

## Transgênicos – Plantas Produtoras de Fármacos (PPF)

### Trangemics – Plant-Based Drugs (PBD)

Daniele Rachidi da Rocha<sup>1</sup>  
Victor Augustus Marin<sup>1</sup>

**Abstract** *Plant-Based Drugs – PBD – represent the 4<sup>th</sup> generation of genetically-modified plants and in this case the technology is used to develop and produce pharmaceuticals vaccines and/or products from transgenic seeds. This technology, like all scientific innovations, has inherent risks. However, the current knowledge available about the use of this technology means that no firm conclusions can be drawn about the nature of the risks involved, as well as their significance and the likelihood of causing serious damage or not. Risk analysis should be the starting premise prior to any implementation of techno-scientific innovations. The parameters must be evaluated and precautions taken and research must be conducted in a detailed and broad-ranging manner with respect to the potential risks of any innovation. This article analyzed the applicability of this new technology, as well as risk management and containment in order to guarantee safe use, handling and consumption by human beings.*

**Key words** *GMO, Technology, PBD, Containment*

**Resumo** *As Plantas Produtoras de Fármacos (PPF) representam a 4<sup>a</sup> onda de vegetais geneticamente modificados. Neste caso, com a tecnologia sendo empregada para desenvolver e produzir vacinas e/ou produtos farmacêuticos, a partir de plantas transgênicas. Esta tecnologia, como todas as inovações científicas, vem acompanhada de riscos. Porém, o conhecimento atual disponível sobre seu uso não permite ainda conclusões definitivas sobre o caráter dos riscos, sua significância e sua probabilidade de causar, ou não, sérios danos. A análise de risco deve servir de base para a implementação de inovações tecnocientíficas. Os parâmetros devem ser avaliados, precauções especiais devem ser tomadas, a pesquisa deve ser conduzida de forma detalhada e também precisa ter amplo alcance quanto aos riscos potenciais por ser uma inovação. O presente artigo revisou a aplicabilidade desta nova tecnologia com relação ao gerenciamento do risco e a uma contenção que vise a segurança de uso, a manipulação e o comércio para os seres humanos.*

**Palavras-chave** *OGM, Tecnologia, PPF, Contenção*

<sup>1</sup>Fundação Oswaldo  
Cruz. Av. Brasil 4365,  
Caixa-Postal: 926,  
Manguinhos. 21045-900  
Rio de Janeiro RJ.  
danielerachidi@yahoo.com.br

## Introdução

Apesar de se considerar todo o século XIX mais o início do século XX como escasso em informações, e também como lento em seu acúmulo, é necessário reconhecer que nas últimas décadas houve um progresso notável na área das ciências biológicas. Enfim, foi possível conhecer o funcionamento dos seres vivos, e universalizar os princípios básicos da estrutura e da decodificação do código genético, o que promoveu o crescimento e a interseção das disciplinas biológicas.

É indiscutível o aumento de produtividade no campo da Biologia nas três últimas décadas do século XX: a velocidade e a profundidade das transformações na área a tornaram no centro das atenções do século. A descoberta do DNA, em 1944, é considerada um dos grandes marcos do avanço tecnológico mundial da Biologia. Em 1953 a descoberta da estrutura do DNA em dupla hélice e em 1970 a do DNA recombinante, trouxe à biotecnologia a alta consistência técnica que lhe possibilitou a decodificação do genoma humano<sup>1</sup>.

A técnica do DNA recombinante é considerada como ciência primordial, reconhecida assim, oficialmente em 2000. A utilização desta técnica proporcionou a possibilidade da transformação genômica dos seres vivos e de outras espécies.

O resultado é visto na área biotecnológica, que é qualificada como um conjunto de tecnologias que utiliza para seu desenvolvimento organismos vivos, sistemas biológicos ou derivados destes com o objetivo de produzir ou modificar produtos e processos visando um uso específico, como também pode gerar novos serviços de alto impacto para diversos segmentos industriais<sup>2</sup>. Durante anos as plantas cultivadas vêm sendo manipuladas geneticamente pelo homem, através de cruzamentos controlados, modificando por seleção a constituição genética de indivíduos ou de populações, com o objetivo de obter genótipos superiores. Este é o método conhecido como melhoramento clássico ou tradicional<sup>3</sup>.

Os organismos geneticamente modificados (OGM) ou comumente conhecidos como transgênicos podem ser plantas, animais ou microorganismos que tiveram introduzido no seu material genético um DNA oriundo do mesmo ou de outros organismos.

