

A engenharia genética de precisão: *Status* atual e perspectivas regulatórias para as novas ferramentas de melhoramento genético



Por Giovanna Dias^{1/}, Milla Silva^{2/} e Paula Carneiro^{3/}

A Evolução da Biotecnologia nos últimos anos

Atualmente, são crescentes os desafios relativos à segurança alimentar mundial, uma vez que, em 2050, será necessário alimentar uma população mundial projetada de nove bilhões de habitantes. Aliado a isso, há a preocupação mundial com questões de biodiversidade e proteção do meio ambiente, o que torna necessário o desenvolvimento contínuo de tecnologias que visam contribuir para a proteção ambiental. Nesse quesito, a biotecnologia agrícola destaca-se como uma importante ferramenta no contexto da segurança alimentar mundial, contribuindo para a redução da pressão sobre os recursos naturais e permitindo práticas agrícolas mais democráticas e sustentáveis.

A biotecnologia agrícola, além de contribuir para níveis melhores de segurança alimentar através da manipulação do material genético de diversas espécies, tem também expressado seu potencial por meio do desenvolvimento de diversos produtos com alto valor no mercado, com culturas geneticamente modificadas para tolerância a herbicidas, resistência a insetos, resistência a doenças, aumento de propriedades nutricionais como de vitaminas e de micronutrientes e outros, possibilitando assim uma produção agrícola mais eficiente, igualitária e sustentável, capaz de atender às expectativas do mercado consumidor.

É notória a evolução da biotecnologia, principalmente no setor agrícola. Enquanto há dez mil anos se iniciava o processo de melhoramento clássico de culturas, a partir da década de 1980, começaram a ser desenvolvidas as primeiras culturas transgênicas que viriam a ser comercializadas. Em plantas, até o momento, a transferência de DNA por meio da bactéria *Agrobacterium tumefaciens* (T-DNA) tem sido o método mais utilizado para a manipulação de genomas de culturas comerciais (KRYSAN et al., 1999; JEON et al., 2000). A partir do desenvolvimento de plantas transgênicas, tem-se buscado entender melhor quais são as funções de genes específicos e como é possível produzir modificações genéticas em plantas com maior segurança e precisão. Contudo, tais métodos têm sido limitados por requererem muito tempo e esforço, além de exigirem onerosos processos para a comprovação da segurança de seus produtos (VASCONCELOS; FIGUEIREDO, 2015).

Paralelamente, no cenário atual observa-se altos investimentos e pesquisas relacionadas às novas abordagens de melhoramento, ou "*New Breeding Technologies*" (NBTs), termo empregado para definir técnicas de manipulação genética em ascensão que têm exigido atenção especial sob o aspecto regulatório e tecnológico. Nesse estudo, tais técnicas serão denominadas Novas Tecnologias de Melhoramento (NTM).



Quais são as Novas Tecnologias de Melhoramento (NTM)?

- **Nucleases sítio-dirigidas (Zinc-finger nucleases, TALENs, CRISPR)**
- **Mutagênese dirigida por oligonucleotídeos**
- **Agroinfiltração**
- **Cisgenia**
- **Enxertia em porta-enxerto geneticamente modificado**
- **Melhoramento reverso**
- **Metilação do DNA dependente de RNA**

^{1/} Biotecnóloga, analista de temas relacionados à biotecnologia agrícola na Céleres.

^{2/} Advogada, analista de temas jurídicos relacionados ao agronegócio e ao meio ambiente na Céleres.

^{3/} Advogada e bióloga, sócia da Céleres, responsável pelos temas ambientais e regulatórios.



Novas ferramentas em biotecnologia

"*New Breeding Technologies*" (NBTs) foi o termo empregado pela UE para englobar as técnicas de engenharia genética que diferem dos métodos atuais de modificação de culturas comerciais, tais como a transgenia, e que podem não necessitar da inserção de genes de outras espécies para a incorporação de novas características. No entanto, nos últimos anos, tem ganhado atenção o grupo de técnicas de edição de genoma, o qual reúne ferramentas que permitem a modificação genética por meio de um conjunto de moléculas que quebram o DNA e, posteriormente, se utilizam dos mecanismos naturais de reparo celular para modificá-lo, sem o uso de genes de outros organismos (WOLT et al., 2016; NBT Platform, 2017).

