

MINISTÉRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE BIOTECNOLOGIA E RECURSOS GENÉTICOS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP

INSTITUTO DE ECONOMIA

**Avaliação das Potencialidades e dos
Obstáculos à Comercialização dos Produtos de
Biotecnologias no Brasil**

Coordenação: Prof. José Maria da Silveira - IE – Unicamp

Consultores:

Prof^a Dr^a Maria da Graça Derengovsky Fonseca - IE- UFRJ

Maria Ester Dal Poz, Msc. - IG – Unicamp

Auxiliares de Pesquisa:

Graduandos em Economia do IE/Unicamp

Thais de A. Góes Nagata e Thiago de Barros Correa

Brasília
2001

Sumário

1	<u>OBJETIVO DA PESQUISA</u>	5
2	<u>QUESTÕES METODOLÓGICAS</u>	8
2.1	<u>O CAMPO DE DEFINIÇÃO DA BIOTECNOLOGIA</u>	8
2.1.1	<u>Nível Tecnológico</u>	9
2.1.2	<u>Desenvolver e/ou utilizar biotecnologias</u>	9
2.1.3	<u>Outras questões metodológicas: direitos de propriedade, apropriabilidade e biossegurança</u>	10
2.1.4	<u>Desenvolvimento Científico e Tecnológico em áreas de Saúde e Agricultura: um traço distintivo do Brasil e o Genoma</u>	11
2.1.5	<u>Instituições-chave e ambientes seletivos</u>	12
2.2	<u>LEVANTAMENTO DAS EMPRESAS E DO GENOMA</u>	14
2.2.1	<u>Estudo de campo e critério de seleção de empresas</u>	14
2.2.2	<u>A identificação de atividades relacionadas à inovação biotecnológica e o instrumento de coleta de informações</u>	15
2.2.3	<u>Esquema para apresentação sintética dos resultados</u>	17
2.2.4	<u>Projetos Genoma</u>	19
2.2.5	<u>Uma aproximação ao Comércio de Biotecnologia no Brasil: Aspectos Metodológicos</u>	23
3	<u>BIOTECNOLOGIA NO SETOR DE SAÚDE HUMANA: DAS BIO-COMMODITIES ÀS FÁBRICAS BIOLÓGICAS</u>	29
3.1	<u>INTRODUÇÃO</u>	29
3.2	<u>AS INSTITUIÇÕES-PÚBLICAS EM BIOTECNOLOGIA COMO INSTITUIÇÕES-CHAVE</u>	37
3.2.1	<u>Instituto Butantã</u>	37
3.2.2	<u>Fundação Oswaldo Cruz</u>	43
3.2.3	<u>Instituto de Tecnologia da Paraná – Tecpar</u>	50
3.2.4	<u>Instituto Ludwig</u>	53
3.3	<u>EMPRESAS DO SETOR FARMACÊUTICO DE SAÚDE HUMANA E VETERINÁRIA</u>	56
3.3.1	<u>Biobrás</u>	58
3.3.2	<u>Grupo de perfil: Vallée</u>	62
3.3.3	<u>Grupo de perfil "Biolab-União Química"</u>	65
3.3.4	<u>Empresas Hereditas e Genomax</u>	66
3.3.5	<u>Fundação Bio-Rio: uma análise geral e de suas empresas</u>	67
3.3.6	<u>Empresas relacionadas ao Pólo Bio-Rio</u>	69
3.3.7	<u>Simbios Produtos Biotecnológicos</u>	73
3.3.8	<u>Empresa FK (Cientec)</u>	75
3.3.9	<u>Comparação das Posições de Mercado e Estratégias de P&D na área de saúde</u>	78
3.4	<u>O COMÉRCIO EM ITENS REFERENTES À SAÚDE HUMANA</u>	85
3.4.1	<u>Análise dos resultados das importações</u>	87
3.4.2	<u>Análise dos resultados das exportações</u>	91
4	<u>BIOTECNOLOGIA VEGETAL E PRODUTOS AFINS: SEMENTES, MUDAS E INOCULANTES</u>	96
4.1	<u>UM PANORAMA GERAL DAS MUNDANÇAS DAS EMPRESAS ENVOLVIDAS EM BIOTECNOLOGIA VEGETAL</u>	96
4.2	<u>UMA BREVE DESCRIÇÃO DAS EMPRESAS LÍDERES MUNDIAIS DO SETOR DE SEMENTES</u>	101
4.2.1	<u>Monsanto</u>	101
4.2.2	<u>Pioneer/DuPont</u>	102
4.2.3	<u>Empresas que sofreram spin offs: Novartis (Singenta), Aventis</u>	103
4.3	<u>INSTITUIÇÕES-CHAVE PARA O DESENVOLVIMENTO DA BIOTECNOLOGIA VEGETAL NO BRASIL</u>	103
4.3.1	<u>Embrapa: insumos e serviços para o mercado de biotecnologias em agro-pecuária</u>	103
4.3.2	<u>Instituto Agrônomo de Campinas (IAC)</u>	111
4.3.3	<u>Copersucar</u>	113
4.3.4	<u>Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul</u>	114
4.3.5	<u>Instituto de Biotecnologia da Universidade de Caxias do Sul</u>	117
4.3.6	<u>Insumos para o Setor sucro-alcooleiro: Genes de floculação em leveduras</u>	119
4.4	<u>EMPRESAS PRODUTORAS DE MUDAS E MATRIZES</u>	121

4.4.1	<i>Vitrogen Biotecnologia</i>	121
4.4.2	<i>Pro-clone Biotecnologia</i>	121
4.5	<u>MERCADO DE INOCULANTES E DE CONTROLE BIOLÓGICO</u>	125
4.5.1	<i>Biosoja</i>	125
4.5.2	<i>Empresa Caxiense de Controle Biológico</i>	126
4.6	<u>COMPARAÇÃO DA POSIÇÃO DE MERCADO E ESTRATÉGIAS DE P&D</u>	126
4.7	<u>COMÉRCIO DE PRODUTOS DE ORIGEM VEGETAL: SEMENTES E MATRIZES</u>	131
5	<u>RELEVÂNCIA DAS POLÍTICAS GOVERNAMENTAIS DE APOIO À PESQUISA GENÔMICA</u>	135
5.1	<u>PANORAMA MUNDIAL</u>	135
5.2	<u>PANORAMA BRASILEIRO: PESQUISA, CAPACITAÇÃO E MERCADOS EMERGENTES</u>	136
5.2.1	<i>Evolução dos Projetos Genoma no Estado de São Paulo e a Rede ONSA : genomas de plantas de grandes culturas</i>	136
5.2.1	<i>Projetos de importância para os mercados da área agrícola - Fapesp</i>	138
5.3	<u>PROJETOS DE IMPORTÂNCIA PARA OS MERCADOS DAS ÁREAS DE SAÚDE -FAPESP</u>	144
5.4	<u>GENOMA BRASILEIRO</u>	148
5.5	<u>PROJETOS DAS REDES REGIONAIS</u>	149
5.5.1	<i>Projeto em Rede do Centro-Oeste</i>	149
5.5.2	<i>Rede Genoma do Estado de Minas Gerais</i>	150
5.5.3	<i>Programa Genoma do Nordeste – ProGeNe</i>	150
5.5.4	<i>Programa de Implantação do Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP)</i>	151
5.5.5	<i>Programa Genoma do Estado do Paraná</i>	151
5.5.6	<i>Programa de Implantação da Rede Genoma do Estado do Rio de Janeiro – RioGene</i> ...	152
5.5.7	<i>Ampliação da Rede de Genômica no Estado da Bahia</i>	152
6	<u>CONCLUSÕES</u>	154
6.1	<u>CONCLUSÕES GERAIS</u>	154
6.2	<u>AGROBIOTECNOLOGIAS: O BRASIL TEM UM DIFERENCIAL?</u>	161
6.3	<u>CONCLUSÕES DERIVADAS DA GENÔMICA: VISÕES DO FUTURO?</u>	167
6.3.1	<i>Novas demandas por competências institucionais e organização de pesquisa e de negócios</i> 169	
6.3.2	<i>Rede científica X rede biotecnológica</i>	171
6.4	<u>OUTRAS QUESTÕES: A QUESTÃO CRUCIAL DO FINANCIAMENTO À PESQUISA E PROPRIEDADE INTELLECTUAL</u>	172
6.5	<u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	174
7	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	177
8	ANEXOS	
	Anexo I - Questionários e Tipologias do trabalho de campo.....	176
	Anexo II -Dados de Importação e Exportação por grupos.....	185
	Anexo III - Legendas dos Mapas de Genômica do Capítulo 5.....	192
	Anexo IV - Mecanismos de Vinculação Formal em Redes Tecno-econômicas.....	197
9	ÍNDICES	
	ÍNDICE DE FIGURAS	
	Figura 3.1 Biobrás - evolução anual das Vendas (US\$ 1000).....	60
	Figura 3.2 Importação de Produtos “Biotecnológicos”.....	89
	Figura 3.3 Importação de Reagentes e Toxinas	89
	Figura 3.4 Importações Totais dos Itens de Biotecnologia.....	90
	Figura 3.5 Exportação de Produtos da Biotecnologia pelo Brasil.....	91
	Figura 3.6 Exportações de Hormônios: 4 principais itens	94
	Figura 3.7 Relação Exp/Imp da biotecnologia.....	95
	Figura 4.1 Empresas e instituições líderes em melhoramento de variedades	99
	Figura 4.2 Atividades da Embrapa e a biotecnologia.....	104

Figura 4.3.	Limiar para a introdução de variedades transgênicas na Argentina com e sem esforço de adaptação genética.....	132
Figura 4.4	Quatro maiores itens de importação de sementes, mudas e matrizes (1995-2000)	133
Figura 4.5	Importação de sementes, mudas e matrizes: produtos secundários	133
Figura 4.6	Importações totais de sementes vegetais (1995-2000).....	134
Figura 4.7	Principais itens de exportação de sementes no Brasil (1995-2000).....	135
Figura 5.1	Legendas para os mapas de pesquisa genômica	137
Figura 5.2	Redes de Pesquisa do Genoma <i>Xyllela</i> : GFX e AEG	139
Figura 5.3	Projeto Genoma Fapesp – Agronomical e Environmental Genomes.....	140
Figura 5.4	Projeto Genoma Funcional <i>Xyllela</i>	141
Figura 5.5	Projeto Genoma Fapesp: <i>Xanthomonas axonopodis pv citri</i>	142
Figura 5.6	Projeto Genoma Cana - Fapesp - <i>EST Sugar Cane Project</i>	143
Figura 5.7	Genoma Humano do Câncer.....	145
Figura 5.8	Genoma Diversidade Viral.....	145
Figura 5.9	Genoma Estrutural	148
Figura 5.10	Rede Nacional do Projeto Genoma	149

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1	Classificação <i>SIC</i> e Biotecnologias	17
Tabela 2.2	Dimensões para a síntese de estratégias	19
Tabela 3.1	Faturamento e <i>Market Share</i> em Imunobiológicos	36
Tabela 3.2	Butantã - L.B - Biotecnologias e demanda por produtos (2000).....	38
Tabela 3.3	Butantã - Biotecnologias e potenciais aplicações comerciais	42
Tabela 3.4	Indicadores de Propriedade Intelectual (1995-1999)	44
Tabela 3.5	Patentes concedidas no Brasil entre 1996 e 2000	45
Tabela 3.6	Patentes Concedidas no Exterior entre 1997 e 2000	46
Tabela 3.7	Produção de vacinas e reativos*.....	47
Tabela 3.8	Bio-Manguinhos: Origem dos Insumos.....	50
Tabela 3.9.	Tecpar - Discriminação de Produtos	52
Tabela 3.10	ILPC - Principais Frentes de P&D.....	54
Tabela 3.11	Biotecnologias de pesquisa.....	54
Tabela 3.12	Trajatória tecnológica da insulina e Biobrás	59
Tabela 3.13	Vallée - Frentes de atuação em P&D.....	63
Tabela 3.14	Biolab - Frentes de P&D.....	65
Tabela 3.15	Comparação das posições de mercado e estratégias de P&D do setor público de saúde humana e animal.....	79
Tabela 3.16	Comparação das posições de mercado e estratégias de P&D do setor privado de saúde humana e animal.....	80
Tabela 3.17	Índice de Herfindhal por produtos importados nos grupos.....	91
Tabela 3.18	Índice de Herfindhal para as exportações por produtos nos grupos	93
Tabela 3.19	Índice de Herfindhal por grupos	96
Tabela 3.20	Índice de Herfindhal por produtos no agregado.....	96
Tabela 4.1	Empresas líderes no mercado de sementes do Brasil	98
Tabela 4.2	<i>Market Share</i> de empresas líderes em sementes no Brasil (100%).....	98
Tabela 4.3	Aquisições realizadas pelas transnacionais de empresas dedicadas à produção de híbridos nos anos 90	100
Tabela 4.4	Aquisições de empresas nacionais à produção sementes de variedades.....	100
Tabela 4.5	Embrapa - nível de capacitação de recursos humanos.....	108
Tabela 4.6	Comparação das posições de mercado e estratégias de P&D das instituições públicas do setor agrícola.....	129
Tabela 6.1	Três gerações da Biotecnologia	155
Tabela 6.2	Importações por grupo como <i>proxy</i> do mercado de biotecnologia em saúde no Brasil (US\$)	157

1 Objetivo da Pesquisa

O objetivo da pesquisa é o de avaliar as potencialidades da comercialização dos produtos da biotecnologia no Brasil, tomando como referência o atual estado-da-arte do setor. O estudo foi conduzido de forma a abarcar as atividades mais próximas do mercado, *downstream*. Este estudo também se propõe a analisar as oportunidades abertas pela produção de conhecimento gerado a partir do "Projetos Genoma" e das atividades de P&D empresarial. É uma das hipóteses deste trabalho que a produção deste tipo de conhecimento possa vir a alterar a estrutura e composição do mercado no futuro.

Dado o caráter bastante difuso do impacto das biotecnologias, não é possível encontrar uma classificação de bens e serviços que defina um *capítulo*, *item* e menos ainda uma *posição* para a biotecnologia. Isso obviamente cria duas dificuldades básicas:

- a) a identificação do grau de envolvimento com o desenvolvimento, uso e difusão de produtos biotecnológicos é extremamente complicada, principalmente no que se refere a insumos que em alguma medida servem a firmas tradicionais que manipulam produtos de origem biológica;
- b) o uso do conhecimento biotecnológico pode gerar serviços que em alguma medida venham a substituir produtos de origem biotecnológica, como por exemplo, a terapia gênica e a utilização de células-tronco em serviços médicos, no caso da saúde; a limpeza de *vírus* e serviços de diagnóstico no caso da produção vegetal.

Ao longo do trabalho foi possível constatar que a produção de bens e também de serviços biotecnológicos freqüentemente compartilha com o setor de P&D muitas de suas técnicas. Isso significa que procedimentos como o PCR¹, rotinas de conservação de material biológico, testes da presença de determinadas substâncias nos produtos, entre outros, são adotados tanto em instituições voltadas para a pesquisa básica quanto em unidades que fabricam e comercializam produtos biotecnológicos.

Para evitar o enfoque excessivamente longo das cadeias produtivas, optou-se por privilegiar a análise das empresas que desenvolvem e/ou adotam produtos e processos associados á biotecnologia. A idéia é que é possível estabelecer uma diferenciação das firmas a partir do seu comprometimento com a adoção de protocolos, métodos e

enfoques de biologia molecular e manipulação de tecidos. Neste sentido, é a biotecnologia, como atividade de pesquisa de fronteira, que é usada como unidade de análise. A metodologia de investigação e o instrumental de campo desta parte da pesquisa foram elaborados a partir desse pressuposto.

Nos países desenvolvidos, as empresas vinculadas à indústria de biotecnologia caracterizam-se pelos elevados investimentos em P&D, pelo alto custo de produção e, “*last but not least*”, pelo seu alto risco. Como mostra o trabalho de Rondé (1992), a sustentação das empresas de biotecnologia ao longo da década de oitenta foi baseada em acordos de cooperação que estavam relacionados à expectativa de esgotamento das trajetórias tecnológicas associadas à produção de insumos modernos para a produção de fármacos e para a agricultura. Na década de 90 empresas situadas nos Estados Unidos passaram a contar com mecanismos de captação de recursos financeiros, *venture capital*, diretamente nas bolsas de valores especializadas como a como a NASDAQ. Todavia, mesmo no caso EUA, o papel dos fundos de natureza governamental foi fundamental para a sustentação do fluxo de inovações e dos programas de desenvolvimento científico associados à criação de empresas em biotecnologia. Isso ocorreu tanto pela forma de suporte aos institutos de pesquisa e universidades, quanto através da criação de fundos para o *seed money* de empresas apoiadas por várias formas de capital de risco (Narin *et alii*, 1997).

Como mostra um estudo feito no âmbito da Comunidade Européia (1999), a variedade de mecanismos de sustentação financeira e de coordenação dos programas científicos e tecnológicos em biotecnologia é muito grande, sendo difícil falar em um padrão europeu em contraposição ao modelo americano. Há sistemas bastante centralizados, como o da Alemanha, em que alguns órgãos governamentais exercem um grande controle sobre a distribuição de recursos. Há, também, sistemas de execução de pesquisa mais ou menos descentralizados, como o da França, em que os Institutos de Pesquisa estão ligados ao CNRS na articulação de grandes programas até o financiamento de balcão. O desenvolvimento do capital de risco é bastante modesto nos países europeus, tendo crescido com maior velocidade na Alemanha (Pereira, 2000).

As condições brasileiras para a geração e difusão da biotecnologia estão fortemente apoiadas na pesquisa e desenvolvimento feito por institutos públicos de

¹ *Polimerase Chain Reaction* - Reação de Polimerase em Cadeia, utilizada para duplicação *in vitro* de moléculas de ácidos nucleicos, amplamente utilizada em pesquisas e processos da área de biologia molecular e biotecnologias.

pesquisa (como na França) e na pesquisa feita por departamentos de universidades. A articulação com empresas é variada, mas em geral ainda é frágil, existindo mesmo uma enorme distância entre o que é desenvolvido e o que é adotado por empresas nacionais. O processo de difusão de tecnologias em alguns setores está diretamente associado ao grau de penetração de empresas filiadas a grandes corporações internacionais. Alguns segmentos importantes da Biotecnologia Vegetal, bem como seus vetores de difusão tecnológica são hoje controlados por algumas empresas - líderes mundiais, após uma década de fusões e aquisições em todo o mundo. Esse fenômeno, ao mesmo tempo em que restringe os espaços de empresas nacionais, aumenta a importância dos institutos públicos de pesquisa.

O universo pesquisado considera os seguintes segmentos:

a) Biotecnologia em Saúde:

Abrange a análise das instituições públicas e empresas privadas que pesquisam, produzem e comercializam produtos biotecnológicos. As atividades de importação e exportação de insumos e produtos que podem ser associados ao uso de metodologias e procedimento biotecnológicos também estão incluídas;

b) Biotecnologia Agrícola:

Neste item apresenta-se um levantamento detalhado do grupo de empresas identificadas como consumidoras de produtos biotecnológicos, entre os quais se incluem papel e celulose, fruticultura, pecuária e indústria de sementes de grandes culturas;

c) Potenciais de geração de inovação em biotecnologia a partir de "Projetos Genoma" e das redes de P&D que deles possam surgir:

O Programa de Biotecnologia e Recursos Genéticos pretende produzir orientações básicas para estudos que no futuro possa fazer uma análise mais aprofundada sobre os nexos existentes entre pesquisa, inovação e mercado de biotecnologias no Brasil. Trata-se pois de um estudo amplo no sentido de captar obstáculos e potencialidades de diferentes tipos de instituições públicas e privadas envolvidas com algum tipo de atividade tipicamente biotecnológica.

A seleção dessas instituições foi intencional e deixa algumas atividades e regiões importantes de fora, como aquelas relacionadas à Fundação Biominas e algumas atividades, como produção de essenciais e enzimas. Acreditamos todavia, que a

composição da amostra não deva alterar substancialmente os principais resultados obtidos.

Como veremos, o estudo apresenta os resultados de uma primeira aproximação ao que se poderia considerar o comércio exterior de biotecnologia no Brasil. Dada as limitações impostas pela fonte de dados, o estudo é bastante preliminar, carecendo de um estudo confirmatório, em nível de campo, com o propósito de refinar os resultados obtidos.

Resumindo, o trabalho visa:

- a) Mapear o mercado de biotecnologias, através da análise do conjunto de produtos e insumos comercializados;
- b) Identificar as potencialidades de geração de inovações - com base no comportamento recente de importações de biotecnologias, *vis-a-vis* as atividades de pesquisa pública e P&D privado no Brasil;
- c) Avaliar de modo prospectivo os possíveis impactos resultantes dos Projetos Genoma e das demandas por insumos biotecnológicos por eles gerados.

A apresentação das questões metodológicas não seguirá exatamente a ordem de apresentação dos temas, feita nos próximos capítulos. Apresentaremos aspectos metodológicos dos capítulos 3, 4, e 5 inicialmente e depois uma discussão mais detalhada sobre a metodologia relativa aos resultados da análise do comércio de biotecnologia. Também os capítulos 3 e 4 foram organizados segundo os dois grandes mercados de biotecnologia, ou seja, biotecnologia aplicada à saúde humana (predominantemente, uma vez que existem efeitos cruzados com a biotecnologia veterinária) e aplicada à exploração vegetal. A análise do comércio será também repartida segundo cada um desses itens, nos capítulos 3 e 4. Estamos conscientes de que alguns resultados de importação se devem a implementação dos projetos genoma, mas não foi desenvolvida uma metodologia para separar seu efeito sobre o comércio.

A pesquisa genômica será tratada à parte. Um capítulo final apresenta conclusões e recomendações.

2 Questões Metodológicas

2.1 O Campo de Definição da Biotecnologia

Uma primeira aproximação definicional refere-se a uma clara distinção entre atividades que envolvem "antigas" e "modernas" biotecnologias. Esta distinção seria feita a partir do atual estado-da-arte da geração e comercialização de biotecnologia no

Brasil. Trata-se de uma distinção já tradicional que parte da experiência acumulada por vários trabalhos na área, como o de Silveira e Salles-Filho (1988). Apresentaremos um conjunto de definições que nos auxiliarão no tratamento das instituições públicas e privadas entrevistadas.

