

Regulamentação da edição genômica em plantas no Brasil e no mundo

Letícia Rios Vieira
Natália Chagas Freitas
Fernanda Justen
Vívian de Jesus Miranda
Bruno de Oliveira Garcia
Alexandre Lima Nepomuceno
Renata Fuganti-Pagliarini
Maria Sueli Soares Felipe
Hugo Bruno Correa Molinari
Edivaldo Domingues Velini
Eduardo Romano de Campos Pinto
Maria Lucia Zaidan Dagli
Galdino Andrade
Patrícia Machado Bueno Fernandes
Liliane Marcia Mertz-Henning
Adilson Kenji Kobayashi

Introdução

A regulamentação do uso de produtos obtidos por meio de técnicas de edição de genomas tem sido tema de grandes debates no mundo todo. O foco da discussão está na classificação ou não como Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) dos produtos obtidos por diferentes estratégias de uso de nucleases de corte direcionado no DNA (*Site-directed Nucleases*; SDN).

Na aplicação SDN-1, a via natural de reparação celular de DNA (do inglês *Non Homologous End-Joining*; NHEJ) é explorada para introduzir mutações simples aleatórias (substituições, inserções e deleções) por sistemas como CRISPR-Cas, TALENs ou *Zinc Fingers Nucleases*, que causam silenciamento gênico do produto gênico após a quebra do DNA (do inglês *Double Strand Break*; DSB).

Na abordagem SDN-2, faz-se também o uso de um DNA molde para introduzir uma alteração na sequência de bases nitrogenadas de DNA (A, C, G, T) no local-alvo que sofreu a quebra da dupla fita de DNA (DSB), explorando outra via natural de reparo, direcionado a partir de um fragmento de DNA da própria espécie (do inglês *Homology Directed Repair*; HDR).

Na abordagem SDN-3, pode-se explorar tanto o NHEJ quanto o HDR para inserir um ou mais fragmentos de DNA com sequências necessárias para a expressão de um gene (região promotora, codante e terminadora) em um local específico do genoma.

A seguir, abordaremos de forma detalhada as questões regulatórias que envolvem a edição genômica em diferentes países do mundo.

Regulamentação da edição genômica na América do Sul

Brasil

A área total cultivada no mundo com culturas geneticamente modificadas (GM) aumentou mil vezes nas últimas duas décadas, passando de alguns milhares de hectares em 1996 para mais de 190 Mha em 2017 (ISAAA, 2017). Entre os países que produzem transgênicos, o Brasil possui a segunda maior área agrícola, com mais de 53 Mha, superado apenas pelos EUA, com 75 Mha. Na safra 2018/2019, o Brasil possuía mais de 95% de seus campos de soja plantados com cultivares GM; para o milho foi superior a 88% (primeira e segunda colheitas) e para o algodão atingiu mais de 84% da área total (ISAAA, 2017).

Como em muitas outras técnicas de melhoramento de plantas, o uso de OGM na agricultura tornou-se importante para a produção de alimentos e subprodutos vegetais. Entretanto, diferentemente de outras tecnologias, os marcos regulatórios que sustentam esses resultados baseiam-se em uma ampla lista de requisitos para avaliação de risco, os quais diferem de um país para outro. Esses requisitos destinam-se principalmente a proteger a saúde humana, os animais e o meio ambiente dos possíveis efeitos adversos do OGM, mas em muitos casos eles não são proporcionais aos riscos e resultam em processos de aprovação regulatória dispendiosos e demorados. Uma consequência, aparentemente não intencional, é que apenas algumas grandes empresas multinacionais (atualmente BASF, Bayer, Corteva e Syngenta) possuem recursos adequados para aprovar novas culturas GM, enquanto laboratórios de pesquisa com financiamento público e instituições, empresas e universidades de pequeno e médio porte geralmente não conseguem desenvolver um produto que chegue ao mercado, tendo em vista os altos custos de desregulamentação. Mesmo que possam beneficiar uma gama mais ampla de partes interessadas, particularmente em regiões pobres, muitas tecnologias socialmente benéficas foram descontinuadas porque se perderam no limbo regulatório criado com a polêmica dos transgênicos.

No entanto, após mais de duas décadas de experiência, sem que impactos consideráveis na saúde humana, animal ou no meio ambiente tenham sido identificados, agências regulatórias estão tendo a oportunidade de criar marcos regulatórios mais eficazes para tecnologias emergentes, como, por exemplo, para técnicas de edição de genomas e de RNA interferente de uso tópico. Assim, permite-se maior democratização no uso da biotecnologia para que se alcance seu potencial de uso na agricultura, tornando-a mais sustentável, garantindo segurança alimentar, mantendo a

biossegurança e o equilíbrio econômico, social e ambiental. No Brasil, a Lei nº 11.105 entrou em vigor em 24 de março de 2005 e foi importante no estabelecimento de diretrizes para o uso seguro da Biotecnologia em pesquisa e desenvolvimento de soluções nas áreas de agricultura, indústria e bem-estar humano e animal. A partir da Lei de Biossegurança, foi criada a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), que por meio de suas resoluções normativas fortaleceu o que é hoje a rede nacional de biossegurança, que garante o desenvolvimento tecnológico do setor, com segurança jurídica e biossegurança.

Legislação brasileira sobre OGM

A Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, é conhecida como Lei de Biossegurança e põe fim à controvérsia legislativa em torno dos OGM no País. Essa lei, regulamentada pelo Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, foi uma revisão abrangente e complementar a uma lei de biossegurança anterior, de 1995, que permitiu o primeiro plantio comercial de soja GM resistente ao herbicida glifosato em 1998. Além de determinar as regras gerais para atividades de pesquisa e comércio com OGM, a Lei nº 11.105 regulamenta princípios constitucionais e estabelece padrões e mecanismos de segurança para o monitoramento de atividades que envolvam OGM e seus subprodutos. Os princípios usados para elaborar essa lei incentivaram avanços científicos nas áreas de biossegurança e biotecnologia, proteção da vida, saúde humana, saúde animal e vegetal, bem como o cumprimento do princípio da precaução para a proteção do meio ambiente.

A Lei nº 11.105 também estabeleceu o Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), reestruturou a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) e propôs a Política Brasileira de Biossegurança. Seu objetivo e escopo visam fornecer padrões de segurança e mecanismos de inspeção para construção, cultivo, produção, manuseio, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, pesquisa, liberação ambiental, descarregamento e comercialização de OGM e seus subprodutos. A lei abrange atividades de pesquisa e usos comerciais de produtos desenvolvidos para agricultura, saúde humana e animal, meio ambiente e pesca. Nela, há também a exigência de que qualquer pessoa interessada em realizar uma dessas atividades solicite permissão à CTNBio, que responderá dentro do prazo estipulado em suas resoluções. A legislação demanda que todas as organizações públicas e privadas, nacionais ou estrangeiras, que queiram realizar atividades ou projetos no Brasil, sob a descrição da Lei nº 11.105, solicite o Certificado de Qualidade em Biossegurança emitido pela CTNBio antes de iniciar qualquer atividade. A CTNBio, por meio de suas Resoluções Normativas, é responsável por estabelecer as diretrizes de biossegurança para os assuntos de sua competência. Entre suas prerrogativas, a

lei delega à CTNBio a avaliação de novas tecnologias e seus possíveis impactos ao meio ambiente e à saúde humana e animal no País. Se necessário, também autoriza a comissão a propor regulamentos para essas novas tecnologias.

Regulamentação de novas tecnologias de melhoramento no Brasil

Para qualquer nova tecnologia, como é o caso do CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), é essencial garantir sua segurança. Porém, para permitir o avanço tecnológico, todos os requisitos de segurança devem ser proporcionais ao risco do produto. Quando a Lei nº 11.105 foi redigida, a maioria das Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP), também conhecidas como novas tecnologias de melhoramento (NBTs), ainda estavam em fase inicial 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 entender os produtos das novas técnicas de melhoramento e definir como esses produtos seriam enquadrados nas definições da Lei nº 11.105, com o objetivo de propor melhorias nos regulamentos atuais. As técnicas analisadas pelo grupo de trabalho incluíram edição de genes, florescimento precoce, melhoramento reverso, RNA interferente, mutagênese direcionada por oligonucleotídeos, entre outras. Para a maioria dos produtos considerados pelo grupo de trabalho, o uso de NBTs pode acelerar a introdução de características de interesse em genótipos elite em programas de melhoramento. Em muitas situações, o produto final poderia ser designado como não geneticamente modificado (não GM) para os propósitos da legislação.

De fato, vários produtos obtidos por edição de genes resultam em modificações genéticas que podem ser obtidas por técnicas de mutação estabelecidas, como radiação e mutagênese química. Como a Lei Brasileira de Biossegurança considera organismos obtidos por métodos de mutagênese como não GM, o grupo de trabalho considerou, após uma análise caso a caso, que alguns produtos poderiam ser excluídos do escopo da legislação sobre OGM.

A Resolução Normativa nº 16 da CTNBio (RN16), que propôs essa atualização, foi aprovada por unanimidade pelos membros da CTNBio e pela Assessoria Jurídica do então Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, e foi publicada no Diário Oficial da União em 15 de janeiro de 2018. A RN16 foi elaborada com base no relatório do grupo de trabalho e nos regulamentos e experiências de outros países.