São exemplos de edição de genoma as técnicas de uso de nucleases "dedos de zinco" – ZFN (ou *Zinc-finger nucleases*), TALENs (*transcription activator-like effector nucleases*), mutagênese dirigida por oligonucleotídeos e outras. Essas abordagens têm em comum o fato de serem utilizadas para melhorar diversas plantas, com o diferencial de poder criar um indivíduo com uma nova variação genética sem possuir um gene de outra espécie, gerando vegetais melhorados idênticos àqueles que lhes deram origem (NEPOMUCENO, 2017). Elas possuem como mecanismo a habilidade de delimitar sequências de DNA específicas e, assim, remover pontos fracos e/ou inserir características novas. Essas técnicas apresentam como principal limitação a necessidade de desenhar, sintetizar e validar as proteínas "engenheiradas", o que as torna inviáveis para uso rotineiro. A partir de 2012, um novo sistema de edição de genoma, que utiliza uma sequência de RNA para guiar uma nuclease (Cas9) até a sequência de DNA que se deseja modificar, surgiu como uma alternativa às tecnologias anteriormente citadas. Trata-se da tecnologia denominada CRISPR (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), que tem mostrado maior eficiência e alta precisão para a edição de genes (VASCONCELOS; FIGUEIREDO, 2015).

Dessa forma, as técnicas de edição de genoma, sobretudo a tecnologia CRISPR-Cas9, permitem a produção de variedades vegetais de uma maneira que pode ser considerada similar à do melhoramento convencional de plantas, porém com maior rapidez, elevadíssima precisão, tornando as espécies derivadas dessas técnicas também muito seguras.

Outra característica inerente a essa produção de variedades é o seu baixo custo frente aos métodos de desenvolvimento de novas variedades existentes, incluindo a transgenia. Podemos apontar mencionado aspecto como uma das principais vantagens do uso da edição de genoma, uma vez que baixos custos promovem uma facilidade na obtenção de novas culturas e maior ganho econômico tanto para os agentes ao longo da cadeia, quanto para o consumidor final.

Vantagens do uso das ferramentas de edição de genoma:

- **Precisão:** devido à sua capacidade de controlar com exatidão grupos ou unidades de genes, resultando em produtos que não diferem daqueles que sofreram mutações naturais.
- **Rapidez:** enquanto que espécies transgênicas e convencionais demoram cerca de 10 anos para serem desenvolvidas, espécies derivadas da edição de genoma podem ser obtidas em apenas um ano.
- **Custo:** a rapidez com que essas espécies são desenvolvidas implicam também numa redução de custos, possibilitando assim produtos mais baratos para os agricultores (JAMES, 2016).



A regulação dos produtos obtidos por edição de genoma

Uma vez que plantas obtidas por meio da edição de genoma podem em nada diferir de plantas convencionais que sofreram mutações naturais, é compreensível o intenso debate que tem surgido em relação aos produtos derivados dessas ferramentas, o qual gira em torno da possibilidade de classificação destes produtos como organismos geneticamente modificados (OGMs) (GENETICALLY LITERACY PROJECT, 2017).

Geralmente, para a classificação e regulação de culturas modificadas por meio da engenharia genética, duas abordagens podem ser consideradas. A primeira considera especialmente o processo de desenvolvimento dos produtos e, a outra, considera somente as características do produto final.

No Brasil, o sistema de regulação de espécies de plantas transgênicas normatizado pela Lei de Biossegurança considera todo o processo de desenvolvimento dos produtos. Outros países que, da mesma forma, consideram o processo utilizado para obtenção de produtos fruto da engenharia genética são a Argentina e a Austrália (WOLT et al., 2016).