A abordagem teórica aqui assumida, da *co-evolução entre mercados e tecnologias*, considera o *pool* de conhecimentos, rotinas e capacidades incorporadas nas instituições como aspectos fundamentais da competitividade. Confere às análises um cunho prospectivo, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de inovação, busca, adaptação ou simples uso de biotecnologias maduras. Assim, apesar de qualitativo, o estudo visa obter um quadro de referências cruzadas sobre os comportamentos institucionais, em termos de seus esforços de P&D, de C&T e de seus mecanismos organizacionais e aponta muitas variáveis a serem exploradas por futuras ações políticas.

2.1.1 Nível Tecnológico

No primeiro grupo, o das antigas biotecnologias, estariam incluídas as técnicas amplamente difundidas principalmente nos países em desenvolvimento como, por exemplo, sexagem de embriões, produção de sementes, borbulhas e mudas de plantas por seleção de variedades e manutenção de germoplasma, produção de vacinas de vírus atenuados, etc.

No outro grupo, cujos produtos e serviços estariam num patamar de conteúdo científico mais elevado, situam-se as modernas biotecnologias geradas e difundidas à custa de pesquisa da fronteira de C&T, tais como vacinas de DNA e RNA viral, transformação de plantas para melhoria de cultivares e clonagem de embriões, apenas para ter um exemplo de cada segmento investigado neste sub-projeto.

2.1.2 Desenvolver e/ou utilizar biotecnologias

Outra divisão metodológica, “grosso modo”, separa as atividades da indústria de biotecnologia das indústrias agrícolas e da saúde que utilizam biotecnologias. Note que isso será feito também adotando uma divisão da biotecnologia em saúde e biotecnologia vegetal, que reflete cada vez mais um “*split*” imposto pelas características regulatórias e até pela visão pública dos impactos da biotecnologia (Joly *et alli*, 2001).

No primeiro conjunto estão incluídas empresas que adotam procedimentos e métodos avançados de biologia molecular, genética molecular e proteômica. Estas são as empresas que estão se empenhando em um trabalho intensivo em pesquisa científica da fronteira do conhecimento, como as que desenvolvem novas moléculas capazes de produzir alterações metabólicas nas células de modo especializado. Sua principal atividade é a pesquisa e desenvolvimento de insumos biotecnológicos principalmente para a indústria agrícola e da saúde. Este grupo possui poucas empresas representantes no mercado brasileiro até o presente.

Entre os produtos comercializados por estas empresas estão as substâncias de micro-encapsulação de fármacos, que "entregam" a droga apenas às células com específico problema metabólico, as substâncias que bloqueiam genes de câncer ou cuja expressão se mostre exacerbada, e os bioinseticidas de alta especificidade hospedeiro-parasita, etc. Alguns destes produtos vão se transformar em insumos para as companhias que fabricam produtos agrícolas, medicamentos e vacinas.

No segundo grupo estão as empresas que usam as biotecnologias como processo ou como insumos podendo, também, contratar serviços biotecnológicos. Alguns usuários de biotecnologia, entre os quais produtores de matrizes de flores ou mudas isentas de *virus* em *citrus* como se verifica no caso da relação entre firmas prestadoras de serviços e os multiplicadores de matriz. Estes últimos, embora usuários, costumam realizar algumas atividades de pesquisa necessárias para poder adotar os procedimentos biotecnológicos, mas seu principal negócio não é desenvolver "biotecnologias".

Isto é que acontece com produtoras de matrizes para cultivo da batata ou mudas isentas de vírus em *Citrus*. Um grande número de produtores – firmas ou agentes individuais- podem ser incluídos neste último grupo. Esse tipo de atividade tem importância crucial não só por "empregar" pessoal com elevado capital humano, mas também por viabilizar a difusão da biotecnologia gerada em outras instituições. Programas como o RHAÉ são fundamentais para viabilizar a alocação de capital humano desse tipo em empresas de pequeno porte.

2.1.3 Outras questões metodológicas: direitos de propriedade, apropriabilidade e biossegurança

As transações que envolvem biotecnologia podem apresentar uma série de questões que tornam seu estudo mais complexo que um simples estudo setorial. De certa

forma as empresas que apenas introduzem algumas técnicas biotecnológicas estão mais próximas do setor pelo critério de mercado do que pelo critério baseado no uso da tecnologia (indústria).

Todavia, mesmo quando a introdução da biotecnologia se faz de forma pontual, novas questões podem surgir, aumentando a complexidade e incerteza tecnológicas e mesmo de mercado. É o que acontece, por exemplo, no caso da difusão da soja transgênica em que, ao invés da simples compra via mercado de sementes e herbicidas, tem-se que desenhar contratos tecnológicos que envolvam a remuneração do detentor da inovação representada pelo gene da tolerância, assim como os detentores dos direitos de proteção à obtenção de novos cultivares de soja, deixando dúvidas sobre como seria vinculada a marca do herbicida ao uso de variedades transgênicas. Concorrentes da firma inovadora – produtores de um produto não mais protegido por direitos de propriedade (com base no princípio ativo *glyphosato*) podem ser apropriar de parte da expansão do mercado produzida pela difusão da soja transgênica, enfraquecendo o interesse do inovador.

O trabalho não se remete diretamente a questões de biossegurança, uma vez que elas não são fundamentais para classificar ou organizar o estudo. Todavia, é claro que a incerteza derivada da expectativa de crescente rigidez seja nos protocolos para regulamentação e registro de produtos, seja para a difusão de organismos geneticamente modificados – principalmente na indústria alimentar – é um dos fatores importantes que interferem no cálculo da rentabilidade esperada dos segmentos que envolvem biotecnologia, mesmo que muitas vezes seu impacto seja pontual, localizado.

2.1.4 Desenvolvimento Científico e Tecnológico em áreas de Saúde e Agricultura: um traço distintivo do Brasil e o Genoma

Ao contrário do que faria supor uma visão derivada de divisão de trabalho científico e tecnológico dos modelos Norte-Sul, no caso específico do tema que estamos tratando, o Brasil apresenta um considerável desenvolvimento no campo da pesquisa genética, seja em saúde, seja na agricultura². Essa característica é apontada inclusive por visões “pragmáticas” como a de Taxler (2000), que apesar de preconizar a simples transferência tecnológica como solução para a atualização de setores como o de sementes melhoradas, reconhece que no caso do Brasil e Índia isso não se aplica, uma

vez que podem ser considerados *Super Nars*, ou seja, *Super National Agricultural Research Country*.

Desse ponto de vista, a iniciativa bem sucedida dos Projetos Genoma dá continuidade a esse conjunto de atividades de pesquisa e desenvolvimento que constituíram algumas instituições-chave para a biotecnologia no país. No atual estágio do desenvolvimento da biotecnologia no Brasil, a geração de inovação empreendida dentro das instituições públicas influencia não só os processos produtivos mas também o padrão de comercialização dos produtos agropecuários e farmacêuticos no mercado interno e internacional. Há pois um caráter prospectivo, que nos obriga a efetuar uma comparação entre a atual composição do mercado e as atividades de pesquisa pública, especialmente os Projetos Genoma e as atividades de P&D empresarial.³

2.1.5 Instituições-chave e ambientes seletivos

A definição de instituição-chave (pública ou privada) utilizada no presente estudo se aproxima substancialmente daquela formulada por Lemos (2000), levemente adaptada: a habilidade de uma firma ou instituição de assumir uma liderança organizacional e tecnológica no processo de interação com outros agentes inovadores (em biotecnologia, principalmente, mas não só) em um ambiente local específico.

Seria pois fundamental para atrair novas empresas, desenvolver sinergias, escolas de treinamento de recursos humanos, desenvolver *marketing* específico para certo grupo de produtos e atrair investimentos. Finalmente, deveria criar competência para o relacionamento com outras áreas. As áreas de *Boston* e a *Bay Area* (São Francisco) nos EUA são exemplos bem sucedidos da formação de *clusters* em biotecnologia. A replicação da experiência desses pólos em outras regiões dos EUA não foi tão bem sucedida, em parte devido ao diferencial de capital humano oferecido pelas instituições de pesquisa dessas duas regiões.

Em nosso trabalho, a visão de desenvolvimento local não cumpre um papel tão importante, sendo pois as instituições-chave de um alcance mais amplo, inclusive

² Para um modelo de desenvolvimento tecnológico Norte/Sul, ver Canuto *et al.* (1999).

³ Não deixa de ser emblemático que exista no México um grande grupo no setor de sementes com investimentos em biotecnologia (Dna Plant Technology) e no Brasil a única empresa de porte médio para os padrões internacionais (Agrocere) tenha sido facilmente adquirida pelo grupo Monsanto, na onda que combinou fusões e aquisições (característica do Plano Real) e a emergência de produtos biotecnológicos (OGM's). Esse distanciamento entre potencial de pesquisa e atividades empresarial é característico da biotecnologia brasileira.

nacional. A biotecnologia não deve ser vista como um elemento de uma (necessária) estratégia de descentralização regional do país. Isso representaria uma forte perda de foco, dada as limitações evidentes na disponibilidade de massa crítica em ciência e tecnologia quando se compara com o Brasil com centros geradores de inovações em biotecnologia no mundo. Todavia, a convergência entre nossa visão e a de Lemos (2000) é um indicador de que existe um diagnóstico comum sobre potencialidades e limitações do desenvolvimento biotecnológico no Brasil, que pretendemos robustecer no presente relatório.

A importância das instituições públicas vem do fato de estarem solidamente amparadas em fundos públicos, não sofrendo as restrições impostas às empresas nascentes, de pequeno porte. Por outro lado, seu avanço depende, em um contexto de crise fiscal e modernização da economia, do estabelecimento de formas contratuais virtuosas, em que o resultado do desenvolvimento tecnológico seja efetivamente transferido e permita à outra parte atuar como reclamante do fluxo de rendimentos não especificados em contrato, ser reclamante residual e ainda adicionar valor pelo desenvolvimento tecnológico *“in house”*. Esse desafio é fundamental para que o processo seletivo das novas empresas não seja determinado por restrições creditícias, por limitações impostas pelo sistema de distribuição e *marketing* e pelas ausência de economias externas que favoreçam o crescimento com base em ganhos sub-aditivos.

McKelvey (1997), analisando o caso da biotecnologia, sugere a existência de quatro “ambientes de seleção”: a) técnico-econômico; b) científico-econômico (estariam incluídas nesta categoria a maior parte das pequenas empresas especializadas em biotecnologia próximas às universidades); c) básico-científico (instituições acadêmicas propriamente ditas) e, d) tecno-governamental (programas de governo).

Todas essas dimensões devem ser contempladas em nossa análise, principalmente “a e b” para o caso das empresas, “c” para o caso das instituições-chave, grande parte instituições públicas e “d” para o caso do genoma. Um ganho será obtido quando se consegue combinar esses critérios. Algumas indicações de como proceder para isto são dadas a seguir.

2.2 Levantamento das Empresas e do Genoma

2.2.1 Estudo de campo e critério de seleção de empresas

Duas principais estratégias de investigação foram utilizadas: visitas e entrevistas nas instituições públicas e privadas que realizam pesquisa e/ou comercializam biotecnologias e a análise de dados de importação e exportação de insumos e produtos biotecnológicos. Deixaremos a discussão metodológica da questão do comércio para uma seção em separado.

Um roteiro (Anexo I) de visita e entrevista incorpora estas duas perspectivas e foi formulado de modo a recortar o universo de análise institucional segundo as linhas de pesquisa que possam originar inovação em biotecnologia (ver Anexo I, tipologia 1) e o perfil das atividades de pesquisa segundo técnicas utilizadas em antigas e modernas biotecnologias (Anexo I, tipologia 2). A análise conjunta dos resultados do levantamento da utilização destas técnicas e do perfil das linhas de pesquisa permite produzir um cenário das potenciais aplicações tecnológicas realizadas na instituição visitada.

Sendo este um estudo de cunho qualitativo, o comportamento destas instituições foi desenhado a partir dos resultados do estudo de campo, que se pautaram primordialmente em entrevistas e visitas às instituições. A partir de seus resultados será possível, no futuro, delinear as trajetórias de investigação das quais aportem dados qualitativos, capazes de fornecer uma maior *accountability*, imprescindível para o gerenciamento destes mercados. Trata-se pois de um “mapeamento” que pode no futuro ser aprimorado pelo uso de técnicas de amostragem e construção de índices adequados para avaliar diferentes variáveis latentes que mostrem a evolução da biotecnologia.

A seleção de instituições e empresas foi eleita a partir da “representatividade” destes componentes nos mercados que consolidaram e nos quais são competitivos, apesar de apresentarem diferentes escalas e/ou regiões de atuação. O conceito de Instituição-chave e o vínculo de empresas com estas instituições conduziu a seleção de empresas. A análise não busca o levantamento o desenvolvimento científico no campo da biotecnologia e sim dos nexos de um processo de seleção científico-econômico, como aqueles abertos pelos desdobramentos dos projetos genoma.

2.2.2 A identificação de atividades relacionadas à inovação biotecnológica e o instrumento de coleta de informações

Uma classificação aproximada segundo a *SIC - Standard Industrial Classification*, apresentados na Tabela 2.1 permitiu orientar a análise das atividades das empresas, de forma a se poder traçar o perfil da penetração das modernas biotecnologias no Brasil.

O questionário apresentado às empresas e instituições entrevistadas (que consta do Anexo I) é guiado pelo exercício apresentado na Tabela 2.1. Assim, as informações de tecnologias de base biológica que não sejam compatíveis com o caráter dos exemplos da coluna da direita, são considerados como pertencentes ao grupo de antigas biotecnologias, que incluem desde processos de pleno domínio público, como fermentação e seleção de variedades vegetais *in vivo* até aqueles de conteúdo científico um pouco mais sofisticado, mas também bastante difundidos - como técnicas de cultura de tecidos, seleção de cultivares por cruzamentos genéticos e vacinas de antígenos. Percebe-se que esses itens também poderiam constar dos itens de elevada agregação da classificação *SIC*. A coluna “Exemplo” fornece uma indicação de como biotecnologias modernas podem encontrar correspondência em uma classificação de setores de comércio muito agregada. Essa Tabela mostra como é possível, de forma ampla, enquadrar biotecnologias modernas no contexto de setores tradicionais, desde que o nível de agregação seja elevado.

A tipologia *SIC* foi no incluída roteiro de entrevista à estas instituições, de modo a caracterizar sua posição no mercado. A metodologia foi formulada de modo a apresentar condições de comparabilidade com as atividades em biotecnologia nos níveis dos mercados nacional e internacional. Estudos complementares sobre a composição e estrutura de mercado, segundo a participação de empresas por porte, volume de comercialização, origem do capital e esforços de P&D poderão ser desdobramentos naturais desta análise. Essa identificação de atividades envolvendo diferentes modalidades da biotecnologia em muitos casos irá permitir localizar a inserção da firma no comércio exterior, ainda que na maioria dos casos não seja possível obter dados precisos de importação e exportação das empresas. “*Grosso modo*”, será possível relacionar essas atividades com os resultados obtidos a partir do levantamento de dados do *SISCOMEX*. Como veremos, o maior nível de desagregação do *SISCOMEX* ainda é insuficiente para caracterizar as biotecnologias modernas da Tabela 2.1.

A identificação de potencialidades para a geração de inovações é buscada através do estudo do conjunto de atividades técnicas em biotecnologia desempenhadas por instituições públicas e privadas que realizam pesquisa, obtêm inovação e comercializam insumos e/ou produtos.

A maioria das instituições do setor público - Instituto Butantã, Bio-Manguinhos, EMBRAPAs, Tecpar, etc..também comercializam produtos biotecnológicos e representam o duplo papel de indústria e de centros de pesquisa. Estas instituições nem sempre disputam as mesmas fatias de mercado com empresas privadas, mas sempre têm papel essencial no fornecimento de vacinas, soros e produtos hospitalares e de desenvolvimento de novas técnicas e produtos agrícolas e pecuários ao setor público. A questão é caracterizar - por conteúdo em ciência - quais biotecnologias são comercializadas.⁴

⁴ Marques (2000) classifica projetos de pesquisa em saúde humana em 8 categorias segundo seus possíveis impactos sociais. De certa forma esse trabalho ilustra os “mercados potenciais” para produtos e serviços associados à saúde humana. O interessante é observar que se do universo de pesquisas realizadas resultarem aplicações comerciais (ou outros mecanismos de distribuição de produtos e serviços, por exemplo associações entre governo e empresas para determinados fins), esse estudo estaria indicando o papel fundamental da biotecnologia. Por exemplo, dos 381 projetos indicados em “Doenças Infecciosas novas, emergentes e re-emergentes”, encontra-se pesquisas envolvendo *RFPL*, *PCR*, alvos, descobertas de *primers*, *Homologia de DNA*, etc...

Tabela 2.1 Classificação SIC e Biotecnologias

1. Agronegócios		
1.1. Vegetais Ex: tomate transgênico	1.2. Animais Ex: animais transgênicos para pesquisa médica	
2. Químicos		
2.1 Química Orgânica Industrial Ex: enzimas derivadas de r-DNA	2.2 Pesticidas Ex: inseticidas e parasiticidas	2.3 Testes químicos Ex: kits de testes de contaminação de alimentos
3. Produtos farmacêuticos		
3.1 Preparações farmacêuticas Ex: drogas de r-DNA	3.2 Substâncias diagnósticas in vitro e in vivo Ex: anticorpos monoclonais e provas de DNA	3.3 Produtos biológicos (exceto substâncias diagnósticas) Ex: vacinas derivadas de r-DNA
4. Aparato laboratorial e instrumentos analíticos		
Ex: sequenciadores de DNA e equipamento de PCR		
5. Serviços Sanitários		
5.1. Sistemas de esgoto Ex: biorremediação	5.2. Sistemas de drenagem de eflúvios Ex: limpeza de vazamento de óleo	
6. Serviços de Saúde		
6.1. Serviços médicos Ex: gene-terapia	6.2. Laboratórios clínicos Ex: testes diagnósticos	
7. Engenharia, pesquisa, gestão institucional ou correlatos		
7.1. Pesquisa biológica comercial Ex: contratos de serviços de P&D	7.2. Laboratórios de teste Ex: serviços de biologia forense	

Fonte: elaboração própria.

2.2.3 Esquema para apresentação sintética dos resultados

Coerente com a perspectiva de “mapeamento” da biotecnologia no Brasil, o instrumental metodológico previu que se possa localizar as instituições e firmas do universo explorado nos cenários mercadológicos, além de construir os perfis institucionais em termos de suas competências de C&T e P&D. Este procedimento é especialmente interessante quando se deseja estabelecer ações políticas estratégicas em áreas altamente dependentes da produção de C&T, como é o caso aqui abordado. Este vem sendo bastante adotado para estudos de implementação de política industrial da União Européia (Senker & Marsili, 1999), como as dos programas EBIS – *European Biotechnology Innovation Systems* - e nos documentos da OCDE (*Modern Biotechnology, Policy Brief*, 2000).

As análises consideram cinco dimensões que, de acordo com a literatura sobre gestão de tecnologias constituem as *benchmarks* básicas no mercado. Estas dimensões incluem:

- a) Atividades inovativas das empresas e institutos de pesquisa para melhorar, defender ou reforçar sua posição no mercado,
- b) Orientação da pesquisa e os objetivos tecnológicos dominantes; leva em conta as formas pelas quais a instituição percebe a tecnologia como um instrumento estratégico de competitividade e a proximidade da tecnologia com o estado-da-arte,
- c) Fontes de obtenção das tecnologias críticas para a empresa ou instituição,
- d) Graus de investimentos tecnológicos para adquirir e/ou desenvolver tecnologias, ou seja, disposições de longo termo para manutenção no ambiente de mercado, e
- e) Mecanismos organizacionais de gestão tecnológica, principalmente aqueles formais.

A Tabela 2.2 apresenta os conceitos referentes às dimensões utilizadas na análise das empresas e instituições que compõem o universo pesquisado. A avaliação de cada instituição baseou-se nos relatos transcritos das entrevistas e nos resultados dos questionários semi-estruturados que constam no Anexo I deste estudo. As tabelas de avaliação comparativa reúnem componentes por sub-setores - saúde humana e agropecuária - e pela natureza das instituições - públicas ou privadas; o instrumento de análise é especialmente útil, mesmo se tratando de instituições e empresas de porte muito variado, já que estão em jogo as capacidades de articulação estratégica e não apenas as vantagens competitivas conferidas, por exemplo, pelo tamanho da empresa ou de outras formas de concorrência.

A tipologia será utilizada ao final dos capítulos 3 e 4, para que se consiga os perfis comparativos dos grupos de instituições e empresas estudadas.

Tabela 2.2 Dimensões para a Síntese de Estratégias

1. Inovação		
Refere-se à atitude das instituições com respeito à melhoria, fortalecimento ou defesa dos mercados nos quais competem		
1.1. Posição		
<ul style="list-style-type: none"> - Liderança - Seguidor de primeira instância - Seguidor de segunda instância - Imitador - Competidor tardio 		
2. Gestão de Objetivos		
Relacionado ao modo como a instituição percebe a tecnologia como instrumento de ganho de competitividade		
2.1. Vetor tecnológico	2.2. Tipo de melhoria trazida com a novidade	
<ul style="list-style-type: none"> - Esforços em área específica de pesquisa Simple ou múltiplo Dependente ou independente 	<ul style="list-style-type: none"> - Proximidade com o estado-da-arte nas áreas tecnológicas prevalescentes Incremental Radical 	
3. Fontes de Tecnologias		
3.1. Interna	3.2. Externa	
<ul style="list-style-type: none"> - Pesquisa intramuros 	<ul style="list-style-type: none"> - Pesquisa contratada, joint ventures, licenças, pesquisa colaborativa, etc. 	
4. Investimentos Tecnológicos em P&D		
4.1. Intensidade	4.2. Tamanho	
<ul style="list-style-type: none"> - Grau de gastos com P&D 	<ul style="list-style-type: none"> - Número e Capacidade do Pessoal de P&D 	
4.3. Orientação aplicada	4.4. Abordagem	
<ul style="list-style-type: none"> - Pesquisa básica e/ou aplicada 	<ul style="list-style-type: none"> - Tecnologias distintivas, periféricas, básicas, maduras 	
5. Mecanismos Organizacionais		
5.1. Gestão Formal	5.2. Capacidade Relacional	
<ul style="list-style-type: none"> - Presença ou ausência de unidades formais de gestão tecnológica 	<ul style="list-style-type: none"> - Atividades de coordenação entre unidades de P&D 	
5.3. Controle e periodicidade	5.4. Estrutura	5.5. Transferência de Tecnologias
<ul style="list-style-type: none"> - Tipo (formal ou informal), grau 	<ul style="list-style-type: none"> - Organização das unidades de P&D 	<ul style="list-style-type: none"> - mecanismos de transferência dentro e fora da instituição

Fonte: Solleiro e Castagnon (1999)

2.2.4 Projetos Genoma

Restam algumas observações sobre questões metodológicas associadas a análise do Genoma.

