos para a população ("staple crops") e com poucos investimentos de multinacionais, mas que são de grande importância para a segurança alimentar e energética;

V. Democratização da biotecnologia, ampliando a participação de instituições públicas, pequenas e médias empresas no desenvolvimento e comercialização de novos produtos: possibilidade de cultivar plantas modificadas por técnicas moleculares e que estas sejam comercializadas em mercados internacionais sem a necessidade de altos investimentos para desregulamentação em cada país, o que abre enormes oportunidades para a tecnologia.

C. Fontes de financiamento

I. Os arranjos institucionais e os modelos de parceria público-privada requerem promoção contínua para fomentar ativamente o desenvolvimento de tecnologias prioritárias para os países incluindo uma maior cooperação sul-sul;

II. Necessidade de adoção de políticas públicas para promover benefícios fiscais que promovam a inovação tecnológica, bem como para desburocratizar os processos de importação de equipamentos e reagentes utilizados em P&D;

III. Necessidade de fontes de investimento para treinamento e transferência de tecnologia e conhecimento, especialmente na capacitação para o uso de ferramentas moleculares, focada em países em desenvolvimento a fim de promover P&D nesses países, estimulando a geração de informações e soluções para sistemas agrícolas tropicais.

D. Papel da regulamentação

I. Importância de um sistema regulatório robusto que proporcione a devida segurança jurídica para o desenvolvedor da tecnologia e que possua mecanismos que estimulem P&D utilizando novas tecnologias com fontes específicas de investimento (exemplo no texto da regulamentação específica sobre TIMP - Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão, Resolução Normativa CTNBio 16, de 2018);

II. Importância de um sistema regulatório flexível que permita ajustes na regulação para que os requisitos sejam proporcionais ao risco e que a promoção da inovação seja mantida como pilar (exemplo no texto do procedimento simplificado para avaliação de OGM obtido com construção genética idêntica à usada na obtenção do evento já aprovado).

E. Potencial de edição gênica na cana-de-açúcar

I. Possibilidade de redução de gases de efeito estufa com o uso de edição gênica para produção de etanol celulósico ou etanol 2G: aumento da eficiência do processo através do uso de microrganismos desenvolvidos por edição gênica capazes de aproveitar todos os açúcares presentes no bagaço de cana e com a utilização de variedades de cana menos recalcitrantes à hidrólise enzimática (CanaFlex, que possui parede celular menos rígida), aumentando a eficiência do processo com menor gasto energético e menor desgaste dos equipamentos;

II. Possibilidade de ganhos de produtividade e incorporação de características importantes como tolerância à seca: a cana-de-açúcar é uma cultura cujo melhoramento genético é dificultado por fatores como complexidade do genoma e propagação vegetativa e novas ferramentas que permitem menor tempo, menor custo e maior precisão no melhoramento são essenciais para acelerar o lançamento de novas variedades. Considera-se também que, diferentemente

de outras grandes culturas, o sequenciamento do genoma da cana-de-açúcar e a montagem funcional de suas sequências ainda tem muito a avançar, o que permitirá uma grande evolução no melhoramento dessa cultura;

III. Percepção do mercado e aceitação do consumidor: os subprodutos da cana-de-açúcar são principalmente o açúcar, uma substância pura composta de sacarose, ou etanol, que não é um produto alimentício e tem grandes benefícios ambientais. Isso poderia refletir na oferta de produtos, principalmente os biocombustíveis, com menor resistência do consumidor final. Além disso, a cana-de-açúcar com edição gênica, objeto do estudo de caso, foi desenvolvida por uma empresa pública, o que poderia representar um potencial para reduzir o estigma associado aos produtos biotecnológicos de primeira geração das empresas multinacionais. O uso da engenharia genética na cana-de-açúcar ainda está em sua fase inicial com muitas nuances que podem afetar a aceitação do mercado, será necessário monitorar nos próximos anos como todos esses fatores afetarão o setor.

F. Parcerias na América Latina e Caribe

Por fim, identificamos como oportunidades a necessidade de promover maior sinergia entre os países da ALC em ações que incluam

I. Investimentos em projetos conjuntos que possam explorar o potencial e as limitações para a produção de biocombustíveis em países da América Latina, como o projeto "Contribuição da produção de bioenergia pela América Latina, Caribe e África para o projeto GSB-LACAF-Cana-I" (https://bv.fapesp.br/pt/auxilios/57703/contribuicao-de-producao-de-bioenergia-pela-america-latina-caribe-e-africa-ao-projeto-gsb-lacaf-cana/);

II. Promoção de participação em feiras do setor e visitas técnicas nos países (ex. Projeto Solução Bioenergética de Cana-de-Açúcar Brasil, parceria entre APLA (Arranjo Produtivo Local do Álcool) e Apex-Brasil (Agência Brasileira de Promoção de Exportações e Investimentos) (https://portal.apexbrasil.com.br/noticia/projeto-brazil-sugarcane-realiza-acoes-no-brasil-e-na-bolivia/);

III. Treinamento de pesquisadores não apenas em técnicas moleculares como transformação genética e edição gênica, mas também em melhoramento genético convencional da cana-de-açúcar que, pela complexidade de seu genoma, apresenta grandes desafios para os melhoristas de plantas;

IV. Investimentos na incorporação de características benéficas em variedades já adaptadas e investimentos complementares em boas práticas agrícolas que aumentem a produtividade das variedades, obtendo maiores níveis de produtividade com melhor aproveitamento das áreas já cultivadas, minimizando a necessidade de incorporação de novas áreas agrícolas ao sistema de produção;

V. Aperfeiçoamento do setor industrial para que usinas mais modernizadas possam aproveitar melhor a matéria-prima e possam se adaptar as novas tecnologias como a produção de etanol de segunda geração;

VI. Fortalecimento de redes regionais de cultivos tropicais, como cana-de-açúcar, que possam apoiar o setor agrícola da região e criar uma rede de países produtores de etanol de cana para solidificar o mercado de biocombustíveis.

Referências

Agência Fapesp (2020) *Nova cana transgênica é protegida contra a broca-da-cana e tolerante ao glifosato | NovaCana*, *NOVACANA*. Available at: https://www.novacana.com/n/cana/variedades/cana-transgenica-protegida-contra-broca-da-cana-tolerante-glifosato-141220 (Accessed: 11 October 2022).

Assessoria de Comunicação Social. (2022). *CNPE passa a ter competência para fixar teor de etanol anidro na gasolina*. https://www.gov.br/mme/pt-br/assuntos/noticias/cnpe-passa-a-ter-competencia-para-fixar-teor-de-etanol-anidro-na-gasolina

Bolivia Emprende (2022) *IBCE: "Sin biotecnología, Bolivia se priva de ganar mucho más"*, *Bolivia Emprende*. Available at: https://boliviaemprende.com/noticias/ibce-sin-biotecnologia-bolivia-se-priva-de-ganar-mucho-mas (Accessed: 11 October 2022).

Braga, A. (2022) 'Startup brasileira cria primeira cana-de-açúcar do país capaz de resistir a pragas e herbicidas | Revista Cultivar', *Revista Cultivar*. Available at: https://revistacultivar.com.br/noticias/startup-brasileira-cria-primeira-cana-de-acucar-do-pais-capaz-de-resistir-a-pragas-e-herbicidas (Accessed: 11 October 2022).

Braga Junior, R., & et al. (2021). *Censo Varietal IAC de Cana-de-Açúcar no Brasil*. https://www.iac.sp.gov.br/publicacoes/arquivos/iacbt226.pdf

Butterfield, M. (2021). Os desafios do melhoramento genético da cana-de-açúcar - Canal Bioenergia. *Canal: Jornal Da Bioenergia*. https://www.canalbioenergia.com.br/os-desafios-do-melhoramento-genetico-da-cana-de-acucar/

CONAB. (2022). *Safra Brasileira de Cana-de-Açúcar*. https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/cana

CPVO (2022) *Public consultation: EU legislation on new genomic techniques (NGTs) | CPVO*. Available at: https://cpvo.europa.eu/en/news-and-events/news/public-consultation-eu-legislation-new-genomic-techniques-ngts (Accessed: 11 October 2022).

Cruciol, M. (2022) *Brasil terá o primeiro açúcar mascavo rastreado com tecnologia blockchain - Portal Embrapa*, *Embrapa - Noticias*. Available at: https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/71508414/brasil-tera-o-primeiro-acucar-mascavo-rastreado-com-tecnologia-blockchain (Accessed: 11 October 2022).

CTNBio (2021) *Resolução Normativa No 32, de 15 de Junho de 2021*. Available at: http://ctnbio.mctic.gov.br/resolucoes-normativas/-/asset_publisher/OgW431Rs9dQ6/content/resolucao-normativa-no-32-de-15-de-junho-de-2021?redirect=http%3A%2F%2Fctnbio.mctic.gov.br%2Fresolucoes-normativas%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_OgW431Rs9dQ6%26p_p_lifecycle.

Cursi, D. E., Hoffmann, H. P., Barbosa, G. V. S., Bressiani, J. A., Gazaffi, R., Chapola, R. G., Fernandes Junior, A. R., Balsalobre, T. W. A., Diniz, C. A., Santos, J. M., & Carneiro, M. S. (2022). History and Current Status of Sugarcane Breeding, Germplasm Development and Molecular Genetics in Brazil. *Sugar Tech*, *24*(1), 112–133. https://doi.org/10.1007/S12355-021-00951-1/TABLES/6

Feltre, C., & Perosa, B. B. (2020). Governança no setor sucroalcooleiro: uma análise comparada de São Paulo e do Cerrado Mineiro e Goiano. *Revista Economia Ensaios*, *35*(2). https://doi.org/10.14393/REE-V35N2A2020-57244

Ferreira Filho, J. B. de S., & Vian, C. E. de F. (2016). The evolving role of large and medium farms on Brazilian agriculture. *Agricultural Economics*, *47*(S1), 215–225. https://doi.org/10.1111/AGEC.12310

Frutuoso, F. S., Alves, C. M. A. C., Araújo, S. L., Serra, D. S., Barros, A. L. B. P., Cavalcante, F. S. Á., Araújo, R. S., Policarpo, N. A., & Oliveira, M. L. M. (2022). Assessing light flex-fuel vehicle emissions with ethanol/gasoline blends along an urban corridor: A case of Fortaleza/Brazil. *International Journal of Transportation Science and Technology*. https://doi.org/10.1016/J.IJTST.2022.04.001

Garsmeur, O., Droc, G., Antonise, R., Grimwood, J., Potier, B., Aitken, K., Jenkins, J., Martin, G., Charron, C., Hervouet, C., Costet, L., Yahiaoui, N., Healey, A., Sims, D., Cherukuri, Y., Sreedasyam, A., Kilian, A., Chan, A., van Sluys, M. A., … D'Hont, A. (2018). A mosaic monoploid reference sequence for the highly complex genome of sugarcane. *Nature Communications 2018 9:1*, *9*(1), 1–10. https://doi.org/10.1038/s41467-018-05051-5

Hugo, H. (2019) *On the frontiers of ethanol made from sugarcane*, *Revista Pesquisa Fapesp*. Available at: https://revistapesquisa.fapesp.br/en/on-the-frontiers-of-ethanol-made-from-sugarcane-2/ (Accessed: 11 October 2022).

IBCE (2016) *Impacto socioeconomico y medioambiental en Bolivia a partir de la soya y maiz geneticamente modificados*. Available at: https://agroavances.com/img/publicacion_documentos/ce-248-Impacto-Socioeconomico.pdf.

Jaiswal, D., de Souza, A. P., Larsen, S., Lebauer, D. S., Miguez, F. E., Sparovek, G., Bollero, G., Buckeridge, M. S., & Long, S. P. (2017). Brazilian sugarcane ethanol as an expandable green alternative to crude oil use. *Nature Climate Change 2017 7:11*, *7*(11), 788–792. https://doi.org/10.1038/nclimate3410

Junqueira, T. L., Chagas, M. F., Gouveia, V. L. R., Rezende, M. C. A. F., Watanabe, M. D. B., Jesus, C. D. F., Cavalett, O., Milanez, A. Y., & Bonomi, A. (2017). Techno-economic analysis and climate change impacts of sugarcane biorefineries considering different time horizons. *Biotechnology for Biofuels*, *10*(1), 1–12. https://doi.org/10.1186/S13068-017-0722-3/FIGURES/5

Lajolo, F. M., Yokoyama, S. M. and Cheavegatti Gianotto, A. (2020) 'Sugar derived from genetically modified sugarcane', *Food Science and Technology*. Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos, 41(1), pp. 1–7. doi: 10.1590/FST.30619.

Molinari, H. B. C. *et al.* (2020) *Tecnologia CRISPR na edição genômica de plantas: biotecnologia aplicada à agricultura. - Portal Embrapa*. Embrapa Agroenergia - Brazil. Available at: https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1126157/tecnologia-crispr-na-edicao-genomica-de-plantas-biotecnologia-aplicada-a-agricultura (Accessed: 11 October 2022).

Molinari, H., Bajay, S. and Guidicci, R. (2021) 'Cenários De Adoção Da Variedade Cana Flex Ii E Avaliação De Impactos Econômicos No Setor Sucroenergético (Adoption Scenarios For Cana Flex Ii Variety And Evaluation Of Economic Impacts In The Sucro-energetic Sector)', in *59o Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural – SOBER*. Brasília - DF.

Oliveira, W. S. de, Sakuno, C. I. R., Miraldo, L. L., Tavares, M. A. G. C., Komada, K. M. A., Teresani, D., Santos, J. L. X., & Huang, F. (2022). Varied frequencies of resistance alleles to Cry1Ab and Cry1Ac among Brazilian populations of the sugarcane borer, Diatraea saccharalis (F.). *Pest Management Science*. https://doi.org/10.1002/PS.7133

Peña Balderrama, J. G. *et al.* (2019) 'Integrated analysis of land-use, energy and water systems for large-scale biofuel production in Bolivia', in *21st EGU General Assembly, EGU2019*. Vienna, Austria. Available at: https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2019EGUGA..2118452P/abstract.

Publiagro SC-Bolivia (2020) 'La Caña de azúcar en Santa Cruz', *Revista Agropecuaria Publiagro*. Available at: https://issuu.com/publiagrosc-bolivia/docs/revista_publiagro_agosto_2020/s/10875646.

Samora, R. (2022) 'EXCLUSIVE Brazil's GMO sugarcane area to nearly double this year, company says | Reuters', *Reuters2*. Available at: https://www.reuters.com/world/americas/exclusive-brazils-gmo-sugarcane-area-nearly-double-this-year-company-says-2022-04-06/ (Accessed: 11 October 2022).

Souza, G. M. *et al.* (2019) 'Assembly of the 373k gene space of the polyploid sugarcane genome reveals reservoirs of functional diversity in the world's leading biomass crop', *GigaScience*. Oxford Academic, 8(12), pp. 1–18. doi: 10.1093/GIGASCIENCE/GIZ129.

Souza, S. P. *et al.* (2018) 'Sugarcane can afford a cleaner energy profile in Latin America & Caribbean', *Renewable Energy*. Pergamon, 121, pp. 164–172. doi: 10.1016/J.RENENE.2018.01.024.

Teixeira, M. (2022) 'Raízen acerta com ASR Group venda de açúcar não transgênico por 10 anos - ISTOÉ DINHEIRO', *ISTOE Dinheiro*. Available at: https://www.istoedinheiro.com.br/raizen-acerta-com-asr/ (Accessed: 11 October 2022).

USDA-FAS (2017) *Bolivia USDA-FAS GAIN Report - Possible E10 Mandate in 2018*. Available at: https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=Possible E10 Mandate in 2018_Lima_Bolivia_12-21-2017.pdf.

USDA-FAS (2019) *Bolivia adopts biotechnology - USDA-FAS GAIN Report, Soybeans*.

Verma, K. K. *et al.* (2022) 'Impact of Agroclimatic Variables on Proteogenomics in Sugar Cane (Saccharum spp.) Plant Productivity', *ACS Omega*. American Chemical Society, 7(27), pp. 22997–23008. doi: 10.1021/ACSOMEGA.2C01395/ASSET/IMAGES/LARGE/AO2C01395_0003.JPEG.

VIEIRA, L. R. *et al.* (2021) *Regulatory framework of genome editing in Brazil and worldwide. - Portal Embrapa*. Available at: https://www.embrapa.br/en/busca-de-publicacoes/-/publicacao/1132164/regulatory-framework-of-genome-editing-in-brazil-and-worldwide (Accessed: 11 October 2022).

Edição gênica em banana com resistência a doença em Honduras e na Guatemala

› **Autores:**
› **Michael S. Jones**, Professor Assistente de Economia, Univ. do Alasca Anchorage (EUA); msjones6@alaska.edu
› **Maria Mercedes Roca**, Diretor Executivo do BioScince Think Tank (México); prof.mariamercedesroca@gmail.com

1. Introdução ao estudo de caso

A. Importância global da banana

O plátano e a banana (Musa spp.) são alimentos básicos produzidos nas regiões tropicais em 135 países por mais de 400 milhões de pessoas. Ambos são uma fonte essencial para alimentação, calorias, emprego e renda das famílias em muitos países em desenvolvimento. A produção mundial em 2018 foi de ~154,5 milhões de toneladas, das quais 74% eram bananas e 26% plátanos, cultivadas em uma área total de 11,3 milhões de hectares (FAO, 2022).

O centro de origem e diversificação da banana está nas regiões tropicais úmidas do Sudeste Asiático, sendo a Índia um dos centros de origem e o principal produtor de banana no mundo. A maioria das bananas e plátanos são produzidos para consumo local, na Ásia e no mundo tropical. Como as bananas cultivadas na Índia são quase totalmente consumidas internamente, as exportações indianas representam menos de 1% da produção total. Embora muito atrás da enorme produção da Índia, a China é o segundo maior produtor mundial e, da mesma forma, não exporta suas bananas. As bananas foram levadas para o oeste pelos conquistadores árabes em 327 A.C. e seguiram da Ásia Menor para a África e, finalmente, levadas para o Novo Mundo pelos primeiros exploradores e missionários no Caribe.

As variedades comestíveis modernas evoluíram a partir das duas espécies – *Musa acuminata* e *Musa balbisiana* e seus híbridos naturais, originalmente encontrados nas florestas tropicais do sudeste asiático. Embora existam mais de 1.000 variedades de bananas produzidas e consumidas localmente no mundo, a mais comercializada é a banana do tipo Cavendish, que responde por cerca de 47% da produção global e com percentuais ainda maiores de cultivo na América Latina. As bananas Cavendish são todas geneticamente idênticas e, portanto, suscetíveis as mesmas ameaças como pragas e doenças. Não há "variedades locais ou nativas" encontradas nas Américas, o que é particularmente importante para avaliação de risco e estudos de biossegurança relacionados ao fluxo gênico ou para as discussões sobre a introgressão gênica de banana geneticamente modificada (GM) em variedades locais ou nativas.

Além de sua importância para a agricultura familiar, a bananicultura também é parte importante do agronegócio mundial, cerca de 15% da produção global de banana é exportada e comercializada para países ocidentais. A produção e exportação de banana é uma indústria altamente organizada, dominada principalmente pelas empresas Chiquita, Del Monte, Dole, além de outras empresas menores. As bananas para exportação são cultivadas principalmente nas ilhas do Caribe e nos países da América do Sul e Central, principalmente Equador (maior exportador), Colômbia, Honduras, Guatemala e Costa Rica. Outro importante exportador de banana são as Filipinas. Os países africanos também cultivam bananas para consumo local e exportação, Uganda, em particular, juntou-se a parceiros internacionais e investiu recursos consideráveis para desenvolver uma banana GM com resistência a uma doença bacteriana.

Embora muitos fatores afetem a produção de banana em todo o mundo, como erosão do solo e fertilidade, secas, furacões, aumento do risco de inundações devido às mudanças climáticas, desmatamento e degradação ambiental, considera-se que pragas e doenças são responsáveis por grandes perdas que ameaçam o setor. As doenças fúngicas como a Sigatoka (Mycosphaerella sp.) e o Mal-do-Panamá (Fusarium sp.) e as doenças bacterianas como a murcha (Xanthomonas sp.) ou o Moko ou murcha bacteriana da bananeira (Ralstonia sp.) são riscos importantes para a produção de banana em todo o mundo. Uma corrida para controlar essas doenças começou na década de 1950 e continua até os dias de hoje.