Em termos gerais, o princípio dessa resolução é determinar, mediante um sistema de consulta caso a caso, se um produto gerado por NBTs deve ser designado como

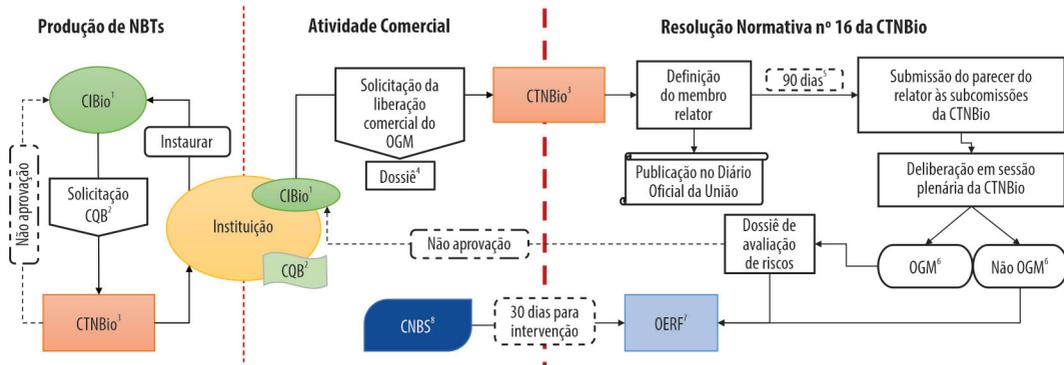


Figura 1. Fluxo de trabalho do processo geral de aprovação e liberação comercial de produtos gerados por NBT, de acordo com a Lei Brasileira de Biossegurança nº 11.105 / 2005 e a Resolução Normativa nº 16. Legenda: 1) Comissão Interna de Biossegurança; 2) Certificado de Qualidade em Biossegurança; 3) Comissão Técnica Nacional de Biossegurança; 4) Dossiê detalhado, com as avaliações de risco de biossegurança; 5) Prorrogáveis por igual período; 6) Organismo Geneticamente Modificado; 7) Órgãos e Entidades de Registro e Fiscalização; 8) Conselho Nacional de Biossegurança.

GM ou não pela CTNBio (Figura 1). Para essa consulta, a instituição desenvolvedora fornece informações sobre o organismo original e o produto, incluindo os métodos usados para gerá-lo e sua análise molecular. A designação de um produto como não GM (para os fins da legislação) é baseado nos seguintes critérios: 1) ausência de DNA/RNA recombinante; 2) presença de elementos genéticos que poderiam ser obtidos por cruzamento; 3) presença de mutações induzidas que também poderiam ser obtidas por técnicas estabelecidas, como exposição à radiação ou química; e 4) presença de mutações que poderiam ocorrer naturalmente.

Em termos práticos, atendem às condições estabelecidas na RN16 e podem ser designados como não GM em uma análise caso a caso 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). Em contraste, as inserções de transgene direcionadas ao local (mutação SDN3) normalmente serão designadas GM numa análise caso a caso de acordo com as disposições da RN16. Se o produto for designado como GM, o desenvolvedor deverá cumprir todos os requisitos de biossegurança e será aprovado somente após a avaliação de risco da CTNBio. Se o produto não for designado como GM, ele poderá ser registrado por meio dos procedimentos existentes.

A RN16 é aplicável a todos os tipos de organismos, incluindo plantas, animais e microrganismos, na fase de pesquisa e/ou liberação comercial.

Marco regulatório brasileiro

A Lei de Biossegurança estabeleceu uma estrutura com quatro organizações principais responsáveis pela avaliação e pelo gerenciamento de riscos (Figura 1): 1) Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS), 2) Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), 3) Comissão Interna de Biossegurança (CIBio) e 4) Organizações e Entidades de Registro e Fiscalização (OERF), que são o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa); o Ministério da Saúde (MS), o Ministério do Meio Ambiente (MMA) e a Secretaria de Aquicultura e Pesca.

As instituições que pretendem trabalhar com OGM devem constituir uma Comissão Interna de Biossegurança (CIBio) e, por meio desta, solicitar à CTNBio um Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB). O certificado é emitido após a análise da CTNBio que autoriza a instituição a desenvolver atividades com OGM em suas instalações, considerando que os níveis de segurança exigidos são atendidos. Após aprovação do CQB, qualquer demanda de atividade comercial com OGM é submetida à avaliação da CTNBio pelo presidente da CIBio da instituição em questão. Um dossiê completo e detalhado com todas as avaliações de risco de biossegurança também é entregue com o processo de solicitação de liberação comercial. As diretrizes para a avaliação de risco são estabelecidas na Resolução Normativa nº 24, de 7 de janeiro de 2020, que dispõe sobre normas para liberação comercial de OGMs e seus derivados. A CTNBio avalia o risco e elabora um relatório técnico. Se o OGM for aprovado para liberação comercial, é encaminhado ao CNBS.

Conselho Nacional de Biossegurança (CNBS)

O CNBS é um órgão colegiado composto por 11 ministros de Estado, incluindo o Ministro de Estado da Casa Civil, que o preside; o Ministro da Justiça; o Ministro da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações; o Ministro do Desenvolvimento Agrário; o Ministro da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; o Ministro da Saúde; o Ministro do Meio Ambiente; o Ministro do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior; o Ministro das Relações Exteriores; o Ministro da Defesa e o Secretário de Aquicultura e Pesca.

Esse conselho fornece assistência consultiva ao Presidente da República na formulação e implementação da Política Nacional de Biossegurança, estabelecendo princípios e diretrizes que considerem conveniências e oportunidades socioeconômicas e políticas relacionadas ao interesse nacional envolvido no uso comercial de OGM e produtos relacionados. O parecer técnico do CNBS sobre uma decisão final de liberação de um OGM para uso comercial será solicitado apenas se for necessário

tomar alguma decisão socioeconômica e/ou política estratégica. A CTNBio faz o julgamento técnico sobre a biossegurança de um OGM usado comercialmente. No entanto, o CNBS tem 30 dias para refutar a aprovação comercial desse OGM após a CTNBio divulgar seu parecer oficial. Se a refutação não ocorrer em 30 dias, o produto é automaticamente autorizado para comercialização.

Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)

A CTNBio, vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), é um colegiado multidisciplinar consultivo e deliberativo que presta assistência e apoio técnico ao governo federal para formular, atualizar e implementar a Política Nacional de Biossegurança para o desenvolvimento de Produtos GM ou produtos de biotecnologia que em alguma fase podem gerar um OGM. Também estabelece normas técnicas de segurança com relação à autorização de atividades relacionadas à pesquisa e à liberação comercial de OGM.

Além disso, é a organização responsável pela avaliação zoossanitária, fitossanitária, de saúde humana e de riscos ambientais dos OGMs e também estabelece medidas de gestão de risco. Outras competências da CTNBio incluem autorizar a importação de OGMs para pesquisa, prestar assistência técnica às organizações e entidades de registro e inspeção e monitorar o desenvolvimento e o progresso técnico-científico alcançado em biossegurança, biotecnologia, bioética e áreas correlatas, visando aumentar a capacidade de proteger a saúde humana, animal e vegetal e o meio ambiente.

A CTNBio está organizada em subcomissões setoriais permanentes nas áreas vegetal e ambiental, de saúde humana e animal. O Ministro do MCTIC nomeia um de seus membros para atuar como presidente da CTNBio por um período de 2 anos, prorrogável pelo mesmo período. A comissão possui uma secretaria-executiva permanente que presta assistência técnica e administrativa a seus membros e organiza as reuniões mensais (exceto em janeiro e julho).

A comissão é composta por 27 membros titulares e seus suplentes, que são indicados pelo mesmo ministro após receber indicações de outros ministérios. Todos os membros têm mandato de 2 anos, prorrogável por mais dois períodos consecutivos. Eles devem ser cidadãos brasileiros com competência técnica reconhecida e reconhecidos por sua participação destacada na comunidade científica. Todos os membros devem ter doutorado e ser profissionalmente ativos nas áreas de biossegurança, biotecnologia, biologia, microbiologia, saúde e meio ambiente e saúde humana/animal ou em áreas relacionadas. Doze membros da comunidade científica são indicados diretamente pelo MCTIC, enquanto os outros são indicados

por um dos órgãos que compõem o CNBS: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Ministério da Saúde; Ministério do Meio Ambiente; Ministério do Desenvolvimento Agrário; Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior; Ministério da Defesa; Secretaria de Aquicultura e Pesca; Ministério das Relações Exteriores e Ministério da Justiça. A lista completa dos membros da CTNBio pode ser encontrada em seu site.

As reuniões da CTNBio podem ser realizadas com o quórum de 14 membros (metade mais um), incluindo pelo menos um representante de cada uma das quatro subcomissões. Se necessário, representantes da comunidade científica, do setor público e de entidades da sociedade civil com experiência em um campo específico podem ser convidados a participar de reuniões, mas eles não têm direito a voto. Qualquer decisão tomada pela CTNBio deve ter a aprovação majoritária por voto nominal. Para proporcionar maior transparência ao processo, todas as decisões são publicadas no diário oficial e abertas para comentários do público dentro de 30 dias, da mesma forma que todas as reuniões são abertas aos cidadãos, que podem consultar as agendas, assim como todos os documentos produzidos pela comissão, disponíveis no site da CTNBio¹.

Comissão Interna de Biossegurança (CIBio)

Qualquer instituição pública ou privada que utilize técnicas e métodos de engenharia genética para desenvolver produtos biotecnológicos, que em alguma fase de desenvolvimento possam gerar um OGM, deve ter uma CIBio, composta por indivíduos com treinamento e educação adequados nas áreas de biotecnologia, engenharia genética, biossegurança ou outros campos relacionados. O Certificado de Qualidade em Biossegurança, documento necessário para a CIBio trabalhar sob controle governamental, também é emitido pela CTNBio para a instituição em questão.