De acordo com a Lei 11.105 de 24/03/2005, o art 3º dispõe que: “organismo geneticamente modificado – OGM: organismo cujo material genético – ADN/RNA tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética”<sup>4</sup>. A Lei 11.105/05 revoga a Lei nº 8.974 de 5 janeiro de 1995<sup>5</sup> e estabelece normas de segurança e meca-

nismos 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 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 proteção do meio ambiente, além de ratificar a proteção à vida e à saúde pública. Além disso, ela cria o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), órgão de assessoramento superior do Presidente da República para formulação e implementação da Política Nacional de Biossegurança (PNB).

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) foi criada em 23/08/2001, pela Medida Provisória nº 2.191-9 e com a nova “Lei de Biossegurança” foi reestruturada tendo como funções prestar apoio técnico consultivo e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança (PNB), bem como estabelecer normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados, como base na avaliação de seu risco zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente<sup>6</sup>.

Os estudos sobre OGM na agricultura iniciaram nos anos 80, mas a comercialização só teve início nos anos 90, exclusivamente nos Estados Unidos. Desde 1996 verificou-se um rápido crescimento das culturas utilizando OGM a nível mundial e, em 2008 a área cultivada atingiu 120 milhões de hectares, onde o crescimento real correspondeu a 15% ou 22 milhões de hectares no período de 2007 a 2008<sup>7</sup>.

Mesmo com a liberação de lavouras provenientes de OGM, há muita controvérsia quanto a segurança destes produtos. Basicamente existem duas vertentes: o conhecimento científico acerca dos impactos da liberação em larga escala de plantas transgênicas, ainda considerado mínimo e insuficiente para garantir a sua utilização; o outro ponto é o fato de permitir uma abordagem multidisciplinar<sup>8</sup>. Os impactos são notórios, com os empresários do setor sendo questionados, como a mídia vem trazendo a público.

Embora a a produção e a venda de produtos geneticamente modificados tenha começado há quase 10 anos, ainda existem incertezas para poder regulamentar estes produtos.

Em relação ao uso da biotecnologia o Brasil estabelece em seu art 225 da Constituição Fede-

ral, que o Estado tem o dever de defender o meio ambiente e o equilíbrio ecológico, de modo a preservá-lo para as presentes e futuras gerações, incumbindo o Poder Público de:

- a) preservar a diversidade e a integridade do patrimônio genético do país;
- b) fiscalizar as entidades dedicadas à pesquisa e manipulação de material genético;
- c) exigir estudo prévio de impacto ambiental para instalação de obra ou atividade potencialmente causadora de degradação do meio ambiente; e
- d) controlar a produção, a comercialização e o emprego de técnicas, métodos e substâncias que comportem risco para vida, a qualidade de vida e o meio ambiente<sup>2</sup>.

Ressalta-se que dentro do artigo 225 da Constituição Federal, o Estado possui obrigações no que diz a respeito a engenharia genética - que é uma aplicação do conhecimento tecnocientífico. Ao Estado cabe:

- a) preservar a diversidade e a integridade do patrimônio genético nacional;
- b) fiscalizar os sujeitos públicos e privados que pesquisam e manipulam material genético; e
- c) controlar as atividades de produção com fins lucrativos ou não, comercialização e emprego de qualquer técnica, método ou substância que possam causar risco para vida, a qualidade de vida ou o meio ambiente<sup>9</sup>.

A CTNBio dispõe na Resolução Normativa nº 5 de 12 de março de 2008 sobre a liberação de OGM a revogação da Instrução Normativa nº 20 de 20 de dezembro de 2001. A resolução em vigor atribui a necessidade de avaliar e identificar os riscos, os efeitos adversos potenciais do OGM e seus derivados na saúde humana e animal, assim como no ambiente e nos vegetais, mantendo a transparência, o método científico e o Princípio da Precaução<sup>10</sup>.

A biotecnologia, se apoiada e aplicada com cautela e segurança suficientes, pode aprimorar a agricultura promovendo aumento de produtividade, garantindo o mínimo impacto ambiental e sendo acessível a todos os produtores, incluindo os pequenos<sup>11</sup>.