A partir de 1997, quando a Fapesp - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo tomou a decisão de implementar um projeto de sequenciamento genômico no Brasil, o Projeto Genoma *Xylella*, a base de pesquisas científicas paulista passa a contar com um programa de capacitação de recursos humanos nas áreas de biologia e genética molecular.

Esse Programa tem se revelado uma grande surpresa em termos de sua aceitação pela sociedade. A explicação pode estar ligada à sua fácil associação a certos problemas econômicos, no caso, o *problema fitossanitário dos laranjais paulistas*. O fato de a bactéria *Xylella fastidiosa* - cujo DNA foi sequenciado - ser o agente causador de graves perdas econômicas na cultura de laranja, conferiu a este Programa uma grande aceitação pela opinião pública. Além disso, a parceria entre as agências de fomento, especialmente as agências do Estado de São Paulo e os produtores de frutas e de sucos cítricos garantiu imediata aceitação por parte da comunidade científica.

Hoje, finalizado o Projeto Genoma *Xylella*, inúmeros projetos de pesquisa consolidam iniciativa pública do Programa Genoma Fapesp. A importância e o significado deste tipo de iniciativa, seus nexos com a produção de inovações, os obstáculos à transformação de conhecimentos científicos em biotecnologias e as potencialidades abertas dos novos mercados derivados de pesquisa em genética molecular configuram uma extensa agenda de discussões. Esta agenda inclui questões sobre o papel da universidade como agente de desenvolvimento econômico, questões éticas, legais e sociais derivadas das atividades em genômica, entre um sem número de outras e de seus particulares desdobramentos.

O foco deste terceiro tópico é o de iluminar alguns aspectos da produção de inovação biotecnológica derivada de pesquisas em genômica, atividade intensiva em ciência, no que tange à sua possibilidade de afetar os padrões de comercialização de produtos e processos a partir da produção científico-tecnológica. Para isto, foi necessário:

- a) Eleger um instrumental analítico capaz de dar conta da complexidade de fenômenos que resultam na geração de inovações, já que as dimensões política, social, econômica e legal devem ser contempladas.

O conceito de Rede vem justamente da busca por um referencial que dê conta da complexidade do processo inovativo. Tanto em Economia da Inovação quanto em Sociologia da Inovação identificamos a busca de soluções para problemas teórico-metodológicos nos estudos que ultrapassam as classificações por setor ou instituições. Sua utilização permite a análise de instituições - que pode incluir a firma, a universidade, o instituto público, outros agentes do sistema de inovação, os intermediários, os programas e projetos de pesquisa, algumas configurações específicas (por exemplo, a rede de biotecnologias).

A rede é um instrumental metodológico que rompe os limites institucionais, abrangendo o conjunto de organizações públicas ou privadas, ONGs, e tendo como unidade de análise os processos de interação entre seus componentes. Como afirma Callon (1992), a rede dedica-se à análise do nível “meso institucional” - justamente o caso dos programas de instalação de laboratórios em genômica no Brasil.

Este instrumento pode ser utilizado para análises estáticas (no sentido de *momentum*) ou para análises dos desdobramentos das interações num período imediatamente após a ação indutora. As iniciativas que consolidam os "Projetos Genoma" no Brasil nos parecem ser exatamente um exemplo de ação governamental indutora, que resultam em conseqüências avaliáveis nos pólo científico, no tecnológico e no de mercado. O pólo científico não se localiza apenas nos centros acadêmicos universitários ou dos institutos de pesquisa, mas pode também estar representado em qualquer atividade de P&D empresarial. O mesmo vale para os outros dois pólos.

O instrumental de rede também contempla a atividade geradora de inovação através dos *intermediários*, componentes da rede de circulam livremente entre um pólo e outro. Podem ser representados por textos, indivíduos que participam de pesquisa de cunho científico ou desempenham funções empresariais, mecanismos legais de contratação de pesquisa de base científica ou tecnológica, programas de capacitação de recursos humanos que elevam o potencial de geração de inovação, etc.

Ainda que a composição das redes de biotecnologia mude, que novos componentes e intermediários sejam agregados e outros deixem de participar, o que será priorizado na análise serão os condicionantes de manutenção e crescimento das redes. Estes condicionantes estão materializados na forma de contratos de pesquisa interinstitucional, acordos de utilização de laboratórios públicos para pesquisa cooperativa com o setor industrial, programas colaborativos de capacitação de recursos humanos entre o setor público e o privado, entre outros. Por isto, as redes apresentadas neste relatório, apesar de diacronicamente instáveis, representam as associações entre componentes dos três pólos e os mecanismos condicionantes da eficiência do sistema em gerar inovações para o mercado.

- b) Apresentar um estudo sobre a estrutura de organização da pesquisa e dos mecanismos de aproximação entre os setores de produção de conhecimentos - no âmbito privado ou público - e a indústria.

Os "Projetos Genoma" são formas de pesquisa científica de cunho tecnológico. Suas características principais são:

- Pesquisa de alto custo, que força esforços de captação de recursos financeiros, principalmente em ciência básica a partir do setor público (McMillan, Narin & Deeds, 2000 - para o caso das biotecnologias nos EUA) e como segunda fonte os recursos financeiros do mercado de capitais;
- Necessidade de organização de recursos humanos altamente qualificados em diversas áreas do conhecimento e das atividades produtivas. Um contingente em escala e escopo capazes de desempenhar P&D em biotecnologia deve ser mantido em atividades integradas e colaborativas. Indivíduos ou grupos isolados não são capazes de deter todo o conhecimento necessário para o desenvolvimento de biotecnologias. A intensa atividade de sequenciamento de DNA e anotação de genes necessita de agentes de atividade de *data mining*, ou seja, de comparação de informações genéticas duplicadas em organismos diferentes.

Os mecanismos de educação e capacitação continuada devem garantir um crescimento para esta massa de pesquisadores, que se dirigem também para atividades do setor produtivo. Instalações de pesquisa devem ser utilizadas ao máximo, dado seu alto custo, o que acaba condicionando um padrão colaborativo entre indústria e pesquisa pública.

Os resultados da pesquisa, uma vez obtidos, devem ter a definição de questões de propriedade intelectual previamente acordados. Tudo isto acaba por aumentar ainda mais a demanda por recursos de financiamento da pesquisa. Este ímpar sistema relações pode ser projetado como uma rede tecno-econômica, que não pode prescindir de retornos econômicos.

O equacionamento destes fatores parece ser tanto causa como consequência da organização da pesquisa e inovação em rede. O padrão de organização destes trabalhos resulta em intensa geração de biotecnologias, tanto para utilização na indústria insumidora quanto fazendo emergir empresas de biotecnologia.

O estado-da-arte dos programas em genômica no Brasil é apresentado, desde o Projeto Genoma *Xylella* até os atuais programas em desenvolvimento, também através de mapas das redes. São explorados os aspectos referentes aos condicionantes e mecanismos que mantêm a rede, e se, no presente momento, são ou não suficientes para integrar a pesquisa científica com o setor produtivo.

2.2.5 Uma aproximação ao Comércio de Biotecnologia no Brasil: Aspectos Metodológicos

Esse item do trabalho visa apresentar os elementos metodológicos que envolvem a análise de importação e exportação de produtos relacionados à biotecnologia, principalmente à parte mais próxima do mercado. Tem um caráter apenas indicativo como já apontamos na introdução.

Foram utilizados basicamente os dados do *SISCOMEX*, organizados de duas formas: Nomenclatura Brasileira de Mercadoria e como resultado da implantação do Mercosul, a NMM, a Nomenclatura Mercosul de Mercadorias.

Em relação a esta última, elegemos alguns itens de dois capítulos, diretamente relacionados a biotecnologia vegetal e produtos de saúde humana, que constam basicamente dos capítulos 12 e 30 do *SISCOMEX*. No caso de animais, os itens 5100 e 5111 apenas fornecem dados muito agregado, por exemplo sobre a importação de sêmen ou de animais, dados que podem ser obtidos diretamente em fontes como a ASBIA ou FNP, e não sobre embriões, que teria maior interesse (para uma análise desse mercado específico, ver Silveira e Fonseca, 1999). Novamente, o caráter de prestação de serviços de muitas empresas e segmentos que utilizam biotecnologia tornam a análise com base de dados de comércio bastante superficial.

O uso dessa metodologia, que não foi diretamente desenvolvida para segmentos inovadores, baseia-se na hipótese de que a expansão de atividades biotecnológicas no Brasil tem impactos sobre o comércio. Quanto maior for o diferencial de produtividade e de qualidade do novo produto de origem biotecnológica, maior será o estímulo para a importação do produto final. A pressão por importação de insumos e reagentes e mesmo de produtos inovadores próximos ao final da cadeia tem impacto sobre os incentivos para o desenvolvimento da biotecnologia do país, principalmente quando se busca utilizar os incentivos de mercado para seu desenvolvimento e não somente sinalizar a existência de oportunidades tecnológicas criadas pela pesquisa científica.

Essa pressão é um efeito negativo sobre os incentivos para a introdução de inovações já foi detectado como uma das causas das dificuldades de desenvolvimento da química final no Brasil na segunda metade da década de oitenta e início dos anos noventa. (Silveira, 1993) e Frenkel e Silveira (1996).

O aumento das importações também pode ser considerado como um indicador favorável para o direcionamento do esforço de pesquisa guiado pela perspectiva de

substituição de importações. No entanto, pode também significar que o acesso a mercados importantes, como o de sementes melhoradas, fármacos e medicamentos, enfrentará forte concorrência dos incumbentes, transnacionais no mercado. A diferença em relação ao ocorrido nos anos oitenta é que, na atualidade, as empresas líderes mundiais estão antecipando sua entrada no país visando cumprir os requisitos mais rigorosos de experimentação e biossegurança. Isso tem incentivado as ondas de aquisições de firmas potencialmente inovadoras toda vez que um segmento de mercado se mostra promissor.

Do ponto de vista do comércio isso pode significar que, mesmo quando a natureza dos produtos biotecnológicos vem a ser distinta da dos produtos que substitui, as empresas líderes se encarregam de padronizá-los. Além disso, elas costumam apresentar economias de escala na distribuição o que, além das vantagens associadas, lhes permite bloquear as atividades de firmas regionais e dos nichos de mercado.

Finalmente, como já mencionamos na introdução, um dos segmentos que escapa a nossa análise é o da prestação de serviços sob encomenda uma vez que, infelizmente, não pode ser tratado com base nos dados do SISCOMEX. Por outro lado, a produção local de alguns grupos de produtos está intimamente associada a atuação do que chamamos “instituições-chave”, geralmente instituições públicas que estão se organizando para enfrentar as exigências de um mercado crescentemente competitivo.

2.2.5.1 O SISCOMEX: histórico e Características (Metodologia de produção estatística de comércio exterior adotada pelo Brasil)⁵

A partir de 1971 iniciou-se a elaboração de publicações periódicas e públicas de estatísticas de comércio exterior pela Carteira de Comércio Exterior (*CACEX*), do Banco do Brasil S.A., utilizando equipamentos de grande porte (*Mainframe*).- Com a reestruturação ministerial de 1990, o Departamento de Comércio Exterior, da Secretaria de Economia, do Ministério da Economia, Fazenda e Planejamento, passou a produzir, analisar e divulgar as estatísticas de comércio exterior.

No ano de 1991, foi implantado o Sistema *ALICE* - Análise das Informações de Comércio Exterior, desenvolvido para o Departamento de Comércio Exterior (*DECEX*), da Secretaria de Comércio Exterior (*SECEX*), pelo Serviço Federal de Processamento de

⁵ O que se segue nesse item foi transcrito de informações Sistema *ALICE* do *DECEX*.

Dados (*SERPRO*), para disseminar os dados de comércio exterior para o público e governo, através de acesso "on line".

A implantação do *SISCOMEX* - Exportação, em 1993, ensejou a automação dos procedimentos operacionais e burocráticos, reduzindo os custos para o governo e setor privado. Com a substituição dos documentos (guia e declaração de exportação) por registros eletrônicos, a produção das estatísticas de comércio exterior ganhou significativo avanço.

A implementação do módulo *SISCOMEX* - Importação, em 1997, ampliou o processo de desburocratização do comércio exterior. Ao mesmo tempo, proporcionou expressiva modernização do sistema de apuração das estatísticas de comércio exterior, antes baseado em documentos como a Guia de Importação (GI) e a Declaração de Importação (DI), que foram também substituídas por registros eletrônicos.

Atualmente, encontra-se em desenvolvimento a versão do Sistema *ALICE* para a Internet (*ALICE-Web*) e, em fase de homologação, o Anuário Brasileiro de Comércio Exterior em CD-ROM, com dados de exportação e de importação a partir de 1989, desagregados por mercadorias e países". (*ALICE-DECEX*).

Até 1992, para efeito de apuração de estatística de balança comercial, eram consideradas apenas as operações com cobertura cambial e as em moeda nacional. A partir de 1993, são consideradas todas as entradas e saídas de mercadorias, independente do tipo de cobertura cambial, exceto as simplesmente em trânsito.

A metodologia atual utilizada na apuração estatística de comércio exterior no Brasil é baseada na interpretação das recomendações internacionais elaboradas pelos organismos e respectivos documentos, a seguir indicados. Com a criação do Mercosul, procurou-se elaborar um "Manual de Compatibilização das Metodologias Utilizadas para Elaboração das Estatísticas de Comércio Exterior no âmbito do *MERCOSUL*".

2.2.5.2 Principais conceitos e variáveis estatísticas

Exportação - corresponde às mercadorias enviados ao exterior, observadas as definições no item anterior.

Importação - corresponde à entrada de mercadorias originárias do exterior, observadas as definições no item anterior.

Saldo comercial - é o resultado das exportações menos as importações. Se o saldo é positivo, chama-se de superávit; se negativo, chama-se de déficit.

Corrente de comércio - é o resultado da soma das exportações com as importações e representa o total de comércio transacionado por um país com o exterior.

Mercadoria - todo produto objeto de uma exportação ou importação, à exceção das operações listadas na alínea "b" acima, é classificado através de um código. A partir de 1997, o Brasil passou a utilizar, para efeito de classificação de mercadorias, a Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM), utilizada igualmente pelos demais países partícipes (Argentina, Paraguai e Uruguai). Este critério de classificação é baseado no Sistema Harmonizado de Designação e de Codificação de Mercadorias (SH), metodologia adotada pela quase totalidade dos países.”(ALICE-DECEX)

È de fundamental importância para o entendimento do que foi apresentado no capítulo 3 do Estudo 6 sobre Biotecnologia conhecer um pouco da Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM). A NCM é composta de oito dígitos, sendo os seis primeiros formados pelo Sistema Harmonizado (capítulo, posição e subposição), e os dois últimos (item e subitem), criados de acordo com a definição estabelecida entre os países do Mercosul. A classificação das mercadorias na NCM rege-se pelas Regras Gerais para Interpretação do Sistema Harmonizado.

“O código NCM apresenta a seguinte estrutura:

00 00. 00. 00

Exemplifica-se a seguir a constituição de um código de mercadoria na NCM:

Código NCM: 0104.10.11: Animais reprodutores de raça pura, da espécie ovina, prenhe ou com cria ao pé.

Este código é resultado dos seguintes desdobramentos:

Capítulo 01: Animais vivos

Posição 0104: Animais vivos das espécies ovina e caprina

Subposição 0104.10: Ovinos

Item 0104.10.1: Reprodutores de raça pura

Subitem 0104.10.11: Prenhe ou com cria ao pé

País de destino (exportação) - Para efeito de divulgação estatística de exportação, é aquele conhecido no momento do despacho como o último país ao qual os bens serão entregues.

País de origem (importação) - Para efeito de divulgação estatística de importação, é o país onde foram cultivados os produtos agrícolas, extraídos os minerais ou fabricados os bens manufaturados, total ou parcialmente, mas neste último caso, o

país de origem é aquele no qual foi completada a última fase de processamento para que o produto adote sua forma final.

Bloco econômico - De acordo com os critérios definidos pela *SECEX* e seguindo a constituição de regiões econômicas e de continentes, os países são agrupados por blocos econômicos.

Estado produtor (Unidade da Federação exportadora) - Para efeito de divulgação estatística de exportação, é a Unidade da Federação onde foram cultivados os produtos agrícolas, extraídos os minerais ou fabricados os bens manufaturados, total ou parcialmente. Neste último caso, o estado produtor é aquele no qual foi completada a última fase do processo de fabricação para que o produto adote sua forma final.

Estado importador (Unidade da Federação importadora)- Define-se como estado importador a Unidade da Federação do domicílio fiscal do importador.

Via de transporte - Na exportação, modalidade utilizada para o transporte da mercadoria a partir do último local de embarque para o exterior. Na importação, configura-se através do meio de acesso da mercadoria ao primeiro local de entrada no território nacional. De acordo com o estabelecido no âmbito dos países do Mercosul, o Brasil adota as seguintes modalidades de transporte: marítima, fluvial, lacustre, aérea, postal, ferroviária, rodoviária, tubo-conduto e meios próprios.

Porto - Na exportação, é o porto ou localidade onde ocorrerá o efetivo embarque da mercadoria, ou seja, o último local habilitado do território nacional de onde sairá a mercadoria com destino ao exterior. Na importação, é o local onde ocorrerá o efetivo desembarque da mercadoria, isto é, o primeiro local credenciado do território nacional de onde chegará a mercadoria proveniente do exterior”(ALICE-DECEX).

2.2.5.3 As limitações do levantamento realizado

O Presente trabalho considerou apenas alguns capítulos da Nomenclatura Mercosul de Mercadorias (NMC) a 8 dígitos, pois os dados a 10 dígitos da Nomenclatura Brasileira de Mercadorias (NBM), a 10 dígitos não estão disponíveis para 1997-1999.

Para uma aproximação a biotecnologia em saúde considerou-se apenas o capítulo 30 da NMC, mesmo tendo claro que vários itens do capítulo 29 poderiam ser considerados na análise, como por exemplo 29.37 e 29.38 incluem vários fármacos que

podem ser produzidos por via biotecnológica, substituindo processos de síntese e mesmo de extração.

Em linhas gerais, a maior dificuldade na análise está no fato de que produtos inovadores, que ainda são comercializados em pequenos volumes, são agrupados no sub-item 99, onde provavelmente estão misturados produtos novos oriundos da biotecnologia e novos fármacos (no caso do capítulo 29) e com novas formulações (capítulo 30, que trabalhamos). Fica claro que, no caso de novas formulações a sobreposição é muito maior. No caso do capítulo 29 é muito difícil identificar (com raras exceções, como a insulina e outros da posição 29.27) a relação com a biotecnologia e o tipo de destino dos intermediários. Um dos maiores problemas da classificação NBM, e também da NMC, é agrupar em mesmo capítulos produtos com similaridade quanto ao grupamento químico e nenhuma relação quanto ao mercado a que se destina.

Mesmo restringindo a análise apenas ao capítulo diretamente relacionado a produtos biotecnológicos, ainda existem várias dificuldades em quantificar o comércio de biotecnologia. Apontamos alguns itens:

a) há um enorme desafio para mapear produtos que em alguma etapa produtiva podem utilizar processos biotecnológicos, agregando valor a um intermediário importado (menos comum) ou até mesmo interferindo na geração de variedades (inovação típica de processo) e com isso, agregando valor a um produto importado, como no caso das sementes de hortaliças ou processos de multiplicação de batatas-semente importadas isentas de vírus. Saber exatamente a dimensão dessa agregação de valor é tarefa demorada e cuidadosa, que exigiria uma mais detalhada pesquisa de campo. O excelente trabalho de Silva (1999) sobre a estrutura de preços da indústria farmacêutica no Brasil mostra como seria complicado analisar o conteúdo biotecnológico do capítulo 29 e de vários itens do capítulo 30, principalmente no que se refere às potencialidades da biotecnologia. Como sugestão para estudos futuros, sugerimos combinar a análise da estrutura de preços da indústria com o perfil das empresas líderes (cujo acesso é reservado, disponível sob código). Adicionalmente seriam realizadas entrevistas que confirmassem até que ponto o desenvolvimento biotecnológico estaria relacionado à matriz de insumos e de produtos anterior.

b) há uma biotecnologia relacionada à prestação de serviços médicos e também a assistência técnica na agricultura. O surgimento de uma “biotecnologia de serviços médicos” torna ainda mais complicado avaliar o quanto de produtos estariam sendo

substituídos com o desenvolvimento local da biotecnologia. Certas terapias, como apontam os estudos prospectivos da presente pesquisa, substituem remédios convencionais e criam novas possibilidades de atendimento personalizado. Além disso, como mostra Nightingale (1999), existe a possibilidade de combinar o conhecimento dos fatores genéticos determinantes de certas doenças com a produção de fármacos. De certa forma esses avanços biotecnológicos estimulariam a pesquisa e o desenvolvimento de serviços locais, substituindo importações não pela perseguição de rotas tradicionais, mas da introdução de novos procedimentos e novos serviços;

c) Finalmente, seria interessante estabelecer um cruzamento entre o desenvolvimento da biotecnologia, a genômica em particular, sobre a dinâmica de importação e de investimento direto no setor de equipamentos para biotecnologia. Novamente a dificuldade é isolar de uma origem comum, o destino relacionado a esses setores.

Escolheu-se trabalhar também com o capítulo 12 da NMC, no que se refere a produtos de origem vegetal. Como mencionamos, itens do capítulo 4, que podem ser relacionados a atividades em biotecnologia animal, não foram consultados por referir-se basicamente à importação de sêmen animal e bovino.