B. Programas de melhoramento da bananeira e baixa diversidade genética

Muitas características biológicas das variedades comerciais de banana representam sérias limitações para os programas de melhoramento, sejam eles convencionais ou não, que não são encontrados em outras culturas comerciais como soja, milho ou algodão. Os programas de melhoramento de bananeiras consomem muito tempo e exigem grande quantidade de mão-de-obra (Vignesh Kumar *et al.*, 2020), sendo afetados pela ausência de sementes (a propagação não ocorre por meio de sementes, por exemplo, como milho ou soja), pelos altos níveis de esterilidade e pela presença de genótipos triplóides. As bananas triplóides têm três conjuntos de cada cromossomo ocorrendo anormalidades no pareamento dos cromossomos e causando a esterelidade, a maioria das plantas estéreis não produz sementes (Vignesh Kumar *et al.*, 2020).

As variedades comerciais de banana são, portanto, propagadas exclusivamente por meio vegetativos através das "plantas filhas" ou rebentos. O rizoma, caule subterrâneo reduzido, apresenta várias gemas que brotam e formam um novo pseudocaule e um novo rizoma bulboso, ou "planta filha". Poucos clones de banana diplóides (duas cópias de um cromossomo) produzem pólen viável, mas o germoplasma dos clones comerciais de banana são estéreis, tanto o masculino quanto o feminino. Como resultado, as bananas cultivadas comercialmente têm uma diversidade genética muito baixa, tornando-as muito suscetíveis as novas doenças ou variantes (raças) de patógenos já conhecidos, como o Fusarium.

Até a década de 1950, a principal variedade cultivada para exportação era a Gros Michel, o único tipo de banana consumida nos Estados Unidos desde o final do século 19 até depois da Segunda Guerra Mundial devido as suas propriedades físicas, como a espessura da casca, com maior resistência a danos e facilidade de transporte. No entanto esta variedade é altamente suscetível ao Mal-do-Panamá, que foi diagnosticado pela primeira vez em plantações de banana na América Central (Panamá, Guatemala e Costa Rica) em meados do século 20, tendo depois se propagado para o sul, para a Colômbia e o Equador, causando uma grave crise na indústria da banana nas Américas. A variedade Gross Michel foi abandonada nas plantações comerciais para exportação e uma nova variedade, a Cavendish, considerada resistente ao Mal-do Panamá foi adotada. Os clones de Cavendish substituíram Gros Michel na maioria das regiões produtoras comerciais da América Latina, mas em 1989 uma variante do patógeno causador do Mal-do-Panamá, o *Fusarium oxisporum* Raça Tropical 4 (TR4), foi relatada em Taiwan e os clones de Cavendish provaram ser altamente suscetíveis (Dale *et al.*, 2017; Ploetz, 2015).

Os clones de Cavendish tem também grande suscetibilidade a Sigatoka, outra doença fúngica altamente destrutiva e com distribuição mundial. As estratégias para gerenciar Sigatoka e Fusarium TR4 incluem desinfecção, quarentenas rigorosas para limitar a propagação do patógeno e práticas culturais. O uso de pesticidas também é uma parte importante e com alto custo para manejo da Sigatoka, no entanto os produtos fungicidas não se mostraram eficazes para o Fusarium. A estratégia mais recente e promissora para manejar essas doenças é por meio da engenharia genética, seja por transgênese ou cisgênese (biotecnologias de primeira geração) ou por CRISPR/edição gênica

(GeD, NBTs ou biotecnologias de segunda geração) (Dale *et al.*, 2017). Iniciativas de pesquisa públicas, privadas e público-privadas começaram em todas as regiões produtoras de banana do mundo, incluindo a Austrália. Em setembro de 2020, uma solicitação de teste experimental a campo para uma banana transgênica com resistência a Sigatoka foi submetido pela Tropic Bioscience, uma start-up de biotecnologia agrícola com sede no Reino Unido, ao governo de Honduras para análise regulatória. Até onde temos conhecimento essa solicitação ainda não foi submetida à fase de avaliação e liberação comercial.

O presente estudo de caso explora os avanços da biotecnologia focando nessas doenças emergentes que apresentam uma séria e contínua ameaça a indústria da banana, a fim de contextualizar as oportunidades e os desafios do setor.

- ***O estudo de caso está estruturado da seguinte forma:***

› Inicialmente é apresentado um breve histórico dos patógenos alvo da biotecnologia com foco nos mecanismos de resistência/suscetibilidade genética.

› Em seguida fornecemos um histórico da produção e comércio de banana em Honduras e na Guatemala, juntamente com informações sobre o ambiente regulatório para a biotecnologia e sobre o impacto do recente acordo de união aduaneira.

› São então descritos detalhes sobre as solicitações em Honduras, extraídos dos documentos disponíveis publicamente e das informações dos entrevistados.

› Por fim apresentamos considerações sobre a avaliação dos potenciais impactos dos produtos da biotecnologia no setor bananicultor.

2. Histórico do patógeno – Qual problema a edição gênica procura resolver neste caso?

A. Sigatoka Negra

A Sigatoka Negra é uma doença foliar (mancha da folha) distribuída em todas as regiões produtoras de banana do mundo causada pelo fungo ascomiceto *Mycosphaerella fjjiensis.* No entanto, de acordo com novos dados moleculares e terminologia, e um ponto significativo para programas de melhoramento de plantas usando engenharia genética, o complexo de doenças Sigatoka é um aglomerado de três fungos intimamente relacionados: Sigatoka Negra, Sigatoka Amarela e Mancha Foliar de Eumusae.

A Sigatoka é a doença mais destrutiva e economicamente significativa da banana, causando perdas de até 50% no rendimento e 100% no valor da produção devido à deterioração da qualidade. A disseminação da doença ocorre através do movimento de material de plantio infectado (clones) e dispersão de esporos por meios mecânicos (ferramentas ou equipamentos contaminados), bem como pela ação do vento e respingos de chuva e irrigação.

A Sigatoka foi relatada pela primeira vez na região de Sigatoka, em Fiji, em 1912, onde recebeu seu nome e durante os 40 anos seguintes a doença disseminou para todos os países produtores de banana. A Sigatoka apareceu na América Central em 1934 e em dois anos destruiu quase 9.000 hectares de banana em Honduras e já na década de 1990 havia se espalhado - e gerado diferentes raças ou variedades - para o centro do México e para o sul do Brasil e ilhas do Caribe, a variante Sigatoka Negra foi relatada em Honduras em 1972. Uma rota provável de disseminação da doença entre regiões e países é a importação de material de plantio infectado para áreas comerciais onde a banana é cultivada em monocultura, com uma única variedade.

FIGURA 1. Perfil da doença Sigatoka. Fonte: CropLife (2022)

A doença causa grande impacto econômico, tanto na agricultura familiar quanto nas exportações, devido à redução da produtividade e aos altos custos de manejo. A alta patogenicidade e disseminação de *M. fijiensis* requerem uma série de práticas de manejo que incluem:

- o uso de variedades resistentes;
- medidas preventivas e práticas culturais apropriadas, como irrigação adequada do solo (sob o dossel ou irrigação por gotejamento) para reduzir a dispersão por respingo;
- drenagem e manejo de ervas daninhas para evitar microclimas de alta umidade;
- monitoramento contínuo da evolução, incidência e gravidade da doença;
- manejo químico (ou orgânico) com fungicidas de amplo espectro.

Alguns entrevistados estimaram que o custo da aplicação de fungicida seria de US$ 1.500-2.000 por hectare, sendo necessário até 50 aplicações ao ano. Além disso esses entrevistados relataram que a Sigatoka Negra também causa o amadurecimento precoce da fruta, com infecções descontroladas resultando em amadurecimento em poucos dias. Claramente a mão-de-obra e os insumos químicos representam um alto e limitante custo para os produtores, o que representa um significativo incentivo para que melhoristas inovadores desenvolvam fontes de resistência nos materiais comerciais.

B. Mal-do-Panamá causado por Fusarium sp. Raça Tropical 4

O Mal-do-Panamá é uma das doenças de plantas mais importantes dos tempos modernos e é a maior ameaça à indústria da banana e à produção de banana e plátano nos trópicos. A Raça Tropical 4 (TR4) é a mais recente variante do Mal-do-Panamá causada por *Fusarium oxysporum f.sp. cubenisis*,

um patógeno de solo que ataca o sistema radicular e os vasos vasculares, acabando por matar toda a planta e atingir plantações inteiras. A variedade Cavendish, com mais de 40% da produção mundial de banana, é altamente suscetível sendo que quase todo o comércio de exportação se concentra na variedade Cavendish. Nenhum tratamento químico foi identificado e nenhuma variedade substituta com resistência adequada foi desenvolvida por métodos convencionais até o momento.

A variante TR4 é dispersa por respingos de chuva, solo contaminado e por meio do transporte de material de propagação assintomático contaminado. Ainda não foi comprovado se a dispersão pelo vento ou se a transmissão mecânica por animais, com resultado positivo em suas superfícies externas, são meios de dispersão. Embora Fusarium sp. seja um patógeno do solo, ele não compete bem com outros microrganismos do solo, mas parcelas contaminadas por TR4 podem permanecer infecciosas em hospedeiros vivos do gênero Musa (como helicônias, amplamente utilizadas como plantas ornamentais) após uma completa ausência de hospedeiros por até 20 anos.

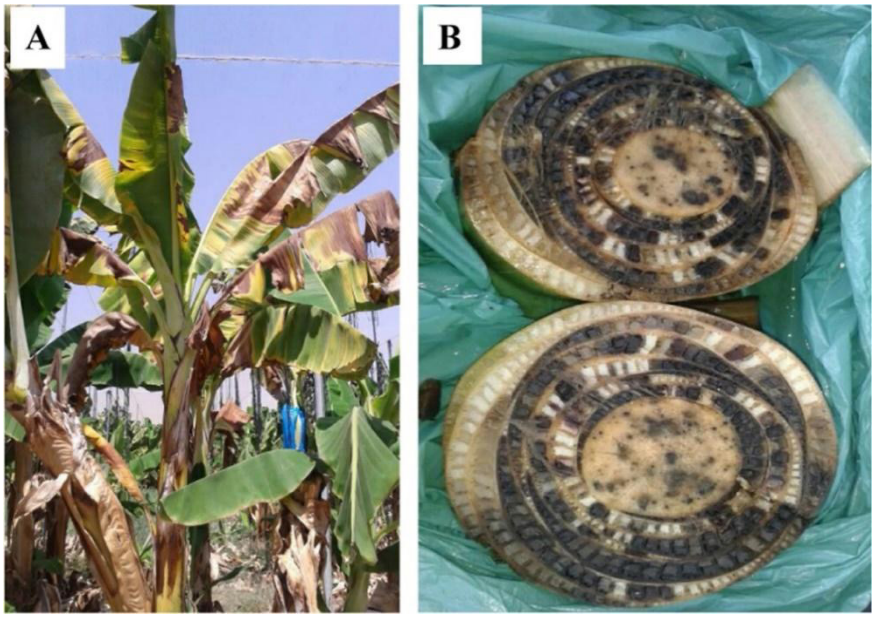


FIGURA 2. Dano na planta causado por Fusarium TR4. Fonte: Maymon et al. (2020)

Distribuição de TR4

Em 1950, a doença original (Raça Tropical 1, TR1) havia se disseminado para quase todas as regiões produtoras de banana e era quase onipresente nas Américas. A nova variante TR4 tem uma trajetória de crescimento igualmente preocupante, sendo provável que a TR4 tenha se originado no sudeste da Ásia, sendo relatada pela primeira vez na Austrália em 1976, onde existem importantes programas de melhoramento de banana até os dias de hoje. A TR4 foi relatada pela primeira vez em Taiwan em 1989 e em julho de 2013, o OIRSA (Organismo Internacional Regional de Sanidad Agropecuaria), responsável pela sanidade vegetal e animal no México e na América Central, desenvolveu um plano de contingência para prevenir a entrada e propagação da TR4 na região. As ações de prevenção incluíram também a solicitação do governo equatoriano para que todos os contêineres fossem esterilizados e a realização de reuniões com especialistas e produtores Latino-Americanos, organizações agrícolas e representantes da indústria.

A partir de 2021 a variante TR4 foi relatada nas Américas, incluindo Colômbia, Equador e Peru. Em abril de 2021, a primeira detecção no Peru ocorreu no Departamento de Piura, o que levou o Serviço Nacional de Sanidade Agropecuária a declarar emergência fitossanitária para todo o país.

O Equador já vinha inspecionando as importações na fronteira devido à detecção da Colômbia e aumentou ainda mais as inspeções após a detecção no Peru, onde o surgimento da TR4 ameaça cerca de 170.000 hectares (420.000 acres) de plantações.

Já foram descritas como as características biológicas das variedades comerciais de banana representam desafios significativos para os programas de melhoramento. A natureza do Fusarium TR4 apresenta ainda outro desafio – um pré-requisito para testar variedades resistentes a um patógeno é expor as plantas-teste à doença. Isso geralmente é realizado em uma região onde o patógeno já está presente e com uma alta fonte de inóculo ou desafiando as plantas-teste com a inoculação artificial do patógeno. No entanto uma doença que tenha um patógeno quarentenário, não presente em uma determinada jurisdição, pode representar um risco inaceitável para programas de melhoramento para importar o patógeno para testes de resistência. Isso requer níveis aprimorados de colaboração entre os centros de melhoramento durante o desenvolvimento, a avaliação das características agronômicas e os testes de resistência ao patógeno, bem como a condução de quaisquer outros procedimentos de avaliação de risco necessários. A eficiência dos programas globais de melhoramento para o desenvolvimento de novas variedades e a garantia da segurança e eficácia dependerão, portanto, de um mosaico que inclui a presença da doença, as relações institucionais e as políticas regulatórias nacionais existentes, o que é particularmente relevante para a engenharia genética.

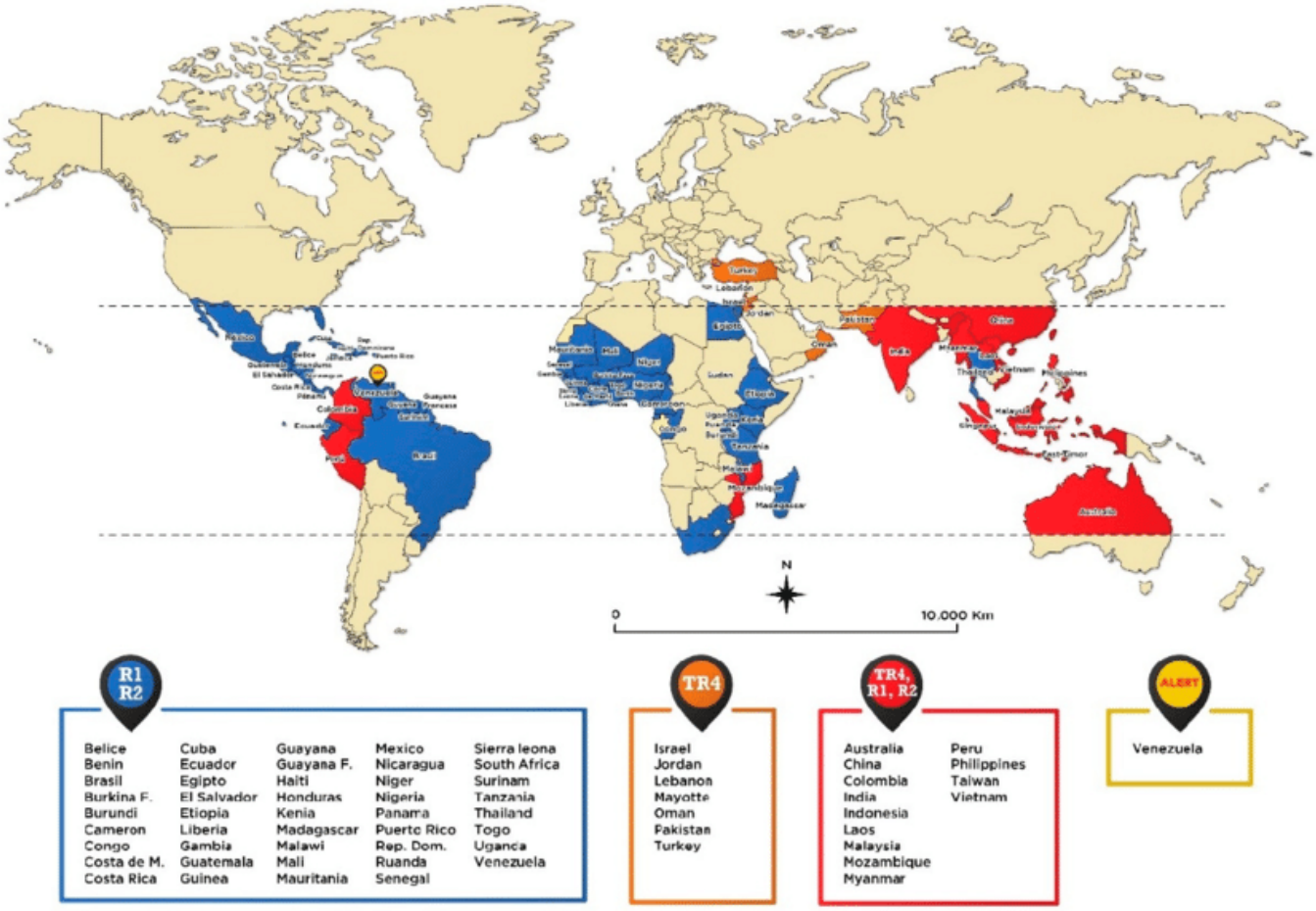


FIGURA 3. Distribuição geográfica do Fusarium TR4. Fonte: Olivares et al. (2021) [A cor vermelha indica presença estabelecida do patógeno]

C. Contexto econômico da resistência as doenças

As complexidades do manejo de doenças e do melhoramento para resistência a patógenos são ainda agravadas pelas decisões sobre a adoção ao nível do agricultor. Mesmo quando fungicidas e variedades resistentes estão disponíveis os agricultores precisam avaliar as condições de mercado e os custos das medidas de controle. Como modelo conceitual foi utilizada a literatura econômica dos modelos sobre "Limiar de Danos", estrutura básica usada em pesquisas sobre pesticidas, fungicidas e em variedades transgênicas inseticidas como as plantas Bt (Lichtenberg & Zilberman, 1986; Qaim & Zilberman, 2003).

Os agricultores que buscam reduzir o impacto econômico dos patógenos podem utilizar variedades resistentes ou produtos químicos e orgânicos para "limitar" o dano potencial. Considere um produtor comercial que busca maximizar o retorno da produção, igual ao valor (preço (p)) do produto vezes o rendimento (Y) menos os custos líquidos. Quando um patógeno reduz o rendimento da cultura (e potencialmente o preço devido à qualidade reduzida), isso inflige algum nível de dano (D).

$$Ganancia(\pi)=p*Y*[1-D]-Costos$$

Um produto fungicida ou um gene de resistência introduzido só tem valor para o agricultor na presença do patógeno. O produto ou o gene não está aumentando o potencial de rendimento da cultura – como ocorre no caso de fertilizantes ou do melhoramento usando variedades-elite – em vez disso, a função de um atributo de limiar de danos é preservar o potencial de rendimento. A adoção desses insumos depende de seus custos relativos e o valor pago pelo agricultor, descritos na seguinte equação mais completa (com explicação diretamente a seguir):

- **Os agricultores escolhem os insumos para maximizar seus retornos:**

$$\{Precio * Rendimiento\ neto\} - \{Costos\}$$

$$(maximizar(beneficios)@\ \{Elegir\ niveles\ de:\ Z,\ F,\ RG\}) = p\ (F,\ RG)\ *(Y(Z)*[1-D\ (I_0,\ RG,F)])-uZ-vF-wRG$$

O agricultor, portanto, poderá escolher entre adotar algum fertilizante ou outro insumo para aumentar o rendimento (representados por "Z") com custo por unidade u. Além disso, se houver algum nível inicial de infecção ou ameaça com alguma função do dano D(·), então pode ser economicamente racional adotar insumos para evitar ou reduzir esse dano. O agricultor pode optar por utilizar algum fungicida ou outro produto para o controle químico (F) com custo unitário v. E se houver algum gene de resistência (RG) ou conjunto de genes em uma variedade transgênica, convencional ou uma variedade não transgênica obtida por edição gênica, esta pode ser considerada com custo unitário w. Novamente, a adoção de fungicidas (F) ou de genes de resistência (RG) só seria valiosa e lucrativa para o agricultor na presença de alguma infecção e se o valor do dano evitado ou "limitado" exceder o custo de adoção.