Como procedimento obrigatório, um pesquisador deve ser indicado como responsável por cada projeto que envolva OGM na instituição. Além disso, cada CIBio é legalmente responsável por garantir as condições de biossegurança das instalações da entidade, realizando auditorias regulares em suas instalações e enviando um relatório anual de suas atividades e projetos à CTNBio. Atualmente, a CTNBio supervisiona 480 instituições públicas e privadas no Brasil.

¹ Disponível em: <http://ctnbio.mctic.gov.br>

Órgãos e Entidades de Registro e Fiscalização (OERF)

OERF incluem Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento; Ministério da Saúde; Ministério do Meio Ambiente e Secretaria de Aquicultura e Pesca.

De acordo com a Lei nº 11.105 e dentro de seu campo de competência, em conformidade com as resoluções e pareceres técnicos da CTNBio, o OERF é responsável por monitorar os OGM e seus subprodutos. Suas responsabilidades incluem: 1) inspecionar atividades de pesquisa, 2) registrar e inspecionar o uso comercial de OGM, 3) conceder autorização para importar produtos para pesquisa e uso comercial, 4) manter informações atualizadas sobre as principais instituições e investigadores que realizam atividades e projetos; 5) auxiliar a CTNBio na definição de parâmetros de avaliação de biossegurança; 6) divulgar ao público, conceder registros e autorizações para o uso comercial de OGM; e 7) fazer cumprir a lei e aplicar as penalidades estabelecidas quando o descumprimento for identificado.

Visão geral do status do uso da biotecnologia na agricultura brasileira

O Brasil é um dos principais produtores de bens relacionados à agricultura e alimentos do mundo e um dos poucos países que podem aumentar consideravelmente sua produção nas próximas décadas, sem comprometer as áreas de proteção ambiental e a floresta amazônica. Entre os produtores mundiais, o Brasil também tem grande potencial para se tornar o principal fornecedor de biocombustíveis. Além disso, ao contrário da maioria dos países desenvolvidos, onde a produção de bioenergia poderia competir com a produção de alimentos, o Brasil pode cultivar mais de 30 Mha sem destruir ambientes nativos e preservados ou invadir áreas de produção de alimentos (Malingreau et al., 2012). O Brasil usa cerca de 12% da água doce do mundo para consumo humano e para a agricultura. Além disso, o Brasil contém entre 15% e 20% da biodiversidade global, que tem um enorme potencial como fonte de novos produtos para agricultura, medicina e indústria.

A agricultura brasileira (de pequenos a grandes agricultores) e todo o agronegócio relacionado a ela possuem todas as condições para aumentar seu desenvolvimento em níveis semelhantes aos de outras economias emergentes e, conseqüentemente, ajudar no progresso econômico e social do País, além de contribuir para alimentar a crescente população mundial. Na década de 1970, o fluxo da produção agrícola e pecuária para as áreas do Cerrado revelou como o agronegócio pode melhorar o desenvolvimento econômico e social. Algumas cidades do Centro-Oeste, por exemplo, possuem atualmente os mais altos índices de desenvolvimento humano do Brasil, mostrando que a importância do agronegócio para a economia é eficaz e inegável.

Muitas conquistas importantes da agricultura brasileira nas últimas décadas vieram da aplicação combinada de abordagens biotecnológicas e de melhoramento genético. Além disso, em um futuro próximo, a combinação dessas metodologias será crucial para garantir a produção sustentável de alimentos, em um cenário que envolve múltiplos desafios decorrentes do aquecimento global, consequentes extremos climáticos e uma crescente população mundial. Assim, para manter a produtividade, é fundamental estar alerta, informado e familiarizado com as novas tecnologias que possam mudar os conceitos, normas e paradigmas de produção e consumo. Consequentemente, a incorporação de ferramentas de engenharia genética na agricultura para enfrentar os desafios futuros é uma ação estratégica, não apenas para o Brasil, mas também para o mundo.

Em dezembro de 2018, a CTNBio avaliou, no âmbito da RN16, a primeira consulta sobre liberação comercial de plantas geradas com utilização de NBTs no Brasil. Um genótipo de milho no qual a via metabólica para a produção de amilose havia sido inativada por CRISPR/Cas9 foi designado como não GM. Após análise, a CTNBio concluiu que a mutação introduzida poderia ter sido obtida por métodos de cruzamento ou induzida por outros mutagênicos, como radiações ionizantes ou pelo agente químico metanossulfonato de etila. Nesse caso específico, a redução na produção de amilose resultou em teor de amilopectina de quase 100%, o que é interessante para alguns usos industriais do amido de milho.

Em outra consulta à CTNBio, também em 2018, uma cepa da levedura *Saccharomyces cerevisiae* chamada “Excellomol” resultou na introdução de alguns polimorfismos pontuais em genes específicos, polimorfismos estes que já ocorrem naturalmente na cepa CBS 6412 de *S. cerevisiae*, originalmente identificada na produção de saquê. A levedura editada aumentou a produção de etanol a partir da cana-de-açúcar e foi classificada como não GM, uma vez que essas mutações poderiam ter sido introduzidas por outros métodos de mutagênese.

Até março de 2020, houve dez consultas desde a aprovação da RN16. Cinco linhas de microrganismos (*Saccharomyces cerevisiae*) para produção de bioetanol, vaca sem chifre (para manejo de vaca leiteira), tilápia para melhor produção de carne, milho ceroso para qualidade de amido, vacina para controle de parvovírus canino e RNAi para aplicação tópica usada no controle de mosquitos. De acordo com o disposto na RN16, todos esses produtos, exceto a vaca sem chifre, foram considerados pela CTNBio como produtos que atendem às características estabelecidas para classificação como organismos não GM. O desenvolvimento de NBTs, avaliado juntamente com as regulamentações modernas que protegem a saúde humana e animal e o meio ambiente, permitirá a democratização do uso da biotecnologia no agronegócio brasileiro. Nesse contexto, espera-se que pequenas, médias e grandes

instituições nacionais e internacionais possam participar do mercado brasileiro e mundial, desenvolvendo e introduzindo novas soluções e produtos biotecnológicos por meio de uma abordagem mais sustentável e sem enfrentar a polêmica inadequada criada sobre as culturas GM.

Argentina

A Argentina foi o país pioneiro na regulamentação das Novas Tecnologias de Melhoramento (do inglês *New Breeding Technologies*, NBTs). Em 2015, a *Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca* (SAGyP) divulgou a Resolução nº 173/15, que define as diretrizes de avaliação para as culturas derivadas de NBTs. É importante ressaltar que a resolução foi elaborada sem a necessidade de inserção de uma lista de tecnologias específicas, não sendo restrita às inovações técnicas do momento. Como novas tecnologias de melhoramento são publicadas e patenteadas constantemente, a inclusão de uma lista específica de NBTs comprometeria a agilidade da regulamentação das inovações técnicas adicionais.

A *Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria* (Conabia) é o órgão responsável por avaliar, a partir de critérios técnicos e científicos, o potencial impacto ambiental da introdução de culturas biotecnológicas na agricultura argentina. A comissão é reconhecida mundialmente pela sua experiência na avaliação de dossiês, sendo considerada como centro de referência para a biossegurança de OGM pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) (Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, 2019). Possui participação ativa em debates internacionais relacionados à biossegurança e aos processos regulatórios (USDA Foreign Agricultural Service, 2019). Sendo assim, a Conabia é o órgão responsável pela avaliação e regulamentação das novas tecnologias de melhoramento, o qual garante o cumprimento da Resolução nº 173/15.

Todos os produtos obtidos por edição genômica, sem exceção, devem ser submetidos à Conabia. A submissão do dossiê pode ser realizada em dois momentos: após a obtenção do produto final ou na fase inicial do processo de criação (projeto). Na fase de projeto, os inventores podem consultar a Conabia para avaliação do produto esperado, determinando se o produto hipotético estaria sob regulamentação de OGM ou não. Quando a cultura derivada de NBTs é obtida, devem ser submetidos dados técnicos sobre a modificação genética gerada para que seja possível averiguar se o status regulatório previsto permanece igual ao da avaliação preliminar.

Sob o marco regulatório, o tempo de avaliação é de 60 dias, sendo disponibilizados formulários eletrônicos para celeridade da avaliação. Os principais

critérios levados em consideração são: 1) as técnicas utilizadas no processo; 2) a nova combinação de material genético gerada; e 3) a ausência de um transgene no produto final. Uma modificação genética é considerada nova combinação de material genético quando ocorre inserção estável e permanente de gene(s) ou sequência(s) de DNA no genoma da planta, caso que está sob a regulamentação de OGM (Resolução nº 701/11 e 763/11). Além disso, mesmo que uma cultura esteja isenta da regulamentação de OGM, se possuir características que apresentem risco, poderá sofrer um monitoramento adicional pelas autoridades responsáveis (Whelan; Lema, 2015).

Chile

No Chile, o *Servicio Agrícola y Ganadero* (SAG) é o órgão responsável pela regulamentação e monitoramento da introdução e propagação de plantas geneticamente modificadas no meio ambiente. Um pronunciamento oficial do SAG, em 2017, determinou o procedimento regulatório sobre as culturas obtidas pelas NBTs, estabelecendo abordagem caso a caso similar à da Argentina. Em termos gerais, culturas desenvolvidas por meio de técnicas de edição genômica que não contêm uma nova combinação de material genético não estão sujeitas às regulamentações de OGM e estão fora do escopo da Resolução nº 1523/2001. Para esses fins, entende-se por nova combinação de material genético uma inserção estável de um ou mais genes ou sequências de DNA que codificam proteínas, RNA de interferência, RNA de fita dupla, peptídeos de sinalização ou sequências reguladoras (Whelan; Lema, 2019).