De acordo com Marin<sup>12</sup> existem quatro ondas de transgênicos: a primeira corresponde ao período que começou no final da década de 1980 tendo como propósito desenvolver plantas com tolerância a herbicidas ou com resistência a insetos, entre elas o milho Bt e a soja RR. Na segunda onda existe um aumento na qualidade nutricional das plantas, como o "golden rice", arroz enriquecido com vitamina A. Já na terceira onda as plantas foram desenvolvidas a fim de imunizar

contra doenças e patógenos através da alimentação, com o objetivo de substituir as vacinas utilizadas atualmente. A quarta onda é a chamada de biofábricas. Ao invés de utilizarem bactérias e outros microrganismos para produzir substâncias inseridas em medicamentos, as indústrias farmacêuticas desenvolvem estas substâncias dentro das plantas como milho, tabaco, batata. Quando desenvolvidas em plantas, estas substâncias produzidas podem ser extraídas em grande quantidade e de uma forma muito mais barata se comparado ao processo de extração utilizando microrganismos.

A produção de fármacos recombinantes, proteínas funcionais, enzimas industriais e metabólitos secundários em plantas são denominadas como "plant molecular farming" (PMF). Os termos: "molecular farming", "biofarming", "molecular pharming", "phytomanufacturing", "recombinant or plant made industrials", "plantapharma", "plant bioreactors", "plant biofactories" ou "pharmaceutical gardening" são expressões que denominam o uso da engenharia genética para produzir fármacos em plantas modificadas geneticamente, como biofábricas<sup>13</sup>.

"Molecular pharming" pode ser definida como a produção de proteínas recombinantes por plantas transgênicas em escala agrícola, com a tecnologia unindo a agricultura e a medicina molecular, visando prover novos caminhos aos desafios da área de saúde pela utilização de novas fontes de drogas, mais econômicas. Nesta revisão será utilizada a denominação PPF para Plantas Produtoras de Fármacos, pois não há na literatura brasileira qualquer denominação para este tipo de tecnologia.

O mercado biofarmacêutico vem mostrando um crescimento contínuo. Sob constante pressão pelo aumento da produtividade e pela obtenção de baixos custos, os produtores vêm utilizando e testando novas e diferentes plataformas nas áreas tecnológicas. A produção de fármacos em sistemas agrícolas tem sido uma das grandes promessas da engenharia genética<sup>14</sup>.

As PPF são produzidas utilizando a engenharia genética para se conseguir compostos específicos, especialmente proteínas, que são extraídas e purificadas após serem colhidas<sup>15</sup>. As PPF são promissoras fontes mais baratas e disponíveis de fármacos, incluindo as vacinas para doenças infecciosas e as proteínas terapêuticas que visam os tratamentos de câncer e de doenças do coração.

Diferentes organismos têm sido avaliados quanto ao seu potencial de hospedeiro para a produção de proteínas farmacêuticas recombinantes; porém a indústria foca prioritariamente o uso

de microrganismos (bactérias e leveduras) e de células de mamíferos (mais comumente células de roedores), como também células de insetos e de animais transgênicos; estes últimos bem menos utilizados. Todos estes sistemas apresentam limites, seja na incapacidade de produzir proteínas complexas, seja no alto custo inicial e/ou operacional, como também o tempo que levará para o desenvolvimento do produto desejado<sup>14</sup>.

Em relação às doenças infecciosas o uso desta nova tecnologia vislumbra aumentar o número de imunizações, já que a vacinação é considerada um dos mais eficazes métodos na prevenção das doenças. De acordo com a organização humanitária CARE ([www.care.org](http://www.care.org)), estima-se que mais que 30 milhões de crianças no mundo não são imunizadas contra doenças diversas em função do custo da produção de vacinas, que são tecnicamente complexas.

As PPF têm emergido como uma alternativa para garantir a demanda presente e o futuro de proteínas recombinantes. Existem alguns produtos já comercializados, oriundos desta tecnologia, como o TrypZean® produzido pela Sigma desde 2004, e o primeiro produto a ser produzido em escala comercial e liberado para comercialização com fins analíticos. O Avidin®, utilizado para diagnósticos, é fabricado pela Prodigene. A Trypsin®, empregada no tratamento de feridas e na produção de insulina, também fabricada pela Prodigene, além da vacina para fins veterinários (contra o vírus New Castle) produzida pela Dow AgroScience desde 2006. Esta foi a primeira autorização para uso em animais dada pelo **United States Department of Agriculture** (USDA) para a tecnologia de produção de fármaco utilizando PPF<sup>16</sup>.

Os sistemas com plantas têm sido muito utilizados nos últimos 20 anos, principalmente os baseados no cultivo de células vegetais, no crescimento de tecidos em contenção e na infecção de plantas com vírus recombinantes. Sendo que são aqueles que empregam plantas transgênicas os que podem oferecer uma maior escala de produção, além de uma maior economia na produção de biofármacos.