De outro modo, os Estados Unidos têm seguido uma linha de regulação de plantas transgênicas com ênfase no produto final. Com as NTM, a maior parte dos produtos aprovados no país tem seguido uma análise baseada no produto final e não no processo. No entanto, coexistem no mercado produtos originados da edição de genoma que foram aprovados seguindo uma análise caso a caso (WOLT et al., 2016).

Por fim, salienta-se que no tocante ao cenário mundial, é essencial que exista uma maior sintonia entre diferentes governos no que diz respeito aos aspectos regulatórios de organismos geneticamente modificados, de forma a facilitar os constantes movimentos de importação e exportação de culturas, sobretudo de *commodities* (CROPLIFE, 2017).

Status da regulação de produtos de edição de genoma em importantes países produtores:

• Argentina

O terceiro maior produtor mundial de OGMs possui um modelo baseado na análise do produto final. Foi o primeiro a se posicionar em relação às NBTs, determinando que qualquer produto originado por esta ferramenta será compreendido em uma análise caso a caso como outros OGMs já aprovados no país (SCHUTELLAR & PARTNERS, 2015).

• União Europeia

Até o momento não houve uma posição efetiva do bloco no que tange às novas ferramentas de biotecnologia. Isso se deve ao fato de que há uma divergência no posicionamento dos países em relação às técnicas. Até então, os produtos foram classificados em três grupos: de acordo com o processo de desenvolvimento; resultado do produto final e nível de risco para análise e regulação (WOLT et al., 2016).

• Estados Unidos

A abordagem do país tem seguido uma linha que considera tanto a análise do produto final quanto o processo de desenvolvimento. Dessa forma, produtos fruto da deleção de genes por meio da edição de genoma foram dispensados da análise de OGMs, enquanto que aqueles que tiveram genes inseridos foram considerados geneticamente modificados (WOLT et al., 2016).

• Canadá

A regulação canadense considera, principalmente, os *traits* que foram inseridos na planta, independente da tecnologia que foi utilizada, abarcando desde o melhoramento vegetal clássico até a engenharia genética. Deste modo, produtos resultantes da edição de genoma são regulados como quaisquer outros que sofreram modificações genéticas, a exemplo da canola tolerante a herbicidas, primeira cultura obtida por edição de genoma a ser comercializada no país (WHELAN; LEMA, 2015).

Perspectivas para a regulação da edição de genoma no Brasil

No que diz respeito ao ordenamento jurídico aplicado a essa geração de produtos “pós transgênicos” obtidos por meio de ferramentas de edição de genoma tem-se que, apesar do conceito legal de Organismo Geneticamente Modificado (OGM) trazido pela Lei 11.105/2005 (Lei de Biossegurança) abarcar as citadas ferramentas, fazendo com que a referida lei seja, teoricamente, aplicada tanto aos OGMs quanto às NTM, a criação de uma nova norma ou a realização de alterações na legislação vigente é urgente e imprescindível.

Enfatizando a necessidade de regulamentar a questão, vale destacar que apesar do conceito legal de OGM, a Lei de Biossegurança traz em seu artigo 4º algumas exceções para aplicação da norma, apresentando, assim, técnicas da engenharia genética cujo desenvolvimento não será regido pela Lei 11.105/2005. Vejamos:

Art. 4º Esta Lei não se aplica quando a modificação genética for obtida por meio das seguintes técnicas, desde que não impliquem a utilização de OGM como receptor ou doador:

I – mutagênese;

II – formação e utilização de células somáticas de hibridoma animal;

III – fusão celular, inclusive a de protoplasma, de células vegetais, que possa ser produzida mediante métodos tradicionais de cultivo;

IV – autoclonagem de organismos não-patogênicos que se processe de maneira natural.