3 Biotecnologia no setor de saúde humana: das biocommodities às fábricas biológicas

3.1 Introdução

Grande parcela dos produtos direcionados à saúde humana foram desenvolvidos, nos últimos 50 anos por pesquisas feitas “*in house*” pelas corporações farmacêuticas. Apesar do mercado não ser concentrado por classe terapêutica (ver Silva, 1999), a especialização desses por classe terapêutica e por moléculas deu lugar a uma dinâmica em que as rotinas de inovação são elemento-chave para a criação de barreiras à entrada por segmento, permitindo ganhos de monopólio para os inovadores (ver Queiroz e Silveira, [1994] para uma síntese da relação entre demanda inovadora e lucros de monopólio na indústria farmacêutica).

A descoberta de uma “*new entity*” tem um papel fundamental na dinâmica competitiva da indústria e na possibilidade de financiar o fluxo contínuo de pesquisas da empresa. O longo período que caracteriza o ciclo de inovação (em torno de 12 anos) é um elemento básico para a inércia dos grupos em torno dos resultados já obtidos e

estreita os “alvos” da inovação de cada grupo: o custo de uma falha na escolha de princípios ativos vai se elevando à medida que se aproxima do ponto de lançamento no mercado.

O elevado custo da pesquisa e os rendimentos decrescentes associados ao gasto com inovação nessa área foi um dos fortes determinantes das fusões e aquisições ocorridas no setor, com conseqüente aumento do grau de concentração no mercado global das indústrias farmacêuticas, ainda que as 10+ detenham em 1995/6 apenas 33,2% do mercado global. (Hopkins, 1998). Desse ano para cá o nível de concentração aumentou com novas rodadas de fusões e aquisições e alguns *spin offs*.

O fato é que a pesquisa e desenvolvimento de produtos ocupa lugar central na conformação da estrutura de mercado das firmas. Complementa o poder de mercado das empresas, além das etapas finais de desenvolvimento de produtos (referentes a experimentos clínicos, extremamente caros), o controle da distribuição e do tipo específico de *marketing*, desenvolvido junto à classe médica é também extremamente custoso (Frenkel, 2001).

A idéia de que a biotecnologia e a bio-informática não sejam capazes de reverter esse quadro de concentração e sim agravá-lo passa por duas constatações:

- a) a indústria farmacêutica se antecipou ao desenvolvimento da biotecnologia, motivada pelo esgotamento progressivo das trajetórias tecnológicas tradicionais (Rondé, 1992);
- b) A biotecnologia e a bio-informática causa pequeno impacto sobre as fases finais de inovação, sendo fundamental para reduzir os riscos na fase de *screening* de moléculas potenciais e no teste até a fase chamada de validação de potenciais princípios ativos (Hopkins, 1998); o que mantém as vantagens acumuladas pelas incumbentes líderes de mercado.

Isso posto, não existiria espaço para a biotecnologia fora do âmbito das grandes corporações e de seus acordos de cooperação? Certamente que sim. Esse espaço em primeiro lugar é dado pela própria possibilidade de cooperação. No campo da biotecnologia vegetal, o papel da Embrapa nas negociações com corporações no setor de sementes no Brasil tem sido um elemento fundamental para que o desenvolvimento de técnicas de DNA recombinante. É justamente o papel da Embrapa que evita que a

“síndrome de terra arrasada”⁶ gerada pela difusão da soja transgênica na Argentina. Certamente o esforço brasileiro pela produção de genéricos e pela redução do preços de certos fármacos associados a programas públicos ilustra bem a importância do desenvolvimento tecnológico no país.

Nesse sentido, o uso de técnicas de ampliação do potencial para identificação de alvos (*target*) para o desenvolvimento de moléculas⁷ – a possibilidade de testar simultaneamente vários alvos e várias substâncias – o estudo das estruturas tridimensionais (de proteínas), a simulação de resultados sem a necessidade de experimentos laboratoriais ou utilizando seres vivos, a identificação de características genéticas específicas de certos grupos de pacientes; todo esse rol de oportunidades biotecnológicas está associado intimamente à capacidade de armazenar as informações obtidas e promover seu intercâmbio.

Tal processo vai muito além da comercialização de seqüências do genoma. Envolve a integração de bancos de dados e o desenvolvimento de *software* específicos para os desenvolvimentos das fases mais adiantadas do processo, que permitam conciliar experimentos “de campo” com exercícios simulados de processos biológicos, ampliando o escopo para validação de produtos e reduzindo a probabilidade de seleção de produtos com baixo desempenho na longa fase de testes clínicos.

Hopkins (1998) dá indicações claras de que algumas das grandes corporações serão capazes de internalizar todas as fases de experimentação e as atividades de bio-informática, redefinindo portanto, o sentido da “corporação farmacêutica integrada”. Esse tipo de corporação em um estágio mais avançado realiza investigações em bio-informática, podendo inclusive prestar serviços para outras empresas.

Os grupos que se fundam em alianças e na aquisição de *software* sofrem, segundo o estudo, de limitações para integrar os produtos a suas atividades de investigação e experimentação em fármacos; em muitos casos identificar potencialidades e negociar sistemas de bio-informática podem não ser adequados ao desenvolvimento futuro das empresas.

⁶ A impressão crescente de perda de controle da tecnologia de produção de alimentos por parte dos agricultores na Argentina para a Monsanto se deve em grande parte à falta de um interlocutor à altura, que possa negociar contratos tecnológicos e mediar o processo de difusão da soja transgênica.

⁷ Marques (2000) identifica vários tipos de “alvos” como temas de projetos de pesquisa do “Programa de Indução à Pesquisa Estratégica em Saúde, em áreas associadas à saúde humana, como por exemplo, eventos iniciais de infecção, processos gerais de infecção, célula molecular cardíaca, proteases, serotipos toxicogênicos, anticorpos neutralizantes, proteínas CS, Linfócitos T C8etc. Isso mostra que os projetos de pesquisa no Brasil estão afinados às tendências da pesquisa para o desenvolvimento de novos produtos para a indústria de fármacos.

Há pois indicações de que no mínimo uma estrutura que gere informações e interaja com os departamentos de pesquisa das empresas seja necessária para o aproveitamento da bio-informática em P&D.

Nesse sentido, pode-se ampliar a perspectiva aberta pelo projeto Genoma no Brasil no campo da biotecnologia voltada para a saúde humana:

- a) Há um pauta de produtos e de alvos que tem enorme importância para o bem-estar da população e que não necessariamente faz parte dos interesses das corporações líderes de mercado;
- b) A bio-informática, como atividade custosa e exigente em capital humano especializado deve co-evoluir com a pesquisa para descoberta de novos produtos;
- c) Ela propicia o melhor aproveitamento de informações sobre uso de genes em diferentes situações e mesmo na identificação de alvos conduzidas por corporações não inteiramente integradas, existindo pois um espaço para negociação.

A importância desse cenário - que antecipa um futuro bastante próximo - é que o Brasil já conta com algumas instituições que podem internalizar uma capacitação para a realização de pesquisa aplicada que incorpore em suas rotinas a bio-informática, a partir da aquisição de *software* e adaptação aos problemas locais.

Ao nosso ver, o que chamamos de instituições-chave são as que cumprem um papel fundamental nessa etapa, para que se supere as limitações impostas pela concepção de empresas de biotecnologia como um conjunto de “pequenas empresas universitárias”, sem competência para integrar redes mais amplas em que a bio-informática cumpra um papel fundamental de encurtamento das fases iniciais do processo de desenvolvimento de produtos, permitindo reduzir o custo de sua descoberta. Sem estimular a co-evolução das instituições-chave com a bio-informática (originada dos genomas, por exemplo) a informação relevante para o desenvolvimento de produtos ficará totalmente fora do circuito das empresas biotecnológicas, por maior que seja o número de doutores que ela disponha para pesquisa.

Um ponto importante nessa argumentação é que a bio-informática e as novas técnicas de *screening* associadas à manipulação gênica serão limitadas pelas crescentes exigências para o registro de produtos, agravadas pela preocupação com os efeitos desconhecidos advindos do uso de técnicas recombinantes. Isso põe um certo freio no

ritmo de inovação do setor e dá um tempo para aproveitar os avanços já realizados na constituição de instituições de pesquisa e de sistemas de bio-informática no Brasil.

O cenário acima visa contextualizar a apresentação dos casos correspondentes às empresas entrevistadas, mas também a apresentação dos dados de comércio. Em linhas gerais, o Brasil apresenta um esforço considerável na formação de recursos humanos, com impactos positivos nem termos de capacitação, inclusive em áreas que utilizam a bio-informática⁸, como os projeto “genoma”. Mas fica sempre a impressão de que o distanciamento entre pesquisa e atividade produtiva continua.

Analisamos os nexos entre bio-informática e indústria de fármacos por ele estar bem delineado no horizonte das ações em biotecnologia no Brasil. A idéia de que necessariamente vá existir uma co-evolução entre biotecnologia e mercados, reproduzindo o padrão competitivo da atual indústria farmacêutica mundial pode ser contestada pela criação de oportunidades tecnológicas.

As pesquisas com célula-tronco ilustram bem uma situação em que a simples identificação de células-tronco cria um conjunto de problemas novos (identificar alvos, fazer as células atingirem alvos, evitar resistência ao implante dessas células em terapias e mesmo cultivar as células) que abre oportunidades para grupos que tenham capacitação em áreas afinadas a essas demandas. O fato de que a massificação do produto seja colocada em um horizonte distante é uma limitação, mas abre o espaço para a ocupação de espaços, na dupla perspectiva de criar mercados locais e garantir o bem-estar da população.

O trabalho de Lemos (2000) dá também interessantes indicações a relação entre a estratégia de desenvolvimento local e as restrições impostas ao desenvolvimento da biotecnologia, principalmente no campo da saúde humana:

- a) Restrições creditícias: falta de mecanismos de oferta de *seed money* adequado a formas locais de desenvolvimento tecnológico de pequenas e médias empresas;
- b) A fragilidade do “mercado” de biotecnologia, representada pelo grau sofrível de economias de escala e escopo associadas aos negócios: cria-se um conjunto de empresas que exploram nichos desarticulados de mercado, o que, na prática, é um gargalo para a dinamização deste mesmo mercado.

⁸ O edital do MCT para financiar US\$ 6 milhões em bioinformática confirma a visão estratégica do governo brasileiro no que se refere ao desenvolvimento da biotecnologia. Alguns problemas institucionais serão discutidos na parte sobre biotecnologia vegetal.

Os resultados das entrevistas e visitas realizadas a instituições públicas, privadas e empresas que em algum grau atuam no campo da biotecnologia confirmam as preocupações de Lemos (2000). Um dos pontos mais interessantes ressaltados pelo trabalho mencionado e que coincide com os resultados que apresentaremos a seguir se refere ao problema da sincronia entre os diferentes aspectos do desenvolvimento da biotecnologia. Quando uma empresa atinge um nível mais elevado de sofisticação no uso da biotecnologia não necessariamente fortalece, via efeitos de *spill over*, empresas próximas, fornecedores e clientes. Seu avanço passa a requerer uma inserção em uma rede de relações mais complexa cujo núcleo está em outra região ou mesmo em outro país. Também o avanço em certos mercados pode prescindir de um maior esforço no desenvolvimento científico e tecnológico, em face a problemas relacionados à escolha do caminho tecnológico.

Finalmente, não fica claro que exista um nexos virtuoso entre desenvolvimento de mercados finais e progresso tecnológico e científico. Nas áreas de saúde (humana e animal) e agroindustrial (envolvendo o aspecto crítico da alimentação humana), ganhos de bem-estar podem estar relacionados ao atendimento de metas sociais e pela definição de uma pauta de prioridades tecnológicas que não dependam do desempenho de empresas em seus mercados finais. Esse ponto nos leva a sugerir que o papel da instituição pública em biotecnologia é extremamente importante; não como fornecedora final de produtos, mas como um elemento central na definição das redes biotecnológicas.

O desafio é evitar que o caráter público dessas instituições leve à perda do efeito da concorrência sobre o processo de inovar e que certas vantagens propiciadas pela posição de instituição pública crie situações que violam os preceitos das políticas pró-competitivas. Trata-se de uma tensão permanente: a instituição-pública é instituição-chave no sentido de gerar *spill overs* para toda uma rede de empresas privadas, sem ao mesmo tempo abrir mão de direitos de propriedade sobre as inovações e sem desestimular o investimento privado. O trabalho de Salles-Filho *et alii* (2000) levanta preocupações desse tipo e nosso estudo fornece algumas indicações para os problemas enfrentados por essas instituições-chave para o desenvolvimento da biotecnologia no Brasil.

As instituições cujos estudos apresentaremos a seguir trabalham com produtos que podem ser considerados “próximos à categoria de bens públicos”. Vacinas e reagentes constituem o que chamamos de bio-commodities devido basicamente a duas

características: produção em massa e baixo valor agregado. No caso do Brasil poderíamos adicionar um terceiro aspecto, o da demanda institucional representada pelas compras maciças do governo através do Ministério da Saúde (mais de 90% do mercado ficam sob controle institucional).

Isso faz com que a finalidade de instituições produtoras de vacinas e reagentes esteja subordinada às necessidades epidemiológicas básicas da população brasileira, tal como definidas pelo governo federal. Embora aquelas necessidades estejam sendo basicamente atendidas, o país ainda se situa dentro do tradicional esquema de “divisão internacional de trabalho” que orienta a produção de produtos farmacêuticos e que se baseia na importação do princípio ativo e formulação do produto. Apesar disso, as instituições e organizações públicas de pesquisa no Brasil dominam importante estágios da pesquisa biomédica, o que garante ao país uma importante vantagem na era do conhecimento genômico e molecular.

Embora tenha havido avanços, a produção de vacinas e reagentes no Brasil ainda é basicamente realizada com técnicas tradicionais. Além disso, o princípio geral de produção de vacinas – modernas ou tradicionais- não difere muito, tratando-se de separar partes de microorganismos inativados ou mortos (bactérias ou vírus) e proceder à purificação de culturas. Em termos muito simples pode-se definir o material inicial usado para fabricar vacinas como uma “sopa” de células, que pode ser obtida a partir de cérebros esmagados de ratos ou de macacos, por exemplo. A diferença crucial está em se trabalhar sobre um conjunto de células e organismos, alguns dos quais apresentam grande complexidade, por estarem constantemente se transformando. Isso pode tornar o processo extremamente arriscado e custoso.

A utilização de técnicas de DNA recombinante torna-se mais importante na medida proporcionalmente inversa ao da complexidade do organismo estudado. Isso é o que acontece no caso da vacina da malária, objeto de interesse de vários laboratórios nacionais e internacionais, há muitos anos. Neste caso, as chances de sucesso na identificação do protozoário mutante, com auxílio das ferramentas de DNA recombinante, são muito maiores do que se o procedimento adotado fosse convencional.

Os processos básicos utilizados para a obtenção de células são 3: físico, físico-químico e bioquímico. O que diferencia os processos modernos e tradicionais são as “ferramentas” básicas utilizadas para separar as células de uma bactéria para sua posterior manipulação e purificação. Na realidade é isso que define se trata de tecnologia de primeira, segunda ou de terceira geração. A adoção da biotecnologia

molecular para a produção de vacinas corresponderia à implantação de autênticas fábricas biológicas acarretando uma série de mudanças na organização da produção e na estrutura de custos da produção. Nesse caso, usam-se técnicas de engenharia molecular para identificar as instruções para a formação das proteínas que vão caracterizar o princípio ativo.

A variedade de procedimentos de segunda e terceira geração incluem não apenas a biologia molecular mas também a genômica e o *design* de moléculas. A infra-estrutura de pesquisa e de produção assim como os custos relacionada aos dois tipos de processos, o tradicional e o biotecnológico, variam significativamente. A ausência do biotério, por exemplo, no caso da produção da vacina recombinante, acarreta ganho de espaço e tempo. Além disso, como fica demonstrado na análise feita sobre o Butantã, o conjunto ferramentas e procedimentos adotados pode ser considerado intensivo em ciência. Neste caso, eles podem dar lugar a novos procedimentos e técnicas, como as de *screening* de biodiversidade baseadas em sequenciamento genético, essencial para a identificação de substâncias de uso farmacêutico. O maior fabricante de imunológicos é a Bio-Manguinhos, unidade produtiva da Fundação Oswaldo Cruz, cujo faturamento em 2000 situou-se em torno de R\$ 230 milhões. A Bio-Manguinhos responde por, aproximadamente, 40% da produção nacional de doses de imunológicos (ver

Tabela 3.1).

No entanto, um pouco mais de 60% do mercado destes produtos ainda é abastecido por importações. O preço médio pago pelo governo brasileiro por uma dose de vacina produzida através de métodos convencionais alcançava R\$ 15,00 reais no primeiro trimestre de 2001. Este preço, no entanto, poderia variar, em função dos custos indiretos, da dimensão dos mercados bem como da estabilidade das políticas nacionais de vacinação (que garantem a estabilidade dos volumes adquiridos).

**Tabela 3.1 Faturamento e *Market Share* em Imunobiológicos
(1999)**

Total de Doses e Faturamento (R\$)	284.670.688	R\$ 213.220.513,00 *
Laboratórios Nacionais	30%	9%
Bio-Manguinhos	42%	26%
Importações	28%	65%

Fonte- CIAM/MS e entrevistas

Observe-se que os três produtores, Bio-Manguinhos, Tecpar e Instituto Butantã, ainda são basicamente importadores de “*bulk*”, formulando o produto final, a vacina. No entanto, mesmo neste estágio de dependência, o processo de produção apresenta elevados custos fixos o que torna obrigatória a massificação da produção de vacinas. Além disso, a presença de significativas economias estimula o aumento de produtividade e a redução de custos perante a expansão do mercado institucional. Observe-se, também, que os custos de aquisição dos insumos importados, entre os quais destacam-se os plasmídeos, enzimas e os meios de cultura, são expressos em dólares mas o preço final do produto é definido pelos fatores acima mencionados.

3.2 As Instituições-Públicas em Biotecnologia como Instituições-chave

3.2.1 Instituto Butantã

O Instituto Butantã produz soros, vacinas, surfactantes, anatoxinas e hemoderivados para utilização do setor público de saúde humana no Brasil. Além disso, realiza pesquisa básica e de cunho tecnológico.

Neste processo, o Instituto mantém estreita relação com universidades públicas, em especial com a USP e com pelo menos dois importantes grupos de empresas do setor farmacêutico, visando o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos. O desempenho científico do Butantã pode ser avaliado pela taxa de publicações/ano/pesquisador no período 1996-97, que foi de 0,55 intramuros e 0,68 publicações/ano/pesquisador em projetos colaborativos com o Instituto de Química e Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

O financiamento da pesquisa básica é realizado pelo próprio Instituto, com recursos de comercialização de produtos para um mercado institucional praticamente cativo, representado pelo Ministério da Saúde. Embora as compras governamentais de vacinas sejam grandes, o seu preço é baixo o que deixa os fabricantes de *bio-commodities* com pequenas margens de lucro (essa situação poderia ser atenuada com a expansão das encomendas). Mesmo assim, ao longo dos últimos 15 anos, o Butantã diversificou a sua produção de vacinas e similares ao mesmo tempo em que efetuava melhoramentos e desenvolvia novas tecnologias. Não há concorrência para o mercado de uso popular e gratuito, pelo qual as empresas privadas não se interessam

Tabela 3.2 Butantã- L.B: Biotecnologias e Demanda por Produtos (2000)⁹

Produtos	Quantidade e/ou valor	Biotecnologia	Parceria ou melhoria de instalações
Soros antipeçonhentos,	600 mil ampolas	Processo de produção de soro hiper-imune	Centro de Biotecnologia
Soros monoclonais (anti-CD3 e CD18) e antitóxicos	200 mil doses (suficiência nacional)	Bio-reator de larga escala	Instituto do Coração – USP
Anatoxinas tetânica e diftérica	100 e 40 milhões de dose/ano, respectivamente.	Produção de antígeno conjugado e fermentação	Centro de Biotecnologia
Vacina Pertussis e BCG	18 milhões de doses de cada (suficiência nacional)	Fermentação	Centro de Biotecnologia
Hepatite B, raiva e outras vacinas virais.	80 milhões de doses a US\$ 0,08 por dose	Vacina em células VERO, em cérebros de rato, vacinas recombinantes e epitopos de vírus da dengue.	Centro de Biotecnologia
Meningococo B, hemófilo B, pneumococo.	25% da demanda nacional	Fermentação e por conjugados polissacarídeos - proteínas	Instituto Adolfo Lutz e Bio-Manguinhos
Soro e toxina botulínica para uso humano e veterinário	a ser lançado em 2001	Fermentação e purificação em ambiente de alta segurança	Centro de Biotecnologia e Fapesp
Hemoderivados - fator VIII	dado não disponível	Albumina placentária	Centro de Biotecnologia
Bio-fármacos de impacto social: eritropoietina, surfactante	500 mil doses de eritropoietina e batroxobina para demanda internacional	Purificação a partir de pulmão bovino	USP e Sadia

Fonte: pesquisa de campo, elaboração própria

Em termos de gestão institucional o Butantã está claramente dividido, o que se expressa nas duas visões antagônicas dos coordenadores do Centro de Biotecnologia e o do CAT. No primeiro caso há uma descrença absoluta no papel que a parceria com empresas representa em termos de avanços biotecnológicos, uma vez que não se acredita no interesse do setor privado por pesquisa básica. No caso do CAT, a posição é a de buscar parcerias de P&D, o que está sendo materializado com o lançamento, em menos de seis meses, de pelo menos três novos produtos farmacêuticos.

⁹ A maioria dos produtos se enquadra nos itens 3.2 e 3.3 da Tabela 2.1.

Assim é que as atividades de P&D e de produção de *bio-commodities* formam dois arranjos diferentes, representados respectivamente pelos seus dois maiores laboratórios: o Laboratório de Biotecnologia e o CAT - Centro de Toxinologia Aplicada. Seguindo-se esta divisão é que o cenário da produção e comercialização de biotecnologias deste instituto está exposto.

3.2.1.1 Laboratório de Biotecnologia - LB

No Laboratório de Biotecnologia são produzidos soros, vacinas e produtos farmacêuticos que constam da Tabela 3.2., para utilização dos setores públicos de saúde. As atividades lideradas pelo Laboratório de Biotecnologia utilizam biotecnologias tradicionais mais difundidas no mercado, como produção em larga escala de vacinas por fermentação, para a qual é necessário o desenvolvimento de tecnologias de processo em plantas industriais complexas, tanto no sentido de controle bacteriológico quanto de qualidade dos produtos.