Embora a qualidade do produto possa afetar o preço (p), os insumos usados também podem ser um fator. Evitar insumos químicos, como fungicidas, pode permitir que os produtores "orgânicos" capturem prêmios de preços nos mercados, o que é uma consideração importante para produtores da América Central que exportam para os Estados Unidos e a Europa. Além disso, o uso de um transgênico ou de uma variedade não transgênica obtida por edição gênica com genes de resistência (RG) pode exigir rotulagem especial em alguns mercados e não em outros (discutido posteriormente para Estados Unidos e UE). A rotulagem como "transgênico" geralmente se correlaciona com menores estimativas de valores pagos pelo consumidor para as frutas produzidas, o que poderia reduzir, comparativamente, os preços para os agricultores (por exemplo, Marette *et al.* (2021), McFadden &

Lusk (2018)). Uma qualificação importante é que, até onde sabemos, não há estudos publicados que tenham investigado diretamente a disposição dos consumidores de pagar por variedades de banana transgênicas ou obtidas por edição gênica nos mercados dos Estados Unidos ou da UE. No entanto, embora a aceitação do mercado seja uma consideração importante racionalmente contabilizada pelos agricultores, uma possível redução no preço pode ser superada pela receita obtida ao se evitar uma doença devastadora.

3. Produção, comércio e ambiente regulatório

A. Produção e comércio de bananas

A grande maioria da produção mundial de banana está concentrada na Ásia e nas Américas, sendo que cerca de 82% do volume total é composto pela variedade Cavendish (CIRAD, 2019). Detalhada na Figura 4, que se baseia nos dados mais recentes de produção e comércio específicos de variedades do CIRAD, cerca de 43,6 milhões de toneladas de banana Cavendish foram produzidas na Ásia em 2018, em comparação com 14,9 milhões na América do Sul e 8,4 milhões na América Central. E enquanto o mix de produção da América do Sul é sobre a média global de 82% de Cavendish (vs. Gros Michel e outros), a América Central é muito mais concentrada, com 99% de Cavendish.

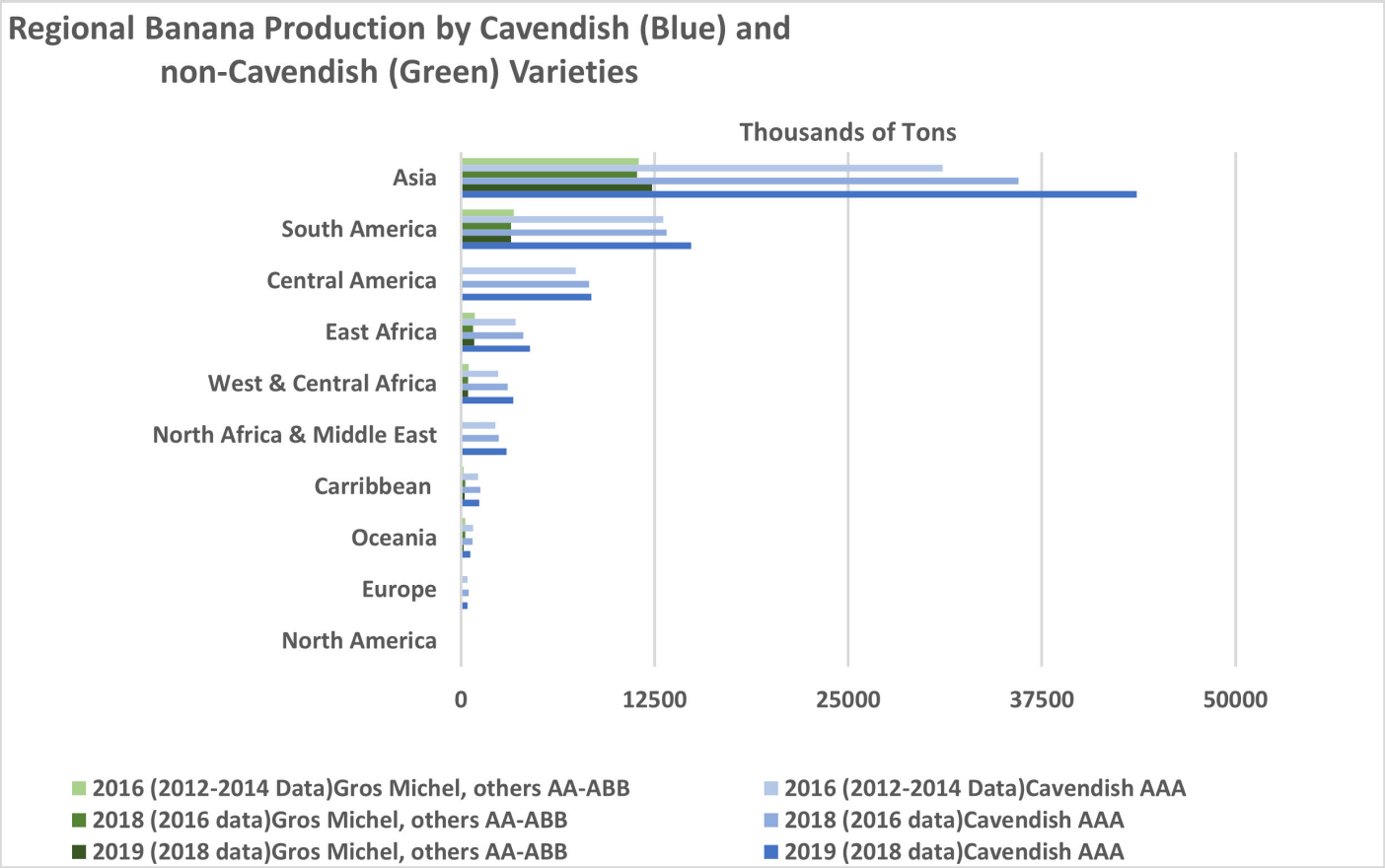


FIGURA 4. Produção Regional de Banana por Variedade (2012-2014, 2016, 2018). Fonte: CIRAD annuaires statistiques publications (2016, 2018, 2019 [última versão disponível])

Enquanto os produtores asiáticos abastecem predominantemente os mercados domésticos, as Américas são muito mais voltadas para a exportação, em 2018, as Américas do Sul e Central exportaram 60,0% e 76,6% da produção total, respectivamente (CIRAD, 2019; Figura 4). O comércio

geralmente flui para o norte, com a Europa (46,7%) e a América do Norte (21,6%) respondendo por cerca de 68,3% das importações globais. Devido a esse foco comercial desproporcional, países centro-americanos como Honduras, que ocupam o 36º lugar na produção global, podem subir como o sexto maior exportador global com 633.000 ton. exportadas em 2018. Já a Guatemala, o quarto maior exportador, teve quase quatro vezes esse volume totalizando 2,3 milhões de toneladas (Figura 5).

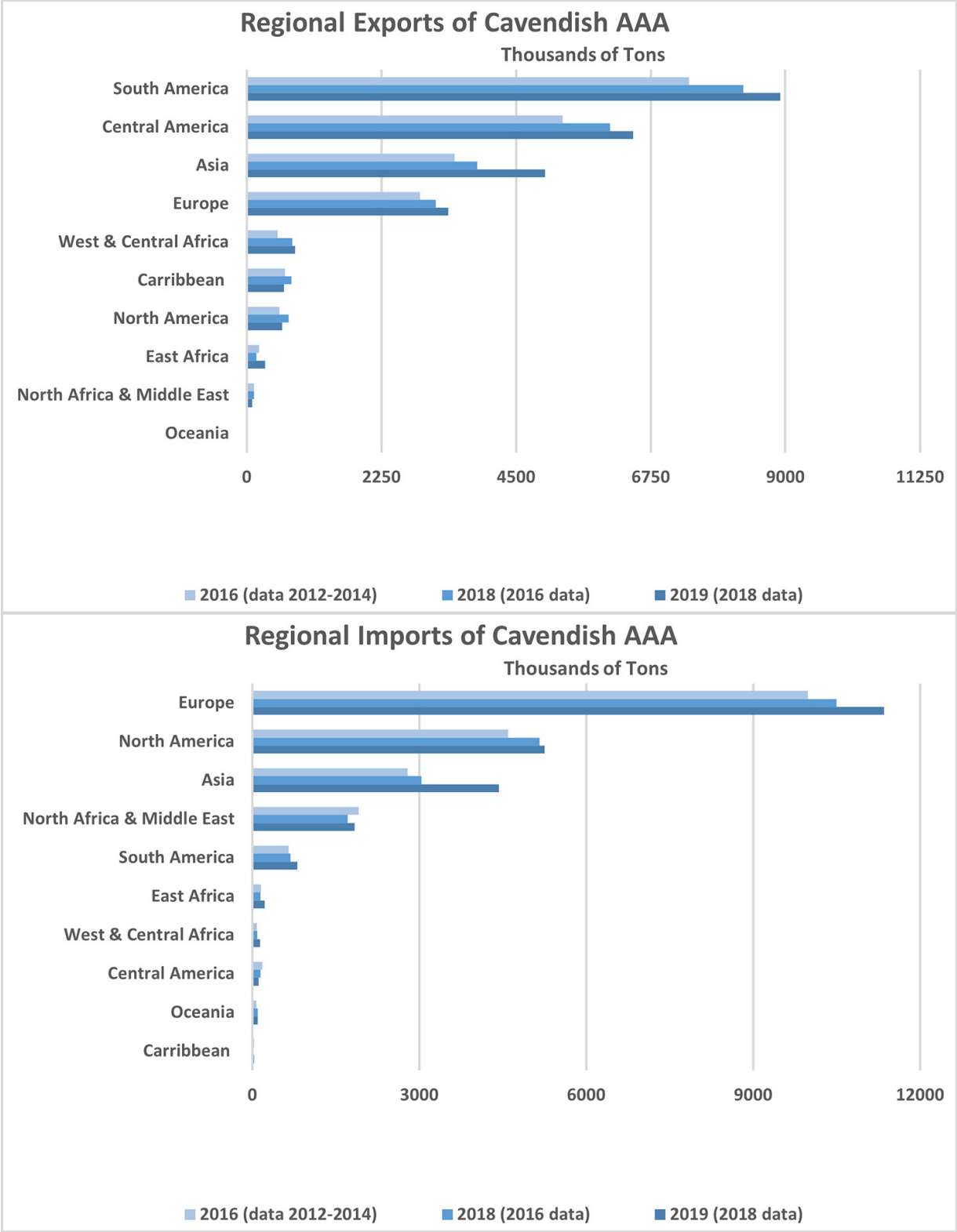


FIGURA 5. Exportação e Importação Regional da Banana Cavendish AAA (2012-2014, 2016, 2018)

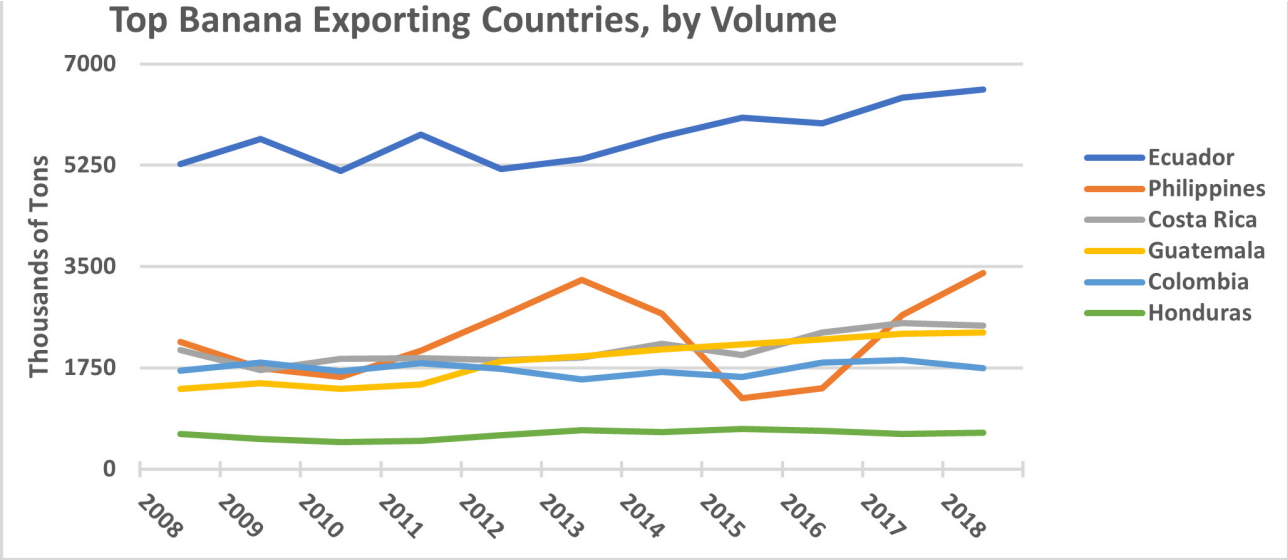


FIGURA 6. Volumes exportados pelos maiores exportadores mundiais de banana (2008-2018). Fonte: CIRAD (2020)

Honduras

Produção, rendimento e área plantada

A última Pesquisa Agrícola em Honduras em 2007-2008 indicava a existência de 9.688 propriedades com cultivo de banana em todo o país, com um total de 25.101 hectares (Instituto Nacional de Estadística de Honduras, 2008). Essa estimativa é bastante próxima do relatório FAOSTAT de 23.300 hectares em 2008 (Figura 7), anterior ao acentuado declínio da área plantada que totalizou apenas 11.100 hectares em 2020. Durante esse período a produção total hondurenha aumentou um pouco, depois caiu abaixo dos níveis de 2008, totalizando 585 milhões de toneladas em 2020. Como parte de uma tendência a longo prazo, isso implica na quase duplicação dos rendimentos no período de 2000-2020. Mais recentemente – e ainda não representado nas bases de dados globais – o furacão Eta, em 2021, levou a perdas estimadas de 27% da produção.

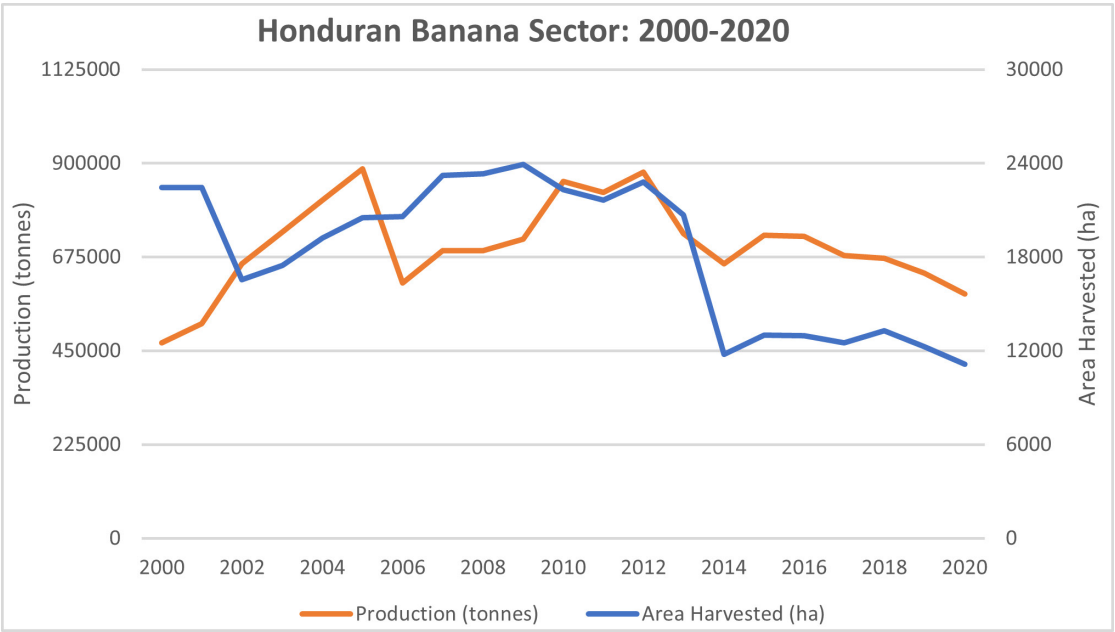


FIGURA 7. Setor bananicultor em Honduras (2000-2020), Produção e Área Colhida. Fonte: FAOSTAT

Perfil do produtor, distribuição das áreas e dependências comerciais

Embora a produção de banana seja generalizada, há uma maior concentração nos departamentos do norte de Atlántida, Yoro e Cortes. A Tabela 1 descreve a composição histórica da indústria, incluindo um grupo muito grande de mais de 6.000 pequenos produtores (com menos de 5 ha), que ocupam cerca de 7.000 hectares, até um pequeno grupo de 9 entidades extremamente grandes, que ocupam quase 9.000 hectares. Assim, os menores produtores colhem apenas cerca de 3% da safra total, enquanto as grandes entidades colhem cerca de 75%, conforme ilustrado na Figura 8. Há também diferenças notáveis na produtividade por tamanho do produtor, variando de 2,87 t/ha, no caso de produtores menores, até 59,04 ton/ha nos maiores produtores sendo que Dole e Chiquita são as maiores multinacionais do mercado. Três cooperativas de produtores no Vale do Sula também cultivam várias centenas de hectares.

O Instituto Nacional de Estadística de Honduras relata que a maioria dos pequenos produtores abastece o mercado local, enquanto os produtores acima de 50 hectares são mais voltados para a exportação. Mais de 99% das exportações hondurenhas de banana vão para os Estados Unidos, o que totaliza cerca de 11% de todas as importações americanas. Honduras é, portanto, um importante fornecedor para os Estados Unidos e fortemente impactado por quaisquer mudanças nas diretrizes regulatórias dos EUA e na evolução das preferências do consumidor.

Size of Holding	Total Holdings	Total Area (Ha)	Total Area under Production (Ha)	Production (metric tons)	Implied Avg. Yield (tons/ha)*
< 5 ha	6,299	7,322	7,007	12,363	1.76
5 to < 50 ha	2,908	4,197	3,928	26,272	6.69
50 to <500 ha	472	4,761	3,503	111,192	31.74
500+ ha	9	8,821	8,790	520,631	5923
Total	**9,688**	**25,101**	**23,228**	**670,458**	**28.86**

TABELA 2. Banana em Honduras - Número de propriedades, área e produção total de banana, por tamanho da propriedade. Fonte: (Instituto Nacional de Estatística de Honduras, 2008) Encuesta Nacional [dados disponíveis da última pesquisa]; O tamanho mínimo para ser classificado como "propriedade" foi de 2 ha nessa pesquisa. *Nota: Calculado pelos autores (total da produção/area em produção para cada grupo)

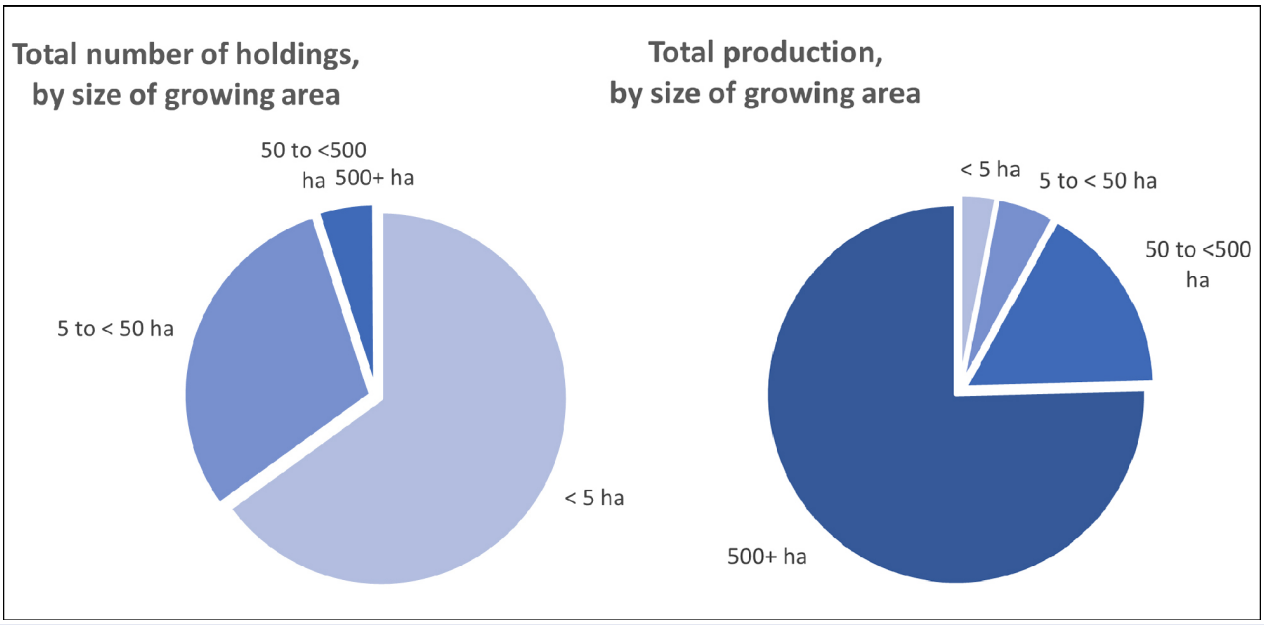


FIGURA 8. Comparação entre o número total de propriedades versus produção, de acordo com o tamanho das áreas. Fonte: INE (2008) Encuesta Nacional

Guatemala

Produção, rendimento, área plantada e dependências comerciais

Na Guatemala quase 79% da área plantada com banana está localizada em dois departamentos costeiros: Izabal e Escuintla. Existem dois grandes produtores com mais de 8.000 hectares e 3-4 entidades de tamanho "médio" que cultivam cerca de 1.000-2.000 hectares, com cerca de 20 grupos de produtores menores. Embora existam muitos produtores envolvidos no setor, a concentração é substancial, o que agrega ainda mais na cadeia de valor dos principais exportadores.