Plantas são hospedeiros favoráveis a este tipo de produção, pois trazem os benefícios de um sistema estável sem gerar inconvenientes. Como os microrganismos, as plantas são consideradas de custo baixo com relação ao crescimento e à manutenção, e como as células animais, dobram-se e geram proteínas complexas capazes de realizar a maioria das modificações exigidas para a obtenção de proteínas funcionais nos seres humanos<sup>17</sup>.

Mais do que qualquer outro sistema, o cultivo de plantas transgênicas segue o princípio da eco-

nomia em escala desde os mínimos detalhes necessários (luz solar, solo, água e fertilizantes de custo baixo), permitindo assim a produção de proteínas farmacêuticas na escala de toneladas pelo simples aumento de áreas cultivadas dedicadas ao cultivo de sementes transgênicas. E, além disso, as PPF são consideradas também uma alternativa segura se comparada a outras tecnologias por oferecer baixo risco de contaminação a humanos e a animais.

Consequentemente, as plantas transgênicas têm provado serem sistemas de uso versátil na produção de: diferentes tipos de proteínas, incluindo os anticorpos, vacinas para uso humano e veterinário, hormônios, produtos sanguíneos, enzimas de reposição, enzimas industriais e também nutricêuticos.

Embora, a tecnologia aplicada às PPF ofereça benefícios econômicos e um potencial positivo à saúde, pesquisadores sugerem uma regulamentação eficiente que impeça a introdução da PPF na cadeia alimentar, a fim de evitar efeitos não intencionais<sup>17</sup>.

### Mecanismos de produção das PPF

Diferentes organismos têm sido avaliados pelas pesquisas quanto ao seu potencial de hospedeiro para a produção de proteínas farmacêuticas recombinantes; porém a indústria prioriza o uso de microrganismos (bactérias e leveduras) e de células de mamíferos (células de roedores são comumente utilizadas), assim como células de insetos e animais transgênicos; estes últimos bem menos utilizados<sup>18</sup>.

Todos estes sistemas apresentam limites, seja na incapacidade de produzir proteínas complexas, seja no alto custo inicial e/ou operacional, como também no tempo que levará para o desenvolvimento do produto desejado.

Normalmente, a produção de proteínas é feita em plantas industriais, com a fermentação realizada em ambiente estéril, utilizando cultura de células animais ou de microrganismos modificados geneticamente, em tanques de aço inox de grande capacidade. Em função de todo este aparato físico, a empresa tem um custo alto com instalações e manutenção.

E, mesmo produzindo em larga escala, a indústria não consegue suprir a demanda crescente na área de saúde. Os métodos utilizados, além de terem alto custo podem transmitir aos humanos doenças infecciosas oriundas de seus hospedeiros, como no caso da insulina oriunda de animais transgênicos (suíno e bovino) e no das proteínas provenientes do sangue humano<sup>18</sup>.

Utilizando o avanço da engenharia genética nos últimos anos, o uso de plantas modificadas geneticamente para a produção de proteínas em larga escala é vista positivamente como uma solução para algumas doenças.

### Benefícios e desafios das PPFs

Economicamente, o mundo tem como estimativa de que a demanda por medicamentos aumentará a ponto de exceder a capacidade de produção nos sistemas tradicionais<sup>19</sup>.

As plantas emergiram como uma alternativa de “ouro”, podendo ser utilizadas na produção de mais de 100 proteínas recombinantes processadas em diferentes espécies. Conseqüentemente, é essencial determinar o sistema mais vantajoso para determinada proteína, avaliando-se a atividade biológica, o custo e a segurança. Se comparado a outros sistemas, as plantas oferecem o que há de melhor: as vantagens econômicas e qualitativas descritas no Quadro 1<sup>20</sup>.

Uma das maiores vantagens é o baixo custo para larga escala de produção. As plantas são fotoautotróficas, e em função desta característi-