Quase 50% dos pesquisadores do Centro de Biotecnologia são doutores e mestres, o que justifica os avanços na P&D, em termos de pesquisa de fronteira. A capacitação de recursos humanos em genômica ocorreu durante o Genoma *Xylella* (Fapesp) e hoje um grupo participa do Genoma Câncer (Fapesp), apresentando competência técnico-científica para detecção de genes de expressão em câncer e em vírus vetores para produção de vacinas (como a BCG de vírus). Atualmente inicia o Genoma *Leptospira*, bactéria de importância crucial em saúde pública fora da Rede ONSA, principal rede de genômica do Estado de São Paulo.

A coordenação desta área é feita pelo Prof. Dr. Isaías Raw, e não há atividades de colaboração com o setor privado. Segundo este pesquisador, que é diretor do LB, o Butantã não tem capacidade financeira para investir em pesquisa básica e no desenvolvimento de produtos que possam concorrer com os da indústria farmacêutica multinacional. Segundo ele, o problema básico é de preços uma vez que, produzindo apenas para o mercado de vacinas no âmbito da saúde pública, o Butantã não consegue obter um excedente financeiro suficiente para investir maciçamente em C&T. Assim, os ganhos líquidos do Instituto são investidos em P&D interna do Centro de Biotecnologia o que permite, de qualquer forma, que haja avanços em termos do tipo de produto e no crescimento da produção, de forma a garantir o fornecimento de soros, vacinas e outros

produtos para o setor público de saúde. As parcerias estão representadas por pesquisa junto a outras instituições públicas nacionais ou internacionais.

3.2.1.2 Centro de Toxinologia Aplicada

O Centro está voltado para atividades de pesquisa de compostos de ação farmacêutica derivados de substâncias tóxicas naturais, principalmente aquelas presentes em venenos de animais peçonhentos, com potencial aplicação como anti-hipertensivos, bloqueadores de receptores de membrana plasmática, etc. O CAT é hoje um Centro de Pesquisa Inovação e Difusão da Fapesp¹⁰, que visa organizar as interfaces entre a pesquisa pública e atividades de desenvolvimento de produtos (e pesquisa) privadas. O seu objetivo é o de estimular a geração de biotecnologias e novos produtos para o mercado.

O CAT tem buscado busca parcerias com um grupo de três indústrias farmacêuticas nacionais (ver bloco de análise de empresas, neste relatório), a Biosintética, Biolab-União Química e Vallée. A parceria está sendo mediada pela NUPLITEC - Núcleo de Patentes e Licenciamento de Tecnologias da Fapesp¹¹, que dá suporte financeiro para as transações de transferência e licenciamento de biotecnologias. A parceria para pesquisa de estrutura molecular de proteínas, essencial para o desenho de bio-fármacos e engenharia de moléculas está sendo iniciada com o “*Centre de Énergie Atomique*”, da França. Além disso, há um programa de desenvolvimento de anti-hipertensivo com a Universidade do Japão. Atualmente o Centro conta com 6 pesquisadores, todos com pós-doutorado nas áreas de biologia e genética molecular.

¹⁰ Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão, Programa de Inovação da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

¹¹ Foi realizada uma entrevista com o Prof. Dr. Zanotto, da Nuplitech-Fapesp, na qual confirmam-se as disposições da agência de pesquisas em dar apoio aos processos de negociação e instrumentos legais para comercialização de tecnologias, especialmente às biotecnologias. Mas o Centro não executa nem faz gestão destes processos, apenas fornece apoio financeiro e dá seguimento controlado a eles.

A maior parte das atividades está sendo mantida através de negociações informais embora estejam sendo discutidos alguns aspectos das questões de propriedade intelectual, mediados pelo INPI. Além disso, ainda não estão sendo utilizados instrumentos formais de vinculação interinstitucional para P&D, os Acordos

Cooperativos. Através destes acordos seria possível estabelecer contratos de longo prazo, nos quais haveria previsão de como os riscos tecnológicos podem ser compartilhados ou de como as inovações deveriam licenciadas e comercializadas. Apresenta-se a seguir, no., um resumo das biotecnologias de ponta utilizadas para P&D no CAT e as áreas potenciais de comercialização são apontadas na

Tabela 3.3.

Um primeiro produto da parceria Coinfar - Consórcio Farmacêutico Nacional - com o CAT¹² deve estar sendo lançado ainda no mês de Junho de 2000: é o Evasil - nome genérico do inibidor de vasopectidase endógena - princípio ativo do protótipo molecular de um novo hipertensivo de baixa toxidez desenvolvido a partir de peçonha de jararaca (*Bothrops jararaca*) cuja patente já foi solicitada no Brasil e está em vias de ser solicitada nos EUA, CE e Japão¹³. Observe-se que o Evasil tem grande potencial competitivo com o Captopril.

A equipe do CAT fez a identificação dos BBP's por biologia molecular e encontrou uma série de substâncias capazes de causar choque cardio-vascular na vítima de picada por serpente. Na verdade, os BBP's fazem parte do sistema endógeno de regulação da pressão arterial e podem ser mobilizados pelos potencializadores presentes na peçonha. Daí a necessidade de conhecer as vias metabólicas e estrutura molecular de todas as substâncias envolvidas nesta regulação. Além disso são exigidas pesquisas em estrutura 3D de proteínas, estudos toxicológicos moleculares da relação parasita-hospedeiro e aplicações farmacológicas destes compostos. No nível de mercado, são necessários testes clínicos, relações de legalização do produto e de comercialização, que estão sendo providenciados pelo NUPLITEC-Fapesp e pelo INPI.¹⁴

¹² Consórcio do CAT com Biolab-Sanus, União Química e Biosintética, três empresas farmacêuticas de capital nacional.

¹³ A função hipotensora da bradicinina, substância que reduz a pressão arterial é potencializada por inúmeros peptídeos presentes no veneno, as BBP's ou peptídeos potencializadores de bradicinina.

¹⁴ Ver Hopkins (1998) para os vários esquemas de pesquisa da "velha" e da "nova" pesquisa em fármacos. Como já apontamos, os desafios da chamada fase pós-validação do produto (quando ele se mostra promissor para ser testado em nível de campo) não são reduzidos pela biotecnologia. Ao contrário, o uso de biotecnologias torna ainda mais exigente os requerimentos para o registro de produtos.

Tabela 3.3 Butantã - Biotecnologias e potenciais aplicações comerciais¹⁵

Produto biotecnológico	Patentes ou registros e Comercialização
Endo-oligo-peptidase	16 sequências gênicas depositadas no Gen Bank
Diagnóstico	Kits diagnóstico para diarreias infecciosas
Toxinas geradas por proteomas	Toxina anti-metastática para câncer Toxina agro-tóxica seletiva para predadores de plantas
Sistemas de entregas de drogas	Sub-unidade de toxina botulínica para entrega de quimioterápicos

Fonte: entrevistas; elaboração própria.

As visitas realizadas às empresas Biossintética, Vallée e Biolab-Sanus confirmaram a disposição destas companhias em manter parceria com o Butantã como estratégia de manutenção de mercado apesar das condições de regulação e do controle de preços. O Coinfar está financiando os testes clínicos do fármaco e a Fapesp vem apoiando as atividades do CAT por um período de 11 anos, com recursos de R\$ 3 milhões anuais. A iniciativa do CAT é um especial referencial das relações entre C&T pública e mercados de fármacos, envolvendo um forte estímulo de vinculação dos setores público e privado na execução da pesquisa e desenvolvimento de produtos.

Os dois ramos do Butantã o LB e o CAT - são unânimes em priorizar a realização de pesquisa básica dentro do instituto, ainda que muitas vezes não se obtenha produtos biotecnológicos tangíveis. Levando-se em conta que o mercado de biotecnologias da fronteira científica depende de pesquisa nas áreas de biologia molecular, genômica, *design* de moléculas, *screening* de material genético natural e química combinatória, pode-se dizer que o Instituto Butantã possui todos os requisitos para avançar muito, em termos do desenvolvimento de novos produtos.

A questão é apenas a da escala na qual os recursos humanos estão presentes, dado o pequeno número de pesquisadores ativos, fato este que pode e deve ser melhorado com acordos cooperativos para pesquisa de cunho tecnológico, tanto com empresas como com outros institutos públicos de pesquisa. No entanto, restam os problemas referentes aos mecanismos de vinculação interinstitucional, dos mecanismos de definição *ex-ante* da propriedade intelectual e da questão de definição dos contratos de risco bem como processos de obtenção de patentes no nível nacional e internacional.

¹⁵ Podem ser enquadrados no grupo 3 da Tabela 2.1.

A estrutura organizacional do instituto, bastante hierarquizada, não parece ser favorável ao desempenho de pesquisa colaborativa formal. Na realidade, há apenas um contrato de P&D entre o CAT e a Coinfar. Observa-se, também, a ausência de instrumentos de transferência de tecnologias precário esforço institucional para estimular novas soluções que permitam apoiar este tipo de transação. Apenas a patente do *Evasil* está em vias de ser cedida, sendo a sua titularidade compartilhada entre a Fapesp e o Coinfar.

3.2.2 Fundação Oswaldo Cruz

A Fundação Oswaldo Cruz, por meio de suas unidades de produção e de pesquisa, Bio-Manguinhos e Far-Manguinhos, tem desempenhado um papel de liderança nas atividades ligadas à saúde pública no Brasil. Assim como nos outros laboratórios de vacinas, as suas atividades de produção são basicamente orientadas para o mercado institucional através do Ministério da Saúde. No entanto, assim como o Butantã, o Instituto Oswaldo Cruz tem estabelecido uma política de aproximação com outras instituições de pesquisa congêneres no Brasil e no resto do mundo. No ano 2000 mantinham 56 convênios internacionais, sendo 16 no Continente Americano, 7 na Ásia, 23 na Europa, 1 na Oceania e 7 com instituições internacionais como a OMS, UNESCO e UNAIDS, entre outras. Três convênios são mantidos com a China e outros 3 com Israel. Estes convênios viabilizam relações de caráter técnico e financeiro com o ambiente externo à Instituição. Segundo Salles Filho *et alii* (2000) desde 1996 os convênios passam a ser mais importantes do que a venda de serviços, como instrumento de captação de recursos. A maior parte das transações passam através de convênios realizados no Brasil e decorrem de encomendas ao Ministério da Saúde pelo Programa Nacional de Imunização (cerca de 36% dos convênios).

Na Fundação Oswaldo Cruz foram visitadas duas áreas: a COGEST, que trata da gestão tecnológica e a área de produção de vacinas, Bio-Manguinhos. A COGEST acompanha o desenvolvimento de produtos desde a linha de pesquisa e apoia as ações de estabelecimento de patentes e busca de parcerias nacionais e internacionais. Estas ações envolvem a difusão de informações sobre propriedade intelectual, basicamente patentes. Observe-se que a atuação da Fundação carioca na área de direitos de propriedade tem sido bastante ativa. A evolução dos pedidos e do registro de patentes pode ser acompanhado na .

Tabela 3.4. Indicadores de Propriedade Intelectual (1995-1999)

Patentes	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Depósitos de pedidos no Brasil	1	1	4	5	5	15	31
Depósitos de pedidos no Exterior	0	11	0	12	11	5	49
Patentes concedidas no Brasil	-	1	1	7	0	3	12
Patentes concedidas no Exterior	-	-	3	10	1	3	17
Transferência de Tecnologia*	6	4	8	11	26	nd	55

Fonte: Coordenação de gestão tecnológica da Fiocruz

Os pedidos de registro de processos e produtos distribuem-se da seguinte forma: 7% da Bio Maguinhos, 30% da Far- Manguinhos e 33% do Instituto Oswaldo Cruz. Quando se trata de pedidos de patentes requeridas no exterior, a participação da Bio-Manguinhos sobre para 37%, a do Instituto Oswaldo Cruz passa para 43% e a da FAR-Manguinhos diminui para 12%. A relação de patentes relacionadas ao uso de biotecnologia tradicionais ou modernas solicitadas no exterior abrange vacinas recombinantes de febre amarela (11 pedidos em 1998), kits diagnósticos para doenças de chagas, antígenos para a vacinação contra helmintos especialmente *Schistosoma* sp. e *Fasciola* sp. (2 em 1994), processo para a produção de vírus em cultura de células e processos para a produção de vacinas contra infecções causadas pelo Flavovirus (9 ocorrências em 1999).

Ainda entre as patentes solicitadas no Brasil encontram-se: composição bioinseticidas (1995), vacinas recombinantes contra a febre amarela (1997), processo para produção de vírus em cultura de célula e produção de vacina contra infecção causada por Flavovirus (1998), antígenos de *Plasmodium gallinaceum* no uso de diagnóstico de malária (1999), composição bioinseticida à base de *Bacillus thuringiensis* (2000), kit para análise de *Leishmania* sp. por PCR-RFLP (2000).

A Tabela 3.4 e a

Tabela 3.5, logo a seguir, mostram as principais patentes concedidas até o ano de 2000 no Brasil e no exterior.

Uma rápida análise do esforço relacionado ao exercício do direito de propriedade e de patentes associadas à metodologias, processos e produtos desenvolvidos nesta Fundação permite precisar a vocação científica e tecnológica de todo o complexo de pesquisa instalado na produção de vacinas e reagentes. Além disso, a sua especialização nas necessidades epidemiológicas do Brasil fica claramente destacada.

Dessa análise mostra que as oportunidades na área de biotecnologia são superiores aos setores de fármacos em parte à adequação dos produtos à pauta de demandas tecnológicas e de produtos adequados aos problemas tropicais. Obviamente há um potencial de exploração futura de mercados de países nessa mesma condição climática, mas que depende, como se sabe, da melhoria de sua situação econômica, principalmente dos países do Continente Africano.

Tabela 3.4 Patentes concedidas no Brasil entre 1996 e 2000

Inovadores	Projeto/Unidade	Objeto	Data
Cyanamon/ Roque	ENSP	Tratamento Águas Residuais	23/03/96
Marzochi/Marzochi	ENSP	Isolamento e identificação de Microorganismos	30/09/97
Pinto/ Monteiro/ Vasconcelos	IOC (Dep. Biologia)	Composição Molucicida contra Transmissão de Esquitossomose	14/14/98
Aguiar	IOC (Dep. Biologia Celular)	Identificação de bactérias que provocam corrosão	23/06/98
Rabinovich/ Silva/ Gaycurus	IOC (Dep. Bacteriologia)	Bioinceticida p/ Aedes, Anopheles, Culex e outros	24/11/98
Copasso/ Almeida/ Soares	INSQS (Dep. Microbiologia)	Meio de Cultura p/ testar Eficácia de Esterilização	24/11/98
Tendler/ Katz/ Simpson	IOC/Cpq RR	Antígeno p/ Vacinação contra Helmintos, Esquitosoma e Fascíola	14/08/00
Goldemberg/Krieger/ Almeida	DBBM/IOC Biomanguinhos	Antígeno p/ Diagnóstico de Doença de Chagas	18/04/00
Goldemberg/ Krieger/ Almeida	DBBM/IOC Biomanguinhos	Kit p/ Diagnóstico de Doença de Chagas	18/04/00

Fonte : COGEST, Fundação Oswaldo Cruz

Tabela 3.5 Patentes Concedidas no Exterior entre 1997 e 2000

Inovadores	Projeto/Unidade	Objeto	Países	Data
Tendler/ Katz / Simpson	IOC/Cpq RR	Antígeno p/ Vacinação contra Helmintos, Esquistossoma e Fascíola	Itália, Espanha, Reino Unido, EUA, Nova Zelândia, França	Várias: 1997; 1998
Goldemberg/ Krieger / Almeida	DBBM/IOC Bio- Manguinhos	Kit p/ Diagnóstico de Doença de Chagas	EUA	07/04/98
Boechat/ Pinto	DBBM/IOC Bio- Manguinhos	Compostos Fluorados Usados como Fármacos- Atividade Anti- inflamatória	Itália, Espanha, Reino Unido, EUA, França, Alemanha, Bélgica, Suíça	Várias: 1998; 1999; 2000
Galler/Freire	IOC Bio- Manguinhos	Vacina Recombinante contra Febre Amarela	África do Sul	18/01/00

Fonte : COGEST, Fundação Oswaldo Cruz

3.2.2.1 Bio-Manguinhos

A produção de vacinas é a atividade de maior alcance e visibilidade do complexo de saúde que caracteriza a Fundação Oswaldo Cruz atendendo a população através do Programa Nacional de Imunização (Salles Filho *et alii*, 2000). Esta atividade representa cerca de 60% da produção nacional e vacinas e 40% do fornecimento ao Ministério da Saúde, um desempenho bem mais significativo do que os dos seus congêneres, Tecpar e Butantã.

O maior esforço está dirigido para a produção de vacinas de sarampo, poliomelite, meningite A e C, e febre amarela. O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio Manguinhos, desenvolve e produz vacinas reagentes e insumos para a saúde pública. Possui também uma importante produção de reativos para diagnósticos (23 tipos de kits). Esta última está concentrada em testes para leishmaniose, leptospirose, hanseníase, sarampo, rubéola, AIDS, hepatites virais, diarréia e raiva. A sua linha de produção inclui imunológicos de última geração. Entre as vacinas produzidas estão a febre amarela, meningite A e C, sarampo, poliomelite, *Haemophilus influenzae*, dupla-viral (sarampo e rubéola)* e tríplice-viral (sarampo, caxumba e rubéola)¹⁶.

¹⁶ A tecnologia está sendo negociada com o Instituto Binken do Japão.

Uma rápida análise da produção de vacinas e reativos, conforme a Tabela 3.6, mostra que, entre 1995 e 1999, a produção de vacinas na Bio-Manguinhos mais do que se quadruplicou apesar de uma queda substancial entre 1995 e 1996. Segundo Salles-Filho *et alii* (2000) isso ocorreu devido à mudanças de caráter operacional e administrativo entre as quais a construção de uma nova planta industrial-recentemente inaugurada- na qual foram realizados investimentos de mais de US\$ 70 milhões.

Tabela 3.6 Produção de Vacinas e Reativos*

Produto/Ano	1995	1996	1997	1998	1999
Reativos	1,9	2,2	1,8	2,1	1,8
1995=100	100	116	95	111	95
Vacina	33	15	56	106	120
1995=100	100	-46	170	321	363

*Em Hum (1) Milhão de Doses de Vacinas e 1 Milhão de Doses de Reativos

Fonte: entrevistas no local.

As atividades de produção da Bio-Manguinhos estão associadas a duas linhas gerais de desenvolvimento de produtos, a saber:¹⁷

- a) Substâncias diagnósticas *in vitro* e *in vivo*;
- b) Produtos biológicos (exceto substâncias diagnósticas).

No caso da pesquisa em diagnóstico, as atividades que usam metodologias mais próximas à biotecnologia são desenvolvidas de acordo com as seguintes linhas:

- a) DNA recombinante;
- b) Reativo para leishmaniose usando antígeno recombinante;
- c) Reativo para leptospirose usando antígeno recombinante;
- d) Teste rápido para HIV-1/2 usando antígeno recombinante;
- e) Reativo para Hepatite usando antígeno recombinante;
- f) Reativos para diarreias virais (Adeno e Rotavírus) usando recombinantes;

¹⁷ Percebe-se que todas essas atividades podem ser enquadradas no grupo 3 da Tabela 2.1. O sucesso dessas atividades levam a efeitos encadeados sobre atividades do grupo 4 e grupo 6 (já como uma prestação dos serviços, um produto final dos desenvolvimentos feitos).

g) Vacina recombinante expressando leishmaniose em BCG;

h) Vacina DNA contra ETEC e contra dengue.

Além disso, a Bio-Manguinhos continua atuando nas suas linhas tradicionais. As vacinas contra meningite meningocócica dos tipos A e C são compostas de polissacarídeos purificados de *Neisseria meningitidis*, usando lactose como suporte para a sua liofilização. Estas vacinas são restritas às situações tipicamente epidêmicas. A vacina viral contra poliomielite é formulada em concentrado viral importado sendo usada em programas de imunização do Ministério da Saúde. A vacina contra o sarampo teve a sua tecnologia de produção transferida do Instituto Biken, do Japão sendo usada em programas de imunização do Ministério da Saúde. Esta vacina é composta de vírus atenuado da Cepa Biken Cam-70. Tanto as vacinas de sarampo como as de meningite são produzidas integralmente na Bio-Manguinhos. A vacina contra febre amarela a partir de clones infecciosos é 100% nacionalizada e sua produção atende toda a demanda do país, sendo o Brasil o seu maior produtor. A vacina é produzida em ovos embrionados, livres de patógenos específicos, utilizando a cepa do vírus atenuado 17D. O desenvolvimento das vacinas de sarampo e meningite também foi feito pela Bio Manguinhos.

Na área de biologia molecular estão sendo desenvolvidas numa primeira etapa vacinas contra flavovírus. A caracterização deste antígeno faz parte do desenvolvimento de vacinas complexas. Um dos exemplos é a vacina de dengue, para a qual existem 4 sorotipos, exigindo procedimentos não tradicionais. Nestes casos, a abordagem de regeneração é desenvolvida usando-se partículas virais, a partir do material clonado. O mesmo procedimento vai ser usado na produção de vacinas contra a febre amarela e no estudo de bases moleculares e avaliação imunogênica de recombinantes entre febre amarela e dengue. As vantagens econômicas traduzem-se diretamente no aumento da produtividade e no menor custo de produção. A produção de vacina contra febre amarela é um projeto pioneiro pela OMS bem como o desenvolvimento de anticorpos monoclonais para diagnósticos de dengue. Pesquisas sobre vacinas de segunda geração de meningite C e D estão sendo desenvolvidas junto à Fundação Oswaldo Cruz.

A vacina contra a infecção pelo *Schistosoma mansoni* (anti-esquistossomose) é aplicada em programa nacional de controle de endemias. Como desenvolvimento paralelo está sendo desenvolvida a vacina contra infecção pela *Fasciola hepatica*, de grande interesse econômico no controle da fasciolose do gado. Em 1999 iniciam a produção de vacinas contra *H. influenzae* tipo B, uma das principais causas de

meningite. Em 2000 eram produzidas cerca de 8 milhões de doses dessa vacina, embora ainda a partir do *bulk* importado.