A Guatemala é o maior produtor individual para o mercado dos EUA, entre 85-90% das exportações de banana da Guatemala vão para os Estados Unidos, compondo cerca de 40% de todas as importações dos EUA. As exportações para a União Europeia ainda são modestas, mas triplicaram no período de 2014-2019.

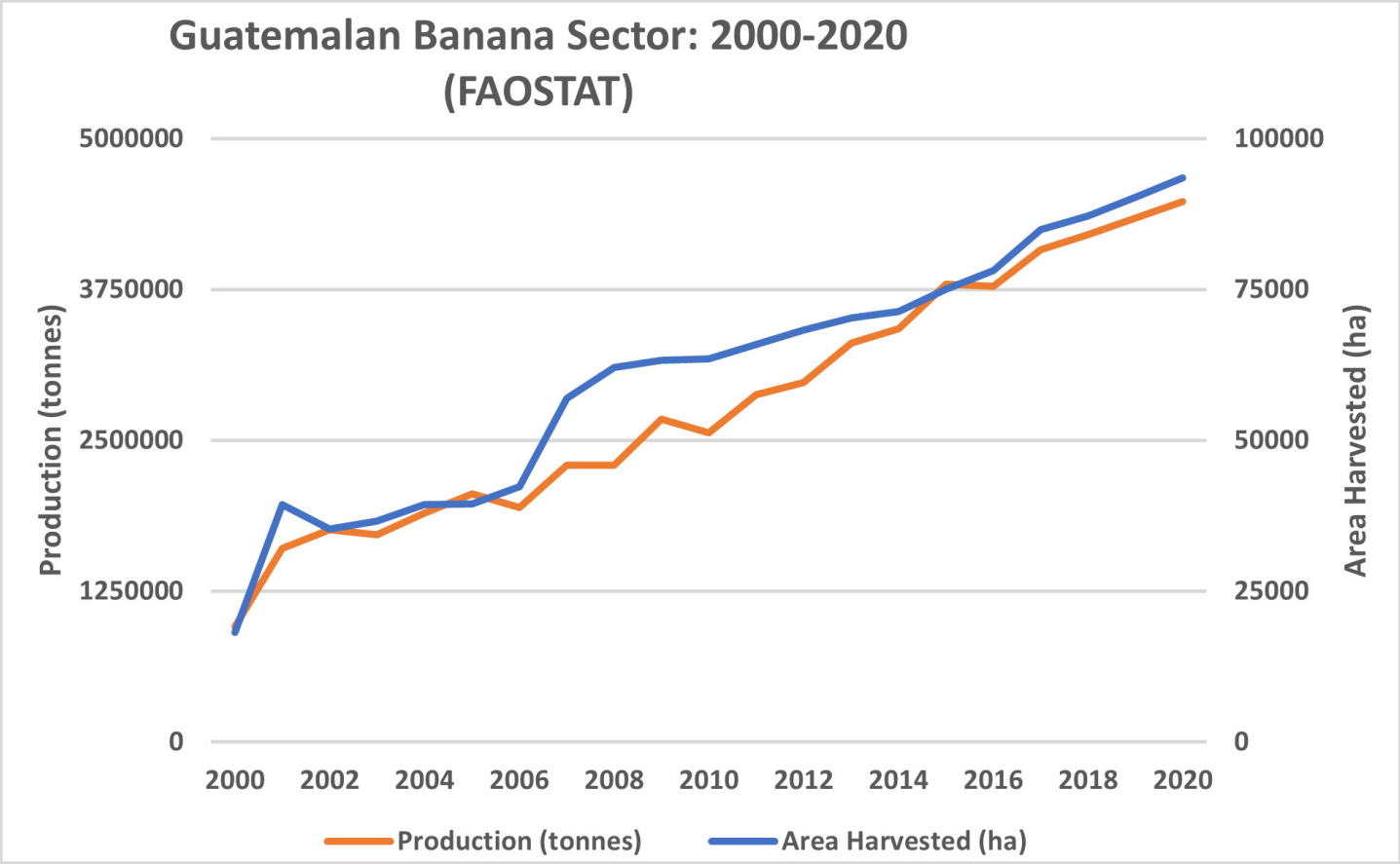


FIGURA 9. Setor bananicultor na Guatemala (2000-2020), produção e área colhida

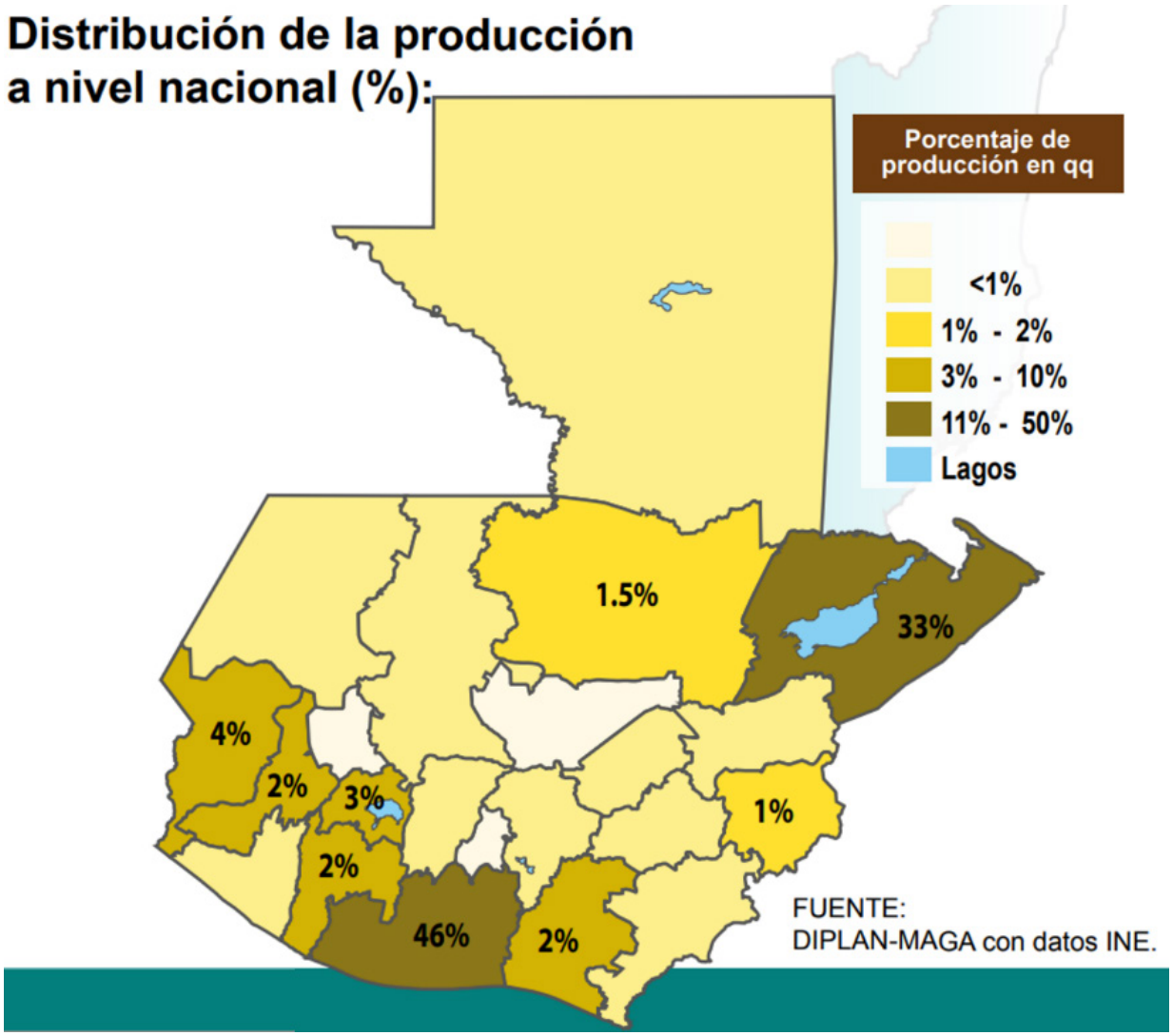


FIGURA 10. Distribuição da produção de banana na Guatemala por departamento. Fonte: DIPLAN-MAGA usando dados do INE da Guatemala

B. Antecedentes e evolução da regulamentação da biotecnologia

Programas de melhoramento da banana em Honduras e estabelecimento do marco da biossegurança na América Central

A primeira solicitação de avaliação da banana obtida através da biotecnologia foi feita em Honduras no início dos anos 2000. A Syngenta desenvolveu uma banana GM com amadurecimento tardio por meio da produção de uma enzima que retarda o amadurecimento ao inibir a produção de etileno, com o objetivo de prolongar a vida útil do produto e evitar o desperdício. O etileno é um hormônio vegetal gasoso que desempenha um importante papel na indução do processo de amadurecimento de muitas frutas, como bananas, juntamente com outros hormônios e sinais. Uma fruta verde geralmente tem baixos níveis de etileno e o etileno é produzido como um sinal para induzir o amadurecimento.

A solicitação para a banana GM com essa característica foi submetida ao governo hondurenho em um momento em que o marco da biossegurança ainda não havia sido implementado e antes de Honduras assinar o Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança em 2008 - consideravelmente mais tarde do que a maioria dos países latino-americanos. Em 2000 o então Ministro da Agricultura

solicitou assistência técnica regulatória da Universidade de Zamorano para lidar com a solicitação da Syngenta. Zamorano é uma universidade agrícola registrada nos Estados Unidos com sede no Vale Yeguare de Honduras e fundada na década de 1940 pela United Fruit Company para prover treinamento agrícola para estudantes de países tropicais da América Latina. A United Fruit Company (empresa ligada a atual Chiquita Banana Company) também financiou um prestigiado centro de pesquisa de melhoramento de banana em Honduras, hoje parte do governo hondurenho e conhecido como FHIA (Fundación Hondureña de Investigación Agrícola). A Syngenta pretendia testar as novas variedades GM a campo com a cooperação da FHIA e a aprovação do governo hondurenho.

Em resposta ao pedido do Ministro e ao sentimento anti-OGM predominante na Europa (que continua até hoje), a Universidade de Zamorano convocou a primeira conferência internacional sobre biotecnologia agrícola na América Central, em 2000. A conferência contou com a presença de cientistas agrícolas e de biotecnologia, reguladores, representantes da indústria, economistas e outros cientistas sociais dos Estados Unidos, Canadá, Europa e América Latina. Antes do início dos testes a campo, a Syngenta decidiu abortar a iniciativa, percebendo que os consumidores de banana nos Estados Unidos e na Europa não estavam preparados para um produto fresco transgênico.

Honduras CNBB — Informações necessárias para revisão de produto da edição gênica

Para que uma entidade receba feedback se o produto obtido com edição gênica poderia ser enquadrado como um OGM, deve enviar as seguintes informações sobre o requerente e o produto em questão (conforme descrito no Artigo 6; La Gaceta (12 de setembro de 2019, nº 35.047)).

I. SOLICITAÇÃO

Detalhes da solicitação:

1. Nome e número de identificação
2. Endereço residencial
3. Endereço de e-mail e número de telefone

Dados do representante legal (no caso de pessoa jurídica):

1. Nome e identificação jurídica
2. Nome do representante legal
3. Nacionalidade
4. Endereço residencial (base)

II. INFORMAÇÃO TÉCNICA

1. Espécie
2. Variedade/Linhagem
3. Descrição do fenótipo obtido
4. Empresa ou Instituição que desenvolveu o produto
5. Detalhes sobre o processo usado
6. Detalhes do método/técnica utilizada, delineamento das sequências do DNA genômico

› Inclua um diagrama dos genes detalhando as construções introduzidas, as técnicas usadas e os métodos para remover uma inserção estável no genoma de um ou mais genes ou sequências de DNA que codificam proteínas, RNA, DNA de fita dupla ou sequências reguladoras, que não podem ser obtidos por melhoramento convencional, não são encontrados na natureza ou não são resultado de mutações espontâneas ou induzidas.

Anexar documentação que comprove se foram realizadas avaliações nas quais o organismo foi excluído do enquadramento como "Organismo Geneticamente Modificado" por autoridades de países que mantêm relações comerciais com Honduras e seguem a definição indicada no Artigo 1. Neste caso, CNBBA validará esta informação e emitirá uma declaração de posição positiva do SENASA.

No entanto, uma das recomendações técnicas da conferência foi o estabelecimento de um "Comité Nacional de Biotecnología y Bioseguridad" (CNBB), composto principalmente por reguladores governamentais (apolíticos), cientistas de Zamorano e a universidade local UNAH, e cientistas da FHIA e da Dole. Logo após a criação da CNBB, o comitê foi encarregado de analisar um pedido formal da Monsanto para realizar uma avaliação de risco para testes a campo de um milho transgênico resistente a insetos (Bt). Naqueles primeiros anos, e para desenvolver a estrutura robusta da biossegurança em Honduras, os membros da CNBB e outros reguladores hondurenhos passaram por treinamento rigoroso em avaliação de risco e tópicos relacionados, com reguladores experientes do Canadá, Estados Unidos, México, Argentina e Brasil. O milho GM foi formalmente aprovado para cultivo comercial em Honduras em 2003, a primeira e única liberação comercial de milho GM na Mesoamérica, que é considerada o centro de origem do milho.

A Guatemala, por outro lado, foi um dos muitos países da América Latina, África e Sudeste Asiático que receberam generosos financiamentos de agências da ONU, como o PNUD, por meio de programas do GEF (Global Environmental Facility) para estabelecer estruturas regulatórias para a biotecnologia agrícola. Dois requisitos importantes para acessar esses recursos eram ser signatários do Protocolo de Cartagena e apresentar a solicitação do Ministério do Meio Ambiente como Autoridade Competente para regular as questões de biossegurança da biotecnologia, já os Ministérios da Agricultura não se qualificaram para tal financiamento.

Honduras

O Serviço Nacional sobre Segurança dos Alimentos, Sanidade Vegetal e Animal (SENASA) é a autoridade hondurenha responsável por revisar e analisar as solicitações sobre produtos transgênicos, caso a caso, e dar o encaminhamento através do CNBB. Após atualizações em 2019, o SENASA incorporou procedimentos para avaliar se um produto geneticamente modificado se enquadraria ou não no status de "OGM", com vários produtos já solicitando e recebendo o status de isenção. Os interessados devem informar sobre a entidade desenvolvedora, o representante legal e os detalhes relacionados à espécie, variedade, processo de transformação e perfil genético das sequências em questão. O SENASA também solicita informações sobre a inserção estável de sequências que poderiam não atender às qualificações para o enquadramento como "não OGM" – se as alterações não puderem ser obtidas por cruzamento convencional, não forem encontradas na natureza ou ser o resultado de mutação espontânea ou induzida. A concessão do status de "não transgênico" por um parceiro comercial, seguindo os mesmos critérios da definição adotada, também pode acelerar o processo, enfatizando o valor de uma definição harmonizada a fim de evitar a duplicidade das avaliações e procedimentos desnecessários.

Os detalhes das solicitações de organismos obtidos com edição gênica não são informações públicas e parecem exigir um procedimento similar ao nível de confidencialidade exigido nos registros na Argentina, que contrastam significativamente com o nível de informações públicas disponibilizadas nas solicitações apresentadas no Brasil.

Guatemala

Antes de 2019 e da adoção de uma nova estrutura regulatória para a biotecnologia estimulada pelos acordos da União Aduaneira com Honduras, a Guatemala não permitia cultivos geneticamente modificados para a produção de alimentos, apenas ensaios a campo e produção de sementes para exportação eram permitidos pelo Acordo Ministerial 386-2006. Além da supervisão do Ministério da Agricultura (MAGA) e do Ministério do Meio Ambiente e da Saúde, o Conselho de Unidades de Conservação (CONAP) teve forte influência, o que resultava no caráter mais restritivo das políticas sobre biotecnologia.

A harmonização regional dos processos regulatórios foi sinalizada pela Guatemala quando houve adesão como signatários em uma "Declaração Internacional sobre Aplicações Agrícolas da Biotecnologia de Precisão" no âmbito da OMC em 2018, que solicitava a harmonização das políticas por meio de um processo simplificado para produtos agrícolas não transgênicos obtidos por edição gênica. Reformas significativas foram então iniciadas com a aprovação do regulamento sobre biossegurança em outubro de 2019 pelo Ministério da Economia, como parte de um movimento mais amplo de harmonização regulatória em prol dos esforços para o estabelecimento de uma união aduaneira com Honduras e El Salvador. Uma significativa estrutura dentro do Ministério da Agricultura (MAGA) foi estabelecida por meio de colaboração com governos regionais, as partes interessadas indicaram uma grande confiança em sua funcionalidade.

Para cultivos transgênicos o processo de análise segue etapas lineares de licenciamento incluindo contenção, fase pré-comercial e comercial (Acuerdo Ministerial No. 271-2019, 2019). É importante ressaltar que um processo de consulta específico é necessário no caso de lavouras cultivadas em território indígena oficial. O procedimento de aprovação é descrito a seguir na Figura 11 elaborada pelo USDA para divulgação aos exportadores norte-americanos.