**Quadro 1.** Comparação entre os sistemas utilizados na produção de medicamentos.

Sistema	Vantagens	Desvantagens	Aplicações	Custo/grama
Bactéria	Regulamentação definida; genética conhecida; fácil e barato para crescer	Proteínas não são secretadas usualmente; contém endotoxinas; não ocorrem modificações pós translacionais	Insulina ( <i>E. coli</i> - Ely Lilly), hormônio de crescimento (Genentech), fator de crescimento, interferon	
Leveduras	Conhecido como “seguro”; histórico de uso; rápido; barato; modificações pós translacionais	Glicosilação pode arruinar a bioatividade; segurança; potência; pureza; contém imunogênicos e antígenos	Fermentação da cerveja, vacinas recombinantes, vacina hepatite B viral; insulina humana	US 50-100
Células de insetos	Modificações translacionais; proteínas enoveladas corretamente; níveis de expressão fracos	Regulamentação incompleta; crescimento lento; meio caro; infecção por baculovirus (etapa extra); vírus humanos podem infectar as células	Método relativamente novo; Novavax produz vírus como partículas	
Células humanas	Usualmente as proteínas são enoveladas corretamente; modificações pós translacionais corretas; bom histórico de regulamentação; única opção no caso de proteínas grandes	Método caro; crescimento lento; pode conter alergênicos e contaminantes, purificação complicada	Ativador plasmogênico de tecido; fator VIII (glicoproteína); anticorpos monoclonais (Herceptin)	US\$500-5000
Animais transgênicos	Processamento de proteína complexa; excelentes níveis de expressão; escala fácil; baixo custo de produção	Pouca experiência em regulamentação; potencial para contaminação viral; escalas demoradas/longas; isolamento/GMP's na fazenda (local de criação)	Lipase (coelhos, ovelhas; PPL Therapeutics); hormônio de crescimento (cabras; Genzyme); fator VIII (gado)	US\$20-50
Plantas Transgênicas	Ciclos de desenvolvimento pequenos; fácil armazenagem das sementes; bom nível de expressão; não existe conhecimento sobre vírus de planta que tenha contaminado humanos	Apresenta potencial para novos contaminantes (fungos do solo, bactérias e pesticidas); modificações pós translacionais; possibilidade de conter alergênicos	Vacina cólera (tabaco; ChoroGen, Inc.); lipase gástrica (milho; Meristem); hepatite B (batatas; Boyce Thompson)	US\$10-20

Fonte: Elbehri<sup>20</sup>.

ca podem produzir sua biomassa utilizando substâncias inorgânicas e luz solar, o que resulta no baixo custo de energia na produção. Estima-se que o custo da produção de proteína em plantas não alcance 10% do gasto em sistemas que utilizam microrganismos<sup>21</sup>.

Duas vantagens são bem evidentes: o baixo custo de produção e a produção em larga escala. Existe ainda a terceira, que é a do produto oriundo desta tecnologia ser tão seguro quanto os produzidos utilizando microrganismos ou células. PPF não carregam os vírus potencialmente perigosos dos humanos e dos animais na droga, que é considerado um limitante naquelas produções a partir de cultura de células ou do leite.

Existem mais de vinte empresas na área biotecnológica especializadas em PPF. A maioria dessas organizações (empresas ou universidades) tem se especializado em um tipo de semente (às vezes mais) como plataforma de produção, sendo o milho a mais utilizada<sup>22</sup>.

O milho é uma das mais antigas inovações da humanidade, domesticado há mais de 5000

anos, e selecionado para melhorar a qualidade e o rendimento. Atualmente, é um dos cereais mais plantados no mundo, com uma produção estimada de 792 milhões de toneladas em 2009<sup>23</sup>.

O milho tem uma diversidade genética e fenotípica peculiar, e existem variedades diversas utilizadas na alimentação e na extração de bioprodutos como óleo, amido e etanol. As variedades comestíveis têm sido consumidas pelo homem e pelos animais desde a sua “invenção”<sup>22</sup>.

O milho, como base do sistema de PPF, apresenta vantagens em função da sua estabilidade na produção agrícola, o que facilita seu desempenho em relação à demanda de mercado.

Em comparação a outras plantas o milho tem vantagens que fazem com que seja mais utilizado na produção de proteínas (Quadro 2). O tamanho das sementes permite que a proteína recombinante, em uma concentração relativamente alta, possa ser inserida numa pequena e compacta biomassa. O que beneficia a extração e o processo, mesmo que o rendimento seja menor do que o esperado em biomassas maiores, como o tabaco e a alfafa<sup>22</sup>.

**Quadro 2.** Vantagens e desvantagens no uso do milho como PPF.

Propriedades	Vantagens	Desvantagens
Fisiologia da semente	Tamanho pequeno facilita a concentração de proteína; grão e endosperma maiores em relação a outros cereais; casca reduz infecção bacteriana	
Bioquímica da semente	Dessecado, previne a degradação da proteína; permite armazenamento barato e a longo prazo, contém proteínas de carreamento e isomerase dissulfito para melhorar o desdobramento da proteína; proteoma simples facilita o processamento	A estabilidade da proteína na semente pode ser persistente quando no meio ambiente
Crescimento e reprodução	Ciclo fotossintético C4, escalabilidade; experiência em cultivo; alto rendimento em todas as variedades/espécies	Ciclo de floração obrigatório
Segurança (use humano/animal)	Consumido amplamente como alimento humano e animal; não alergênico; não tóxico	Sementes com potencial consumo acidental
Segurança (fluxo gênico, exposição)	Pólen com ciclo de vida curto, dispersão curta; variedades selvagens somente na América Central; difícil quebra da semente; contato limitado com herbívoros acidentais	Polinização aberta; pólen disperso pelo vento; grande número de animais se alimentam de sementes
Produção e processamento	Fácil estocar como grão, flocos, farinha	Motiva a rápida liberação do produto

Fonte: Ramessar et al<sup>22</sup>.

