



Semente é tecnologia



Associação Brasileira de Sementes e Mudanças

ANUÁRIO 2018



TÉCNICAS Inovadoras de MELHORAMENTO de PRECISÃO

Nova normativa da CTNBio que regulamenta as Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) é um marco para a biotecnologia brasileira.

ALEXANDRE LIMA NEPOMUCENO

alexandre.nepomuceno@embrapa.br

INOVAÇÃO NA BIOTECNOLOGIA VEGETAL E SEUS IMPACTOS NO MERCADO DE SEMENTES E DEFENSIVOS AGRÍCOLAS

Atualmente, quatro grandes corporações de biotecnologia agrícola (Corteva, união da Dow, DuPont e Pioneer; Bayer, que incorporou a Monsanto; Syngenta, adquirida pela ChemChina; BASF) controlam aproximadamente dois terços do mercado global de sementes. No Brasil, até meados da década de noventa, a participação de empresas de melhoramento genético nacionais nos mercados de sementes de soja e milho era superior a 70% e 30%, respectivamente. No entanto, em decorrência de diversas aquisições de empresas de capital nacional, da adoção da Lei de Patentes em 1996 e da Lei de Proteção de Variedades Vegetais em 1997, sementes foram introduzidas maciçamente pelas grandes corporações da agrobiotecnologia no mercado brasileiro de sementes. Como resultado, a participação nacional no mercado de sementes de soja, milho e algodão foi reduzida. Considerando-se a importância estratégica do agronegócio para a econômica nacional, é importante que o tema

esteja no radar de nossos governantes, empresários e público em geral.

Uma característica distinta das grandes empresas de biotecnologia agrícola é a sua capacidade de inovação para o desenvolvimento contínuo de genótipos superiores, utilizando-se ferramentas biotecnológicas. Para isso, operam estratégias robustas de pesquisa e desenvolvimento que utilizam, em adição ao melhoramento genético convencional, ferramentas biotecnológicas avançadas como a seleção genômica ampla e a engenharia genética de precisão, também conhecida como edição genômica, para gerar novas cultivares que incorporam características como resistência a herbicidas e pragas e maior tolerância a diferentes estresses, além do melhoramento do valor nutricional dos alimentos. Por meio dessas estratégias, milhares de genótipos são avaliados anualmente e aqueles selecionados são responsáveis por ganhos de produtividade, sobretudo em condições adversas. Globalmente, essa estratégia tem sido bem-sucedida na descoberta, desenvolvimento e comercialização de cultivares combinando diversas ferramentas biotecnológicas. Existem vários exemplos de transgenes introduzidos por engenharia genética que foram ca-



pazes de melhorar características agronômicas levando direta ou indiretamente ao aumento do rendimento de grãos em várias *commodities*.

Mais recentemente, uma nova revolução no desenvolvimento de variabilidade genética parece ter surgido para ficar. As primeiras plantas que tiveram seu genoma editado por técnicas de engenharia genética de precisão como CRISPRs, ZFN, ODM e TALEs começaram a ser colocadas no mercado. Como por exemplo, híbridos de milho com composição modificada de amido com 100% de Amilopectina e 0% de Amilose, mais interessantes para a indústria, ou cogumelos e maçãs cujo genoma foi editado para inativação de oxidases de polifenóis, enzimas que causam o escurecimento do tecido vegetal, gerando nestes dois casos produtos de maior vida de prateleira. Em decorrência de não carregarem transgenes, em países importantes como EUA, Canadá e Argentina, estes produtos obtiveram autorização para comercialização à margem de processos regulatórios próprios para OGMs. O Brasil seguindo na mesma direção aprovou em Janeiro de 2018, a Resolução Normativa N. 16 da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) que está permitindo que empresas públicas e priva-

das nacionais possam voltar a participar do processo de desenvolvimento de variedades comerciais com alto valor tecnológico agregado baseado em genômica de precisão.

INOVAÇÃO NA BIOTECNOLOGIA ANIMAL

O único exemplo de animais geneticamente modificados para alimentação humana é o salmão transgênico produzido pela empresa *AquaBounty Technologies*, que possui taxa de crescimento mais rápida do que os convencionais. Este produto foi aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) no final de 2015, mas questões sobre rotulagem ainda impediam a comercialização do produto. No entanto, em Agosto de 2017 o Canadá aprovou a venda do mesmo salmão de modo que este peixe já esta sendo consumido no Canadá.

Mais recentemente, com a introdução da edição genômica tem-se vislumbrado uma nova oportunidade para modificação genética com maior sucesso, incluindo na produção de alimentos. Exemplo é a empresa americana *Recombinetics Inc*, que tem



trabalhado com desenvolvimento e aplicação de sistemas TALENS e CRISPR não só para a pesquisa médica e medicina regenerativa, mas também para o melhoramento genético animal.

Estratégias biotecnológicas são caras e exigem tempo e abordagens multidisciplinares para serem bem-sucedidas. Estima-se que o desenvolvimento de uma tecnologia transgênica, da descoberta inicial de muitos genes até a pré-comercialização de um único evento transformado, leve no mínimo 10 anos e exija investimentos da ordem de US\$ 130 milhões ao longo desse período. Esse valor compreende os custos com recursos humanos especializados, infraestruturas laboratorial e operacional sofisticadas, propriedade intelectual e aspectos regulatórios.