Entre os projetos de maior prazo de maturação encontram-se os das vacinas bacterianas BCG, meningite B e C - em conjunto com os Institutos Adolfo Lutz e Butantã, a vacina contra *Salmonella typhi* (desenvolvida junto com laboratórios do México e do Chile) e outras vacinas virais. As vacinas de pólio, HIB e rubéola, também são feitas a partir de *bulk* importado e, no caso da vacina de pólio enfrentam problemas de escala.

A produção de reativos para diagnósticos pode ser classificada através das seguintes linhas (ver item 3.2 na Tabela 2.1):

- a) Leishmaniose canina e humana em cultura de tecido *in vitro* e *in-vivo*;
- b) Leptospirose;
- c) Doença de Chagas por cultura de tecido *in vitro* e *in vivo*;
- d) Ensaio imunoenzimático para Hepatite A e B;
- e) Ensaio imunoenzimático para diagnósticos de diarreias virais;
- f) Desenvolvimento de sonda molecular específica para detecção de Adenovírus;
- g) Produção de antígenos de vírus da dengue (tipos 1 e 2)

Os processos utilizados incluem desde metodologias e protocolos tradicionais até a utilização de enfoques e métodos recombinantes, a saber:

- a) produção de proteínas recombinantes;
- b) purificação de proteínas;
- c) produção de DNA recombinante;
- d) purificação de DNA;
- e) transformação de células eucarióticas;
- f) transformação de bactérias;
- g) detecção de proteína recombinante

Embora não tenha sido possível obter os valores associados à importação de enzimas, proteínas e anticorpos utilizados pela unidade na produção das vacinas e reativos, a Tabela 3.7 apresenta as informações referentes aos principais insumos utilizados pela Bio-Manguinhos. Esses resultados reforçam a análise que faremos do comércio exterior, ao final desse capítulo, que mostra claramente a dependência, ainda que em nível de agregação mais elevado, do país com a importação de reagentes e toxinas para biotecnologia. Confirma também as apreciações de Lemos (2000) sobre a falta de uma maior interdependência das atividades de biotecnologia no

país, dando a impressão que os pólos produtivos geram poucos impactos diretos e indiretos sobre as cadeias produtivas do país. Devemos lembrar que a biotecnologia pode não ter como objetivo apenas a dinamização da economia, mas a solução de problemas característicos das populações em ambientes tropicais.

Tabela 3.7 Bio-Manguinhos: Origem dos Insumos

ORIGEM	
Estados Unidos	Europa e Estados Unidos
- Enzimas Modificadoras	- Enzimas de Restrição
- Proteínas Recombinantes	- Enzimas DNA – Ligase
- Anticorpos Monoclonais	- Oligo-nucleotídeos
- Interleucinas	- Plasmídeos – sistemas de expressão
	- Antibióticos e Meios de Cultura
	- Resinas cromatográficas para purificação
	- Corantes e reagentes químicos diversos

Fonte: Bio-Manguinhos

3.2.3 Instituto de Tecnologia da Paraná – Tecpar

A Tecpar é uma das três instituições públicas que produzem vacinas animais e humanas no Brasil, embora a sua especialização básica esteja voltada para a área animal. Os principais clientes são o Ministério da Saúde (vacinas) e Ministério da Agricultura (antígenos). A sua linha de produtos inclui vacinas e substâncias diagnósticas *in vitro* e *in vivo* bem como produtos biológicos.

Até 1970, a instituição privilegiava a pesquisa na área animal com grande ênfase em brucelose. A produção de vacinas para peste suína ainda era realizada apenas para atender os problemas emergenciais. A tecnologia da vacina anti-rábica (para cães e gatos) foi trazida do Chile para o Brasil no início dos anos 80 por solicitação do cliente institucional (Ministério da Saúde). Inicialmente as encomendas do Ministério da Saúde eram de 1.000 mil doses/ano passando até atingir 28.500 mil doses/ano em 1999. Atualmente elas constituem cerca de 80% da receita da Tecpar.

A sua grande vantagem, além da especialização na área veterinária, é a capacidade de produção em larga escala, portanto a um custo baixo. No caso da vacina anti-rábica, esta última é produzida através da inoculação com vírus da massa cerebral de camundongo (viabilizado pela utilização do biotério do Tecpar, que conta com 5 milhões de camundongos). Atualmente a vacina de DNA anti-rábica vem sendo

produzida apenas em Israel. A vantagem deste tipo de vacina está associada ao seu custo de produção mais baixo uma vez que usa proteína sintetizada, dispensando o biotério. A dificuldade de introdução da biotecnologia deve-se ao custo de desenvolvimento do produto (associado à P&D).

A dificuldade de fazer pesquisa e desenvolver produtos, ao nível da biotecnologia moderna, é um dos grandes entraves da Tecpar. Isso ocorre porque ela carece de massa crítica em P&D embora tenha excelentes instalações e equipamentos. O problema está sendo contornado este problema através dos convênios, entre os quais o que mantêm com a Bio-Manguinhos e de novas parcerias que está negociando, inclusive com a China. A Tecpar acaba de inaugura Centro de Biotecnologia Molecular, tendo para isso trazido pesquisadores do IOC no Rio de Janeiro.

Dos Estados Unidos e Alemanha importam meios de cultura e do Canadá e Estados Unidos importam reagentes. Estas importações estão ligadas a linhas de pesquisas de desenvolvimento de *kits moleculares* de detecção de brucelose e leucose enzoótica bovina. A possibilidade de aplicação está associada a elaboração de diagnósticos e campo. Novamente o aspecto da criação de um “mercado interno” de biotecnologia mostra-se relevante. As instituições-chave podem atuar como importantes elementos de dinamização do mercado de insumos (Grupo 3 da Tabela 2.1), mesmo quando atuem fornecendo bens públicos. Não há necessidade que desenvolvam seus próprios mercados em todas as linhas de produto para gerarem um mercado de biotecnologia. O importante é que não se trata de substituir importações e sim agregar valor a bens que podem ou não ter como destino o mercado.

Os processos tecnológicos mais utilizados são fermentação/crescimento de células em bio-reatores, centrifugação, purificação por cromatografia e inativação química. A equipe de pesquisa e produção de vacinas é composta por 6 farmacêuticos (4 com especialização, 2 com mestrado), 1 agrônomo com pós-doutorado, 5 biólogos (com especialização) e 6 médicos veterinários (1 com doutorado, 2 com mestrado e 3 especialização) além de mais 6 técnicos de nível médio. A Tabela 3.8 resume as áreas de atuação do TECPAR e seus principais produtos.

Desde o final da década de 80 a Tecpar, em associação com o Butantã, passou a produzir vacina de raiva para uso humano, o que exige técnicas mais adequadas de purificação e, portanto, tem um custo maior. A tecnologia utilizada é de cultivo celular. Vacinas baseadas no cultivo celular já estão no mercado desde 1980. Esta vacina é

obtida a partir de cultivo celular a partir de células de cérebro do embrião de galinha, células de rim de macaco e células diplóides humanas, alternativamente.

Tabela 3.8. Tecpar - Discriminação de Produtos

Produto	Descrição
1. Vacinas	Vacina anti-rábica, para uso em cães, produzida em cérebro de camundongo lactente
2. Diagnóstico	Diagnóstico de brucelose por: soro aglutinação rápida em placa; placa de anel no leite; ring-teste; acidificado tamponado
3. Antígenos	Tuberculina PPD bovina e aviária para diagnóstico de tuberculose bovina.
4. Atividades biotecnológicas	Produção de vacina anti-rábica canina e humana em cultivo celular, antígeno para diagnóstico de brucelose; tuberculina PPH humana.

Fonte: entrevista no local, elaboração própria.

Um dos atuais fornecedores da vacina para o Ministério da Saúde é uma filial do Laboratório Merrier, na Venezuela. A concorrência com vacinas importadas tem aumentado ao longo dos últimos anos em decorrência de uma mudança na política do Ministério da Saúde. Em Maio 2000 o Brasil importou 30.000 mil doses de vacina humana em cultivo celular..

Inicialmente a Tecpar obteve financiamentos junto à FINEP que permitiram o início da produção desta vacina em escala experimental.. No entanto, a escala de produção ainda é pequena, ficando em torno de 1.500.000 doses/ano o que não permite operar com economias de escala, dado o preço, em torno de \$ 0,35 por dose. O grande usuário desta vacina é o Estado de São Paulo.

A produção da vacina tríplice é realizada em conjunto com o Butantã, que encaminha o *bulk* para a instituição paranaense. Esta divisão de atividades revela como uma das principais estratégias dos produtores estatais de vacinas no Brasil. Esta estratégia baseia-se numa distribuição de trabalho em que as capacitações de cada instituição são levadas em consideração ficando a Tecpar com a produção em massa e o Butantã com o desenvolvimento. Em razão da produção da vacina tríplice a Tecpar

inaugurou recentemente uma planta nova. Atualmente vendem cerca de 3 milhões de doses/ ano. A aproximação com a Bio Manguinhos inclui contrato de transferência de tecnologia para produção de vacinas contra influenza (Smith-Kline). As parcerias com o Butantã são consideradas menos estratégicas no sentido que as duas instituições concorrem na mesma faixa de produtos. Recentemente, por exemplo, o Butantã realizou um contrato de transferência de tecnologia com a Aventis que está sendo considerado prejudicial aos parceiros nacionais de produção de imunológicos.

Na entrevista realizada com a empresa foi possível ainda constatar que ela apresenta alguns gargalos ao desenvolvimento do seu processo industrial e tecnológico. Estes são:

a) A necessidade de modernizar a produção de vacinas através de maiores investimentos em tecnologias de cultivo de celular; mesmo a produção de vacina humana anti-rábica apresenta-se no limite de sua capacidade no atual nível tecnológico;

b) O requerimento de obter maior financiamento para investimento na unidade “Paraná Imunobiológicos” onde já foram gastos cerca de R\$13 a R\$15 milhões na nacionalização da produção de vacinas, sem que ainda tenham obtido, objetivamente, um produto que possa oferecer condições de comercialização razoáveis.

Por outro lado identificam um excelente potencial de mercado nas exigências que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária apresenta aos produtos ligados à saúde humana. Outro grande potencial de mercado é identificado no caso de antígenos e diagnósticos de doenças veterinárias (tuberculina e brucelose). O objetivo, neste caso, seria produzir um kit de diagnóstico molecular com a equipe do novo centro de biotecnologia. Na área de vacina pretendem expandir-se em direção à produção de vacinas conjugadas usando *Hemophilus influenza*, além da vacina toxoíde tetânica.

3.2.4 Instituto Ludwig

O Instituto Ludwig de Pesquisas contra o Câncer - ILPC - é uma instituição internacional de pesquisa que possui laboratórios nos EUA, Europa e Japão. Em São Paulo está instalado junto ao Hospital do Câncer - AC Camargo, da Fundação Antonio Prudente. Representa importante agente de fomento à parceria científica com a comunidade médico-acadêmica da USP e Unifesp e da própria Fundação.

A base de atividades do ILPC está assentada sobre pesquisas em genética genômica. Seus principais projetos de pesquisa são: Genoma Humano do Câncer, com 1

milhão de bases depositadas no GenBank, laboratório de bioinformática, Genome Center (testes clínicos de *kits diagnósticos* de expressão gênica de câncer), desenvolvimento de biotecnologias de *micro-array* de DNA, genômica de PapilomaVírus e pesquisa sobre *prions* ("vaca-louca"). Seu coordenador, Prof. Dr. Andrew Simpson foi Coordenador de DNA quando da implementação do Projeto Genoma Xylella (ver capítulo 5 sobre Projetos Genoma e seus impactos na criação de mercados em biotecnologia).

As duas entrevistas, realizadas respectivamente com o Prof. Dr Andrew Simpson e com O Dr. Emmanuel Dias, associadas ao resultado do questionário permitem projetar um cenário do potencial de produção e comercialização de biotecnologias contra câncer humano do ILPC. A posição privilegiada do ILPC em termos de criação de mercados de biotecnologias na área de saúde é dada pela importância das duas frentes de P&D e proporcionada pelo *portfólio* de tecnologias apropriadas pelo laboratório (Tabela 3.9), pelo alto grau de sofisticação das linhas experimentais (Tabela 3.10) de uso corrente e pela qualidade dos recursos humanos presentes.

Tabela 3.9 ILPC- Principais Frentes de P&D

Produto biotecnológico	Patentes ou registros e Comercialização
Diagnóstico	Testes de expressão gênica baseada em mutação Testes de análise de estrutura de proteínas
Terapêutica	Drogas de tratamento de câncer baseadas em cópias de plasmídeos de DNA

Fonte: entrevista no local

Tabela 3.10 Biotecnologias de pesquisa

Linhas de desenvolvimento de produtos	Produção
Genoma Câncer	1 milhão de seqüências de genes de tumores mais frequentes no Brasil
Genoma Clínico do Câncer	Protocolos de dois mil casos de tratamento de câncer dos tipos mais frequentes na população
ORESTES	Técnica de seleção de genes com significância genômica para a espécie estudada

Fonte: entrevista no local

O desenvolvimento de testes diagnósticos de câncer por expressão de genes muda radicalmente as formas de prevenção e tratamento clínico do câncer. As duas frentes de pesquisa desenvolvidas no ILPC representam um significativo potencial de mercado para a indústria farmacêutica, no ramo de produtos derivados de pesquisa genômica.

O alto valor agregado de fármacos e *kits* diagnósticos deste tipo e o número de casos de câncer de mama e próstata em países com mais de 100 milhões de habitantes (100 mil casos/ano), como é o caso do Brasil, permite projetar o tamanho e o dinamismo destes mercados. Segundo a BIO - *Biotechnology Industry Organization*, estes mercados potenciais são da ordem de US\$ 40 bilhões para os próximos 10 anos. (grupos 3 e 6 da Tabela 2.1). A prevenção destas doenças pode ser obtida via diagnóstico ultraprecoce, antes mesmo que alguma alteração citológica possa ser identificada. Baseia-se em reconhecer alterações sofridas por genes de multiplicação celular, que estão sempre com expressão triplicada ou quadruplicada, no caso de câncer.

Os testes de expressão gênica de câncer desenvolvidos no ILPC são muito mais simples de operar do que os produtos de terapia gênica, por exemplo, e têm um amplo potencial de utilização a baixo custo, podendo ser adaptados para muitos outros casos de detecção precoce de doenças humanas, já que as técnicas de seqüenciamento por ORESTES permitem rápida seleção de seqüências gênicas significativas para saúde humana.

O ILPC tem uma posição extremamente privilegiada, em termos da capacidade de gerar inovações biotecnológicas. Além de executor, é também uma agência pesquisas, uma vez que coordena o Projeto Genoma do Câncer (Fapesp). Nesta rede estão presentes dois centros de bioformática, hospitais-escola públicos e mais de vinte grupos de pesquisa em universidades públicas e privadas (ver capítulo 5 sobre Projetos Genoma, neste relatório). Segundo Andrew Simpson, o mercado emergente de biotecnologias de saúde não é aquele da comercialização de sequências genéticas de organismos, mas aquele de desenvolvimento de produtos que representem a aplicação biotecnológica de conhecimentos científicos, como é o caso dos *kits*-diagnóstico.

A organização e gestão de negócios de pesquisa do ILPC incluem acordos cooperativos e conta hoje com uma rede de hospitais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, no próprio Hospital A.C. Camargo e no Hospital São Paulo, da Unifesp para que sejam realizados testes pré-clínicos de drogas ou de biotecnologias

diagnósticas - o que já vem acontecendo com o Genoma Clínico do Câncer (ver item "Projetos Genoma" deste relatório).

A capacitação de recursos humanos conta com 3 pós-doutorados, 13 doutores e 6 mestres em biologia molecular e genética genômica, que trabalham em um laboratório no qual novas técnicas de pesquisa vêm sendo desenvolvidas. A principal, o método ORESTES, permite selecionar apenas trechos de DNA com genes expressos (*Open Reading Frames EST's*, ou regiões codificadoras de proteínas), que são regiões do genoma humano nas quais as informações significativas estão localizadas.

O potencial mercado de derivados de biologia genômica não pode ser desconsiderado, já que é o laboratório localizado em território nacional com possibilidades de desenvolver biotecnologias capazes de competir, no nível internacional, com produtos das indústrias do oligopólio do setor farmacêutico.

O gerenciamento dos projetos do ILPC na Rede ONSA e com os hospitais da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo vem sendo feita meio de acordos formais estudados pelos dois lados. Não foi possível ter acesso ao conteúdo destes contratos, que envolvem pelo menos três tipos de instituições internacionais, além da Fapesp e das universidades públicas e privadas envolvidas.

3.3 Empresas do setor farmacêutico de saúde humana e veterinária

Como vimos, as biotecnologias podem tanto substituir métodos tradicionais de produção como criar novos mercados nos setores em questão. Empresas de biotecnologia podem ser apenas empresas prestadoras de serviços para instituições de pesquisa. Como ocorre nas principais áreas de desenvolvimento biotecnológico do mundo, podem estar voltadas primordialmente para as primeiras fases de desenvolvimento de produtos (Hopkins, 1998).

Este item pretende delinear o mercado no qual se inserem as empresas nacionais e analisar a forma como percebem as oportunidades abertas pelas novas biotecnologias. Para isto, foram realizadas entrevistas com atores centrais das empresas e também foram enviados os Questionários sobre Mercado Biotecnologias para outras quinze empresas do mesmo setor. O retorno foi bastante significativo e os resultados obtidos foram sintetizados a seguir. Note-se que seguiu-se uma certa hierarquia na apresentação das empresas, assim como foram organizadas segundo pólos regionais.

O questionário que consta no Anexo I foi enviado para empresas. Treze questionários retornaram preenchidos e dão subsídios para os estudos a seguir. Uma parte considerável das empresas consultadas são afiliadas da ANPEI – “Associação Nacional de P&D&E das Empresas Inovadoras”. As empresas que analisaremos a seguir de certa forma divergem do padrão típico da empresa inovadora¹⁸, ainda que a mais importante delas, a Valleé tenha ancorado seu crescimento em um produto veterinário cujo uso foi por muitos anos compulsório e apoiado por programas públicos de combate à febre aftosa. Nesse ponto, seu caso se assemelha ao de outra inovadora de capital nacional, a Biobrás, inclusive pela ameaça de que inovações tecnológicas e/ou a erradicação da doença no país venham a alterar drasticamente as trajetórias tecnológicas e “destruir” o mercado.

O comportamento de busca por resultados de pesquisa científica e alocação de recursos em inovação tecnológica que possam gerar desenvolvimento de novos produtos está representado pelas duas empresas, ainda que de modo bastante diferente em cada uma delas.

Começaremos pelo caso da Biobrás, uma empresa importantíssima tanto por sua história quanto por seu efeito na criação da BIOMINAS. O estudo da Biobrás, feito por Lemos (2000), ilustra que o processo competitivo envolvendo multinacionais instaladas no país transcende a competição via preços, envolvendo um jogo de alianças que conta com a participação de instituições bi ou multilaterais e depende crucialmente do mecanismo regulatório. Mostra também, por outro lado, que não basta criar condições institucionais para o a apropriação tecnológica de um produto importante no mercado se o *timing* para a diversificação de produtos não for adequado.¹⁹

Em seguida passaremos a análise de outras empresas do setor farmacêutico e veterinário, seguindo uma lógica de apresentação regional. Iniciaremos por três empresas de São Paulo (ainda que Vallée tenha também base em Montes Claros, Minas Gerais). Os gerentes de P&D das três empresas foram entrevistados, seguindo-se uma lógica dada pelo questionário "Mercado de Biotecnologias", que está em anexo (Anexo I)

¹⁸ As empresas inovadoras no Brasil não são propriamente empresas inovadoras frutos de *spin offs* de departamentos de universidade. Tem-se que 69,5% são de porte grande ou mega (isto é, 500 ou mais funcionários), 19,6% de porte médio (entre 100 e 500 funcionários) e apenas 10,9% de micro ou pequeno porte (menos de 100 funcionários). Com relação à origem do capital, a grande maioria das empresas associada é nacional privada (67,4%), seguidas pelas multinacionais (26,1%) e pelas públicas (6,5%).

¹⁹ Estudo sobre o grupo Agrocerec e sua empresa coligada de biotecnologia, Biomatrix, feito por Salles-Filho *et alii* (1994) evidencia a dificuldade em diversificar as atividades do setor de sementes para outros segmentos de mercado de base biológica com faturamento que permitisse ao grupo atingir uma escala produtiva compatível com a pesquisa biotecnológica “*in house*”.

neste relatório. Com ele pretendeu-se mapear, por área, as atividades de mercado relativas ao conteúdo em biotecnologia que cada empresa apresenta. A Vallée se destaca na busca de soluções inovativas. As outras empresas apresentam comportamentos bem mais retraídos em termos de inovação, mas apontam interesse em ampliar o padrão de colaboração para pesquisa, em organização institucional e investimentos em P&D, e em diversificar suas linhas de produtos para padrões de maior conteúdo biotecnológico .

3.3.1 Biobrás

Como mencionamos acima, os pontos apresentados aqui estão fortemente baseados em Lemos (2000). Todavia, dado o caráter paradigmático do caso Biobrás, seu caso vende sendo acompanhado desde os anos oitenta (ver Silveira, 1993). Daremos ênfase na situação recente e nas informações sobre a Biobrás que se ajustem à metodologia do presente estudo.

Trata-se de um grupo que desde o início atuou no preparo de produtos farmacêuticos de origem biológica, ou seja, que dependem em parte de matéria-prima animal, como pâncreas de suínos. Lemos (2000) descreve a trajetória tecnológica (TT) da insulina, enzima utilizada por diabéticos em aplicações regulares percorrida pela Biobrás, no sentido de incrementar o grau de pureza e reduzir o nível de contaminantes (pró-insulina) de seus produtos, acompanhando o padrão internacional. Essa trajetória foi favorecida pela transferência tecnológica resultante de *joint venture* com um dos líderes mundiais do setor farmacêutico, Ely Lilly,²⁰ que é também uma das empresas líderes na produção e comercialização de insulina, junto com a Novo Industry, empresa dinamarquesa.

A Tabela 3.11 fornece algumas informações sobre o movimento da fronteira tecnológica do principal produto da Biobrás, a insulina e mostra como a empresa logrou manter-se próxima a ela, evitando uma defasagem temporal entre o produto inovador (*vintage*) e seu *portfólio* de produtos.