Pessoas físicas ou jurídicas, centros de pesquisa ou universidades interessadas em introduzir no território chileno uma nova cultura obtida a partir de NBTs devem encaminhar a solicitação por meio de formulário para a *División de Protección Agrícola y Forestal* do SAG. A avaliação é realizada em até 20 dias úteis. Para a análise, é necessário disponibilizar informações técnicas e sobre o solicitante. As informações técnicas incluem o nome da espécie, variedade/linhagem, a descrição do fenótipo obtido, a empresa ou instituição desenvolvedora do material, a metodologia e as características da técnica biotecnológica utilizada com indicação das sequências de DNA modificadas. Além disso, o solicitante deve informar se o material tem precedente de autorização em outro país e, caso afirmativo, deve apresentar as informações com documentações oficiais. A decisão do SAG é válida por um período indeterminado, mas pode ser cancelada se novas descobertas científicas estiverem disponíveis.

Colômbia

Na Colômbia, o controle técnico da produção e comercialização de produtos agrícolas é de responsabilidade do *Instituto Colombiano Agropecuario* (ICA). Em 2018, foi emitida a Resolução nº 29299, que estabelece as diretrizes de consulta caso a caso para produtos obtidos pelas NBTs. O procedimento para determinar se uma cultivar desenvolvida com novas tecnologias de melhoramento vegetal corresponde a um OGM ou a organismo convencional leva em consideração a presença ou não de material genético exógeno. Perante o documento, cultivar é designada como nome genérico para se referir às variedades, linhagens, híbridos e clones que estão sendo usados como materiais de plantio. Material genético exógeno, por sua vez, corresponde ao gene, conjunto de genes, sequências de DNA que fazem parte de uma construção genética e que foram introduzidas no genoma de maneira estável, por meio de técnicas modernas de biotecnologia, superando as barreiras fisiológicas naturais de reprodução. Nesse contexto, se uma cultivar não apresentar sequências exógenas de DNA, não é classificada como OGM e está livre da regulamentação proposta no Decreto 4525/2005.

A solicitação para avaliação de uma cultivar obtida por meio de NBTs deve ser enviada ao ICA, que analisa a documentação em um prazo de 30 dias. Para isso, é necessário que o solicitante tenha registro no ICA como produtor de sementes, importador de sementes ou como unidade de pesquisa de melhoramento de plantas. A documentação fornecida na solicitação abrange as seguintes informações técnico-científicas: 1) classificação taxonômica da espécie; 2) metodologia empregada, técnica e construções genéticas utilizadas, incluindo todos os elementos genéticos e, no caso de edição DNA-free, as sequências de proteínas e RNA utilizadas; 3) descrição do fenótipo gerado; 4) metodologias alternativas para geração do fenótipo; 5) caracterização molecular com determinação das modificações genéticas presentes na cultivar melhorada em comparação ao genótipo de origem, além da comprovação da ausência de material exógeno.

Paraguai

Na América Latina, o Paraguai foi o quinto país a apresentar seu posicionamento e regulamentação em relação aos produtos obtidos por meio das NBTs. A Resolução nº 565/2019 foi sancionada pelo *Ministerio de Agricultura y Ganadería* (MAG), autoridade nacional competente do setor agrícola e florestal. Segundo a resolução, a avaliação dos produtos é realizada caso a caso pela *Comisión de Bioseguridad*

Agropecuaria y Forestal (Combio) mediante a apresentação do formulário de consulta prévia para produtos obtidos por meio de novas técnicas de melhoramento.

O preenchimento do formulário consiste em seis seções que abrangem informações sobre o requerente da avaliação, organismo, biologia molecular, fenótipo, autorizações e referências. Nas informações sobre o requerente devem ser também apresentados o representante legal e responsável técnico da solicitação. Na Seção Organismo, deve ser inserido o nome científico da espécie e a descrição taxonômica detalhada incluindo cultivar e linhagem. Na seção Biologia Molecular, é exigida uma descrição detalhada da técnica utilizada e das etapas aplicadas no caso apresentado, descrição molecular das sequências nucleotídicas-alvo e suas funções no organismo antes e depois da aplicação da técnica. Também deve ser fornecida, se aplicável, a construção genética usada no processo de obtenção do produto, com o detalhamento dos elementos genéticos, a análise de mutações fora das sequências-alvo e, para os casos de utilização de transgene intermediário, as evidências que comprovem a ausência de sequências recombinantes. Na seção Fenótipo, são solicitados exemplos de produtos com um fenótipo semelhante no mercado, análise da probabilidade de ocorrência de outros efeitos além do fenótipo desejado, mudanças esperadas nos usos propostos do organismo e mudanças nas recomendações de manejo dos organismos resultantes. Na seção Autorizações, deve ser indicado se o organismo já foi autorizado pelo órgão regulatório de outro país e, em caso de precedente, indicar o tipo de autorização. Por fim, em Referências, devem ser incluídas cópias de todas as publicações mencionadas no formulário. A partir da avaliação de todos esses pontos, a Combio determinará o enquadramento do organismo em geneticamente modificado ou não.

Regulamentação da edição genômica na América do Norte

Canadá

O Canadá se diferencia dos demais países para a aprovação de um organismo geneticamente modificado (OGM), pois utiliza uma abordagem regulatória baseada exclusivamente em produtos e não no processo ou na técnica utilizada para desenvolvimento do novo produto (Ellens et al., 2019). O produto ou a planta com nova característica (PTN) precisa apresentar alguma modificação diferente da variedade de origem para ser analisado pelos órgãos regulatórios. Uma PTN é uma planta na qual uma característica foi introduzida de forma intencional, nova nas plantas da

mesma espécie cultivadas no Canadá, com potencial para afetar o uso e a segurança da planta em relação ao meio ambiente e à saúde humana (Canadá, 2019). Essa regra se aplica tanto para plantas desenvolvidas por melhoramento clássico, como para plantas editadas geneticamente.

Os produtos criados ou modificados no Canadá são regulados por várias agências governamentais, sendo elas: *Canadian Food Inspection Agency* (CFIA), *Health Canada* e a *Environment and Climate Change Canada* (ECCC). A CFIA utiliza quatro leis diferentes e é responsável por atuar na regulamentação de plantas, rações para animais, fertilizantes e produtos veterinários de origem biotecnológica. Junto à CFIA há o *Office of Plant Biosafety*, que é responsável por coordenar a avaliação de segurança de novos alimentos. A *Health Canada* supervisiona a regulamentação de alimentos, medicamentos e produtos de controle de pragas. As avaliações conduzidas pela CFIA e pela *Health Canada* utilizam como base os critérios científicos e as orientações estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), Organização para Agricultura e Alimentação (FAO) e pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) (Dederer; Hamburger, 2019). A ECCC atua na regulamentação de todos os produtos animais de origem biotecnológica que não são cobertos por outra lei federal e se baseia na Lei de Proteção Ambiental do Canadá (1999).

Para que um produto com uma nova característica receba a aprovação do registro e possa ser inserido no mercado canadense, é necessário que passe por vários testes, realizados por técnicos da CFIA e da *Health Canada*. Esses testes visam corroborar os resultados já fornecidos pelo solicitante. Após a revisão de todos os dados fornecidos pelo solicitante e juntamente com esses novos testes que possam ter sido realizados, a variedade é aceita, caso todas as condições tenham sido atendidas.

No Canadá, quando as culturas GM estavam sendo desenvolvidas no início dos anos 1990, os sistemas de regulação também estavam em desenvolvimento. Dessa forma, as leis já estavam adequadas às necessidades dessas culturas. Não existe uma lei específica para plantas geneticamente modificadas por CRISPR ou por outra técnica de edição ou melhoramento genético. A regulamentação é baseada no produto, cuja liberação para consumo se dá a partir da avaliação de sua segurança.

As leis de Sementes, de Alimentação Animal e de Alimentos e Drogas são as que estão relacionadas à agricultura de plantas. A Lei de Sementes regula a estabilidade e o risco à segurança ambiental, como, por exemplo: o potencial da planta em se tornar uma praga e o impacto da planta ou de seus produtos em espécies não alvo (Branch, 2019a). A Lei de Alimentação Animal regula os riscos relacionados à toxicidade, alergenicidade e digestibilidade (Branch, 2019b). E a Lei de Alimentos e Drogas estabelece os limites de risco para toxicidade, alergenicidade, metaboli-

zação e nutrição relacionados ao consumo humano (Branch, 2020). A CFIA utilizou essas leis e as seguintes diretivas para analisar as variedades resistentes a herbicidas, independentemente da tecnologia usada para criar a variedade:

- Diretiva 94-08: critérios de avaliação para determinar a segurança ambiental de plantas com características novas.
- Diretiva 95-03: diretrizes para a avaliação de novos alimentos – fontes vegetais.
- Diretiva D-96-13: requisitos de licença de importação para plantas com novos traços e seus produtos.
- Diretiva 2000-07: diretrizes para a liberação ambiental de plantas com novos traços em ensaios de campo confinado no Canadá.

O *International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications* (ISAAA) divulgou em 2017 que o Canadá plantou uma área de 13,12 milhões de hectares com culturas biotecnológicas, sendo responsável por 7% da área mundial plantada. Durante os 21 anos de comercialização de plantas GM, o Canadá obteve um lucro de US\$ 8 bilhões (ISAAA, 2017), e as expectativas são de aumento dos lucros nos próximos anos, com as novas cultivares que deverão ser incorporadas. As plantas editadas não deverão enfrentar resistência do governo canadense para entrar no país, que leva em consideração o produto e não o processo utilizado para atingir o objetivo.