OPORTUNIDADES E DESAFIOS PARA O AVANÇO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO E DE INOVAÇÃO

Oportunidades e desafios na biotecnologia vegetal: edição genômica

A edição genômica possibilita a criação/modificação direcionada de genes de forma guiada pelo conhecimento obtido a partir de estudos de inúmeras espécies. Dentre as diversas ferramentas de edição genômica existentes, os sistemas *CRISPRs*, associados com nucleases como a CAS-9 e/ou Cpf1 são muito mais simples, eficientes, e de baixo custo para criação de inserções e deleções (InDels), troca de poucos nucleotídeos e a inserção e substituição de fragmentos genômicos. Por exemplo, CRISPR-Cas9 tem sido utilizado com sucesso em várias culturas agrícolas importantes, incluindo arroz, milho, soja e trigo, para a modificação de diversos caracteres de interesse agrícola como resistência a herbicidas, doenças e tolerância à seca e composição química e nutricional de grãos.

A edição genômica deve produzir transformações profundas na indústria de biotecnologia agrícola, principalmente por seu impacto em processos re-

gulatórios, cujo domínio demanda grandes investimentos financeiros e humanos e é, consequentemente, um ativo concentrado em poucas empresas de biotecnologia agrícola e outras especializadas na prestação desse serviço.

Conforme mencionado anteriormente, híbridos de milho com alto teor de amilopectina, por exemplo, gerados a partir de edição genômica, não foram considerados OGMs e, portanto, já obtiveram autorização para comercialização nos EUA, Argentina e Canadá à margem da legislação aplicável a PGM. Esse precedente, que pode influenciar os prováveis arcabouços regulatórios sendo atualmente definidos globalmente para a tecnologia, deve levar à rápida introdução no mercado de plantas genomicamente editadas que não contém fragmentos de DNA de outras espécies e/ou grandes alterações da sequência de DNA endógena. Além dessas questões regulatórias, definições de cenários de propriedade intelectual e seus possíveis desdobramentos podem resultar em acesso amplo e não exclusivo ao sistema CRISPR/Cas e, consequentemente, à participação maior no mercado de diversas e novas organizações por meio da obtenção de novos genótipos vegetais e alelos produzidos por edição genômica.

Particularmente, o cenário de propriedade intelectual deve revelar-se mais dinâmico à medida que novos mecanismos moleculares são descobertos e ferramentas correspondentes (incluindo proteínas do tipo *CRISPR-associated nuclease* com propriedades tecnológicas mais desejáveis) são desenvolvidas em substituição a suas antecessoras.

OPORTUNIDADES E DESAFIOS NA BIOTECNOLOGIA ANIMAL

Utilização de tecnologias de edição genômica na produção animal

A edição genômica em animais possui grande potencial de favorecer a produção de alimentos. Alelos, genes ou mutações desejáveis, mas de baixa frequência em uma população, podem ser promovidos

pela edição genômica, aumentando a proporção de indivíduos apresentando a característica desejada, disponibilizando-os para o melhoramento animal. Além disso, características genômicas associadas a fenótipos favoráveis exclusivos de outras raças ou subespécies podem ser incorporadas de modo preciso no genoma para promover melhora na produção e na qualidade do alimento, além de favorecer o bem-estar animal.

Por meio da adição de simples mas precisas mutações, a edição genômica oferece a oportunidade de aumentar a população de animais que produzam leite de melhor qualidade nutricional, como uma maior proporção de ácido linoleico conjugado e de proteínas benéficas para a saúde humana, ou então de inibir a secreção de proteínas alergênicas, com a beta-lactoglobulina. Por outro lado, favorece também a introgressão de genes ou alelos. O alelo dominante mocho (*polled*) responsável pela ausência de chifres, comum em raças britânicas como a Angus, foi introduzido via edição genômica em células de um bovino naturalmente com chifre, e após a produção de embriões clones geraram dois animais mochos homocigotos. Com a introgressão desse alelo se evita a descorna à ferro ou química realizada nos primeiros meses de vida de bezerras de raças leiteiras, contribuindo para o bem-estar dos animais e para o manejo da fazenda. O uso destes animais com genoma editado foi autorizado no mês de Outubro pela CTNBio para ser utilizado no Brasil, como animais convencionais.

Os avanços de estudos genômicos e fenotípicos deverão permitir a edição do genoma para características poligênicas, como aquelas associadas à tolerância ao calor e à resistência a parasitas, como carrapatos. Microrganismos ruminais poderão ter seu genoma editado para melhora da digestibilidade ou redução da produção de metano ruminal, gás associado com o efeito estufa. Ainda, características de rusticidade perdidas com a seleção genética poderão ser reintroduzidas no genoma de raças melhoradas e aumentar a variabilidade na população.



A Resolução Normativa n.16 da CTNBio irá revolucionar o uso da biotecnologia no Brasil, preservando sempre a biossegurança. Com isso, as empresas nacionais de todos os portes poderão participar trazendo produtos e soluções ao mercado, democratizando a biotecnologia no Brasil. Com isso, os ganhos de produtividade, a geração de empregos no setor agrícola em todos os níveis, do científico ao aplicado diretamente ao campo, serão beneficiados. Entretanto, é necessário também que o setor produtivo ajude o setor público com investimentos. O Brasil investe em torno de 1% de seu PIB em ciência e tecnologia. Países desenvolvidos investem de 2% a 3%, sendo que as parcerias público privadas são muito frequente e fortes. Por exemplo, nos EUA o sistema de “Checkoff” recolhe 0,5% da produção para um fundo de pesquisa que é gerenciado por produtores e cientistas. Se no Brasil estes mesmos 0,5% fossem aplicados na safra 2017/18 que colheu 119 milhões de Ton de soja, seriam arrecadados mais de R\$850milhoes de reais. Este valor poderia financiar toda a pesquisa feita pela Embrapa, não somente em soja, mas em todas as áreas trabalhadas pela empresa no ano de 2018. ■