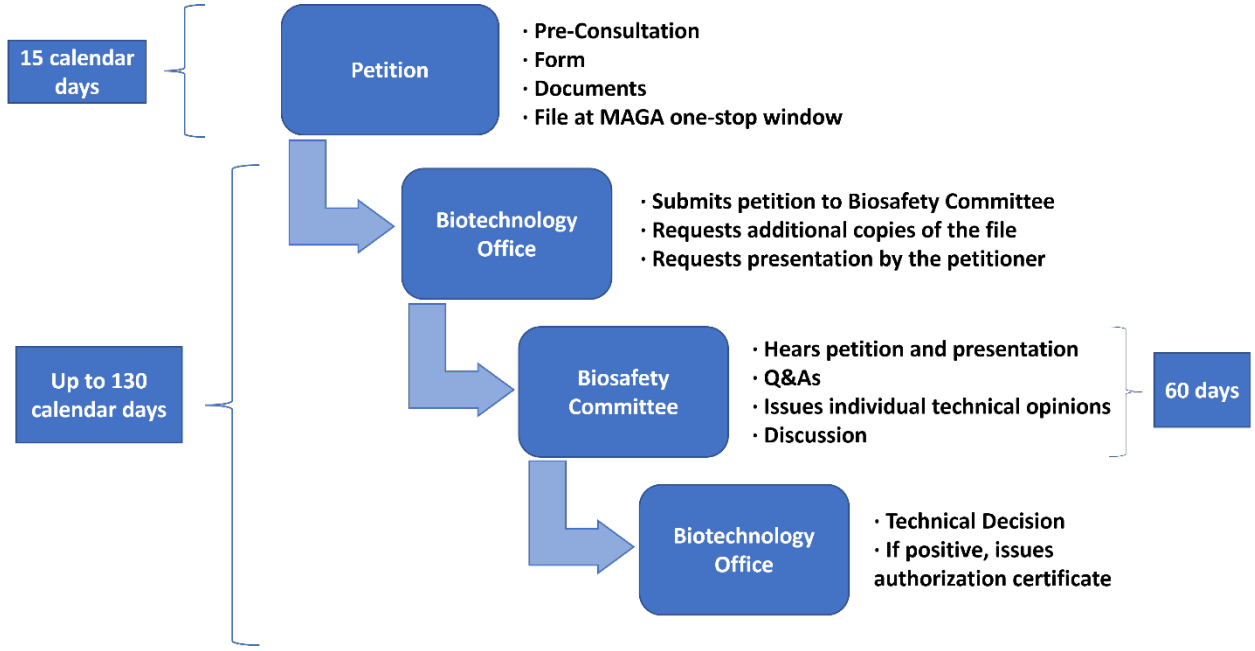


FIGURA 11. Processo de análise de uma petição para um cultivo transgênico para ensaios experimentais sob contenção ou para ensaios a campo pré-comerciais. Fonte: (USDA-FAS, 2021a), derivado do "MAGA - Manual de procedimentos técnicos para uso em contenção de seme

Também existem procedimentos estabelecidos para determinar se um produto derivado da biotecnologia poderia ser enquadrado como "não OGM", modelados em grande parte conforme o sistema hondurenho, com base em um formulário de consulta prévia enviado ao MAGA (formulário completo no Apêndice – "Consulta Previa sobre Productos Obtenidos Mediante Biotecnología de Precisión"). A consulta foca na avaliação da comprovação da ausência de sequências recombinantes no produto final como base para a decisão sobre a isenção. A Guatemala aplica a mesma definição para um OGM (ou "LMO - Living Modified Organism", estabelecida no Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança) como qualquer nova combinação de material genético obtido por meio da biotecnologia moderna. Novamente alinhando com Honduras, uma nova combinação de material genético é

definida como uma inserção estável no genoma de um ou mais genes com sequências de DNA que codificam para DNA de cadeia dupla, DNA, proteínas ou sequências reguladoras que não são encontradas na natureza ou que não poderiam ser obtidas através do melhoramento convencional.

Embora nosso entendimento seja de que algumas aplicações de produtos biotecnológicos tenham sido submetidas para obter a aprovação como "não OGM", não está claro (e até onde sabemos, não publicado) se algum produto até o momento foi submetido a análise regulatória e declarado isento. Até meados de 2022, entendemos que nenhuma cultura biotecnológica comestível, seja para consumo doméstico ou para exportação, foi aprovada para plantio comercial.

Impacto do acordo de união aduaneira Honduras-Guatemala

De acordo com os formuladores de políticas, as discussões em torno da União Aduaneira Hondurenha-Guatemala se iniciaram efetivamente em dezembro de 2007 para permitir o livre trânsito de bens e pessoas. Uma iniciativa foi lançada pelos governos de Honduras, Guatemala e pela Secretaria de Integração Econômica na América Central (SIECA) em 2015. Em seguida um protocolo para permitir o estabelecimento de uma união aduaneira foi aprovado pelo congresso da Guatemala em 2016 e a primeira etapa do processo foi implementada em junho de 2017. Entre outros resultados positivos, relatórios do Banco Mundial indicam que documentos comerciais simplificados chamados FYDUCA (Fatura e Declaração da América Central) com certificação através do código QR contribuíram para reduzir o tempo de travessia na fronteira de 10 horas para cerca de 15 minutos (Alfaro de Moran, 2018).

O processo de negociação foi liderado pelos Ministérios da Economia, percebido por representantes do governo e da iniciativa privada como focado em negócios e a favor de uma solução mais rápida para tópicos potencialmente controversos, como a biotecnologia agrícola. A maioria das partes interessadas teve uma percepção geral de que a questão teria sido muito mais controversa e demorada se essa parte das negociações fosse liderada por outros Ministérios, como o do Meio Ambiente, que por muito tempo deteve a autoridade de supervisão regulatória na Guatemala para a biotecnologia agrícola.

Independentemente dessa harmonização ter eventualmente acontecido, o consenso entre os entrevistados parece ser de que o acordo da União Aduaneira influenciou diretamente a inclinação da Guatemala em direção a um procedimento mais harmonizado e permissivo para análise regulatória de produtos biotecnológicos agrícolas. Com a adoção efetiva do processo de análise pelo comitê hondurenho de biossegurança, espera-se que a adoção de variedades biotecnológicas se expanda significativamente nos próximos anos.

C. Considerações regulatórias e de mercado relacionadas aos principais parceiros comerciais

Os Estados Unidos e a União Europeia são os parceiros comerciais mais importantes para as exportações de banana da América Central e a evolução das políticas e preferências dos consumidores nesses mercados influenciam fortemente as práticas para mitigação das doenças e a inovação no desenvolvimento de novas variedades - seja por meio da biotecnologia ou através de outras ferramentas.

Avanços gerais na política sobre biotecnologia nos EUA

Os Estados Unidos recentemente empreenderam reformas políticas significativas com relação aos produtos agrícolas desenvolvidos a partir de ferramentas da biotecnologia moderna, incluindo a edição gênica (Kuzma & Grieger, 2020). Esta atualização, denominada "Regra Sustentável, Ecológica,

Consistente, Uniforme, Responsável e Eficiente (SECURE Rule)", foi publicada em maio de 2020 e planejada para entrar em vigor em outubro de 2021 (consulte a Figura 13 para ver o cronograma) (USDA-APHIS, 2021). O escopo regulatório é definido sobre "a introdução de organismos e produtos alterados ou produzidos através da engenharia genética" e o foco permanece nas características do produto final e não no processo pelo qual o produto é gerado. Descrita como "indiscutivelmente a mais significativa, e talvez atrasada, nova estrutura regulatória [dos EUA] para o melhoramento de plantas desde 1987" (Barrangou, 2020), a Regra SECURE segue uma tendência de menor rigor da carga regulatória para produtos finais desenvolvidos por meio de ferramentas da biotecnologia moderna, tanto com a presença de transgenes quanto sem a presença.

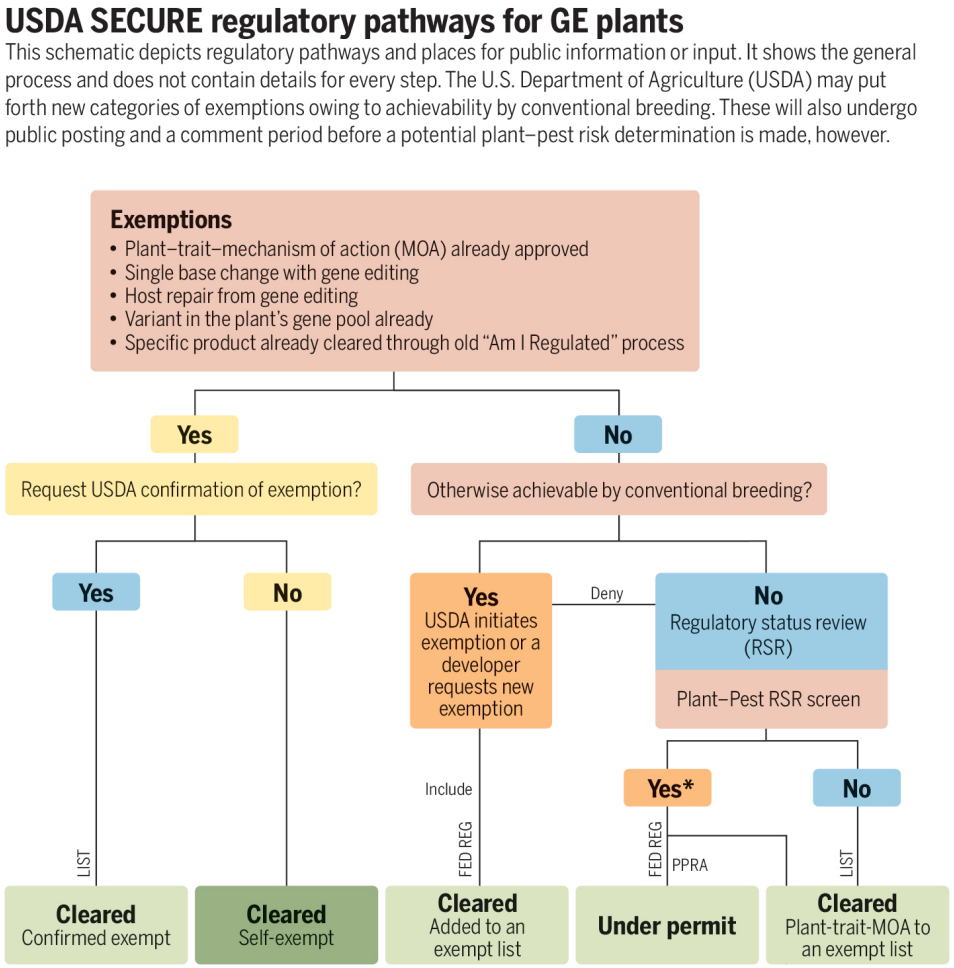


FIGURA 12. USDA Regla 'SECURE ' del USDA sobre Rutas Regulatorias para Plantas Genéticamente modificadas. Fuente: Kuzma and Grieger, 2020.

As atualizações são principalmente em três dimensões: isenções e confirmações (inclusive por meio de autodeterminação); determinação do status regulatório para plantas/organismos geneticamente modificados; processo de permissão para plantas/organismos geneticamente modificados que são determinados como apresentando risco plausível como pragas de plantas.

▸ ***As plantas obtidas com engenharia genética estariam isentas da regulamentação formal se:***

I. A modificação genética é apenas uma deleção de qualquer tamanho; ou

II. A modificação genética é uma substituição de um único par de bases; ou

III. A modificação genética é apenas a introdução de sequências de ácidos nucleicos parte do pool genético natural da planta ou a edição de sequências de ácidos nucleicos em uma planta para corresponder a uma sequência conhecida por ocorrer no pool genético natural dessa planta; ou

IV. A planta possui combinações de mecanismo de ação "plant-trait" (MOA) que são as mesmas das plantas modificadas para as quais o USDA-APHIS já realizou uma análise do status regulatório e concluiu que não está sujeito a regulamentação.

Quando os interessados desejam receber uma confirmação do USDA-APHIS sobre a isenção de seus produtos, é necessário enviar uma descrição da planta, características e modificações; uma declaração da isenção regulamentar que estão reivindicando para a submissão e os detalhes sobre a abordagem científica que possam comprovar que a planta atende a tal isenção. A submissão da consulta para confirmação pelo USDA-APHIS pode ser vantajosa, especialmente quando as empresas buscam registros regulatórios internacionais mais amplos. No entanto, de forma controversa, de acordo com a regra SECURE os interessados não são obrigados a solicitar uma isenção ao USDA e podem "autodeterminar" o status de isenção. O USDA notou uma oposição considerável a essa disposição nos comentários públicos recebidos (ver discussão em "Movement of Certain Genetically Engineered Organisms" (2020, p.29802) e potenciais limitações e abordagens alternativas foram apresentadas em publicação recente da revista Science (Kuzma & Grieger, 2020). No entanto o USDA confirmou que "não faremos nenhuma alteração nesta regra final em resposta a esses comentários" (p. 29802).

Avanços gerais na política sobre biotecnologia na UE

Na Europa a regulamentação para liberação e comercialização de organismos geneticamente modificados é derivada da Diretiva 2001/18/EC, com orientações suplementares para alimentos e rações estabelecidas pela regulamentação 1829/2003 da Comissão Européia (Diretiva 2001/18/EC, 2001; Bruetschy, 2019). O gatilho regulatório foca no processo usado durante o desenvolvimento do produto (discutido em detalhes em Eckerstorfer *et al.* (2019)), definindo um "organismo geneticamente modificado" como "um organismo, com exceção dos seres humanos, no qual o material genético foi alterado de uma forma que não ocorre naturalmente por reprodução e/ou recombinação natural" (Diretiva 2001/18/EC, L.106/4).

No entanto, após a decisão do ECJ (European Court of Justice), a Comissão Europeia solicitou que a EFSA (European Food Safety Authority) conduzisse uma revisão do status das "novas técnicas genômicas" sob a legislação da UE, considerando a decisão do ECJ, considerando os estados membro, as partes interessadas e as opiniões científicas existentes, a fim de elaborar uma proposta para medidas de monitoramento, se necessário (Comissão Europeia, 2021; Paraskevopoulos & Federici, 2021). Várias declarações e conclusões apresentadas nesse relatório indicam o potencial para um debate interno significativo nas políticas sobre as técnicas de edição gênica. O estudo observa que "vários dos produtos vegetais obtidos [de novas técnicas genômicas] têm potencial para contribuir com os objetivos do Green Deal da UE e, em particular, para as estratégias "farm to fork" e estratégias diversas e de desenvolvimento sustentável das Nações Unidas (ODS) para um sistema agroalimentar mais resiliente e sustentável. Exemplos incluem plantas mais resistentes a doenças e condições ambientais ou efeitos de mudanças climáticas em geral, características agronômicas ou nutricionais melhoradas, uso reduzido de insumos agrícolas… e um melhoramento mais rápido das plantas" (Comissão Europeia, 2021, p. 2). As preocupações das partes interessadas incluíam a coexistência com produtores orgânicos certificados, bem como a existência de uma disposição "chave" que permitisse continuar fornecendo informações aos consumidores por meio de uma rotulagem positiva.

4. Soluções propostas para enfrentar Sigatoka e Fusarium TR4

O gerenciamento contínuo e caro da Sigatoka Negra e a ameaça iminente do Fusarium TR4 estimularam um processo global de inovação por meio do melhoramento convencional para resistência e, mais recentemente, avanços potenciais para introduzir resistência por meio da edição gênica. Existem vários atores importantes nesse contexto, com diferentes estratégias, abordagens técnicas e parcerias com as partes interessadas na América Central.

Iniciativas dos setores público e privado na Austrália e em centros especializados em agricultura tropical na Holanda, Bélgica, França, Reino Unido e outros centros regionais na América Latina, África e Ásia estão tentando desenvolver variedades resistentes, tanto para Sigatoka quanto para Fusarium TR4. Existe também expectativas de que importantes avanços no melhoramento genético da bananeira estejam ocorrendo na Índia e na China, principalmente voltados para produção local. Tais avanços não alcançaram, no entanto, as partes interessadas no âmbito internacional, especialmente nas Américas.

A FHIA (Fundación Hondureña de Investigación Agrícola), atualmente uma organização de pesquisa pública do governo hondurenho desenvolve um programa de melhoramento da bananeira de longa data usando métodos convencionais para desenvolver banana resistente a Sigatoka. Como mencionado anteriormente, o melhoramento da bananeira tem vários desafios inerentes. Mesmo depois de desenvolvido, o fruto resultante deve ser resistente a doenças, aceitável para os consumidores, ter bom sabor, amadurecer em um período de tempo previsível, percorrer longas distâncias sem danos e ser de fácil cultivo em escala industrial, necessário para manter os produtores de banana. Atualmente nenhuma cultivar ou híbrido, aceitável para os consumidores ocidentais acostumados com a variedade Cavendish, atende a todos esses critérios. Este é um desafio particularmente difícil enfrentado pelos programas de melhoramento da bananeira, especialmente para o mercado de exportação.

No entanto, na década de 1980, superando muitos obstáculos técnicos do melhoramento, a FHIA desenvolveu com sucesso um plátano híbrido tolerante a Sigatoka (FHIA-21), que atualmente é cultivado e consumido em Honduras, Nicarágua, Guatemala, Cuba, Venezuela, Equador, Peru, Colômbia, a República Dominicana e outros países1.

Muitos entrevistados, melhoristas e partes interessadas do setor público, acreditam que a engenharia genética, através de uma estratégia combinando transgenia, cisgenia e bananas obtidas por edição gênica por CRISPR, poderia representar a abordagem mais promissora.

Os esforços mais avançados parecem estar na Austrália, liderados pelo Dr. James Dale da Queensland University of Technology, em colaboração com Del Monte (ver detalhes descritos em Dale *et al.* (2017) e Maxmen (2019)). O Dr. Dale e seu grupo desenvolveram uma banana Cavendish transgênica com resistência ao TR4. Uma linhagem foi transformada com RGA2, gene isolado de uma banana diplóide resistente ao TR4, e outra com um gene derivado de um nematóide, o Ced9. A expressão do transgene nas linhagens RGA2 está fortemente correlacionada com a resistência, homólogos endógenos de genes RGA2 estão presentes na Cavendish mas em níveis de expressão dez vezes menores quando comparados com a linhagem transgênica mais resistente. Uma estratégia adotada pelo grupo de pesquisa foi introduzir promotores em Cavendish para regular positivamente a expressão dos genes de resistência. Testes a campo estão sendo conduzidos na Austrália desde 2017 e continuarão nas Filipinas em 2022. Ainda não existe informação sobre a condução de testes experimentais na América Latina.

1 http://www.fhia.org.hn/descargas/Programa_de_Banano_y_Platano/hibridos-FHIA/fhia-21.pdf

Um importante obstáculo técnico que melhoristas de banana e de outras "culturas órfãs" precisam superar é a escassez de dados "pan-ômicos" (genômica e outras ciências "ômicas" combinadas, mas principalmente dados genômicos/de sequências de DNA) de diferentes variedades de banana, não apenas Cavendish, necessárias para identificar genes candidatos e sequências reguladoras de interesse para programas de melhoramento. Esses genes e sequências regulatórias possuem informações genéticas necessárias para conferir características como resistência/suscetibilidade a doenças e outros estresses bióticos e abióticos, como inundações, secas ou tolerância ao calor. Especificamente para programas de melhoramento de banana, existem dados de sequências para o genoma de referência de *Musa acuminata* e, embora a função de muitos genes no genoma ainda requeira validação com base no transcriptoma, proteoma e em dados bioquímicos, vários genes e moléculas candidatos já foram identificados para avaliação posterior por meio de abordagens de transformação genética e edição gênica (Uma et al, 2020). Outros obstáculos técnicos a serem superados para muitas "culturas órfãs" incluem o desenvolvimento de métodos eficientes de cultura de tecidos, especialmente para culturas recalcitrantes que são difíceis de propagar por meio de procedimentos *in vitro* (Uma et al, 2020).

A startup Tropic Biosciences do Reino Unido apresentou várias solicitações ao governo hondurenho para bananas transgênicas e geneticamente editadas, no entanto, entrevistas e limitados registros publicados indicam que as solicitações para características de resistência a doenças estão relacionados às variedades transgênicas. Parece que a primeira solicitação à CNBB para testes a campo experimentais de uma banana transgênica resistente à Sigatoka Negra foi enviada em setembro de 2020, com planos para realizar testes por meio de parceiros estabelecidos do setor privado (Dole) no local. Posteriormente também foi apresentado um pedido para uma variedade transgênica resistente ao Fusarium TR4, embora não haja detalhes disponíveis sobre o progresso dos testes. A estrita regulamentação sanitária e fitossanitária internacional proíbe a importação de um patógeno quarentenário para um país onde o patógeno não foi relatado, mesmo para fins de pesquisa. Testar bananeiras resistentes ao Fusarium TR4 (por qualquer abordagem) exigiria a presença do patógeno no campo, ou um desafio artificial com um patógeno importado, cultivado em laboratório para fins de pesquisa e Honduras ainda está livre de Fusarium TR4, então essa abordagem de teste não seria viável.

Em fevereiro de 2021 foram apresentadas solicitações para uma segunda variedade transgênica resistente a Sigatoka Negra, bem como para variedades não transgênicas obtidas por edição gênica com características de não escurecimento e maior vida útil de prateleira (enquadrada no processo como "não-OGM") (informações limitadas apresentados em USDA-FAS (2021b)). Pelo que sabemos, até novembro de 2022, a empresa não apresentou uma solicitação para uma variedade não transgênica obtida por edição gênica com caraterísticas de resistência a Sigatoka Negra ou Fusarium TR4.

A. Resistência não transgênica por edição gênica

Os melhoristas entrevistados detalharam como a expressão de genes de resistência identificados poderia ser regulada positivamente pela edição gênica por meio do CRISPR para obtenção de uma resistência não transgênica. Além disso, parte da estratégia da pesquisa em andamento na Austrália é identificar e estudar até 15-25 genes de suscetibilidade candidatos que poderiam ser editados em Cavendish. No entanto silenciar genes de suscetibilidade não é um exercício simples, pois o processo envolve identificar candidatos, explorar como esses genes candidatos podem interagir em combinação e os efeitos indiretos do silenciamento desses genes no crescimento da planta, significando que mais dados são necessários para o sucesso da estratégia. Embora essa pesquisa ainda esteja em andamento, ela tem grande potencial em médio prazo para a América Latina e o resto do mundo tropical.