Diante disso, não há como saber se essas novas tecnologias seriam de fato alcançadas pelas previsões da norma em questão, ou se seriam apresentadas pelo legislador como exceções à lei. Além disso, observa-se que a Comissão que analisa a biossegurança de produtos biotecnológicos (CTNBio), por meio de seu presidente Eivaldo Velini, já externou que tecnicamente não é possível adotar o conceito de OGM para todos os casos de aplicação das novas técnicas de engenharia genética, salientando a necessidade de uma análise caso a caso nessa nova situação (CIB, 2017).

Destacada a necessidade de novas previsões legais para contemplar adequadamente as NTM que, à época da edição da Lei de Biossegurança não eram sequer cogitadas, é importante mencionar que a CTNBio elaborou, para regulamentar a questão, uma normativa específica que prevê análise e deliberação caso a caso dessas novas tecnologias. A normativa mencionada está sendo avaliada pela assessoria jurídica do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicação (MCTIC) e a expectativa é que ainda no primeiro semestre de 2017 ela seja publicada.

Assim, faz-se de extrema importância ressaltar que essa nova geração de produtos “pós transgênicos” apresenta alta precisão, demandando uma normativa coerente com a segurança proporcionada por esses produtos. Como já apontado, outro ponto alvo de indagações é a eleição da abordagem mais viável para a classificação desses novos produtos.

Pesquisas e lançamentos com Novas Tecnologias de Melhoramento (NTM) na agricultura incluem as culturas:

- Milho
- Cevada
- Soja
- Tomate
- Arroz
- Trigo
- Sorgo
- Tabaco
- Canola
- Petúnia



Nesse sentido, é fundamental primar por uma legislação clara e justa, que preze, por óbvio, pelos procedimentos adequados, e que ao mesmo tempo seja suficiente no esclarecimento das previsões normativas e da(s) tecnologia(s) em si.

Fato é que, diante da situação apresentada seria, ocasionalmente, mais acertado adotar uma legislação menos rígida e mais dinâmica para a análise e aprovação das Novas Tecnologias de Melhoramento, estimulando, assim como fez a Lei de Biossegurança com os OGMs, pesquisas e investimento no setor com segurança e, de igual modo, a encontrar equilíbrio na escolha da abordagem a ser aplicada. Destaca-se ainda a relevância em observar a celeridade nas análises e procedimentos, de modo a possibilitar que a sociedade colha, em tempo hábil, todas as vantagens possíveis proporcionadas por essa nova geração de produtos.

Considerações Finais

A inovação é crucial para sustentar os contínuos avanços realizados no melhoramento de plantas. Diante do desafio de atender uma demanda crescente de alimentos, fibras e biocombustíveis, em um contexto de sustentabilidade, as NTM se mostram como um novo conjunto de ferramentas que somam àquelas já utilizadas, no intuito de prover segurança e qualidade alimentar. Como forma de equacionar esse desafio, as NTM deverão seguir em constante avanço, incentivando melhoristas e pesquisadores em processos inovadores que promovam o aumento da eficiência do melhoramento de plantas. Resta claro que, a edição de genoma oferece benefícios para a segurança alimentar, proteção ambiental e sustentabilidade da produção agrícola por meio de *traits* que ajudam a melhorar os aspectos agrônômicos, a qualidade e viabilidade da produção agropecuária e, ainda, o valor das culturas tanto para consumidores quanto para produtores.

Cabe ao Brasil, face à sua responsabilidade como importante *player* na produção agropecuária mundial, continuar sendo referência no que tange aos critérios técnicos e processos regulatórios de aprovação de novos eventos sem, contudo, menosprezar a relevância dos benefícios e das comprovadas certezas inerentes a essas novas tecnologias, já expostas neste e em outros trabalhos.

É indispensável que os envolvidos nos processos de regulamentação e classificação das Novas Técnicas de Melhoramento voltem seu olhar para o passado e analisem com cautela o que o setor agrícola deixou de ganhar, especialmente do ponto de vista econômico, com o atraso na liberação das tecnologias transgênicas, por um receio da sociedade frente às incertezas promovidas por agentes contrários à biotecnologia agrícola que, atualmente, encontram-se superadas. Independente de considerar o processo, ou as características do produto final para a classificação das NTM, é fundamental que as agências reguladoras e os demais envolvidos nessa discussão consigam ser compatíveis, sobretudo sob o aspecto regulatório, com a versatilidade dessas novas tecnologias, a fim de que a sociedade possa usufruir, a tempo, de seus benefícios.