Estados Unidos da América

Nos Estados Unidos da América (EUA), a regulamentação das culturas produzidas por meio do uso de tecnologias genéticas é baseada em políticas de décadas e gerida por vários estatutos e regulamentos, implementados por diferentes agências governamentais federais (Dederer; Hamburger, 2019). Os órgãos de regulamentação americanos são o *US Department of Agriculture* (USDA), a *Environmental Protection Agency* (EPA) e a *Food and Drug Administration* (FDA). Esses órgãos federais buscam garantir que as culturas geneticamente modificadas e seus produtos sejam seguros para a saúde, o meio ambiente e a agricultura.

A política de regulamentação de produtos biotecnológicos foi estabelecida com o Marco Coordenado de Regulação da Biotecnologia, publicado em 1986 e posteriormente atualizado em 1992 (OSTP, 1986). Esse documento permite três conclusões, que influenciam até hoje a política americana sobre biotecnologia: os produtos não são necessariamente diferentes dos produtos convencionais; os regulamentos não devem se concentrar no processo e sim no produto; e a jurisdição regulatória deve se basear no uso.

O Serviço de Inspeção de Sanidade Animal e Vegetal (APHIS) e o Serviço Regulatório de Biotecnologias (BRS) do USDA são responsáveis pela liberação dos testes de campo, pelo movimento interestadual e pela importação de plantas geneticamente modificadas (GM) que podem apresentar algum risco (Dederer; Hamburger, 2019). O APHIS divulgou uma nova regulamentação, a Regra Sustentável, Ecológica, Consistente, Uniforme, Responsável e Eficiente (SECURE Rule) (Estados Unidos, 2020), que visa atualizar e modernizar a Lei de Proteção de Plantas (*Plant Protection Act*), removendo processos antiquados e inserindo regulamentações biotecnológicas (Estados Unidos, 2020a).

A EPA regula as plantas GM com substâncias pesticidas de acordo com a Lei Federal de Inseticidas, Fungicidas e Rodenticidas (FIFRA) (Estados Unidos, 2020b) e os resíduos de pesticidas em alimentos GE conforme a Lei de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FDCA) (Estados Unidos, 1938).

A FDA regula a segurança alimentar sob a FDCA. Nos EUA, os desenvolvedores dos novos alimentos são responsáveis legais por avaliar a segurança do alimento e cumprir com os regulamentos e estatutos da FDA. E para garantir a segurança alimentar, a FDA se baseia nas disposições legais que proíbem a adulteração e a identificação incorreta dos alimentos (Dederer; Hamburger, 2019). Um alimento é considerado adulterado se possuir ou conter uma ou mais substâncias adicionadas que possam ser prejudiciais à saúde ou se o aditivo não for seguro. Com isso, se os alimentos transgênicos ou editados não apresentarem diferenças nutricionais do alimento convencional, o alimento GM é equivalente. Segundo a definição da FDCA, são excluídas de aditivo alimentar substâncias que são “geralmente reconhecidas como seguras” (GRAS). Devido às novas formas de melhoramento e edição gênica, várias discussões têm apontado para possíveis alterações nas regulamentações.

O governo americano sempre incentivou a utilização de novas tecnologias na agricultura como uma forma de aumentar a sua competitividade (Bergeson, 2017) e, com isso, atualmente, o uso de técnicas de edição de genoma em plantas encontra-se em plena ascensão. Em 2017, os EUA plantaram 75 milhões de hectares de culturas transgênicas, o que corresponde a 40% do total mundial, que foi de 189,8 milhões de hectares (ISAAA, 2017), e são os líderes em aprovação e cultivo de variedades geneticamente modificadas.

Regulamentação da edição genômica na União Europeia

A União Europeia (UE) tem a legislação mais severa e restrita do mundo em relação ao cultivo e consumo de OGMs em seu território. Uma quantidade pou-

co significativa, menos de 0,1% da área global, de culturas GM são cultivadas na Europa (Davison; Ammann, 2017). Apenas um único evento transgênico de milho Bt (MON810) está atualmente autorizado para cultivo comercial na Espanha e Portugal. Entretanto, a UE é um grande importador de soja e milho transgênico voltado para rações animais (Dederer; Hamburger, 2019).

O conceito regulatório da UE segue estritamente o “Princípio da Precaução”, que considera que, se uma ação pode originar um dano irreversível público ou ambiental, na ausência de consenso científico irrefutável, o ônus da prova encontra-se do lado de quem pretende praticar o ato ou ação que pode vir a causar o dano. As culturas GM diferentes estariam dentro desse princípio, uma vez que foram manipuladas em laboratório e seriam diferentes das culturas originais. Na UE, a regulamentação dessa proibição está bem estabelecida para OGMs, entretanto, com o avanço da genética, em especial das Novas Técnicas de Melhoramento Genético (do inglês *New Plant Breeding Techniques*, NBTs), como vieram a ser chamadas as técnicas de edição gênica (*Site Directed Nucleases*, SDN), a discussão sobre o uso da biotecnologia na agricultura está sendo retomada.

A base legal da UE sobre OGM está fundamentada na Diretiva 2001/18/CE; nos Regulamentos (CE) n.º 1829/2003 e n.º 1830/2003; no Regulamento (CE) n.º 1946/2003; na Diretiva 2009/41/CE e na Diretiva (UE) 2015/412 (European Commission, 2020).

A Diretiva 2001/18/CE regulamenta a avaliação dos riscos ambientais e a liberação de OGMs, bem como a sua comercialização (importação, processamento e transformação) dentro do bloco. O conceito de OGMs para UE, segundo essa classificação legal, é: “OGMs são organismos modificados geneticamente de uma maneira que não ocorre naturalmente por meio de cruzamentos e/ou recombinação natural” (Leone, 2019). Esse conceito não se aplica a seres humanos. Segundo os anexos 1A e 1B dessa diretiva, são excluídas da classificação de OGMs modificações genéticas sem a utilização de DNA recombinante e obtidas por técnicas de fertilização *in vitro*, processos naturais como conjugação, transdução, transformação, indução de poliploidia, mutagênese clássica (mutagênese química e por radiação) e fusão de protoplastos.

A edição de genes via CRISPR, normalmente, não envolve transgênicos – transferência de “genes” entre as espécies. Entretanto, em 25 de julho, o Tribunal de Justiça da UE (TJUE) determinou que todas as plantas obtidas por meio da edição gênica devem ser consideradas OGMs e se enquadram no escopo da Diretiva 2001/18/CE (Ruffell, 2018). Entre as justificativas apresentadas pela corte, está o fato de as mutações provocadas por essas técnicas constituírem alterações feitas no material genético do organismo de maneira “não natural”, além do fato de o processo utili-

zar-se de técnicas de DNA recombinante. Esse é um aspecto da regulamentação da UE que difere das normas dos EUA e do Canadá, baseadas na segurança do produto, independentemente do processo usado para obtê-lo (Friedrichs et al., 2019; Leone, 2019).

O princípio da precaução para novas abordagens foi utilizado como justificativa da proibição, visando evitar possíveis efeitos nocivos à saúde humana, animal e ao meio ambiente. A maioria dos pedidos de concessão de OGMs à UE têm sido negados, e os aprovados têm consentimento limitado por um período de 10 anos (renovável), com monitoramento obrigatório após a colocação no mercado (Schulman et al., 2020). O tempo médio de aprovação de alimentos para consumo humano e animal (excluindo fins de cultivo) pode durar cerca de 5 anos (Zimny et al., 2019).

Diante da preocupação da comunidade europeia em ter contato com gêneros alimentícios GM e alimentos para animais, o regulamento n.º 1829/2003 restringe a entrada não autorizada de OGM na UE e obriga os fornecedores de plantas e produtos GM a rotular os alimentos que contenham mais de 0,9% de OGM, informando os métodos para sua detecção (Davison; Ammann, 2017). O Regulamento n.º 1830/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho da UE também regula a rastreabilidade e a rotulagem de alimentos GM, visando garantir que os consumidores sejam informados sobre a presença de OGMs e seus produtos, de modo a permitir uma escolha informada do produto (Davison; Ammann, 2017). Em adição à Diretiva 2001/18/CE, que exige monitoramento obrigatório após a liberação comercial de produtos GM, a Diretiva 2009/41/CE vem complementar e exigir que os Estados-membros da UE enviem, a cada três anos, um relatório de suas experiências com o produto liberado, informando avaliação de risco, acidentes, inspeções de controle do cumprimento, consulta e informação ao público e eliminação de resíduos (Comissão Europeia, 2012). Além dessas medidas, por meio do regulamento (CE) n.º 1946/2003, relativo a movimentos transfronteiriços de OGM, tornou-se obrigatória a introdução de medidas protetoras nas zonas fronteiriças do território, visando evitar possível contaminação entre culturas não GMs e GMs em países vizinhos (European Commission, 2020).

Mesmo com toda essa regulamentação, houve casos de liberação da entrada de OGMs no bloco europeu, contrariando a opinião de vários Estados-membros da UE. Diante dessa contrariedade, surgiu a Diretiva (UE) 2015/412, de 11 de março (que alterou a Diretiva 2001/18/CE), a qual diz respeito à possibilidade de os Estados-membros restringirem ou proibirem o cultivo de OGMs em seu território usando a cláusula “*opt-out*” e o princípio da subsidiariedade (Davison; Ammann, 2017). Entre os Estados-membros que optaram por restringir totalmente a entrada de OGMs em seu território, estão Áustria, Região da Valônia (Bélgica), Bulgária, Croácia,

Chipre, Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Letônia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Polônia, Eslovênia, Irlanda do Norte, País de Gales e Escócia (Reino Unido) (Friedrichs et al., 2019). Plantas editadas pelas novas técnicas de melhoramento são consideradas OGMs pelo parlamento europeu e, portanto, estão incluídas em todas as medidas regulatórias de OGMs da UE.