Além disso, a abordagem da Tropic Biosciences em seu desenvolvimento de resistência sem a introdução de transgenes foi relatada como centrada no uso de RNAi (RNA-interferência) usando micro RNAs, por exemplo em banana, e alterando a sequência do micro-RNA *in-situ*, de modo que teria como alvo alguns genes essenciais no fungo. Outros desenvolvedores (fora da Tropic Biosciences) descreveram que isso altera mais do que um único nucleotídeo (talvez mais próximo de 5-10), embora não esteja claro quantas alterações de nucleotídeos poderia haver no produto final. Dependendo do número de alterações, esse análogo a uma abordagem SDN-2, poderia ser enquadrado como um "OGM" sob as restrições atuais nos países relacionadas ao número de alterações permitidas no genoma para que se obtenha o status de isenção (incluindo Honduras, Guatemala, e Estados Unidos).

O CRISPR como uma ferramenta de edição gênica possibilita (SDN-3) a introgressão de genes de resistência cisgênicos, mas é difícil produzir um produto final livre de todos os elementos de DNA exógenos. Um ponto importante discutido por vários melhoristas e representantes do setor privado é a dificuldade da transformação cisgênica com o SND-3, que é quase – mas não completamente – livre de elementos genéticos exógenos. Este é um ponto crítico na introgressão de genes de resistência de outras variedades de Musa em Cavendish. Uma parte interessada do setor privado descreveu o seguinte: "CRISPR parece bom, mas não [é] tão bom quanto pensamos hoje. A ciência evolui rapidamente. Você pode ter um Musa cisgene que funciona [para resistência ao Fusarium TR4]. Mas o promotor pode não ser Musa. Mas, no final, poderia ser [um] cisgene, mas [ter um] promotor trans. Então, é OGM [por regulamentação]."

Portanto, neste momento, parece haver um difícil equilíbrio entre a introdução de genes de resistência que podem reter as bordas do tDNA (considerado OGM) versus a supressão ou silenciamento de genes de suscetibilidade (considerado GEd - edição gênica), que apresentam desafios tanto a nível de testes de laboratório quanto a campo, bem como o enquadramento do produto final nos diferentes sistemas regulatórios e as limitações para entrada no mercado e aceitabilidade do consumidor. A aceitabilidade do consumidor é um enorme desafio, mas os melhoristas relatam que os sistemas regulatórios, com potencial para reduzir os requisitos de avaliação de biossegurança e aumentar a aceitabilidade do mercado, estão impulsionando ativamente as agendas de pesquisa. Um melhorista afirmou: "A razão pela qual estamos eliminando os genes de suscetibilidade não é porque é a estratégia mais fabulosa, mas porque contorna a regulamentação".

Parece haver um difícil equilíbrio entre a introdução de genes de resistência que podem reter as bordas do tDNA (considerado OGM) versus a supressão ou silenciamento de genes de suscetibilidade (considerado GEd - edição gênica), que apresentam desafios tanto a nível de testes de laboratório quanto a campo, bem como o enquadramento do produto final nos diferentes sistemas regulatórios e as limitações para entrada no mercado e aceitabilidade do consumidor…

Os melhoristas relatam que os sistemas regulatórios, com potencial para reduzir os requisitos de avaliação de biossegurança e aumentar a aceitabilidade do mercado, estão impulsionando ativamente as agendas de pesquisa. Um melhorista afirmou: "A razão pela qual estamos eliminando os genes de suscetibilidade não é porque é a estratégia mais fabulosa, mas porque contorna a regulamentação".

No momento da redação desse artigo (2022), as abordagens mais promissoras para desenvolver uma variedade Cavendish resistente a Fusarium TR4 são por meio da transgenia usando um gene de resistência já identificado ou pela transferência de um cisgene para tolerância. Estratégias para aumentar a expressão de um gene de tolerância endógeno, já presente em Cavendish, por meio da transferência de um promotor mais eficiente de outra espécie (por ex. um promotor viral clássico, como o Cauliflower Mosaic Virus CaMV, por exemplo), também estão sendo testadas. Todas essas abordagens seriam consideradas OGMs na maioria das jurisdições e estariam sujeitas a uma longa análise regulatória, complexa e cara através da análise de risco.

Seja por meio de abordagens transgênicas ou não transgênicas, o processo de avaliação das características das novas variedades parece ser altamente influenciado pela geografia da permissividade da regulamentação, prevalência das doenças e pelo conhecimento institucional. Embora a transformação laboratorial possa ocorrer de forma mais flexível em laboratórios internacionais, é necessário estabelecer tanto o desempenho agronômico básico quanto a resistência funcional a campo. Esses são um tipo diferente de ensaio com objetivo de testar o desempenho agronômico, diferente dos experimentos a campo para avaliar a segurança do produto GM para a saúde humana, animal e ambiental conhecido como "ensaios de biossegurança". Ambos os tipos de ensaios a campo (quem os realiza, de que forma e quem paga por eles) são confundidos em muitas jurisdições, especialmente naquelas com estruturas regulatórias altamente precaucionistas. Ambos ensaios podem exigir ensaios abertos a longo prazo e, como afirma um melhorista: "Os resultados da casa de vegetação realmente não fornecem uma boa indicação. [Você] tem que fazer isso no campo, em condições normais." Testes extensivos para banana transgênica ocorreram na Austrália, que vários melhoristas atribuíram à necessidade de evitar medidas de quarentena, mantendo o desenvolvimento e os testes contidos domesticamente. Testes regionais mais avançados também podem se expandir nas Filipinas, onde a presença do TR4 é especialmente alta.

Na América Latina, melhoristas e representantes do setor privado afirmam que Honduras é um ambiente muito atrativo para os ensaios iniciais, dada a previsibilidade e confiabilidade no sistema regulatório para a biotecnologia, mesmo que o TR4 não esteja presente no país e o tamanho relativo da indústria de banana esteja bem abaixo de outros países vizinhos, conforme afirmado por um dos entrevistados: "Por que testar em Honduras? Porque você precisa saber que suas plantas são agronomicamente boas. De certa forma, faz sentido testar 50 candidatos para rendimento e, em seguida, enviar os cinco melhores para os campos de matança [ou seja, um ambiente com TR4 presente]." Dada a natureza premente da crise da banana e a expansão das espécies e doenças que requerem testes na região parece lógico que Honduras receba um número crescente de solicitações como um centro regional para estágios iniciais de testes de segurança e testes agronômicos, mesmo quando os produtos não são necessariamente direcionados para esse mercado. Um exemplo dessa tendência é a recente aplicação em Honduras, pela Pairwise, uma startup norte-americana que usa edição gênica em frutas, para testar framboesas editadas com características para melhorar as preferências do consumidor. Embora Jalisco, no México, tenha melhores condições de cultivo para esses frutos e uma estrutura de mercado muito mais desenvolvida, mudanças recentes na regulamentação da biotecnologia tornam o país pouco atraente para empresas como a Pairwise.

5. Além da América Latina: Benefícios com a adoção de inovações como a banana obtida por engenharia genética

› **Autor colaborador:**

› › **José Falck,** Instituto Internacional de Pesquisa em Políticas Alimentares (IFPRI), j.falck-zepeda@cgiar.org

Compreender os benefícios sociais e o custo da adoção da tecnologia, ou inação, e as consequências dos atrasos e adiamentos são fatores importantes a serem considerados no apoio à tomada de decisões e ao bem-estar da sociedade. Isso é especialmente verdadeiro para culturas críticas para a segurança alimentar, como plátano e banana, com características como resistência à Sigatoka Negra, Murcha Bacteriana de Xanthomonas (BXW) ou Fusarium Raça Tropical 4.

Um estudo de caso realizado em Uganda em 2008 mostrou que a adoção de bananas geneticamente modificadas resistentes a Sigatoka Negra traria ganhos significativos para os produtores do país, com valores de até US$ 300 por hectare por família (Kikulwe, Wesseler e Falck-Zepeda, 2008). Para cada ano que Uganda atrasar a introdução da banana GM, a estimativa é de que haveria uma perda entre US$ 179 e 365 milhões em benefícios, com valores ajustados considerando a incerteza, irreversibilidade e a flexibilidade de investimento. Além disso, as estimativas do estudo mostraram que o limite é de US$ 108 milhões, antes do investimento se tornar inviável, o que inclui todos os custos de P&D, regulatórios e tecnológicos, sinalizando a necessidade de garantir a eficiência desses processos e evitar custos e atrasos desnecessários.

É importante ressaltar que a Sigatoka Negra pode ser controlada por meio de práticas agronômicas, culturais e químicas. Esses são, no entanto, caros e complexos e podem falhar rapidamente se todos os componentes do pacote de manejo não forem implementados. Não é o caso da Murcha Bacteriana da Bananeira (BXW) e do Fusarium Raça Tropical 4, onde não há tratamento para o manejo das doenças, embora o BXW possa ser manejado com práticas agronômicas complexas.

Um estudo de caso em Uganda, focado em bananas resistentes a BXW, mostrou que os benefícios anuais médios por hectare são de US$ 293 (Kikulwe *et al.* 2020). Os benefícios anuais adicionais da banana resistente a BXW são de aproximadamente US$ 25 milhões. Um atraso de 5 anos a partir da data de lançamento planejada diminui esses benefícios em 36-46%. O impacto econômico do controle de BXW usando uma banana resistente é substancial, na ordem de 0,5% do valor agregado agrícola, o equivalente a 55.000 pessoas saindo do nível da pobreza.

O impacto das bananas resistentes a Sigatoka Negra (e das bananas resistentes a BXW) depende da superação de obstáculos regulatórios, da aceitação do consumidor e do produtor e da demanda (Kikulwe et al 2010, Kikulwe et al 2011). Esses e outros fatores de governança de tecnologia são relevantes para culturas com edição gênica (Ludlow, Smyth e Falck-Zepeda 2021; Pixley et al 2019).

"Um estudo de caso realizado em Uganda em 2008 mostrou que a adoção de bananas geneticamente modificadas resistentes à Sigatoka Negra traria ganhos significativos para os produtores do país, de até US$ 300 por hectare por família (Kikulwe, Wesseler e Falck-Zepeda, 2008). Para cada ano que Uganda atrasar a introdução de banana GM, a estimativa é de que haveria uma perda entre US$ 179 e 365 milhões em benefícios, com valores ajustados considerando a incerteza, irreversibilidade e a flexibilidade de investimento."

6. Conclusões e recomendações do estudo de caso

Os entrevistados são na maioria favoráveis ao uso de ferramentas da biotecnologia moderna como apoio para que os melhoristas eventualmente desenvolvam algum nível de proteção para doenças críticas como Sigatoka Negra e Fusarium TR4. No entanto, nem o desenvolvimento a curto prazo de variedades não transgênicas, nem a adoção e aceitação dessas bananas parece ser uma solução no momento. De forma positiva, o ambiente regulatório e os processos de revisão estruturados que foram desenvolvidos em países como Honduras – e expandidos para a Guatemala – são um importante avanço para testar, refinar e permitir que a utilidade dessa tecnologia seja validada.

- ***Quer estejam ou não visando Honduras como um importante mercado para seus produtos, atores do setor privado e público percebem o sistema hondurenho como uma "primeira parada", ideal para agilizar os ensaios a campo e para avaliações de risco a fim de obter uma melhor compreensão do potencial em sistemas regulatórios mais amplos.***

Honduras foi alvo das primeiras solicitações para aprovação de variedades de banana transgênicas e não transgênicas na América Latina. À medida que as espécies transformadas e aplicações se expandem, é provável que haja uma demanda crescente para análise no sistema hondurenho. Existe uma possibilidade real de expansão para a região, já que Honduras oferece um caminho previsível, bem estabelecido e eficiente para a inovação. Para o país (e região) seria prudente antecipar essa demanda crescente e dedicar investimentos suficientes para manter essa reputação de previsibilidade e eficiência.

Os investimentos podem ser necessários e benéficos para aumentar a robustez do sistema hondurenho e garantir que possam lidar com esse potencial aumento de volume. Além disso, investir para aumentar a eficiência de outros órgãos reguladores regionais poderia auxiliar na eventual distribuição das solicitações de culturas tropicais, como na Colômbia (mencionado na entrevista como um alvo desejado para ensaios, mas que apresenta um processo de análise muito mais complexo e demorado).

- ***Embora a edição gênica baseada em CRISPR seja um processo de transformação eficiente, pode ser extremamente difícil remover completamente o DNA exógeno, como promotores, de um produto final para atender completamente aos requisitos "não-OGM", mesmo sob os padrões regulatórios mais liberais.***

Mesmo os produtos cisgênicos enfrentam sérias dificuldades para remoção completa de todo o DNA recombinante exógeno, como promotores, problema a ser considerado também pelos melhoristas para resistência a doenças em banana. A introdução de genes de resistência de variedades do sudeste asiático é permitida, uma vez que os genes ocorrem na natureza, no entanto, o processo de transformação requer elementos de DNA exógenos para os quais não parece haver um análogo prontamente funcional no genoma da banana. O CRISPR pode, portanto, desempenhar um papel muito importante no melhoramento avançado para resistência, mas as transformações SDN-3 podem ser extremamente mais difíceis de atender aos requisitos "não-OGM" em comparação com as rotas SND-1 com deleção de genes. Silenciar um gene de suscetibilidade pode ser mais prático para navegar no ambiente de isenção regulatória e aceitação de mercado do que a introdução de genes de resistência, o que deve ser antecipado para não reduzir o ritmo de inovação dos melhoristas. O impacto desses fatores será ditado pela espécie da cultura em questão e pelos fatores genéticos que determinam como o patógeno interage e infecta seu hospedeiro, uma vez que as interações patógeno-hospedeiro são processos complexos.

- ***O nível de confidencialidade em alguns marcos regulatórios nacionais de avaliação da biossegurança pode criar dificuldades, um barreira opaca para pesquisadores e público entenderem a natureza e o status dos produtos no pipeline.***

Os protocolos de avaliação da biossegurança hondurenhos permitem a máxima confidencialidade para os interessados e a transferência de quase todos os detalhes das solicitações deve ser aprovada diretamente pelo próprio interessado. Isso representa uma confidencialidade similar à oferecida pelo sistema argentino e contrasta com o sistema on-line muito mais transparente oferecido pelo Brasil. Sempre haverá um equilíbrio entre a transparência para garantir a confiança e compreensão da sociedade e a confidencialidade para garantir os interesses comerciais (seja por meio de declaração padrão de informações comerciais confidenciais ou reduzindo o potencial escrutínio). No entanto, à medida que mais governos regionais estruturam seus protocolos de avaliação de biossegurança, deve haver uma cuidadosa avaliação dos prós e contras desse importante balanço entre transparência e confidencialidade.

- ***Países como a Guatemala, que historicamente tem hesitado em liberalizar políticas relacionadas à biotecnologia agrícola, podem perceber uma nova urgência nas reformas como parte de acordos comerciais mais amplos e na necessidade de harmonização.***

Houve um amplo consenso entre os entrevistados, da Guatemala e de outros países, de que as negociações do acordo comercial foram uma causa direta da conveniência e da extensão das reformas regulatórias relacionadas a biotecnologia. Outros acordos regionais de comércio, nos quais a agricultura desempenhará um papel fundamental, poderão promover uma maior harmonização das políticas voltadas a biotecnologia visando o livre fluxo de mercadorias e o alinhamento de tendências regionais e globais. É provável que haja um ciclo de feedback positivo entre o apoio à harmonização nos esforços de biotecnologia agrícola e os acordos gerais de comércio – o apoio contínuo a um deles provavelmente terá efeitos colaterais para promover o outro.

Referências

Alfaro de Moran, M. (2018, April 2). Customs Union between Guatemala and Honduras, from 10 hours to 15 minutes! *World Bank Blog Series*. https://blogs.worldbank.org/latinamerica/customs-union-between-guatemala-and-honduras-10-hours-15-minutes

Barrangou, R. (2020). Finding SECURE Ground: USDA Edits the Biotechnology Regulatory Framework. *The CRISPR Journal*, 3(3), pp. 136–137. https://doi.org/10.1089/CRISPR.2020.29096. RBA

Bruetschy, C. (2019). The EU regulatory framework on genetically modified organisms (GMOs). *Transgenic Research* 2019 28:2, 28(2), 169–174. https://doi.org/10.1007/S11248-019-00149-Y

CIRAD. (2019). Recueil statistique - Banane 2019. http://www.odeadom.fr

Dale, J., et al. (2017). Transgenic Cavendish bananas with resistance to Fusarium wilt tropical race 4. *Nature Communications* 2017 8:1, 8(1), 1–8. https://doi.org/10.1038/s41467-017-01670-6

Eckerstorfer, M. F., Engelhard, M., Heissenberger, A., Simon, S., & Teichmann, H. (2019). Plants developed by new genetic modification techniques-Comparison of existing regulatory frameworks in the EU and Non-EU countries. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7(FEB), 26. https://doi.org/10.3389/FBIOE.2019.00026/BIBTEX

European Commission. (2021). Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/gmo_mod-bio_ngt_eu-study.pdf

FAO. (2022). FAOSTAT Statistical Database. FAO. https://www.fao.org/faostat/en/

Instituto Nacional de Estadistica de Honduras. (2008). Cultivos Permanentes - Encuesta Agricola Nacional 2007-2008. www.ine-hn.org

Kikulwe, E.M, J. Wesseler, J.B. Falck-Zepeda. 2008. Introducing a genetically modified banana in Uganda: Social benefits, costs, and consumer perceptions." 2008. IFPRI Discussion Paper 767. Washington, D.C. International Food Policy Research Institute (IFPRI). http://www.ifpri.org/pubs/dp/ifpridp00767.asp

Kikulwe, E.M., Birol, E., Wesseler, J. and Falck-Zepeda, J. (2011), A latent class approach to investigating demand for genetically modified banana in Uganda. *Agricultural Economics*, 42: 547-560. https://doi.org/10.1111/j.1574-0862.2010.00529.x

Kikulwe, E. M., Wesseler, J., & Falck-Zepeda, J., Attitudes, Perceptions, and Trust: Insights from a Consumer Survey Regarding Genetically Modified Banana in Uganda. *Appetite* (2011), http://doi:10.1016/j.appet.2011.06.001

Kikulwe, E.M., J. B. Falck-Zepeda, et al., 2020. Benefits from the adoption of genetically engineered innovations in the Ugandan banana and cassava sectors: An ex ante analysis. IFPRI Discussion Paper 1927. Washington, DC: International Food Policy Research Institute (IFPRI). https://doi.org/10.2499/p15738coll2.133716

Kuzma, J., & Grieger, K. (2020). Community-led governance for gene-edited crops: A post-market certification process could promote transparency and trust. *Science*, 370(6519), 916–918. https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd1512

Lichtenberg, E., & Zilberman, D. (1986). The Econometrics of Damage Control: Why Specification Matters. *American Journal of Agricultural Economics*, 68(2), 261–273. https://doi.org/10.2307/1241427

Ludlow, Karinne; Smyth, Stuart; and Falck-Zepeda, José Benjamin. 2021. Socio-economic considerations and potential implications for gene-edited crops. *Journal of Regulatory Science* 9(2): 1-11. https://journals.tdl.org/regsci/index.php/regsci/article/view/150

Marette, S., Disdier, A. C., & Beghin, J. C. (2021). A comparison of EU and US consumers' willingness to pay for gene-edited food: Evidence from apples. *Appetite*, 159, 105064. https://doi.org/10.1016/J.APPET.2020.105064

Maxmen, A. (2019). CRISPR might be the banana's only hope against a deadly fungus. *Nature*, 574(7776), 15–16. https://www.nature.com/articles/d41586-019-02770-7

McFadden, B. R., & Lusk, J. L. (2018). Effects of the National Bioengineered Food Disclosure Standard: Willingness To Pay for Labels that Communicate the Presence or Absence of Genetic Modification. *Applied Economics Perspectives and Policy*, 40(2), 259–275. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1093/aepp/ppx040

Paraskevopoulos, K., & Federici, S. (2021). Overview of EFSA and European national authorities' scientific opinions on the risk assessment of plants developed through New Genomic Techniques. *EFSA Journal*, 19(4), e06314. https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2021.6314

Pixley, K.V., J. B. Falck-Zepeda, K. E. Giller, L. L. Glenna, F. Gould, C. A. Mallory-Smith, D. M. Stelly, and C. N. Stewart. 2019. Genome Editing, Gene Drives, and Synthetic Biology: Will They Contribute to Disease-Resistant Crops, and Who Will Benefit?. *Annual Review of Phytopathology*. 57:8.1–8.24. https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-phyto-080417-045954

Ploetz, R. C. (2015). Management of Fusarium wilt of banana: A review with special reference to tropical race 4. *Crop Protection*, 73, 7–15. https://doi.org/10.1016/J.CROPRO.2015.01.007

Qaim, M., & Zilberman, D. (2003). Yield effects of genetically modified crops in developing countries. *Science*, 299(5608), 900–902. https://www.science.org/doi/10.1126/science.1080609

Uma S, Mayil Vaganan M and Agrawal A (Eds.) (2020). Bananas and Plantains: Leading-Edge Research and Developments. Volume 1: Diversity, Improvement and Protection. ICAR-National Research Centre for Banana, Tiruchirappalli, p. i-xxviii+1-604 Citation for Vol. 2 Uma S, Mayil Vaganan M and Agrawal A (Eds.) 2020. Bananas and Plantains: Leading-Edge Research and Developments. Volume 2: Production and Processing. ICAR-National Research Centre for Banana, Tiruchirappalli, p. i-xxviii+605-932. https://nrcb.icar.gov.in/documents/pub/bananabooks.pdf

USDA-APHIS. (2021). Implementing the SECURE Rule.