## Gerenciamento de risco e contenção

“Risco é a possibilidade de promoção de um evento negativo, cientificamente fundamentado, para a saúde humana e animal, para os vegetais, outros organismos e o meio ambiente, decorrente de processos ou situações envolvendo OGM e seus derivados”.<sup>24</sup>

O uso de novas tecnologias deve ser avaliado. O posicionamento da Academia Brasileira de Ciências em relação às novas tecnologias diz que: “A possibilidade de efeitos adversos de longo prazo deve ser lembrada quando tais sistemas são implementados. A informação deve estar disponível ao público com referência aos seus suprimentos de alimentos, como eles são regulamentados e sua segurança garantida”.<sup>25</sup>

A Constituição Federal em seu artigo 225 nos mostra a necessidade de que as tecnologias novas, e/ou aprimoradas, sejam analisadas a fim de que não haja riscos a vida de todo e qualquer ser humano. Dessa forma, o Princípio da Precaução deve ser adotado sem restrições, pois tem como objetivo a proteção da vida.<sup>2</sup>

O Princípio da Precaução é de extrema importância e vale ressaltar sua disposição no artigo 12, item 8, do Protocolo de Cartagena sobre Biodiversidade:

***A falta de certeza científica devido à insuficiência de informação e conhecimento científicos relevantes relativos à extensão dos efeitos potenciais adversos de um organismo vivo modificado sobre a conservação e uso sustentável da diversidade biológica em um país que é Parte do Protocolo, levando em consideração também os riscos para saúde humana, não deve impedir aquela Parte de tomar uma decisão, quando apropriada, com relação à importação daquele organismo modificado vivo com a intenção de uso direto como alimento ou ração, ou para processamento, de modo a evitar ou minimizar tais efeitos adversos potenciais***<sup>26</sup>

As PPF apresentam desafios únicos, peculiares quando avaliados em relação à Biossegurança e também quanto à análise de risco. Muitos destes desafios estão relacionados ao fato das plantas, em sua maioria, desenvolverem-se no meio ambiente.

Ledford<sup>27</sup> diz ser impossível atribuir risco zero ao meio ambiente quando se tem PPF. Um simples isolamento físico não seria o suficiente para que plantas próximas às PPF não sofressem algum tipo de alteração. O ideal seria utilizar medidas preventivas para tal situação. Uma das medidas sugeridas pelo International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications (ISA-

AA)<sup>7</sup>, em que o uso das tecnologias genéticas são limitadas, a fim de prevenir que existam transferências não intencionais de sementes, consideradas não viáveis, para o meio ambiente.

No caso das PPF, é de suma importância conhecer alguns pontos relevantes para a avaliação do risco de seu uso. Onde duas perguntas são de suma importância para diagnosticarmos o risco: Quem, ou o quê é um risco proveniente da PPF? Quais os riscos biológicos envolvidos?<sup>28</sup>

As PPF representam duas categorias separadas de risco. A primeira diz respeito ao uso das plantas transgênicas, mesmo que não sejam utilizadas para a produção de fármacos, onde o interesse/foco encontra-se no risco da transgênese e/ou das proteínas codificadas espalharem-se no ambiente e atingirem não intencionalmente outros organismos. Já a segunda categoria aplica-se aos produtos farmacêuticos gerados, e o interesse/foco está em conhecer o risco que tais produtos possam causar aos seres humanos.<sup>29</sup>

As sementes modificadas geneticamente para a produção de PPF apresentam muito pouca similaridade com aquelas sementes na agricultura tradicional. O uso destas novas “sementes” não é vista como fator positivo a ser agregado à agricultura. Na verdade, as sementes modificadas geneticamente representam um reator de produção de enzimas a “céu aberto”! O cultivo destas sementes deve ser realizado sob total controle, com isolamento e contenção adequados a fim de prevenir que haja contaminação na cadeia alimentar.<sup>29</sup>