A legislação da UE que restringe OGMs e culturas editadas na Europa ocasiona impactos econômicos significativos no setor de alimentos e na agricultura. O mercado de sementes da UE, por exemplo, está estimado em 7 bilhões de euros por ano (Friedrichs et al., 2019). A impossibilidade de cultivo e desenvolvimento de culturas melhoradas pela biotecnologia moderna também ocasiona a transferência de investimentos em pesquisa para fora da UE, impactando o setor de pesquisa e inovação.

Segundo Brookes e Barfoott (2014), nos últimos 17 anos (anteriores a 2012) de adoção da biotecnologia agrícola por 17,3 milhões de agricultores, houve um benefício econômico de US\$ 116,6 bilhões, o qual aumentou para US\$ 167,7 bilhões até 2015. Culturas GM geraram redução de 37% no uso de pesticidas químicos, aumento de 22% na produção agrícola e lucro de 68% aos agricultores (Klümper; Qaim, 2014). Podem ser alcançados na EU, por meio da adesão a culturas editadas, benefícios similares ou maiores, além dos benefícios de se usar uma tecnologia verde, incluindo o bloco europeu no competitivo mercado global de *commodities*. Entre os desafios agrícolas da UE, está a produção sustentável de alimentos com menos defensivos agrícolas, irrigação, cultivados em menor área, sob um clima de constantes mudanças climáticas. Essas exigências mostram a necessidade de novas cultivares melhoradas, deixando a edição de genoma como uma solução promissora para o mercado europeu. Entretanto, para isso, a UE necessita harmonizar sua legislação de biotecnologia com os demais países, principalmente com os principais produtores de alimento no mundo.

Regulamentação da edição genômica na Ásia

A China regula estritamente a importação e produção de OGMs, conforme a normativa criada pelo *Chinese Ministry of Agriculture and Rural Affairs* (MARA) em 2001, que prevê a administração da segurança de OGMs agrícolas. Em 2018, por intermédio do *National Bio-Safety Committee* (NBC), o MARA alterou os regulamentos sobre avaliação de segurança, aprovação de importação e rotulagem de OGMs. As regras revisadas impõem ensaios e estudos adicionais no país sobre produtos biotecnológicos para a regulamentação. O governo chinês, a partir de 2016, criou um plano de apoio com duração de 5 anos para iniciativas de pesquisa voltadas

para edição gênica (Cohen, 2019). A compra da Syngenta pela estatal ChemChina em 2017 reforça o interesse da China no domínio da tecnologia para produção de alimentos. Apesar de ser um dos países com maior número de publicações relacionadas à edição de genes, a legislação enquadra organismos editados como OGMs. O MARA indicou em 2019 que novos regulamentos estão em desenvolvimento, de forma a alinhar a China com outros países, uma vez que esses regulamentos podem fornecer um processo regulatório simplificado para alguns produtos geneticamente editados no futuro (Estados Unidos, 2019).

No Japão, os produtos editados com as técnicas de NBTs são avaliados caso a caso e precisam ser notificados ao governo, que exige informações técnicas sobre o procedimento utilizado e os genes direcionados para a modificação. Devem ser notificados os organismos modificados que contêm DNA exógeno em sua construção ou seguem a regulamentação destinada a OGMs, assim como cultivares editadas que passam por cruzamento com uma cultivar não editada (Sato, 2020). A regulação é realizada por quatro ministérios do governo: Ministério da Agricultura, Florestas e Pesca; Ministério do Meio Ambiente; Ministério da Educação, Cultura, Esportes, Ciência e Tecnologia; Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar. Além destes, uma comissão independente, a Comissão de Segurança Alimentar – *Food Safety Commission* (FSC), realiza a avaliação de risco de alimentos e rações animais.

Recentemente, a Índia dispôs normativas preliminares para a regulamentação de produtos editados, exigindo testes de segurança que comprovem a eficácia da edição gênica. Assim como diversos outros países, a Índia adota uma postura que avalia o processo utilizado para a edição em vez da avaliação do produto final. Para a regulamentação dos organismos editados por meio da técnica de SDN-1, exige-se a comprovação, com extensos dados, de que a edição do gene foi bem-sucedida. Ao utilizar SDN-2 para edição de organismos, além da comprovação da eficácia da edição, são necessários testes de campo para comprovar a eficiência da transformação. Ao se fazer a inserção de um DNA exógeno por meio da técnica de SDN-3, o organismo segue o mesmo processo que os OGMs, que incluem testes de segurança alimentar humana e animal e de riscos ao meio ambiente. A responsabilidade de realização das avaliações são do Comitê Institucional de Biossegurança, Comitê de Avaliação de Engenharia Genética e Comitê de Revisão sobre Manipulação Genética (Índia, 2020).

A Indonésia não possui regulamentação específica para a produção de cultivares editadas. Dessa forma todos os produtos provenientes de edição gênica são avaliados ao rigor da regulamentação para OGMs. As avaliações e a regulamentação são realizadas com base no Protocolo sobre Biossegurança da Convenção sobre Diversidade Biológica, baseado no Regulamento do Governo nº 21/2005.

A responsabilidade da avaliação inicial é de uma agência governamental não departamental. Em seguida, a análise é enviada à *Convention on Biological Diversity* (CBD), uma comissão de biossegurança ligada à *National Agency for Drug and Food Control* (Badan POM). Caso o produto atenda às normativas estipuladas por lei, ele é encaminhado à Agência Nacional de Controle de Medicamentos e Alimentos, e a notificação é então reavaliada pela comissão de biossegurança e divulgada (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2012).

Regulamentação da edição genômica na Oceania

Austrália

A Austrália considera como OGM um organismo proveniente de edição com base no tipo de processo utilizado para desenvolver o produto editado por genes e não de acordo com as características do próprio produto. Organismos que passam por um processo de edição gênica são regulamentados pelo *Gene Technology Regulator* (GTR), órgão responsável por regular a produção e liberação de OGMs, com base nas normativas descritas na *Gene Technology Regulations 2001*, feitas sob a Lei de Tecnologia Genética de 2000.

Com as novas técnicas de edição genômica *New Breeding Techniques* (NBTs), como CRISPR, *transcription activator-like effector nucleases* (TALENs) e *Zinc-finger nucleases* (ZFNs), essa normativa precisou passar por modificações. Em 2019, foi criada a emenda *Gene Technology Amendment (2019 Measures No 1)*, cabendo ao órgão regulador, após revisão sistemática do pedido de liberação, definir se o organismo que passou por alguma NBT é classificado como transformação de baixo risco notificável ou transformação isenta de notificação. A normativa é descrita nas seções 140 e 141 da emenda. O item 4 do anexo 1 da emenda estabelece que organismos modificados com NBTs não são OGMs, desde que nenhum tipo de ácido nucleico seja adicionado para orientar o reparo direcionado ao homólogo. Para as tecnologias de edição de genoma com nucleases direcionadas ao local, *SDNs*, os sistemas conhecidos como SDN-1 não são regulamentados por similaridade às técnicas tradicionais de mutagênese. As demais técnicas, SDN-2 e SDN-3, podem inserir ou não no genoma do organismo um DNA exógeno, sendo essa expressão estável ou transitória. Organismos que têm expressão do DNA exógeno inserida de forma transitória não são considerados OGMs. Entretanto, devido à sua constituição genética final, os sistemas SDN-2 e SDN-3 são considerados como OGMs, seguindo a definição na lei (Eckerstorfer et al., 2019).

Como a regulamentação dos organismos que passam por um processo de NBT para a obtenção de uma característica é de responsabilidade do GTR, na Austrália e na Nova Zelândia os alimentos são regulados por um sistema em conjunto, o *Food Standards Australia New Zealand* (FSANZ). Cabe a esse órgão desenvolver e definir os regulamentos pré-mercado, como rotulagem de alimentos provenientes da edição de genes (Food Standards Australia New Zealand, 2019).

Nova Zelândia

A Nova Zelândia, ao contrário da Austrália, considera todas as técnicas de edição gênica como OGM. O país adota uma posição de cautela e observação das normativas estipuladas globalmente, a fim de adaptar seu sistema ao longo do tempo, de acordo com os desenvolvimentos internacionais (Fritsche et al., 2018).

As pesquisas que envolvem plantas geneticamente editadas são supervisionadas pela Autoridade de Proteção Ambiental (*Environmental Protection Authority - EPA*), responsável por supervisionar o desenvolvimento e liberação de OGM sob a Lei de Substâncias Perigosas e Novos Organismos – *Hazardous Substances and New Organisms* (HSNO) Act 1996. Todas as técnicas de edição de genes são reguladas, mesmo que não incorporem nenhum gene exógeno (Nova Zelândia, 2019).