USDA-FAS. (2021a). Agricultural Biotechnology Annual - Guatemala.

USDA-FAS. (2021b). Agricultural Biotechnology Annual - Honduras GAIN Report.

Vignesh Kumar, B., Backiyarani, S., Chandrasekar, A., Saranya, S., Ramajayam, D., Saraswathi, M. S., Durai, P., Kalpana, S., & Uma, S. (2020). Strengthening of banana breeding through data digitalization. Database, 2020, 145. https://doi.org/10.1093/DATABASE/BAZ145

APÊNDICE 1

Formulário de consulta prévia da Guatemala (Fitozoogenética -> DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA -> Formularios -> "Consulta Previa sobre Productos Obtenidos Mediante Biotecnología de Precisión" - https://visar.maga.gob.gt/?page_id=950).

FORMULARIO DFRN-01-R-042

Formulario de Consulta Previa sobre Productos Obtenidos Mediante Biotecnología de Precisión

Campo de uso interno del MAGA	
Registro Interno DB-DFRN No:	
Fecha de recibido por el Profesional Analista del DB-DFRN-MAGA/Jefe de Biotecnología:	
Nombre:	
Firma:	

Consulta Previa sobre Productos Obtenidos Mediante Biotecnología de Precisión

A. INFORMACIÓN DEL SOLICITANTE	
1. Institucional	
Nombre de la Institución solicitante	
Número de registro de Comercialización de semillas ante la DFRN-VISAR-MAGA	
Dirección física para notificaciones	
Teléfono de oficina y extensión	
Correo electrónico	
2. Representante legal	
Nombre	
Identificación/número de DPI	
Dirección física para notificaciones	
Teléfono celular, oficina y extensión	
Correo electrónico:	
3. Responsable técnico titular	
Nombre	
Identificación/número de DPI	
Profesión	
Número de colegiado activo	
Cargo en la Institución	
Dirección física para notificaciones	
Teléfono celular, oficina y extensión	
Correo electrónico:	
Responsable técnico suplente	
Nombre	
Identificación/número de DPI	
Profesión	
Número de colegiado activo	
Cargo en la Institución	
Dirección física para notificaciones	
Teléfono celular, oficina y extensión	
Correo electrónico:	

B. INFORMACIÓN TÉCNICA	
1. Sobre el organismo	
Nombre científico del material a introducir al agroecosistema previsto	
Descripción taxonómica completa (Incluir familia, orden, especie, subespecie, cultivar, línea o serotipo, cuando corresponda) del material a introducir al agroecosistema previsto	
Nombre del (o los) cultivar(es), línea(s) o cepas(s) que se pretende introducir al agroecosistema previsto	
Empresa o institución que desarrolló el material.	
Persona de contacto en el país	
Teléfono celular, oficina y extensión	
Correo electrónico	
2. Sobre el proceso tecnológico	
Descripción detallada de la técnica utilizada	
Incluir mapa de toda construcción genética utilizada en el proceso de obtención. Técnicas utilizadas para descartar la inserción de secuencias genéticas que codifiquen proteínas, ARN de interferencia, ARN de doble hebra, péptidos de señalización o secuencias regulatorias.	
Explicar la Secuencia del ADN blanco	
Explicar la Función en el organismo de la secuencia de ADN blanco	
Explicar la Secuencia del ADN luego de aplicar la técnica	
Explicar cambios de la función de la secuencia de ADN en el organismo	
Proporcionar evidencia(s) relacionada(s) a la ausencia de secuencias recombinantes (si se utilizó un OVM intermedio).	
3. Sobre el fenotipo	
Descripción detallada del fenotipo resultante (puede adjuntar más hojas al presente formulario)	
Proporcionar evidencia de los cambios esperados en los usos propuestos del organismo resultante y sus derivados	
4. Autorizaciones	
Aprobaciones del material por agencias regulatorias de otros países	
Proporcione copia legalizada del documento oficial si en caso el material de propagación ha sido autorizado por la agencia oficial de algún país. De ser así, indicar el tipo de autorización e información relacionada (disponibilidad web, fechas, etc.)	
5. Referências	
Referências de artículos de revistas con sistemas de evaluación por pares. Acompañar copia electrónica de las publicaciones mencionadas (puede adjuntar más hojas al presente formulario)	

C. DOCUMENTOS A PRESENTAR
1. Declaración Jurada de Veracidad de Información
2. Fotocopia de la resolución aprobatoria de viabilidad ambiental ante el Ministerio de Ambiente y Recursos Naturales o Licencia Ambiental vigente.
3. Fotocopia del acta de constitución legal de la entidad
4. Fotocopia del acta notarial de toma de posesión del representante legal y razonamiento de acta del Registro Mercantil
5. Fotocopia completa del DPI de representante legal o propietario
6. Fotocopia patente de comercio y/o sociedad (si aplica)
7. Fotocopia del Registro Tributario Unificado -RTU- de la SAT.

En caso de empresa personal, omitir los numerales 3 y 4.

Firma:		Sello
Nombre:		
Cargo:		
Organización:		
Lugar y Fecha:		

Declaro bajo juramento propio y de nuestra representada que la información contenida en esta solicitud en todas sus partes es completa y exacta.

DFRN-01-R-042

Apêndice 2 — Honduras CNBB – Informações necessárias para análise de produto com edição gênica.

Para que uma entidade receba feedback se o produto obtido com edição gênica poderia ser enquadrado como um OGM, deve enviar as seguintes informações sobre o requerente e o produto em questão (conforme descrito no Artigo 6; La Gaceta (12 de setembro de 2019, nº 35.047)).

[Espanhol original]

I. SOLICITANTE

Antecedentes del solicitante:

- Nombre y número de identificación:
- Dirección del domicilio:
- Correo electrónico; Número de teléfono:

Antecedentes del representante legal (en caso de persona jurídica):

- Nombre e identificación jurídica
- Nombre del representante legal:
- Nacionalidad:
- Dirección del domicilio:

II. INFORMACIÓN TÉCNICA

- Especie.
- Variedad/Línea.
- Descripción de fenotipo obtenido.
- Empresa o institución que desarrolló el material.
- Respecto al proceso empleado.
- Antecedentes de la técnica utilizada, indicando las secuencias de ADN blanco.
    - Incluir esquema genético detallando las líneas que serán introducidas, las técnicas utilizadas y los métodos para descartar una inserción estable en el genoma de uno o más genes o secuencias de AND que codifiquen proteínas, ARN, ADN de doble hebra o secuencias regulatorias, que no podrían ser obtenidas por mejoramiento convencional, no se encuentran en la naturaleza, o no son el resultado de mutaciones espontáneas o inducidas.

Adjuntar la evidencia documental en caso de que existan evaluaciones que excluyen al organismo de ser un Organismo Vivo Modificado por Autoridades de países que tienen intercambio comercial con Honduras y que cumplen con la definición indicada en el artículo 1. En este caso, el CNBBA validará la información y emitirá un criterio positivo de oficio ante SENASA.

Conclusão e resumo das descobertas sobre a necessidade de investimento

› **Autores:**
› **Michael S. Jones,** Professor Assistente de Economia, Univ. do Alasca Anchorage (EUA); msjones6@alaska.edu
› **María Mercedes Roca**, Diretor Executivo de BioScience Think Tank (México); prof.mariamercedesroca@gmail.com

A inovação no setor agrícola impulsiona o crescimento e o desenvolvimento. Portanto, a capacidade das economias latino-americanas de alcançar a segurança alimentar regional e manter-se líderes nos mercados globais de commodities dependerá, em parte, da habilidade para se adaptar e aproveitar de forma responsável as promessas das novas tecnologias. O desenvolvimento de variedades de culturas tem sido historicamente uma parte-chave da inovação na agricultura, e a adoção de novas variedades híbridas e variedades transgênicas com propriedades inseticidas ou tolerância a herbicidas tem sido associada a níveis mais altos de produtividade e maior rentabilidade para os produtores regionais (Evenson & Gollin, 2003; Klümper & Qaim, 2014; Qaim & Zilberman, 2003). As novas biotecnologias, como as ferramentas de edição gênica baseadas em CRISPR, são a última geração de métodos para manipular o potencial genético das culturas para mitigar doenças devastadoras, aumentar a eficiência na absorção de nutrientes e, possivelmente, aumentar os rendimentos enquanto reduzem os custos.

Este estudo, através de uma colaboração entre o Centro de Engenharia Genética e Sociedade da Universidade Estadual da Carolina do Norte, o Banco Interamericano de Desenvolvimento e colaboradores da Universidade do Alasca Anchorage, bem como consultores independentes regionais, buscou:

› Mapear o panorama das políticas regionais em torno das tecnologias de edição gênica

› Mapear o nível de desenvolvimento tecnológico para desenvolver culturas por edição gênica, bem como os sistemas de transferência de tecnologia para sua aplicação comercial

› Compreender as questões-chave no espaço de propriedade intelectual para a edição gênica

› Explorar estudos de caso sobre como produtos editados inovadores podem ser implementados na região, e

› Sintetizar as necessidades e oportunidades de investimento identificadas pelos principais atores regionais

1. Resumo das descobertas

As seções **PANORAMA REGULATÓRIO REGIONAL** e **PATENTE CRISPR E POLÍTICA DE LICENCIAMENTO** deste relatório compõem panoramas regionais para a política de biotecnologia agrícola e um estudo do panorama de patentes mediadas por CRISPR, respectivamente.

Kuiken e Kuzma (seção **REGULATÓRIA**) encontram na visão geral das políticas que a região da América Latina e Caribe está se agrupando em grande parte em torno de vias regulatórias para produtos de edição de genes que são distintas dos transgênicos. A Argentina foi o primeiro país da região a adotar legislação específica de produtos de edição de genes; seguida pelo Brasil, Chile, Colômbia, Paraguai, Honduras e Guatemala. Há também uma tendência de sinalizar uma trajetória para a mudança regulatória por meio de declarações públicas não vinculativas, como a declaração da OMC de 2018 sobre biotecnologia de precisão (Comitê de Medidas Sanitárias e Fitossanitárias da

OMC, 2018). Por exemplo, Uruguai e Guatemala foram signatários em 2018 sem a implementação formal de regulamentações específicas de produtos de edição de genes. Especulativamente, outras mudanças nas políticas poderiam ser sinalizadas por meio de declarações regionais não vinculantes posteriores à medida que a coordenação se expande.

Bagley explora o panorama de **PATENTES E POLÍTICA DE LICENCIAMENTO** para CRISPR e descreve os principais protocolos de licenciamento para empresas e instituições públicas da América Latina e Caribe considerarem ao utilizar cada vez mais as ferramentas de edição gênica para o desenvolvimento de variedades. Embora o CRISPR-Cas9 continue a dominar o cenário, alternativas continuam a surgir. A Corteva Agrisciences tem sido a principal requerente de patentes para a agricultura de plantas na região da América Latina e Caribe. Pesquisadores são incentivados, por meio de seus respectivos departamentos institucionais, a obter licenças com os detentores de patentes relevantes em estágios muito iniciais. Embora as licenças possam ser gratuitas para fins de pesquisa não comercial inicial em muitos casos (setor público), os termos podem se tornar mais difíceis de negociar uma vez que um produto é desenvolvido e está pronto para o mercado. Acordos institucionais com os detentores de patentes podem ser especialmente úteis para agilizar esse processo. Acordos de licenciamento com visão de futuro devem continuar a ser uma parte-chave do desenvolvimento estratégico da biotecnologia para cumprir os objetivos estabelecidos na declaração da OMC de 2018, que "a capacidade de introduzir produtos úteis no mercado, especialmente por PMEs e pesquisadores do setor público, [é] necessária para realizar plenamente o potencial da biotecnologia de precisão" (Comitê de Medidas Sanitárias e Fitossanitárias da OMC, 2018).

Na seção de **ESTUDOS DE CASO**, descrevemos o potencial das abordagens de edição gênica para desenvolver bananas resistentes a duas doenças (Sigatoka e Fusarium Tropical Race 4 - RT4) e variedades de cana-de-açúcar com maior teor de açúcar e eficiência na produção de etanol. Desenvolver culturas editadas por CRISPR, utilizando as ferramentas SDN-1 e SDN-2 (enzimas específicas que permitem o silenciamento de um gene ou uma modificação leve desse gene, respectivamente) é atraente para pesquisadores que buscam desenvolver culturas editadas que não são consideradas "transgênicas ou OGM" porque não possuem um gene estranho de uma espécie diferente. O foco em casos específicos de países e culturas foi particularmente esclarecedor para ilustrar os desafios do uso de abordagens SDN-1 ('knockout') no manejo de doenças para RT4. Neste caso, vários genes de suscetibilidade (e não apenas um) devem ser "desativados" ou silenciados simultaneamente para alcançar resistência à doença.

Isso não é simples e requer uma grande capacidade genômica estrutural e funcional para varrer sequências de DNA e identificar todos os genes envolvidos na suscetibilidade. Além disso, a introdução de genes de resistência com genes da mesma espécie Musa, mas com sequências de DNA regulatórias, como promotores de diferentes espécies, pode não resultar em um produto completamente cisgênico final. Assim, é possível evitar as restrições em muitas jurisdições que não permitem um produto "transgênico", mas podem ser mais indulgentes com um cisgênico. No entanto, é importante notar que as ferramentas modernas de edição gênica (SDN-3) podem ser muito eficazes para transferir genes de resistência de uma espécie para outra, e, portanto, muito valiosas para resolver um problema devastador de doenças como RT4, que não responde ao controle químico e é intratável por outras técnicas. Durante as entrevistas, pesquisadores e reguladores especializados em avaliação de riscos responderam unanimemente que não há um risco inerentemente maior em um produto transgênico que foi bem avaliado, em comparação com um produto editado. A percepção do risco, e não o risco real de um gene transferido (transgênico) versus um gene silenciado ou ligeiramente modificado pelo CRISPR, é o que influencia as decisões regulatórias.

Portanto, para produtos orientados à exportação, o desenvolvimento de produtos transgênicos por meio do CRISPR pode ser complicado pelas restrições comerciais e pelas reações tímidas do mercado à rotulagem (obrigatória) de transgênicos. No entanto, as preferências do mercado podem ser dinâmicas e a perda maciça de culturas devido a doenças como o Fusarium RT4 poderia induzir

os consumidores (ou os responsáveis pelas políticas do mercado de exportação) a aceitar certos compromissos para manter o fornecimento. É certamente uma intersecção complexa de desafios técnicos e de mercado, particularmente com produtos alimentícios como frutas frescas. No caso da banana, com uma aplicação (hipotética) em Honduras e Guatemala, também se destacou a importância que os desenvolvedores dão às avaliações de produtos biotecnológicos inovadores em países como Honduras, com trajetórias regulatórias previsíveis, rápidas e bem definidas para avançar para avaliações de segurança e liberações de campo aberto. A equipe de pesquisa antecipa que, à medida que as aplicações se multiplicam, pode haver uma demanda considerável no sistema regulatório hondurenho à medida que as empresas 'avaliem' o ambiente regulatório da América Latina, independentemente de Honduras ser considerado um país central para seus futuros esforços comerciais.

Outro obstáculo foi detectado quando as empresas buscam um ambiente regulatório amigável e simplificado, como Honduras, para uma banana biotecnológica resistente ao Fusarium RT4. Especificamente, esta doença não foi relatada em Honduras, e portanto, o patógeno Fusarium RT4 não pode ser introduzido, nem mesmo para fins de pesquisa, pois isso violaria as medidas e regulamentos fitossanitários. Isso pode levar a avaliações divididas ou escalonadas em vários países, o que pode implicar a duplicação de alguns esforços. Para uma ameaça global como o Fusarium RT4, um patógeno não deve ser simplesmente importado para realizar testes com plantas inoculadas com o patógeno. Da mesma forma, uma solução biotecnológica como essa pode ser adiada e implementada de forma ineficiente devido aos componentes regulatórios. Melhorar o intercâmbio de informações regulatórias e acordos de reconhecimento mútuo formal entre as agências reguladoras de biotecnologia em nível regional poderia ajudar muito a eficiência do processo.

O caso da cana-de-açúcar, focado em aplicações (hipotéticas) no Brasil e na Bolívia, representou um avanço fundamental em uma variedade de cana-de-açúcar geneticamente editada (não transgênica), desenvolvida pelo instituto público-privado Embrapa no Brasil. Como um cultivo que é processado num produto homogêneo, quimicamente indistinguível dos derivados convencionais, a cana-de-açúcar, seja transgênica ou não, pode representar uma aplicação mais neutra para a tecnologia de edição genética no mercado. O aprimoramento da eficiência no processamento para a produção de etanol de segunda geração pode ser especialmente valorizado pelos mercados europeus céticos em relação aos OGM, que buscam alternativas de energia verde. Alguns achados chave indicaram que essas transformações genéticas de prova de conceito foram realizadas em variedades bem documentadas que não são consideradas comercialmente viáveis, portanto, serão necessárias iterações futuras para incorporar traços em variedades de elite. Também ficou evidente que existe uma preocupação significativa sobre como proteger a propriedade intelectual das transformações que eliminam ou silenciam genes, que são muito mais difíceis de identificar.

2. Identificação das necessidades de investimento impulsionada pelos stakeholders

A América Latina é uma região economicamente, culturalmente e ambientalmente diversificada, com experiências vastamente distintas com a primeira geração de biotecnologia (transgênica). A extensão do desenvolvimento local da segunda geração da biotecnologia, e as respostas políticas que cercam os produtos gene-editados (não transgênicos) baseados em CRISPR, parecem correlacionar-se geralmente com o tamanho da economia e a permissividade regulatória para os produtos da primeira geração da biotecnologia. Aproximamos grosseiramente o nível da política de biotecnologia a uma categorização clássica por Paarlberg (2000), do mais ao menos restritivo: "Preventiva", "Precatória", "Permissiva" e "Promocional". De forma similar, em uma aproximação grosseira da capacidade e saída de pesquisa e desenvolvimento, agrupamos os países com pouco ou nenhum desenvolvimento local de produtos de biotecnologia de segunda geração (sejam eles por entidades privadas ou públicas). Notavelmente, Honduras, (muito recentemente) Guatemala e Paraguai têm

ambientes regulatórios 'permissivos' ou 'promocionais' para produtos editados geneticamente, enquanto a capacidade de pesquisa local geralmente é mais baixa, juntamente com o tamanho geral do país e da economia. Por outro lado, Equador, Peru, Bolívia e (muito recentemente) México possuem estruturas regulatórias precatórias e baixa capacidade de pesquisa, exceto o México, que possui uma capacidade de pesquisa similar à do Brasil e da Argentina. Esta categorização é uma expansão da escala delineada por Trigo et al. (2010) em seu relatório do BID sobre Biotecnologia Agrícola para o Desenvolvimento na América Latina, onde os países são definidos como mercados pequenos, médios ou grandes; com políticas promocionais, neutras ou preventivas; e com variados níveis de adoção, uso e liderança em inovação na biotecnologia moderna. Em geral, sentimos que o tamanho relativo dos mercados, as categorizações relativas da direção/política, e o perfil geral do uso e inovação tecnológica têm sido bastante estáveis de 2010 a 2022. Desvios notáveis dessas tendências dentro de nossos países focais provavelmente são:

México reduziu significativamente sua presença no desenvolvimento da biotecnologia agrícola (e trajetória de uso).