A estrutura de contenção visa principalmente a minimização de riscos, exigindo um gerenciamento aprimorado, que evite a dispersão de genes no meio ambiente, prevenindo o alcance nos seres humanos e em microorganismos não alvos; identificar e definir um sistema de contenção que evite qualquer possibilidade de segregação e de comercialização de alimentos, além de se estabelecerem práticas de controle de qualidade para as áreas de isolamento e as de contenção.<sup>19,29</sup>

As sementes modificadas geneticamente, utilizadas como PPF, são regulamentadas por quatro agências federais americanas: **United States Department of Agriculture (USDA)**, **Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS)**, a **Food and Drug Administration (FDA)** e a **Environmental Protection Agency (EPA)** que possuem responsabilidades conforme o processo envolvido.

Apesar de existir uma regulamentação para as sementes modificadas geneticamente, as que são destinadas a PPF possuem regulamentações adicionais que são embasadas pela APHIS e aprovadas por todas as agências envolvidas. Em 2002,

a USDA e a FDA disponibilizaram um guia para a indústria englobando os processos oriundos das novas tecnologias, incluindo aí as PPF. Já em 2003, a APHIS anunciou que as regulamentações para quem utiliza PPF seriam mais estritas e rígidas, com a intenção de prevenir a contaminação das sementes utilizadas na alimentação humana e animal, e também de minimizar os impactos ambientais. A APHIS, em 2004, divulgou um novo guia onde os produtores de PPF deveriam prover informações relacionando à quantidade do produto gênico em cada parte da planta, os resultados dos testes de alergenicidade e uma avaliação sobre o potencial de toxicidade em organismos não alvo<sup>16</sup>.

A produção de PPF é realizada conforme o definido pelas quatro agências responsáveis, onde a USDA/APHIS estipula um plano de contenção durante a produção, manuseio e movimentação das sementes/plantas tanto dentro como fora do campo. A APHIS revisou todos os planos de contenção para a produção de sementes, tempo de polinização, colheita, destruição das sementes, carregamento, contenção e armazenagem além do uso de equipamentos<sup>20</sup>.

A contenção em campo é definida em função da biologia da planta. As sementes que fazem autopolinização (arroz, cevada, etc), com pólen pesado devem ser isoladas a uma distância de 50 a mais de 100 metros de distância. No caso do milho, que utiliza o vento como carreador, com um pólen considerado leve, o mínimo para o isolamento é de 1000 metros. Além do controle quanto ao isolamento, os funcionários têm treinamentos periódicos sobre a manipulação e o uso dos

equipamentos exclusivos e dedicados ao plantio e colheita sob supervisão da APHIS<sup>16,20</sup>.

## Conclusões

A Quarta Onda já está implementada em alguns países, com diretrizes, regulamentações e órgãos públicos responsáveis. Uma realidade para a qual o Brasil ainda não apresenta discussões ou diretrizes sobre a tecnologia da PPF.

A CTNBio como órgão responsável sobre as ações que se referem aos transgênicos deve começar a discutir as sementes geneticamente modificadas utilizadas na produção de PPF desde já, incluindo aí todos os representantes envolvidos como a sociedade civil, instituições de pesquisas na área, empresas.

O assunto é vasto e complexo; pois além de representar um desenvolvimento significativo em biotecnologia e mesmo apresentando diversos benefícios na área econômica, o uso desta nova tecnologia deve ser bem avaliado a fim de que sejam preservadas a saúde e o bem estar dos seres humanos, além do impacto que possa causar ao ambiente.

Torna-se imprescindível que, pela relevância e complexidade desta biotecnologia, haja amplo debate tanto na sociedade civil quanto na sociedade científica, visando informar e esclarecer sobre as análises do impacto e suas abrangências.

É de extrema importância que existam regulamentações adequadas e rígidas para que os objetivos desejados na produção de PPFs abranjam a total segurança do seu uso.

## Colaboradores

DR Rocha e VA Marin participaram igualmente de todas as etapas de elaboração do artigo.