Harmonização da legislação mundial sobre edição de genomas em plantas

Na avaliação brasileira (semelhante ao que vem sendo feito nos demais países das Américas, Japão, Austrália, Israel, entre outros), mutações produzidas por sistemas SDN-1 causam inativação do gene nativo-alvo (*knockout*). Isso permite, de forma precisa e sem a inclusão de DNA de outras espécies no produto final, a modificação de características de interesse. Nesse caso, o produto não se enquadra como OGM à luz da Lei de Biossegurança nº 11.105/2005, tendo em vista o fato de a legislação brasileira excluir como OGM os produtos obtidos por mutagênese. O mesmo ocorre com produtos obtidos pelo melhoramento clássico, ou por mutações induzidas por fatores externos diversos, como, por exemplo, exposição à luz UV, radiações ionizantes, substâncias químicas, ou ainda por erros durante a replicação de DNA. Dessa forma, as mutações produzidas por sistemas SDN-1 devem receber o mesmo critério de avaliação utilizado nos processos mencionados. O conhecimento cada vez mais profundo do genoma das diferentes espécies tem permitido sua edição com muito mais precisão quando comparado com sistemas de mutação induzidos

por radiações ou produtos químicos, como tem sido feito no desenvolvimento de variedades comerciais por décadas.

Sistemas de edição de genomas tipo SDN-2 podem ou não ser considerados como OGM perante a legislação brasileira e a da maioria dos países das Américas, em análises caso a caso. São sistemas similares à mutagênese natural, pois alteram pequenas porções de DNA genômico, como ocorre em programas de melhoramento genético, ou em alterações causadas por produtos químicos/radiação, ou mesmo na diferenciação natural de germoplasma de uma espécie coletada em diferentes locais. O principal fator diferenciador em considerar ou não como OGM produtos obtidos por sistemas SDN-2 tem sido a presença de DNA de outra espécie no produto final.

Já sistemas SDN-3, pela complexidade dos elementos genéticos introduzidos, normalmente se enquadram como OGM, dependendo sempre de uma análise caso a caso e da origem do DNA utilizado.

Diferentemente da Lei de Biossegurança brasileira, que exclui mutagênese do escopo de OGM, a decisão do Tribunal de Justiça da União Europeia sobre o tema (processo C-528/16, de 25 de julho de 2018) estabeleceu que a Diretiva 2001/18/CE, sobre análise de risco de OGM, aplica-se a produtos obtidos pelas “novas técnicas de mutagênese”, ou seja, sistemas SDN.

A comunidade científica europeia, assim como empresas desenvolvedoras de produtos com técnicas biotecnológicas, tem provocado uma discussão com as agências regulatórias europeias, visando a revisão dessa decisão e o alinhamento da legislação europeia com o resto do mundo. Nesse sentido, a *European Food Safety Authority* (EFSA), em consulta pública feita em maio de 2020, avaliou a possibilidade de produtos obtidos por sistemas SDN-1 e SDN-2 terem uma análise de risco diferenciada da que ocorre atualmente na União Europeia em relação aos OGMs. Em um primeiro painel de discussão, a EFSA havia concluído que metodologias de avaliação de risco sobre sistemas SDN-3 poderiam ser mais simplificadas em relação ao que é feito com OGMs, já que em sistemas SDN-3 a introgressão no genoma das sequências gênicas de interesse ocorre de forma direcionada e em local definido, diferentemente dos processos com transgênicos tradicionais, nos quais as inserções no genoma são ao acaso.

Num segundo painel de discussão, a EFSA concluiu também que seriam parcialmente aplicáveis aos sistemas SDN-1 e SDN-2 as conclusões do primeiro painel. Uma vez que abordagens SDN-1/SDN-2 visam modificar uma sequência de DNA endógena, cujo produto final não contenha DNA exógeno, essas plantas não apresentariam nenhum dos riscos potenciais relacionados à inserção de um transgene.

Vários países, incluindo o Brasil, entendem que a introdução de variabilidade em espécies de importância econômica pode ajudar a alcançar importantes objetivos de sustentabilidade, alimentos mais saudáveis, menor uso de defensivos químicos agrícolas, além de contribuir para um meio ambiente mais saudável e auxiliar na mitigação dos problemas produzidos pelas mudanças climáticas globais, entre outras possibilidades. As inovações na área da genética devem ser feitas com respeito aos princípios básicos da biossegurança, como tem ocorrido nas últimas décadas, considerando-se a expertise da comunidade científica mundial.

A legislação não pode barrar o desenvolvimento tecnológico, ou permitir que poucas instituições e empresas tenham a possibilidade de desenvolver produtos de base biotecnológica, como ocorreu no caso dos transgênicos, tendo-se em vista processos dispendiosos e demorados de aprovação criados por cada país. Se os produtos resultantes de mutagênese direcionada, principalmente sistemas SDN-1 e SDN-2, forem sujeitos às mesmas exigências de avaliação de risco que OGMs tradicionais/SDN-3, poderá haver restrição do desenvolvimento tecnológico às poucas e maiores empresas, limitando a concorrência de mercado, o que privará efetivamente a maioria dos agricultores e consumidores dos benefícios advindos da geração de produtos com essas tecnologias.

Brasil, Argentina, Canadá, Chile, Colômbia, EUA, entre outros países, estão entre os primeiros a terem legislação que regulamenta o uso seguro de técnicas de edição gênica. Nesses países é clara a disseminação do número, tipo e tamanho das instituições/empresas que começam a desenvolver produtos de interesse para a sociedade, assim como também há um aumento expressivo das espécies trabalhadas com essas novas técnicas de genética. Com os OGMs (transgênicos), o investimento era viável somente em grandes commodities, como a soja, o milho e o algodão, entre as principais.

Como os sistemas SDN-1 e SDN-2 simulam/imitam mecanismos de indução de variabilidade genética que ocorrem de forma constante e frequente na natureza, sua detecção em produtos que tiveram seu genoma editado é praticamente impossível, se não for conhecido o local onde as mutações foram feitas. A própria União Europeia, no relatório "Detecção de alimentos e rações vegetais obtidos por novas técnicas de mutagênese" (European Commission, 2019), reconhece que produtos cujo genoma foi editado podem ser indistinguíveis de produtos alterados por processos naturais ou por técnicas convencionais de reprodução.

O Brasil, em alinhamento com a comunidade científica nacional, internacional e com a legislação de vários países, muitos dos quais é parceiro comercial, entende a importância de uma harmonização nas leis de biossegurança de países exportadores e importadores de alimentos, de forma que essas leis reflitam e acolham o

progresso tecnológico, mantendo a qualidade e a segurança dos alimentos, mas também permitindo uma maior diversificação dos participantes da cadeia produtiva. Os produtos gerados por edição de genoma, principalmente pelos sistemas SDN-1 e SDN-2, não devem estar sujeitos aos requisitos de análise de risco como os OGMs se também puderem ser obtidos por métodos convencionais ou resultar de processos espontâneos na natureza.

A harmonização de normas regulatórias permite também criar segurança jurídica para os desenvolvedores em cada país, evitando regras nacionais/regionais individuais para produtos resultantes de mutagênese aleatória convencional ou do uso de sistemas SDN. Além disso, impede que dois produtos indistinguíveis sejam regulamentados de duas maneiras diferentes.

Referências

- ARGENTINA. Resolución 173/2015, de 12 de maio de 2015. **Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca (SAGyP)**. Disponível em: <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-173-2015-246978/texto>>. Acesso em: 15 maio 2020.
- ARGENTINA. Resolución 701/2011, de 27 de outubro de 2011. **Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca (SAGyP)**. Disponível em: <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-701-2011-189067/texto>>. Acesso em: 17 maio 2020.
- ARGENTINA. Resolución 763/2011, de 17 de agosto de 2011. **Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca**. Disponível em: <<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-763-2011-185806/texto>>. Acesso em: 17 maio 2020.
- BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN (Indonésia). **Peraturan nomor HK.03.1.23.03.12.1563 Tahun 2012**. Pedoman pengkajian keamanan pangan produk rekayasa genetik. 2012. Disponível em: https://standarpangan.pom.go.id/dokumen/peraturan/2012/Perka_BPOM_No_HK.03.1.23.03.12.1563_Tahun_2012_tentang_Keamanan_Pangan_PRG.pdf. Acesso em: 6 out. 2020.
- BERGESON, L. L. Enlisting modern technologies to ensure a safe food supply. **Natural Resources & Environment**, v. 31, n. 3, p. 31-34, 2017.
- BRANCH, L. S. **Consolidated federal laws of Canada, Feeds Act**. 2019b. Disponível em: <<https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/F-9/>>. Acesso em: 20 maio 2020.
- BRANCH, L. S. **Consolidated federal laws of Canada, Food and Drugs Act**. 2020. Disponível em: <<https://laws.justice.gc.ca/eng/acts/F-27/>>. Acesso em: 20 maio 2020.
- BRANCH, L. S. **Consolidated federal laws of Canada, Seeds Act**. 2019a. Disponível em: <<https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/S-8/>>. Acesso em: 20 maio 2020.
- 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. 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. **Diário Oficial da União**, 28 de março, de 2005. p. 1. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l111105.htm>. Acesso em: 3 set. 2020.

BRASIL. Resolução Normativa Nº 16, de 15 de janeiro de 2018. Estabelece os requisitos técnicos para apresentação de consulta à CTNBio sobre as Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão. **[Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio]**. Disponível em: <http://ctnbio.mctic.gov.br/resolucoes-normativas/-/asset_publisher/OgW431Rs9dQ6/content/resolucao-normativa-n%C2%BA-16-de-15-de-janeiro-de-2018?redirect=http%3A%2F%2Fctnbio.mctic.gov.br%2Fresolucoes-normativas%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_OgW431Rs9dQ6%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-2%26p_p_col_count%3D3>. Acesso em: 3 set. 2020.

BROOKES, G.; BARFOOT, P. Economic impact of GM crops: the global income and production effects 1996–2012. **GM Crops & Food**, v. 5, n. 1, p. 65-75, 2014.