Por fim, é essencial evitar que a regulamentação excessiva iniba ou mesmo inviabilize os processos de inovação e criação de valor possibilitados pelas NTM e que setores de pesquisa e desenvolvimento agropecuários não fiquem alienados diante desta nova fase inovadora que, dadas as características mais democráticas apresentadas pelas mesmas, possibilitam contribuir com o avanço tecnológico, não somente dos grandes grupos econômicos, mas, também, das instituições locais de pesquisas públicas e privadas.



Céleres® - Your Agribusiness Intelligence

+55 34 3229-1313

+55 34 3229-4949

www.celeres.com.br

celeres@celeres.com.br

Referências:

BILLINGS, N.A.; SHAIKH, N.; REESE, B. Genetic Engineering and Crops: The CRISPR Conundrum. **Genetic Engineering & Biotechnology News**. Jan, 2017. Disponível em: <<http://www.genengnews.com/gen-exclusives/genetic-engineering-and-crops-the-crispr-conundrum/77900820>>. Acesso em: 16 de maio de 2017.

BRASIL. **Lei nº 11.105**, de 24 de março de 2005. 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. Brasília, DF, ano 2005. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm>. Acesso em: 08 setembro 2014.

CIB - Conselho de Informações sobre Biotecnologia. **Engenharia Genética**: Brasil prepara-se para futuros desafios. Mar 2017. Disponível em: <<http://cib.org.br/engenharia-genetica-brasil-se-prepara-para-futuros-desafios/>>. Acesso em: 16 de maio de 2017.

CROPLIFE. **Regulatory Oversight of Products Developed Through New Breeding Technologies** (NBT's), 2017.

GENETIC LITERACY PROJECT. Disponível em: <<https://www.geneticliteracyproject.org/>>. Acesso em: 16 de maio de 2017.

HOUSE OF PARLIAMENT. New Breeding Techniques. **Postnote**. n. 548, February, 2017.

JAMES, C. **Global status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2014**. ISAAA Brief No.51. ISAAA: Ithaca, NY. 2015.

JEON, J.S. et al. T-DNA insertional mutagenesis for functional genomics in rice. **Plant Journal**, Oxford, v. 22, p. 561-570, 2000.

LAANINEN, T. New plant-breeding techniques. Applicability of GM rules. **European Parliament Briefing**. Mai 2016.

LEDFOURD, H. CRISPR, The Disruptor. **Nature**. v. 522, p. 20-24, Jun 2015.

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Boletim Técnico: Biotecnologia Agropecuária**. 2010. 73 p.

NEPOMUCENO, A. **Próxima fronteira tecnológica da agricultura**. CIB – Conselho de Informações em Biotecnologia. Abr 2017. Disponível em: <<http://cib.org.br/estudos-e-artigos/proxima-fronteira-tecnologica-da-agricultura/>>. Acesso em: 16 de maio de 2017.

NBT Platform. **New Breeding Techniques (NBT) Platform**. Disponível em: <<http://www.nbtplatform.org>>. Acesso em: 16 de maio de 2017.

SCHUTTELAAR & PARTNERS. **The regulatory status of New Breeding Techniques in countries outside the European Union**. 65p. 2015.

VASCONCELOS, M.J.V.; FIGUEIREDO, J.E.F. Tecnologia CRISPR-Cas para Edição Genômica. **Documentos 197**. Embrapa Sorgo e Milho. Dez 2015.

WHELAN, A.; LEMA, M.A. Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBT's) in Argentina. **GM Crops and Food**, n. 6, v. 4, p. 253-265, 2015.

WOLT, J.D. et al. The Regulatory Status of Genome-edited Crops. **Plant Biotechnology Journal**. n. 14, p. 510-518, 2016.