## Referências

- Almeida ME. O desenvolvimento biológico em conexão com a guerra. *Rev Saúde Coletiva* 2007; 17(3):545-564
- Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
- Monquero PA. Plantas transgênicas resistentes aos herbicidas: situação e perspectivas. *Bragantia* 2005; 64(4):517-531.
- Brasil. Lei nº 11.105, de 24 de Março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de Janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de Agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. [acesso 2008 nov 12]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm)
- Brasil. Lei nº 8.974, de 05 de janeiro de 1995. Regulamenta os incisos II e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas para o uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de organismos geneticamente modificados, autoriza o Poder Executivo a criar, no âmbito da Presidência da República, a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, e dá outras providências. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. Brasília, DF, 6 jan. 1995. [acesso 2008 nov 12]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8974.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8974.htm).
- Brasil. Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001. Acresce e altera dispositivos da Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e dá outras providências. [acesso 2008 nov 14]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/MPV/2191-9.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/MPV/2191-9.htm).
- International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications – ISAAA. [acessado 2009 ago 28]. Disponível em: [www.isaaa.org](http://www.isaaa.org).
- Nodari RO, Guerra MP. Plantas Transgênicas e seus produtos: impactos, riscos e segurança alimentar. *Rev Nutr* 2003; 16(1):105-116.
- Pessanha L. Transgênicos, recursos genéticos e segurança alimentar: uma análise da judicialização do conflito sobre a liberação da soja rr no Brasil. In: *XIV Encontro Nacional de Estudos Populacionais – ABEP – 2004*, Minas Gerais, Brasil.
- Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (Brasil). Resolução Normativa nº 5, de 12 de março de 2008. Dispõe sobre normas para liberação comercial de Organismos Geneticamente Modificados e seus derivados. *Diário Oficial da União* 2008; seção 1, 13 mar.
- Aragão FJL, Faria J. Obtenção de feijoeiro resistente ao vírus do mosaico dourado. [acessado 2008 nov 10]. Disponível em: [www.anbio.org.br](http://www.anbio.org.br)
- Marin VA. *Transgênicos* [acesso 2009 set 2]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=943&sid=12>
- Basaran P, Rodriguez-Cerezo E. Plant Molecular Farming: Opportunities and Challenges. *Critical Reviews in Biotechnology* 2008; 28(3):153-172.
- Gomord V, Chamberlain P, Jefferis R, Faye L. Biopharmaceutical production in plants: problems, solutions and opportunities. *Trends in Biotechnology* 2005; 23(11):559-565.
- Byrne P. *Bio-Pharming Crop Series* [acessado 2009 ago 5]. Disponível em: [www.ext.colostate.edu](http://www.ext.colostate.edu)
- Sparrow P, Irwin JA, Dale PJ, Twyman RM, MA J. Pharma Plant: Road testing the developing regulatory guidelines for plant made pharmaceuticals. *Transgenic Res* 2007; 16(2):147-161.
- Ramessar K, Capell T, Christou P. Molecular pharming in cereal crops. *Phytochem Rev* 2008; 7(3):579-592.
- Peterson RKD, Arntzen C. On risk and plant-based biopharmaceuticals. *Trends in Biotechnology* 2004; 22(2):64-66.
- Biemelt S, Sonnewald U. *Molecular Farming in Plants* [acessado 2009 set 1]. Disponível em: Nature Encyclopedia of Life Sciences [www.els.net](http://www.els.net).
- Elbehri A. Biopharming and the Food System: Examining the Potential Benefits and Risks. *AgBioForum* 2005; 8(1):18-25.
- Milne R. Public Attitudes Toward Molecular Farming in the UK. *AgBioForum* 2008; 11(2):106-113.
- Ramessar K, Sabalza M, Capell Christou P. Maize Plants: An ideal production platform for effective and safe molecular pharming. *Plant Science* 2008; 174(4):409-419.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations-FAO. [acessado 2009 set 2.] Disponível em: [www.fao.org](http://www.fao.org)
- Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (Brasil). Resolução Normativa nº 2, de 27 de novembro de 2006. Dispõe sobre a classificação de risco de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e os níveis de Biossegurança a serem aplicados nas atividades e projetos com OGM e seus derivados em contenção.
- Academia Brasileira de Ciências, 2000. *Plantas Transgênicas na Agricultura*. [acessado 2009 ago 2]. Disponível em: [www.abc.org.br](http://www.abc.org.br)
- Cartagena Protocol on biodiversity of the convention on biological diversity, 2002. [acessado 2009 ago 18]. Disponível em: [www.biodiv.org](http://www.biodiv.org)
- Ledford H. Out of Bounds. *Nature* 2007; 445:132-133.
- Commandeur U, Twyman RM, Fischer R. The Biosafety of Molecular Farming in Plants. *AgBiotechNet* 2003; 5:1-9.
- Murphy DJ. Improving containment strategies in biopharming. *Plant Biotechnology Journal* 2007; 5(5): 555-569.

Artigo apresentado em 21/09/2009

Aprovado em 13/11/2009

Versão final apresentada em 10/12/2009