CANADA. Canadian Food Inspection Agency. **Directive Dir 2000-07: Conducting Confined Research Field Trials of Plants with Novel Traits in Canada**. 2019. reference material. Disponível em: <https://www.inspection.gc.ca/plant-health/plants-with-novel-traits/applicants/directive-dir-2000-07/eng/1304474667559/1304474738697#a1_1>. Acesso em: 19 maio 2020.

CHILE. Resolución Nº 1.523/2001, de 6 de julho de 2001. **Servicio Agrícola y Ganadero (SAG)**. Disponível em: <http://www.sag.cl/sites/default/files/RES_1523_2001.pdf>. Acesso em: 17 maio 2020.

COHEN, J. “Fields of dreams”. **Science**, v. 365, n. 6452, p. 422-425, 2019.

COLÔMBIA. Decreto Nº 4525, de 6 de dezembro de 2005. **Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural**. Disponível em: <<https://www.ica.gov.co/getattachment/6ea8d6c3-aadc-42ad-958d-2eb377cfe528/2005D4525.aspx>>. Acesso em: 15 maio 2020.

COLÔMBIA. Resolución Nº 00029299, de 1 de agosto de 2018. **Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)**. Disponível em: <<https://www.ica.gov.co/getattachment/2d02cc52-d1c5-4123-8a5a-aea9ad2ce926/2018R29299.aspx>>. Acesso em: 15 maio 2020.

COMISSÃO EUROPEIA. **Relatório sobre a experiência dos Estados-Membros no domínio da Diretiva 2009/41/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, relativa à utilização confinada de microrganismos geneticamente modificados (reformulação) para o período 2006 – 2009**. Bruxelas, 2012. 10 p. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0398&from=PT> <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0398&from=PT>>. Acesso em: 2 set. 2020.

DAVISON, J.; AMMANN, K. New GMO regulations for old: Determining a new future for EU crop biotechnology. **GM Crops & Food**, v. 8, n. 1, p. 13-34, 2017.

DEDERER, H.-G.; HAMBURGER, D. (Eds.). **Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology: A Comparative Analysis of Regulatory Frameworks of Selected Countries and the EU**. Cham: Springer International Publishing, 2019.

ECKERSTORFER MF, ENGELHARD M, HEISSENBERGER A, SIMON S, TEICHMANN H. Plants Developed by New Genetic Modification Techniques-Comparison of Existing Regulatory Frameworks in the EU and Non-EU Countries. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. v. 7, 2019.

ELLENS, K. W.; LEVAC, D.; PEARSON, C.; SAVOIE, A.; STRAND, N.; LOUTER, J.; TIBELIUS, C. Canadian regulatory aspects of gene editing technologies. **Transgenic Research**, v. 28, n. 52, p. 165-168, 2019.

ESTADOS UNIDOS. Department of Agriculture. **Animal and Plant Health Inspection Service: Rules and Regulations**. 7 CFR Parts 330, 340 and 372. Federal Register, v. 85, n. 96, 18 May 2020. Disponível em: <https://www.aphis.usda.gov/brs/fedregister/BRS_2020518.pdf>. Acesso em: 7 jun. 2020.

ESTADOS UNIDOS. Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service. **USDA SECURE Rule Paves Way for Agricultural Innovation**. Washington DC, 2020a. Disponível em: <https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/news/sa_by_date/sa-2020/secure>. Acesso em: 7 jun. 2020.

ESTADOS UNIDOS. Environmental Protection Agency. **Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA) and Federal Facilities**. Policies and Guidance. 2020b. Disponível em: <<https://www.epa.gov/enforcement/federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act-fifra-and-federal-facilities>>. Acesso em: 20 maio 2020.

ESTADOS UNIDOS. Foreign Agricultural Service. **China** - Peoples Republic of Agricultural Biotechnology Annual. 2019. 22 p. CH 18085. Disponível em: <[https://gain.fas.usda.gov/RecentGAINPublications/Agricultural Biotechnology Annual_Beijing_China - Peoples Republic of_2-22-2019.pdf](https://gain.fas.usda.gov/RecentGAINPublications/Agricultural%20Biotechnology%20Annual_Beijing_China_-_Peoples%20Republic%20of_2-22-2019.pdf)>. Acesso em: 25 ago. 2020.

ESTADOS UNIDOS. Office Of The Law Revision Counsel. **Federal Food, Drug, And Cosmetic Act**. Title 21 – Food and Drugs, chapter 9 – Federal Food, Drug, And Cosmetic Act. June 25, 1938, ch. 675, §1, 52 Stat. 1040. Disponível em: <<https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter27&edition=prelim>>. Acesso em: 20 maio 2020.

EUROPEAN COMMISSION. **GMO Legislation**. Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/legislation_en>. Acesso em: 11 abr. 2020.

FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND. **Review of food derived using new breeding techniques**: Final report. c2019. Disponível em: <<https://www.foodstandards.gov.au/media/Pages/Final-Report---Review-of-food-derived-using-new-breeding-techniques.aspx>>. Acesso em: 2 set. 2020.

FRIEDRICH, S.; TAKASU, Y.; KEARNS, P.; DAGALLIER, B.; OSHIMA, R.; SCHOFIELD, J.; MOREDDU, C. An overview of regulatory approaches to genome editing in agriculture. **Biotechnology Research and Innovation**, v. 3, n. 2, p. 208-220, 2019.

FRITSCH, S.; POOVAIAH, C.; MACRAE, E.; THORLBY, G. A New Zealand perspective on the application and regulation of gene editing. **Frontiers in Plant Science**, v. 9, p. 1-8, Sep., 2018.

INDIA. Ministry of science & technology. Department of Biotechnology. **Draft Document on Genome Edited Organisms: Regulatory Framework and Guidelines for Risk Assessment**. 2020. Disponível em: <http://dbtindia.gov.in/sites/default/files/Draft_Regulatory_Framework_Genome_Editing_9jan2020a.pdf>. Acesso em: 2 set. 2020.

ISAAA. **Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops in 2017: Biotech Crop Adoption Surges as Economic Benefits Accumulate in 22 Years**. ISAAA: Ithaca 2017. (ISAAA Brief, 53).

Disponível em: <<https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/53/download/isaaa-brief-53-2017.pdf>>. Acesso em: 19 maio 2020.

KLÜMPER, W.; QAIM, M. A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops. **PLoS One**, v. 9, n. 11, 2014.

LEONE, L. Gene Editing for the EU Agrifood: Risks and Promises in Science Regulation. **European Journal of Risk Regulation**, v. 10, n. 4, p. 766-780, 2019.

MALINGREAU, J. P.; EVA, H. D.; DE MIRANDA, E. E. Brazilian Amazon: a significant five year drop in deforestation rates but figures are on then rise again. **Ambio**, v. 4, n. 3, p. 309-314, 2012.

MINISTERIO DE AGRICULTURA, GANADERÍA Y PESCA. La FAO ratifica a CONABIA como Centro de Referencia en Bioseguridad. 25 de abril de 2019. Disponível em: <<https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-fao-ratifica-conabia-como-centro-de-referencia-en-bioseguridad>>. Acesso em: 3 set. 2020.

NOVA ZELÂNDIA. Ministry for the environment. **Hazardous Substances and New Organisms Act 1996**. public act 1996, n. 30, section 1(2). Wellington, 2019. Disponível em: <<http://www.legislation.govt.nz/act/public/1996/0030/latest/DLM381222.html>>. Acesso em: 20 maio 2020.

OSTP - OFFICE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY. Coordinated framework for regulation of biotechnology products. **Fed Regist** 51:23,302–23,367. 26 June, 1986.

PARAGUAI. Resolución MAG N° 565, de 13 de maio de 2019. Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG). Disponível em: <<https://www.inbio.org.py/wp-content/uploads/Resoluci%C3%B3n-565-de-2019.pdf>>. Acesso em: 17 maio 2020.

RUFFELL, D. The EU Court of Justice extends the GMO Directive to gene-edited organisms. **FEBS Letter**, v. 592, n. 22, p. 3653-3657, 2018.

SATO, S. **Agricultural Biotechnology Annual**: Tokyo, 2019. USDA, 2020.

Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/Report/DownloadReportByFileName?fileName=Agricultural%20Biotechnology%20Annual_Tokyo_Japan_10-20-2019>. Acesso em: 2 set. 2020.

SCHULMAN, A. A.-O.; OKSMAN-CALDENTEY, K. M.; TEERI, T. H. European Court of Justice delivers no justice to Europe on genome-edited crops. **Plant Biotechnology Journal**, v. 18, n. 1, p. 8-10, 2020.

USDA Foreign Agricultural Service. Global Agricultural Information Network. GAIN Report: Argentina. Agricultural Biotechnology Annual. 15 de fevereiro de 2019. Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=Agricultural%20Biotechnology%20Annual_Buenos%20Aires_Argentina_2-15-2019.pdf>. Acesso em: 17 maio 2020.

WHELAN, A. I.; LEMA, M. A. Regulation of genome editing in plant biotechnology: Argentina. In: Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology. Springer, Cham, 2019. p. 19-62.

WHELAN, A. I.; LEMA, M. A. Regulatory framework for gene editing and other new breeding techniques (NBTs) in Argentina. **GM Crops & Food**, v. 6, p. 253–265, 2015.

ZIMNY, T.; SOWA, S.; TYCZEWSKA, A.; TWARDOWSKI, T. Certain new plant breeding techniques and their marketability in the context of EU GMO legislation - recent developments.

New Biotechnology, v. 51, p. 49-56, 2019.