De fato, a trajetória pode ser traduzida na progressiva redução do nível de contaminantes no produto, reduzindo possíveis efeitos colaterais nos usuários. Quase cinquenta anos foram necessários para reduzir de 50.000 para 10.000 *ppm* de pró

²⁰ Uma corporação especializada em saúde humana e animal (Elanco), fundada em meados do século XIX, com faturamento superior a US\$ 10 bilhões e despesas em P&D em torno de 19% do faturamento, algo em torno a US\$ 2 bilhões/ano. Algumas de suas divisões foram vendidas a outras companhias, como Dow.

insulina. A partir de 1972 o conteúdo foi sendo reduzido, passando por insulina monocomponente com conteúdo inferior a 1 ppm.

O processo de transferência de tecnologia da Biobrás, então, tem duas características que permitem qualifica-la como “*sui generis*” em relação à experiência das empresas brasileiras do setor de fármacos:

a) A efetiva absorção tecnológica com o ganho correspondente de espaço de mercado da Ely Lilly, que de parceira, retira-se da associação sem produzir diretamente no país;

b) A apropriação de incentivos fiscais e de políticas protecionistas típicas dos anos 80 que configuram um ambiente competitivo que não mais existe no país.

Segundo Lemos (2000) o fim da *joint venture* com a Ely Lilly em 1983 foi possível em função dos desenvolvimentos para obter uma formulação altamente purificada de insulina (de origem porcina) e para a produção de insulina humana bio e semi-sintética. A garantia de mercado interno – de 1979 a 1984 a situação foi de quase monopólio no Brasil – e o acesso ao mercado internacional, combinado com o apoio efetivo do BNDES criaram as condições para a empresa enfrentar a expansão da Novo Industry no mercado internacional e a internalização de sua planta produtiva no Brasil.

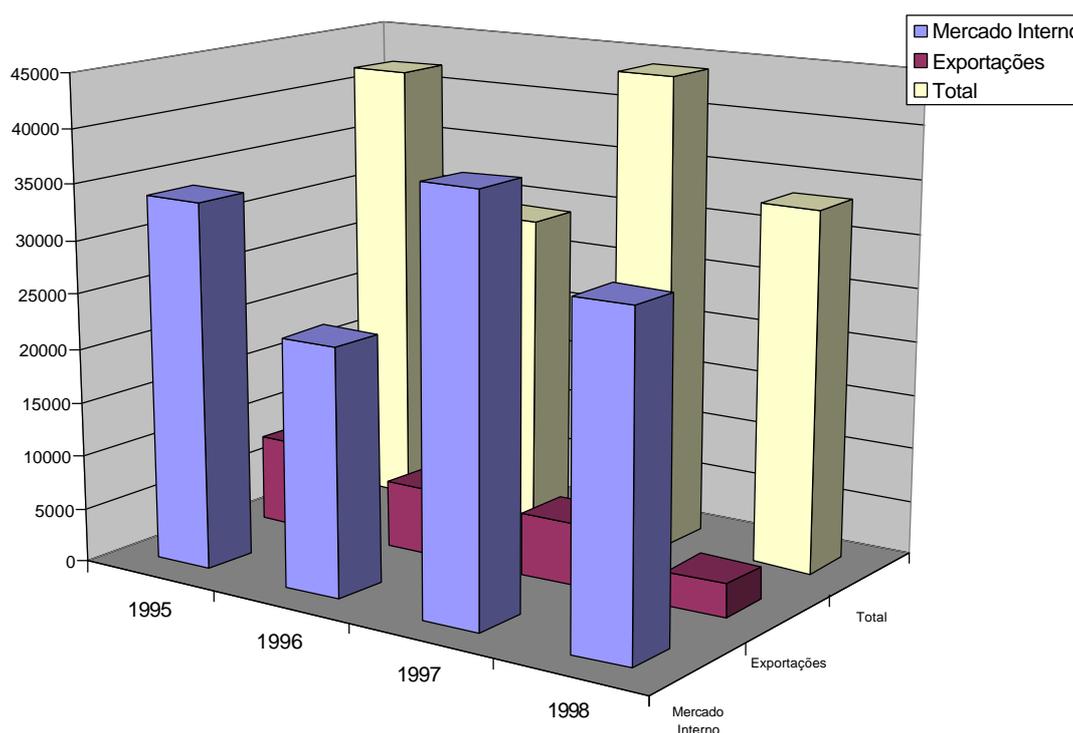
Tabela 3.11 Trajetória Tecnológica da Insulina e Biobrás

Ano	Fronteira Mundial	Biobrás
1921	Descoberta da Insulina	
1923	Insulina é comercializada	
30's	Formulação PZI	
40's	NPH	
50's	Formulação lenta	
1972	Formulação “single peak”	
1976		Início das atividades com a <i>produção</i> da insulina
1979		Cristais de Insulina “single peak”
1980	Insulina monocomponente (2)	
1984	Insulina humana sintética e biosintética	Produção de insulina altamente purificada
1988		Início da Prod. de Insulina Humana
1994	Insulina Dna Recombinante	
1998		Insulina Humana Dna recomb.

Fonte: Apud Lemos (2000), baseado em informações da Biobrás.

Os dados representados na Figura 3.1 mostram uma certa estagnação instável tanto do mercado interno quanto das exportações. A acusação de *dumping* feita pela Biobrás a *Novo Industry* em um cenário de perda de *market share* no mercado de insulina é revelador das dificuldades crescentes que a Biobrás enfrenta para competir com as duas líderes mundiais em um contexto de economia aberta, mesmo tendo “seguido de perto” os avanços da fronteira tecnológica (e garantido o padrão de qualidade, com a certificação ISO 9001 para insulina).

Figura 3.1 Biobrás Evolução Anual das Vendas (US\$ 1000)



A situação enfrentada pela Biobrás é um bom exemplo das dificuldades em “promover” as empresas nacionais em ramos intensivos em tecnologia em um país como o Brasil em que as empresas líderes mundiais internalizaram a produção ou os segmentos finais (formulações, distribuição e marketing). A Biobrás conseguiu um produto com excelente desempenho²¹, mas que não garante um processo articulado de diversificação e o estreitamento de redes locais.

Outros casos já foram mencionados na literatura (Silveira,1993), envolvendo a mesma Ely Lilly e uma empresa nacional, inicialmente ligada às cooperativas agrícolas e posteriormente capitais locais e de uma firma israelense e envolvendo a Monsanto.

²¹ O mercado mundial de insulina é de US\$ 2 bilhões, repartido pela Novo e pela Ely Lilly (77% do mercado, segundo Lemos (2000).

Nos dois casos, as empresas locais lograram crescer e de diversificar, atingindo todavia um tamanho que, a despeito do nível elevado de gastos em P&D (entre 5 a 10% do faturamento, como na Biobrás), não conseguem uma massa crítica para um processo de diversificação baseado na geração interna de inovações.²²

A idéia de que existam tecnologias genéricas a serem apropriadas para criar mercados capazes de sustentar futuros esforços de pesquisa está definitivamente fora de foco. Normalmente o acesso a tecnologias de produtos já maduros, mas com bom desempenho se dá por meio de relações bilaterais, empresa a empresa motivadas por interesses bastante particulares, sendo pois algo que não se pode propor como política.

O processo de transferência tecnológica da Biobrás pode ser entendido como uma conjunção de esforços de política direcionadas para a firma, o uso da base universitária (*spin off* da UFMG) e a particular situação da fornecedora de tecnologia. Os outros (poucos) exemplos da indústria de química fina no Brasil também são exceções que confirmam a dificuldade em se conseguir este tipo de transferência tecnológica por parte de empresas de pequeno e médio porte.

O futuro da Biobrás está posto na busca de diversificação de seu *portfolio* de produtos e na formulação de alianças com universidades que permitam acompanhar o deslocamento da fronteira tecnológica. Lemos (2000) comenta a existência da BIOMM inc., uma *joint venture* entre Biobrás (detentora de patente, registrada nos EUA, na área de materiais orgânicos que protegem as células β , produtoras de insulina) e a Universidade de Miami, como um exemplo de “vazamento” dos estímulos de pesquisa, que ilustra as dificuldades para desenvolver “clusters” em biotecnologia.

A diversificação se dá em áreas novas, como:

- a) Área cardiológica -desde 1996;
- b) Equipamentos: sensores portáteis para medição de glicólise sanguínea (grupo 4 da Tabela 2.1);
- c) Bioquímica clínica, biologia molecular e Tipagem de DNA (grupo 3.3 da Tabela 2.1);
- d) Uroanálise e reagentes imunodiagnóstico (grupo 3.3 da Tabela 2.1, em 1998);
- c) Produção de Insulina Recombinante – desde 1998 (grupo 3.3 da Tabela 2.1).

As disputas da Biobrás com as duas líderes mundiais ilustram bem o problema enfrentado pelo desenvolvimento de produtos que contam com largo mercado

²²Ely Lilly gastou 19% do faturamento em P&D, ou seja, algo próximo a US\$ 2 bilhões/ano.

internacional. Por um lado, viabilizam o faturamento de empresas de menor porte, que exploram certas vantagens locais; por outro, as expõe a um verdadeiro arsenal de medidas de retaliação, no campo da propriedade intelectual associado às regras de comércio (TRIPS) e fundadas na forma discricionária com que os governos de países centrais defendem os interesses das “suas” multinacionais.

3.3.2 Grupo de perfil: Vallée

O “Grupo Vallée” pertence a uma empresa *holding* denominada Carfepe, que atua em outros setores, que não são intensivos em tecnologia, como imobiliário e de fazendas. O grupo identificou, em 1961, na produção de vacina contra febre aftosa uma “janela de oportunidade” para crescimento do grupo, com maior conteúdo tecnológico. As instalações em Montes Claros, na década de 80, aproveitando incentivos fiscais dados a empresas na região da Sudene, visavam ocupar o mercado crescente do Centro-Oeste do país. A empresa logrou montar um laboratório de imunobiológicos bastante moderno, contando inclusive com técnicas de armazenamento da vacina a frio que permitiam reduzir substancialmente o custo de produção, desenvolvida a parte de acordo de cooperação com o Instituto Merrioux. A linha veterinária para bovinos é ampla, abrangendo imunobiológicos (as principais vacinas, como contra carbúnculo, contra burcelose, leptospira, raiva), produtos terapêuticos (antibióticos), antiparitários e suplementos nutricionais. Mantém o nicho de mercado de febre aftosa, em que estão bem posicionados tanto geograficamente quanto do ponto de vista de mercado.

A Vallée tem um faturamento bruto de R\$ 80 milhões, 5% dos quais são investidos em P&D. Estabelece uma média de parcerias para pesquisa com 6 universidades por ano (ver de sobrevivência para o setor.

Tabela 3.12.) e realiza desenvolvimento interno de produtos.

A empresa passa por uma transição, de seguidora para inovadora, graças aos esforços recentes em estabelecer e contratar pesquisa colaborativa com universidades e centros de pesquisa públicos nacionais e internacionais. O perfil delineado pelo quadro acima permite constatar que a Vallée se destaca quando se considera o conjunto de empresas nacionais que fazem P&D. Possui uma Diretoria de Gestão Tecnológica (DGT) compreendendo além de tarefas de prospecção, a supervisão das atividades de três laboratórios: Laboratório Experimental de Parasitologia, Laboratório Experimental

de Fermentação e Laboratório de Tecnologia Farmacêutica. A diversificação para a áreas de produtos de saúde humana está sendo feito progressivamente. Nos últimos anos a empresa já lançou 31 novos produtos.

Também nos últimos dez anos cumpre o papel de fomento aos investimentos em P&D junto a outras empresas do mesmo setor. Seu Diretor-presidente, Sr. José Americo Craveiro, acredita que a tecnificação e a melhoria dos conteúdos em ciência são o caminho para dobrar a produção da empresa em cinco anos. Tem claro, por exemplo, que os pro-bióticos devem vir a ser os substitutos para os antibióticos do setor pecuário, e, portanto, tem como certo que uma atitude pró-ativa em termos de busca por parcerias por inovação é o fator crucial de sobrevivência para o setor.

Tabela 3.12 Vallée -Frentes de Atuação em P&D

Linhas de pesquisa e/ou produtos em desenvolvimento	Parceiros
Vacina contra brucelose	Biobrás, UFRJ, Instituto Biológico – SP, Instituto Pasteur - SP, UFSC,
Controle de <i>Clostridium</i>	Embrapa
2 patentes de métodos de análise de infecção em bovinos e suínos	desenvolvimento interno
Anti-parasitário contra mosca-do-chifre	Universidade de Viçosa e Embrapa
Vacina contra mosca-do-chifre (em desenvolvimento)	Cuba (Heber Biotech) e Austrália (Pharmacia e Life Technologies)
Somatrofina suína em pré-teste	Embrapa
Genômica bovina	Unesp - Rio Preto
Sistemas de entrega de drogas e micro-encapsulação (em fase de negociação)	Natura Cosméticos
Vetores virais para baculo-vírus e desenvolvimento de vacina contra mastite bovina	Instituto Biológico - SP

Fonte: entrevistas no local; elaboração própria.

Participa atualmente dos Programas de Empresas da Fapesp, implementa os mecanismos de investimento em P&D da Lei 8661 do governo federal, já realizou pesquisa cooperativa nos programas PADCT I e II, e acredita que programas de

capacitação de recursos humanos, como o RHAÉ, não poderiam ser negligenciados, pois são absolutamente essenciais para a manutenção da posição de mercado de empresas com alto grau de dependência biotecnológica. Da mesma forma que as duas outras empresas analisadas neste item, a Vallée vem estabelecendo parcerias para inovação com o CEPID-CAT do Butantã.

O caso de sucesso da Vallée também está relacionado ao aproveitamento do incentivo dado às empresas para a produção de vacina anti-aftosa, como estratégia de erradicação “lenta” da doença. O fato de conhecer que pelo menos para a região Centro-Sul do Brasil a declaração de “zona livre de vírus da aftosa” resultaria na perda de mercado criou um incentivo para a busca de diversificação de atividades. O interessante é que as características dos imunobiológicos (que nem todo ano constituem a principal fatia do mercado veterinário do país) induz investimentos em tecnologia e em pesquisa. Por exemplo, os laboratórios estão investindo cada um cerca de US\$ 5,0 milhões em biossegurança.

A existência da linha de imunobiológicos é a base para a diversificação para produtos biotecnológicos. Ainda assim, os incentivos fiscais e a política de erradicação da febre aftosa foram elementos centrais para a consolidação da Vallée, tal como apresentamos no caso da Biobrás. A diferença é que as multinacionais na área (Bayer, Welcome – hoje GlaxoSmithKline-Beecham, Pfizer, Rhone-Merriex) não foram tão agressivas na competição com as empresas nacionais.

Ao contrário, parte das tecnologias introduzidas na produção local (que era uma exigência óbvia, em função do vírus, pretensamente, ter sido “erradicado” nos países centrais) difundiram-se via capital humano, para empresas locais, como Noli (adquirida pela Bayer) e Vallée. Tal fato reforça uma idéia presente nesse trabalho de que a ocupação de espaços de mercado sempre foi resultado de algum tipo de combinação entre a ação pública e a necessidade de internalizar a produção, criando uma barreira significativa contra a importação de produtos.²³

²³ Na década de oitenta tentou-se desenvolver uma vacina Dna recombinante anti-aftosa. O Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul foi um dos pioneiros nessa área. Também a Pfizer e Welcome desenvolviam pesquisas. Os resultados não foram satisfatórios. Caso fossem, poderiam fazer do Brasil uma “ponta de lança” para a exportação de vacinas, que seriam seguras e “tradeables”.

3.3.3 Grupo de perfil "Biolab-União Química"

Tradicional empresa do setor farmacêutico, a Biolab ocupa hoje uma posição secundária no mercado. A maior parte de seus produtos baseiam-se em bioquímica e farmácia tradicional, com baixo conteúdo em ciência.

O comportamento de busca por inovação biotecnológica é menos evidente do que o da Vallée. Os investimentos em P&D são da ordem de 1% do faturamento bruto, mas, apesar disto, vem contratando pesquisa em institutos públicos de pesquisa.

A empresa apresenta um padrão bastante tímido de busca por inovação, concentrando suas iniciativas neste campo apenas para desenvolvimento de produtos de utilização hospitalar e produtos naturais de suplementação alimentar, além da linha tradicional de drogas de segunda geração.

A Tabela 3.13 mostra as linhas de P&D da Biolab.

Tabela 3.13 Biolab -Frentes de P&D

Linhas de pesquisa e/ou produtos em desenvolvimento	Parceiros
Hidrogel para tratamento de queimados	IPEN
Fármaco para tratamento de hipertensão arterial humana baseado em sub-unidade de toxina botrópica	Instituto Butantã
Fator de crescimento humano modificado de <i>Escherichia coli</i>	Instituto Butantã

Fontes: entrevistas no local; elaboração própria.

Não atuam nas áreas de comercialização de cetoninas, anticorpos ou vacinas virais. Muito menos pensam em buscar competência para o desenvolvimento de drogas de química combinatória ou testes-diagnósticos. As empresas deste grupo demonstraram dificuldades financeiras cíclicas, devido às mudanças de políticas de controle de preços de remédios no Brasil, que, segundo 11 delas, impede que significativas parcelas do faturamento sejam investidas em P&D. A Biolab-Sanus, especificamente, investe em P&D junto ao CAT do Butantã, e espera poder competir no mercado internacional com pelo menos dois novos produtos, um deles - o Evasil - já descrito e analisado anteriormente neste relatório. As questões de propriedade intelectual e contratualização de P&D vem sendo executadas pelo INPI, mas a gestão de risco e o estabelecimento de

acordos cooperativos não são desdobrados em instrumentos específicos. Apenas estão implícitos nos contratos da Fapesp com o CAT e a Coinfar. Este aspecto pode se tornar especialmente polêmico, se as expectativas de comercialização do Evasil forem alcançadas.

3.3.4 Empresas Hereditas e Genomax

Continuaremos tratando empresas que não estão sediadas em Pólos de Biotecnologia. No caso da Biobrás, ela própria foi uma empresa precursora do Pólo hoje representado pela Fundação Biomina. As duas empresas são *spin offs* de centros de excelência na pesquisa em biotecnologia localizados em Brasília.

A Heréditas é uma empresa do ramo de testes de paternidade que está se expandindo - como Genomax - para as áreas de testes diagnósticos genômicos e em biologia molecular para agricultura e pecuária de bovinos e equinos. Seus fundadores são ex-pesquisadores CENARGEM (Embrapa), na área transferência de genes em mudas de eucaliptos, biobalística, marcadores morfológicos, sequenciamento de DNA e marcadores de alto desempenho e polimorfismo.

Este é um caso ímpar de *spin off* da Embrapa e de seus programas de capacitação de recursos humanos, uma vez que a Heréditas é coordenada por dois PhDs em biologia molecular e genômica licenciados daquela empresa após intensa atividade de pesquisa tecnológica dentro do CENARGEM. A empresa foi fundada com o intuito de realizar trabalhos de determinação de paternidade por DNA, com apoio de recursos do PADCT II, em 1996. É hoje a terceira empresa do setor, prestando serviços em 20 Estados brasileiros. Vem construindo, com recursos próprios, um centro de pesquisa genômica que deve abrigar duas empresas, a própria Heréditas e a Genomax.

Os sócios-fundadores, Marcio Elias e Dario Gratapraglia, articulam uma interessante rede de atores nas áreas de pesquisa básica e aplicação tecnológica de produtos agropecuários de precisão. São professores responsáveis pelo primeiro curso de pós-graduação em biologia genômica da Universidade Católica de Brasília, para a qual acabam de montar um laboratório de genômica que possui dois sequenciadores de DNA e um database. Orientam alunos nos cursos de biologia molecular da Universidade de Brasília, e, apesar de licenciados da Embrapa, coordenam duas pesquisas de desenvolvimento de técnicas de valoração genética. A base de recursos humanos da Heréditas, levando-se em conta esta capacidade organizacional descentralizada, conta

com dois pós-doutorados, oito doutorandos e três mestrados, trabalhando em diferentes instituições do sistema de pesquisas genômicas em Brasília.

São capazes de operar técnicas científicas da fronteira do conhecimento em genética genômica, o que inclui todas aquelas de conservação e manutenção de germoplasma, co-cultura para transferência de genes em plantas, biobalística, marcadores morfológicos em plantas, YAC (cromossomos artificiais de fungos), sequenciamento de DNA, sequências expressas de genes, marcadores de alto desempenho e polimorfismo para plantas, detecção de organismos geneticamente modificados e por estimativa de distância genética.

A Heréditas-Genomax apresenta grande potencial de executar P&D para os setores de saúde e agronegócios, uma vez que, além da *expertise* técnico-científica vem organizando negócios com setores de produção de eucalipto e comercialização de madeiras para produção de papel, de melhoramento genético de bovinos e eqüinos por identificação individual e exames de vínculo genético.

3.3.5 Fundação Bio-Rio: uma análise geral e de suas empresas

A instalação do Pólo de Biotecnologia do Rio de Janeiro/Pólo Bio-Rio ocorreu em 1986, ou seja, quando a biotecnologia ainda estava em seu início, com um *lag* muito pequeno em relação aos países líderes. Sua função era a de fomentar a pesquisa e o desenvolvimento da Biotecnologia em instituições científicas e viabilizar sua transferência para o Setor Produtivo. Como decorrência, em 1988 foi criada a Fundação Bio-Rio, a qual teve como instituidores o CNPq/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, a FINEP/ Financiadora de Estudos e Projetos, a ABRABI/Associação Brasileira das Empresas de Biotecnologia, a ACRJ/Associação Comercial do Rio de Janeiro, a FIRJAN/ Federação das Indústrias do Rio de Janeiro e a FLUPEME/ Associação Fluminense das Pequenas e Médias Empresas.

A Bio-Rio foi criada com o objetivo de promover o desenvolvimento integrado da biotecnologia no âmbito das instituições científicas e das empresas associadas ao Pólo Bio-Rio. Em 1988 a Bio Rio assinou com a UFRJ um convênio estabelecendo o uso da área pelo prazo de 30 anos renováveis, para a criação de um Parque Tecnológico, compreendendo Incubadeira de Empresas e Lotes Industriais.