Inovação em 'tecnologia' também pode ser estendida para inovação em políticas de tecnologia. Notamos que a Argentina, seguida de perto pelo Brasil, foram as primeiras a estabelecer políticas explícitas para distinguir produtos editados geneticamente (não transgênicos) dentro de seus sistemas regulatórios.

Honduras ainda tem muito pouca pesquisa doméstica em biotecnologia agrícola do setor público ou privado local, mas tem atividade de pesquisa do setor corporativo internacional de bananas. No entanto, dadas as características climáticas e ecológicas favoráveis, e a estrutura regulatória e de avaliação de risco relativamente direta, previsível e eficiente, as empresas têm direcionado seus primeiros testes de produtos gene-editados em Honduras, independentemente de isso constituir um mercado futuro significativo para atividades comerciais. Seu papel como facilitador regional não deve ser negligenciado e tem um valor de transbordamento potencialmente alto para a região.

Com o acordo da união aduaneira, a Guatemala (e provavelmente El Salvador) efetivamente alinhou muitos aspectos de seu processo de aprovação regulatória para produtos gene-editados (não transgênicos) com Honduras, representando uma mudança de política muito significativa na região da América Central.

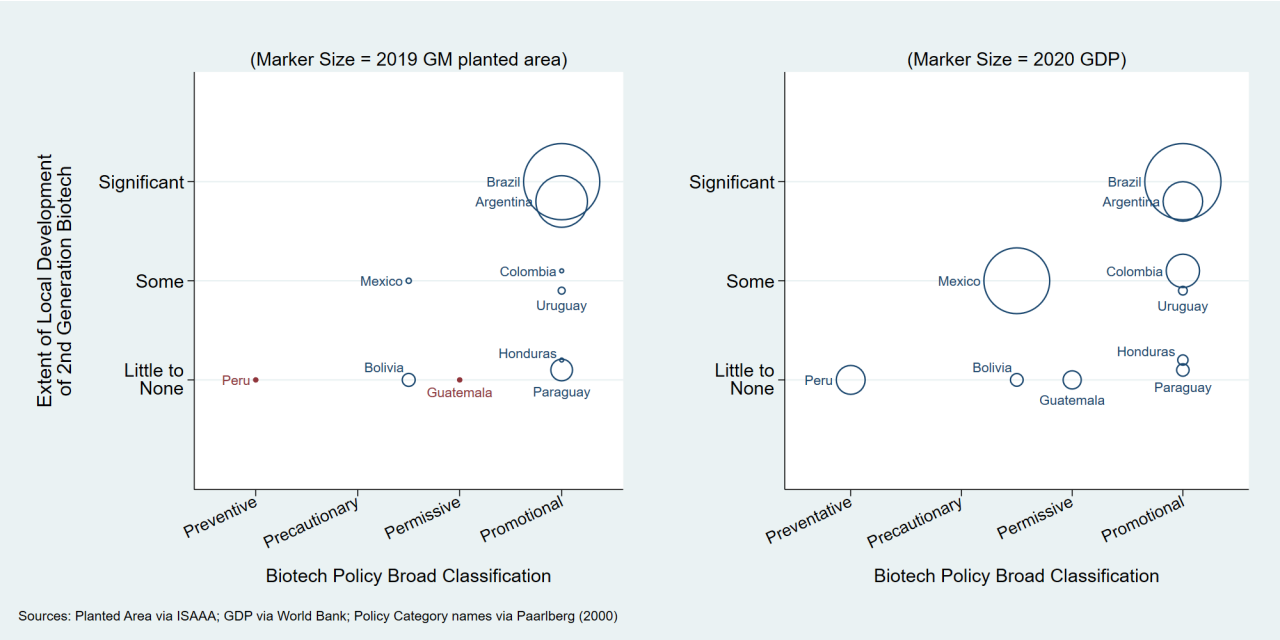


FIGURA 1. Ambientes Regulatórios, Desenvolvimento Econômico e Esforços de Desenvolvimento de Biotecnologia de 2ª Geração a Nível Local

Entrevistas aprofundadas com dezenas de stakeholders em toda a América Latina e o Caribe são detalhadas na seção de Entrevistas com Stakeholders. O capítulo destaca pontos-chave de interesse para os formuladores de políticas e agências de financiamento que estão elaborando estratégias regionais de biotecnologia:

Desafios: "questões persistentes que os entrevistados identificaram ao serem questionados sobre o desenvolvimento da biotecnologia, patenteamento e licenciamento, avaliação de risco, divulgação, percepção, financiamento, implicações políticas da biotecnologia, mercados, comércio, oportunidades de treinamento e regulamentação."

Prioridades: "questões que os entrevistados identificaram como urgentes, como aumentar a agilidade dos procedimentos, fortalecer e harmonizar os quadros regulatórios, fornecer financiamento e recursos para educação e pesquisa em biotecnologia, bem como para a atualização de seus sistemas regulatórios em biotecnologia e Direitos de Propriedade Intelectual, fornecer treinamento em avaliação de risco, desenvolver parcerias, alcançar mercados, e alcançar impacto social e ambiental."

Necessidades de investimento impulsionadas pela demanda: "Sugestões para investimentos incluem: investir na formação de recursos humanos em biotecnologia e aspectos regulatórios, infraestrutura, procedimentos de patenteamento, licenças, parcerias público-privadas, redução de limitações burocráticas para procedimentos administrativos, treinamento em biotecnologia e aspectos regulatórios para tomadores de decisões, melhorar as habilidades de comunicação da ciência e na participação pública."

A Tabela 1 abaixo resume as principais prioridades e necessidades de investimento identificadas:

Prioridades	Investimentos sugeridos em
Capacitação e educação	Treinamento em educação em biotecnologia (treinar os formadores); treinamento para pesquisadores e reguladores em avaliação de risco e atualização de quadros regulatórios para incluir a edição gênica; treinamento e colaboração entre países em licenciamento e outras questões de PI, particularmente em torno das ferramentas CRISPR e transferência de tecnologia; expansão do apoio para treinamento de estudantes em biotecnologia a nível de pós-graduação
Pesquisa e disseminação	Centros de pesquisa e desenvolvimento de tecnologia para promover a inovação doméstica na resolução de problemas locais, especialmente em culturas órfãs; parcerias com empresas de biotecnologia; construção e facilitação do acesso ao capital para PMEs (pequenas e médias empresas) para expansão; Infraestrutura de laboratórios de biotecnologia para apoiar o desenvolvimento de variedades GED e treinamento de pesquisadores e estudantes
Coordenação do quadro regulatório	Fortalecer os quadros regulatórios para abordar explicitamente a edição gênica não transgênico; harmonização de regulamentações com o objetivo de minimizar as limitações burocráticas; criar oportunidades para coordenação de políticas explícitas em toda a região
Comunicação	Desenvolver programas e plataformas para informar diferentes públicos sobre biotecnologias integradas, o potencial da engenharia genética e biotecnologia para múltiplas aplicações na produção agrícola, aquicultura, silvicultura, conservação do meio ambiente, indústria de biocombustíveis e biomateriais, e diferenças entre produtos geneticamente editados não transgênicos e OGMs; melhorar o fluxo de informações entre os desenvolvedores de biotecnologia e especialistas para as agências reguladoras e legislativas

TABELA 1. Resumo das principais prioridades e requisitos de investimento identificados

Para descrições detalhadas dos desafios, prioridades e investimentos sugeridos por país, consulte a Tabela 1 da seção **ENTREVISTAS COM STAKEHOLDERS** [página 52]. Aqui, elaboramos ainda mais sobre vários temas de investimento em nível regional e nacional.

3. Necessidades identificadas em nível regional e nacional

A. Treinamento da força de trabalho e paisagens de negócios

As necessidades de investimento parecem acompanhar tanto o contexto político quanto o econômico dos países. Em geral, extensas conversas com stakeholders do setor público e acadêmico reiteradamente sublinham a importância de fortalecer o treinamento de estudantes, o apoio ao estudante e as oportunidades de desenvolvimento em todos os níveis educacionais. Há uma longa história de estudantes recebendo treinamento (particularmente em nível de pós-graduação) fora da região, como nos Estados Unidos ou na Europa. Os participantes perceberam uma tendência crescente de estudantes de países menores e menos desenvolvidos treinando em programas dentro do Brasil, Argentina, México e Chile, e instituições como o Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT; com sede em Cali, Colômbia). Um importante polo de treinamento em agricultura que inclui biotecnologia é a Universidade Zamorano (também conhecida como Escola Pan-Americana de Agricultura). As partes interessadas expressaram o desejo de fortalecer ainda mais esses centros de treinamento na América Latina, e as oportunidades de apoio à educação formal intrarregional podem ser frutíferas.

Notavelmente, também ouvimos de patrocinadores e participantes do cada vez mais popular programa iGEM, uma competição internacional, originada no MIT há cerca de 15 anos e agora uma fundação sem fins lucrativos, onde equipes de estudantes desenvolvem projetos científicos em temas de biologia sintética/biotecnologia. Mais de 370 equipes de estudantes de escolas secundárias e universidades de 40 países ao redor do mundo competem entre si para desenvolver projetos. Embora os países da América Latina estejam sub-representações em comparação com a América do Norte, Europa e Ásia, Brasil, México, Argentina, Equador, Colômbia, Bolívia, Peru e Chile competiram no iGEM. No entanto, dado o amplo alcance de países com ambientes regulatórios bastante restritivos e incertos para biotecnologias, como Bolívia, Peru, Equador e México, o apoio a esses esforços pode ser particularmente importante para fornecer exposição.

Há diferenças profundas no tamanho e escopo dos mercados de trabalho locais para absorver profissionais treinados em biotecnologia. Isso segue as tendências atuais de preocupações em torno da "fuga de cérebros" e mercados de trabalho fracos para a capacitação especializada. Isso agrava a dificuldade com a incerteza econômica subjacente em muitos países. Por exemplo, um relatório de 2019 da Br-Biotec detalha o escopo da indústria no Brasil, com cerca de 237 empresas de biotecnologia, incluindo cerca de 35 em saúde animal, 24 em agricultura e 19 em bioenergia. No entanto, as partes interessadas nacionais têm menos confiança no mercado de trabalho acadêmico, com um deles dizendo que "as universidades públicas não estão abrindo novas posições" e que falta financiamento para a comercialização e transferência de tecnologia.

Na Argentina, há um panorama pequeno, mas crescente, de desenvolvedores locais com alguma presença emergente de startups. Até 66% (de 25) das consultas prévias para produtos de edição genética de 2015-2021 foram apresentadas por entidades locais (Goberna et al., 2022). A Direção Nacional de Biotecnologia do MAGyP apoiou ativamente essa comunidade por meio de campanhas como a "Iniciativa Biodesenvolvimento Argentino" e reduções no custo de aquisição de informações para desenvolvedores locais e facilita a divulgação virtual com um formulário rápido de solicitação de informações à CONABIA para entender "Meu produto deve ser regulado?" (https://magyp.gob.ar/conabia/ [último acesso março 2023]). Com monitoramento adequado, isso pode ser um mecanismo de divulgação replicável para reduzir a confusão e os custos para a indústria local em toda a região.

No Uruguai, as partes interessadas descreveram uma colaboração muito menor entre os setores público e privado, e produtos transgênicos não foram desenvolvidos localmente para o mercado comercial. Isso parece estar mudando agora, embora o Uruguai não tenha implementado canais regulatórios explícitos para isentar produtos editados não transgênicos dos requisitos regulatórios convencionais. No front de desenvolvimento empresarial, existem acordos de cooperação internacional, como com a República da Coreia para desenvolver um Centro de Biotecnologia como incubadora de startups. Eles descrevem uma dificuldade clássica com a falta de infraestrutura para as empresas "escalarem" e apontam a necessidade de melhorar o investimento em regimes de financiamento para fornecer oportunidades de lançamento.

B. Colaboração regulatória de alto nível

As partes interessadas do setor público frequentemente destacaram a necessidade de aumentar a colaboração regional entre os países, com o objetivo de alcançar um nível razoável de 'harmonização' em políticas e protocolos. O papel do Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura (IICA) foi evidente em termos de impacto nas políticas; por exemplo, as partes interessadas detalharam como a declaração da OMC de 2018 sobre a harmonização da edição genética surgiu diretamente de uma reunião regional do IICA (depois que já estava se acumulando um impulso político significativo entre a maioria dos signatários).

Também existe uma coordenação e série de seminários de base entre os reguladores de alto nível e os desenvolvedores no MERCOSUL, que é muito apreciada e valorizada por muitas das partes interessadas entrevistadas. Os esforços para integrar países fora do MERCOSUL nestes esforços estabelecidos, com apoio financeiro quando necessário, poderiam ser uma valiosa oportunidade de investimento.

Em particular, grandes oportunidades de colaboração entre países devem ser desenvolvidas para navegar na complexa paisagem de licenciamento. As partes interessadas insistem na complexidade e até mesmo algumas das instituições mais sólidas da região estão planejando ativamente como avançar. Proporcionar oportunidades para discussões diretas com titulares de patentes, bem como tutoria entre instituições mais avançadas (por exemplo, Embrapa, centros do CGIAR) e instituições menores de economias emergentes pode ser extremamente bem-vinda e impactante.

C. Divulgação pública de consultas prévias e aprovações

Por fim, existem distinções importantes entre os países que deram passos para codificar processos para determinar se os produtos desenvolvidos pela edição genética em particular serão regulados de maneira diferente dos transgênicos, especialmente nos procedimentos e divulgações relacionados à consulta prévia e à revisão após o desenvolvimento de produtos candidatos. Por exemplo, a CTNBio no Brasil fornece bancos de dados públicos com detalhes dos desenvolvedores e produtos que podem promover maior confiança através da transparência. Mas outros países têm protocolos de divulgação muito diferentes e optaram por manter muitos detalhes-chave sobre desenvolvedores e aplicações de produtos privados, como Honduras e Argentina. Isso deve ser uma consideração importante para os países que ainda debatem os avanços regulatórios e poderia fazer parte dos principais temas dentro das discussões colaborativas.

4. Reflexões finais

Os desafios do tríplice crise convergente de mudança climática, degradação ambiental e a necessidade de produzir mais alimentos, bioenergia e biomateriais podem ser resumidos em a) a necessidade de "produzir mais e melhor com menos" (menos terra, água e insumos agrícolas); e b) a necessidade de "conservar produzindo e produzir conservando."

Os entrevistados refletiram sobre a necessidade de adotar uma abordagem sistêmica e holística ao desenvolver as políticas públicas dos países que tentam adotar as biotecnologias integradas que incluem a transgênese, a cisgênese e os produtos desenvolvidos por edição genética. Refletiram sobre o potencial da edição genética para enfrentar os desafios da mudança climática na agricultura, e a necessidade de atualização e harmonização de políticas públicas. Também refletiram sobre a necessidade de alcançar um equilíbrio entre considerar e avaliar o benefício e o risco de usar essas tecnologias, com o benefício e o risco de não as usar, e continuar com tecnologias ineficientes e obsoletas de melhoramento de culturas. Comparando a situação da região da América Latina e do Caribe sobre a biotecnologia agrícola avaliada em profundidade em 2010 (Trigo et al, 2010) e o presente estudo em 2023, vemos uma estagnação geral em mais de uma década. Este estudo traz à luz os principais temas onde intervenções pontuais podem ser feitas para avançar.

Referências

Evenson, R. E., & Gollin, D. (2003). Assessing the impact of the Green Revolution, 1960 to 2000. *Science, 300*(5620), 758–762. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1078710/ASSET/4B81E052-332D-4728-BF5B-FA7743B5E8BC/ASSETS/GRAPHIC/SE1731473002.JPEG

Goberna, M. F., Whelan, A. I., Godoy, P., & Lewi, D. M. (2022). Genomic Editing: The Evolution in Regulatory Management Accompanying Scientific Progress. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 184. https://doi.org/10.3389/FBIOE.2022.835378/BIBTEX

Klümper, W., & Qaim, M. (2014). A Meta-Analysis of the Impacts of Genetically Modified Crops. *PLOS ONE*, 9(11), e111629. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0111629

PAARLBERG, R. (2000). *Governing the GM crop revolution | IFPRI: International Food Policy Research Institute*. IFPRI Discussion Paper Series. https://www.ifpri.org/publication/governing-gm-crop-revolution

Qaim, M., & Zilberman, D. (2003). Yield effects of genetically modified crops in developing countries. *Science*, 299(5608), 900–902. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1080609/SUPPL_FILE/QAIM.SOM.PDF

Trigo, E., Falck-Zepeda José, & Falconi, C. (2010). *Biotecnología agropecuaria para el desarrollo en América Latina: Oportunidades y retos*. **https://publications.iadb.org/es/publicacion/14657/biotecnologia-agropecuaria-para-el-desarrollo-en-america-latina-oportunidades-y**

WTO - Committee on Sanitary and Phytosanitary Measures. (2018). *G/SPS/GEN/1658 - INTERNATIONAL STATEMENT ON AGRICULTURAL APPLICATIONS OF PRECISION BIOTECHNOLOGY.* https://docs.wto.org/dol2fe/Pages/FE_Search/FE_S_S009-DP.aspx?language=E&CatalogueIdList=249321

Agradecimentos

BANCO INTERAMERICANO DE DESENVOLVIMENTO

Financiamento para este projeto, "Avaliação do Marco Regulatório e Institucional para a Edição de Genes via Tecnologias Baseadas em CRISPR na América Latina e no Caribe", fornecido pelo Banco Interamericano de Desenvolvimento, projeto número RG-T3431. O BID trabalha para melhorar a vida na América Latina e no Caribe. Por meio de apoio financeiro e técnico aos países que trabalham para reduzir a pobreza e a desigualdade, o BID ajuda a melhorar a saúde e a educação e a promover a infraestrutura para alcançar o desenvolvimento de forma sustentável e favorável ao clima.

EQUIPE DO PROJETO

A equipe de consultoria inclui especialistas de economia, políticas públicas, direito internacional, comunicações e biotecnologia.

PARCEIROS DO BANCO INTERAMERICANO DE DESENVOLVIMENTO

Gonzalo Muñoz, Líder da Equipe de Trabalho do BID, Especialista Sênior em Desenvolvimento Rural

Eirivelthon Lima, Conselheiro, Ex-Especialista Líder em Desenvolvimento Rural do BID (até junho de 2021)

PESQUISADORES PRINCIPAIS

Michael S. Jones, PhD, Assistente. Professor de Economia, Universidade do Alasca Anchorage

Katie Barnhill-Dilling, PhD, pesquisadora sênior, GES Center, NC State University (setembro de 2021, à frente)

Todd Kuiken, PhD, ex-pesquisador sênior, GES Center, NC State University (até agosto de 2021)

CO-PESQUISADORES PRINCIPAIS

Luciana Ambrozevicius, PhD, Consultora Independente, Brasil

Margo Bagley, JD, Asa Griggs Candler Professor de Direito, Faculdade de Direito da Universidade Emory

Zachary S. Brown, PhD, Professor Assoc de Ag e Economia de Recursos, NC State University

Jennifer Kuzma, PhD, Goodnight-NC GSK Foundation Distinguished Professor no

Ciências Sociais e Codiretor, GES Center, NC State University

Maria Mercedes Roca, PhD, Diretora Executiva, BioScience Think Tank

EQUIPE DO PROJETO GES CENTER

Patti Mulligan, Diretora de Comunicação | **Sharon Stauffer,** Gerente de Programas do Centro

ALUNOS DE PÓS-GRADUAÇÃO

Sebastián Zarate, estudante de doutorado, NC State University | **Ilaria Cimadori,** estudante de doutorado, Universidade de Yale

CENTRO DE ENGENHARIA GENÉTICA E SOCIEDADE

O Centro GES da Universidade Estadual da Carolina do Norte serve como um centro internacional de pesquisa interdisciplinar, bolsas de estudo engajadas e diálogos inclusivos em torno de oportunidades e desafios associados à engenharia genética e à sociedade. Posicionado no nexo da ciência e tecnologia, das ciências sociais e humanas, o Centro GES assumiu uma liderança nacional e internacional no exame das dimensões técnicas, éticas e sociais dos produtos e impactos da biotecnologia. Saiba mais em go.ncsu.edu/ges