Em 1990 foi assinado com a UFRJ um Convênio de Cooperação Técnico-Científica para a execução de programas e projetos, assistência técnica, serviços

técnicos, promoção de eventos, oferta de estágios, execução de trabalhos contratados por terceiros e levantamento de recursos junto a fontes públicas e privadas, nacionais e internacionais. Em 1990, a primeira empresa originária do Instituto de Microbiologia da UFRJ, a WL Imunoquímica instalou-se na Incubadeira Bio-Rio. Em 1991, a Fundação recebeu a primeira solicitação para instalação de uma empresa nos Lotes Industriais.

A urbanização dos Lotes Industriais foi finalizada pela Prefeitura do Rio de Janeiro em dezembro de 1992 e inaugurada em 1996 com a Ambio Engenharia, empresa dedicada à área de Tratamento Biológico de Efluentes.

Atualmente, a Fundação Bio-Rio é gerida pelo Conselho Deliberativo e pela Presidência. O Conselho Deliberativo é composto por 13 membros, indicados por: UFRJ (03), FIOCRUZ (01), Estado RJ (01), Prefeitura RJ (01), FIRJAN (01), ACRJ (01), FLUPEME (01), ABRABI (01), SEBRAE/RJ (01) e Empresas do Pólo Bio-Rio (01). Os contratos com a Incubadora de Empresas produzem um ambiente protegido e são feitos por, no máximo, 5 anos. Já os Lotes Industriais são módulos de 1.000 m² urbanizados, que dispõe de serviços de distribuição de água, luz e força e coleta de lixo e esgoto para instalação de empresas de base tecnológica e de centros de pesquisa, os quais têm contrato de cessão de terreno até 2018. As empresas que lá estão instaladas devem se dedicar à pesquisa em biotecnologia (mantendo linhas de pesquisas integradas aos Departamentos da UFRJ) sendo vedada atividade *exclusivamente* comercial.

Até o momento, a Fundação Bio-Rio mantém 17 empresas na Incubadora, sendo 9 residentes, 1 em estágio de instalação, 5 graduadas e 2 que interromperam atividades; 3 empresas em funcionamento, 2 em fase de construção e 2 com projetos em fase de avaliação para instalação nos Lotes Industriais e 300 pequenas e médias empresas atendidas pelos serviços de gerenciamento e controle de qualidade. Tem também 13 patentes depositadas, sendo 12 provenientes da UFRJ e 01 da USP, 240 projetos de pesquisa e desenvolvimento administrados, US\$ 14,0 milhões destinados à importação de equipamentos e insumos, além de 500 bolsas para desenvolvimento tecnológico industrial. O resumo das atividades das firmas do Pólo e na Incubadora é apresentado adiante.

Em seguida serão analisadas algumas empresas direta ou indiretamente relacionadas ao Pólo. O objetivo não é todavia, avaliar a adequação da idéia de Pólo e Incubadora ao desenvolvimento de empresas em biotecnologia e sim apresentar um

panorama daquelas que estão envolvidas no desafio de aplicar e desenvolver produtos biotecnológicos.

Os resultados do Pólo são bastante tímidos, confirmando o ponto apresentado por Lemos (2000) de que apenas a proximidade e engajamento de pesquisadores do mais alto nível científico e tecnológico não são suficientes para que a biotecnologia crie demanda para a própria biotecnologia, ou seja, que produza uma internalização virtuosa de serviços e produtos intermediários da e para biotecnologia, que viabilizem “clusters” de inovação.

Os problemas vão desde o tamanho das empresas, acesso a crédito (ou a falta de mercados de risco *via equity*)²⁴, identificação adequada de alvos de mercado até a dificuldade de sua inserção em mercados de produtos de química fina, de alto valor agregado e de fácil importação. Todavia, algumas empresas tanto no Pólo Rio quanto do Rio Grande do Sul apontam caminhos na adequada conjugação do conhecimento tecnológico e apropriação de recursos naturais disponíveis.

3.3.6 Empresas relacionadas ao Pólo Bio-Rio

As entrevistas ao Pólo Bio-Rio permitiram apontar um ponto interessante: o uso pontual de técnicas biotecnológicas (por exemplo, a prestação de serviços de diagnósticos em saúde humana e veterinária) vai gerando novos patamares de exigência - por exemplo, em prevenção a doenças, via formas de diagnóstico rápido – que criam um mercado para insumos biotecnológicos.

Há no pólo empresas como a Dalmatia que oferece linha de produtos dermatológicos e cosméticos (sabonete líquido, facial e cremes para o corpo e rosto), não tendo relação com a biotecnologia moderna. A M&N –Indústria Farmacêutica trabalha com cosméticos. Sua linha mais importante está relacionada à produção de lipossomos para tratamento de celulite e Capsaicina para tratamento de *Herpes zooster*. A matéria prima desta última é obtida no interior paulista. São empresas pequenas com faturamento inferior a R\$ 70,0 mil ao ano.

Também o Silvestre Laboratórios não trabalha com biotecnologia. Oferece preparações farmacêuticas, medicamentos, produtos de higiene, controle hospitalar, ensaios diagnósticos e odontologia preventiva. Seus produtos são: Dermazine,

²⁴ Vale lembrar que a vantagem do Bio-Rio ter se formado precocemente foi perdida pelas terríveis condições enfrentadas por micro e pequenas empresas de 1986 a 1994, período de inflação acelerada e planos econômicos pouco coerentes. As taxas elevadíssimas de inflação tornaram quaisquer iniciativas no campo do financiamento *via equity* inviáveis.

Dermacerium, Dentplaque, Silvedine, Silvex, Gelsept, Gelprev, Glutaraldeid, Vaselina, Creme de uréia e sabonete líquido. Importam alguns insumos, como prata do Chile, CE dos Estados Unidos. Os processos são de química orgânica. Possuem 6 PhDs, 4 farmacêuticos, 2 médicos e 2 químicos.

Fisicamente, as empresas estão se dirigindo para os lotes industriais do Pólo. A transferência das empresas Silvestre Labs e Extracta para os Lotes Industriais já foi aprovada e seus prédios encontram-se em construção. As empresas Baktron e Vectron já apresentaram suas solicitações de transferência para os Lotes Industriais, as quais se encontram em fase de avaliação.

As empresas diferem no grau com que se envolvem com a biotecnologia. O uso de técnicas como RFLP (*restricted fragment length polymorfism*) e PCR (*polymerase chain reaction*) vai se incorporando na rotina de produtores e de programas de prevenção a doenças, gerando um mercado para pequenas empresas altamente qualificadas que desenvolvem e/ou adaptam testes às condições locais, o que não é o mesmo que simplesmente importar e adquirir *kits*, dando vazão à crescente formação de mão-de-obra nessa área.

O desafio é saber até que ponto essas empresas seguirão um ciclo inovativo ou buscarão o crescimento horizontal, com base no mercado já conquistado e nas técnicas dominadas. A questão de importação/exportação é pois um mero resultado desse processo e não um fim em si mesmo. Voltaremos a esse ponto mais à frente nesse capítulo.

3.3.6.1 Extracta

A Extracta é a mais moderna empresa independente ligada ao Pólo de Biotecnologia da UFRJ. A sua linha é voltada para a pesquisa e desenvolvimento de moléculas naturais bioativas (novas moléculas através de processos bioquímicos). Atualmente é uma S/A tendo se desenvolvido a partir de acesso a Fundo de Capital de Risco por meio da BioMinas e do Banco Pactual (38,5% das ações).

O seu produto é obtido através da extração de substâncias básicas de plantas nativas para investigar princípios ativos bem como sua eventual utilização no desenvolvimento de medicamentos e vacinas. Para isso estão montando um Banco de Biodiversidade contendo 30 mil substâncias retiradas de plantas (Banco Extracta de Biodiversidade Química®).

Segundo o seu diretor, João Paes de Carvalho, esperam que este Banco seja acionado em função das pesquisas definidas pelo conjunto de projetos genoma. Há um claro vínculo entre a identificação de genes, seu mapeamento e a procura de usos potenciais (via *data mining*) que faz com que a linha da empresa antecipe tendências importantes da biotecnologia brasileira. (ver também o capítulo 5).

As linhas de pesquisa da empresa são desenvolvidas de acordo com interesses básicos do principal cliente. Seu objetivo fundamental é a obtenção de patentes básicas e secundárias e medicamentos e vacinas. Em outras palavras, ela se prepara para atender clientes “motivados” pelas oportunidades tecnológicas sinalizadas por possíveis resultados de projetos genoma e pela busca da exploração da biodiversidade.

Os seus principais clientes no Brasil são: Glaxo Smith-Kline (contrato no valor de US\$ 3,2 milhões), Darrow Laboratórios, Natura e Profarb (estas últimas sem montante informado). O seu faturamento em maio de 2001 foi de US\$ 2,05 milhões²⁵. Os contratos incluem cláusulas de transferência de tecnologia. A Extracta também mantém contrato com a Universidade do Pará para a obtenção de amostras de vegetais.

Os principais insumos importados são bioreagentes importados (Estados Unidos, Inglaterra e União Européia). Os processos utilizados são: caracterização e fracionamento e triagem de compostos químicos contra alvos biológicos a serem utilizados para cura de doenças. A relação de equipamentos de análise química existentes tal como fornecida pela empresa inclui: Expectrograma de Massa (HPLC), LCMS, GG e *Hight Throughput Sreening*.²⁶

A mão de obra empregada na firma inclui 6 pesquisadores internos com Phd (1, farmacêutico, 3 químicos, 2 médicos além de mais 14 consultores com Phd, 20 estudantes com nível de mestrado e 20 técnicos)

3.3.6.2 Baktron

Diferentemente da empresa anterior, que busca colocar-se em um nó de um conjunto de relações importantes envolvendo a exploração do potencial da

²⁵ Segundo Fonseca, Silveira e Salles-Filho (2000) uma empresa de biotecnologia com oferta pública realizada no mercado de capitais (Nasdaq, por exemplo) tem o tamanho médio de US\$ 45 milhões. Esse tamanho é bem menor para empresas de capital fechado ou que ainda estejam sendo financiadas por “anjos”, fundos de *private equity* ou investidores corporativos.

²⁶ Como vimos, a capacitação no uso dessas novas técnicas de *screening* estão ligadas ao uso de automação de processos e sua devida apropriação passa pela capacitação em bio-informática, como forma de combinar os resultados da identificação de alvos com a descoberta de guias para atuar nos processos desejados. Ver Nightingale (1997).

biodiversidade existente no Brasil, a Baktron é uma empresa basicamente prestadora de serviços.

A Baktron atua na produção de kits diagnóstico, meios de cultura e reagentes bacteriológicos. Oferecem também kits para controle microbiológico de água, ar, alimentos, medicamentos, efluentes domésticos e industriais bem como meios de cultura para células animais e vegetais. Setorialmente, são voltados para atender às indústrias farmacêutica, química e alimentícia. Na linha de produtos oferecidos pelas empresas estão incluídos também hormônios vegetais de enraizamento, meios de cultura bacteriológicos desidratados, aminoácidos e vitaminas, soro fetal bovino, hemácias de carneiro, plasma de coelho.

Os principais insumos usados na produção são: meios de cultura importados da Inglaterra, solventes, vidros de laboratórios (pequenos volumes de compra). Desenvolvem pesquisa em genômica (ação contra Mtb - *Mycobacterium tuberculosis* - e bactérias resistentes em ambientes hospitalares). O objetivo é o desenvolvimento de novo antibiótico por meio da pesquisa genômica e por meio de processos tais como:

- a) Isolamento de microorganismos com atividade de antibiose (grupo dos actinomicetos);
- b) Crescimento em meio de cultura e condições definidas para verificação cinética de produção e de novas moléculas com ação micro-bacteriana;
- c) Identificação de cepas de actinomicetos e de novas moléculas

O mercado da empresa é composto por 10% de farmácias, 10% de empresas de cosméticos, 15% de centros comerciais, 15% de supermercados, 20% de indústrias de alimentos, 20% de empresas de água mineral e 10% de grandes indústrias. O faturamento bruto é de R\$ 600 mil por ano e a base tecnológica é formada por estufas, autoclaves, centrífugas, bombas de vácuo, espectrofotômetro, balanças, cromatógrafos, computadores. Os recursos humanos para produção e pesquisa contam com dois engenheiros químicos, um farmacêutico (PhD), um médico (mestre) e três químicos.

3.3.6.3 Ecobac Biotecnologia

Especializada na produção de produtos para biodegradação de matéria orgânica usados em tratamento de efluentes; o produto comercializado é o BIOTRAT, cuja função é o controle de poluição ambiental para os mercados de varejo residencial e de indústrias. Seus dois concorrentes são empresas importadoras situadas no Rio de Janeiro. Utiliza processos e ensaios de bio-aumentação a partir de cepas NAM

importadas da França e de adaptação do microorganismo (inicialmente eram apenas importadores).

3.3.7 Simbios Produtos Biotecnológicos

A Simbios iniciou suas atividades em 1993 e mudou-se para instalações próprias em 1999, ao encerrar-se o convênio de utilização da área de incubação junto ao Centro de Biotecnologia. Atualmente o Simbios é um laboratório de 132 metros quadrados, conveniado de pesquisa da ULBRA, no campus de Canoas, município próximo a Porto Alegre. O laboratório tem uma área principal, uma área de preparo de reagentes, sala de lavagem e uma sala de amplificação molecular (PCR).

A equipe é composta por a) Edmundo Kanan Marques, Doutor em Genética (UFRGS), Pós-doutorado em Genética (Cornell University, NY, USA). Pró-Reitor Adjunto de Pesquisa da ULBRA.; b) Nilo Ikuta, Doutor em Genética e Biologia Molecular (UFRGS), Especialização em Virologia Molecular (University of Georgia, GA, USA); c) Vagner Ricardo Lunge, Doutor em Genética e Biologia Molecular (UFRGS), Mestre em Microbiologia (UFRGS), Especialização em Biologia Molecular (Cornell University, NY, USA); d)- André Salvador Kazantzi Fonseca, Mestre em Microbiologia (UFRGS), Especialização em Biologia Molecular (Centro de Biotecnologia, UFRGS). Além desses, participam quatro técnicos em química, sendo dois acadêmicos do curso de Biologia (ULBRA), mais dois estagiários de nível médio, estudantes do curso de Técnico em Química, um assistente administrativo e uma secretária.

Os principais projetos de pesquisa consistem de estudos de Biologia Molecular de agentes infecciosos de importância em Medicina Humana e Veterinária. A linha de pesquisa é em genética moderna, biologia molecular, tecnologia do DNA recombinante oferecendo serviços de diagnóstico *in vitro* e *in vivo*. Atualmente esta empresa atua na prestação de serviços de diagnóstico molecular e na análise e fornecimento de estabilizantes de DNA e RNA desenvolvidos para transporte seguro e prático nas áreas de medicina humana, veterinária (aves e suínos) e análises microbiológicas industriais.

Os estudos sobre paternidade criminalística forneceram os procedimentos básicos que foram estendidos para outras áreas de atuação. Segundo o diretor da empresa, a capacidade de substituição de serviços antes prestados por laboratórios norte-americanos e do Instituto Pasteur foi desenvolvida através da implantação de

rotinas de pesquisa e realização de diagnósticos usando ferramentas biotecnológicas. Atuam em outros estados (Acre, Amazonas, Pará, Goiás, Brasília, Rio Grande do Sul etc). O nicho inicial pretendido era o da medicina mas com o tempo passaram a atuar junto ao mercado agropecuário (pelas oportunidades de negócios).

Detalhando um pouco mais o campo de atuação da empresa:

a) No campo da medicina humana, os projetos envolvem a identificação molecular dos vírus causadores de hepatites (vírus das hepatites B e C - HBV e HCV), da AIDS (HIV) e de câncer ginecológico (HPV), o desenvolvimento de metodologias diagnósticas e o acompanhamento de novos procedimentos terapêuticos para estas doenças;

b) Em medicina veterinária, trabalhos estão sendo conduzidos para identificação e caracterização molecular dos agentes causadores das principais patologias infecciosas de aves (entre os quais *Salmonella*, *Mycoplasma*, vírus da bronquite infecciosa, vírus da doença de Gumboro, vírus relacionados a neoplasias virais aviárias) e suínos (*Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira* sp., *Lawsonia* sp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella* sp., *Mycobacterium* sp.), bem como determinação da prevalência destes patógenos no nosso estado e país.

A Symbios mantém convênios com as seguintes universidades: Cornell University (New York, EUA), University of Georgia (Georgia, EUA), Washington State University (Washington State, EUA), University of Nebraska (Nebraska, EUA) e o Centro de Biotecnologia da UFRGS (RS, Brasil). Também estabeleceu convênios com os seguintes centros de pesquisa: NIH - *National Institutes of Health* (Washington - DC, EUA); CDC - *Centers for Disease Control* (Georgia, EUA); PDRC - *Poultry Diseases Research Center* (Georgia, EUA) e Instituto Ludwig de Pesquisa contra o Câncer (São Paulo, SP).

O mercado internacional dos serviços em que a SIMBIOS atua - modalidade de laboratórios de apoio especializado com alta tecnologia - é estimado em cerca de US\$ 4,0 bilhões (incluindo o setor de equipamentos). Clientes principais são laboratórios de análises clínicas e empresas de planos de saúde. No Brasil o mercado de serviços sofisticados para medicina atingiria R\$200 milhões (apenas área de medicina humana), mas incluindo-se o mercado institucional o valor chegaria a R\$500 milhões. O mercado internacional de *kits* diagnósticos com base em análise de DNA alcança US\$ 2,7 bilhões. No Brasil, o mercado de *kits* diagnósticos (vários procedimentos) para a área de medicina humana já atinge a faixa de US\$ 17,0 a 18,0 milhões.

O grande mercado para este tipo de serviços são os planos de saúde. A demanda por serviços ligados à saúde é intensamente afetada pelo caráter e natureza da regulação exercida sobre o setor; considera-se que a demanda está deprimida devido a problemas na legislação destas atividades. O nicho representado pelos laboratórios de alta tecnologia é bastante competitivo. Uma das estratégias competitivas mais importantes deste segmento é a de localização e distribuição dos pontos de serviços ou logística de venda. Na medida em que os procedimentos de diagnóstico molecular tornem-se rotineiros e os protocolos fiquem mais simples, o caráter dos produtos biotecnológicos tende a se aproximar do de *commodities* (mais escala, menor valor agregado); a tecnologia se difunde, os insumos ficam mais baratos.

A logística de busca também se estende para lado da aquisição de informações genéticas básicas. Alguns dos grandes laboratórios de análises clínicas estão aparelhados para realizar esta busca com maior eficiência do que pequenos laboratórios. A empresa funciona com 1 biólogo (com mestrado) e dois agrônomos (com doutorado). Fornecem serviços a empresas (ao todo são nove empresas). Os processos utilizados são: síntese do ácido nucléico *in vitro*, que é a tecnologia de amplificação de ácido nucleico; caracterização do ácido nucléico por digestão e clonagem. Como insumos são importadas enzimas de síntese de ácidos nucléicos (DNA e RNA) e de digestão destes ácidos. A SIMBIOS possui 2 patentes depositadas no INPI.

3.3.8 Empresa FK (Cientec)

A FK Biotecnologia foi fundada em 1999 como uma Sociedade Anônima, embora só tenha se viabilizado financeiramente quando, em setembro de 2000, entrou em contacto com o fundo de capital de risco da Cia Rio Grandense de Participações (CPR) e com o programa Inovar da FINEP. O que despertou o interesse do CPR, segundo reportagem da Revista FORBES, foi o perfil do cientista-empresário Fernando Kreutz, autor de duas patentes de vacinas contra o câncer obtidas na época em que trabalhava na *Phd Biotechnology*, em Alberta, no Canadá. Conta com dois pesquisadores com P&D, dois doutores, hum (1) mestre, hum (1) estudante de pós-graduação com especialização, dois técnicos de nível médio e 4 estagiários da ULBRA (todos da área de farmácia ou bioquímica), além de 1 administrador. Como se pode perceber, trata-se de uma estrutura bastante enxuta e voltada para a pesquisa.

A sede da empresa está localizada na incubadora da CIENTEC, embora mantenha um convênio de cooperação técnica com a Universidade Federal do Rio

Grande do Sul p/ desenvolvimento de produto de biotecnologia. O produto a ser lançado é um *kit* de imunodiagnósticos associado à linha de pesquisa de vacinas celulares anti-câncer e ao uso *in vivo* de anticorpos monoclonais (nas áreas de imunologia celular e imunológica). Embora não possa ser considerada como uma área com elevada intensidade em novidades científicas, a empresa se caracteriza nitidamente como uma empresa inovadora.

O ferramental baseia-se em imuno histoquímicas em hibridomas (células modificadas em cultivo)²⁷. A sua vinculação com a biotecnologia, no entender da própria empresa, deve-se ao fato de utilizarem processos de manipulação de seres vivos (ou parte deles) com o objetivo de produzir e comercializar produtos (ou resolver procedimentos envolvidos no processo de produção) e não por uso de biologia molecular.

A área de atuação da empresa foi escolhida não só em função da especialização do seu fundador, mas em função das oportunidades de negócios percebidas na região em que vão atuar. Na realidade, até o início do ano de 2001, a FK tinha poucos concorrentes no seu mercado de atuação, sendo a concorrência formada basicamente por fornecedores de produtos importados (Abbot e Roche). Observe-se que os fabricantes de *kits* no Brasil desenvolvem seus produtos a partir das importações. A exceção é a placa sólida (que determina os recursos de ensaio e os anticorpos).

A linha de vacinas celulares depende dos protocolos médicos que vão ser realizados em estágio clínico (através de contratos), porém a preparação da vacina é feita pela equipe da empresa. Segundo a FK, o diferencial tecnológico da empresa está localizado na área de terapia e de imuno-diagnósticos, este último um mercado bem estabelecido (com cerca de 40 produtos). Por se tratar de anticorpos bi-específicos, a variabilidade científica está bem assegurada, tornando também o procedimento de ensaio mais rápido e sensível. Isso tornaria a tecnologia uma genuína inovação, na avaliação dos entrevistados.

As grandes oportunidades no mercado de imuno-diagnósticos no Brasil estão associadas à utilização de antígeno prostático específico- marcadores tumorais como o de câncer de próstata - além de doenças como hepatite e AIDS, enfarte de miocárdio, enzimas cardíacas, detecção de drogas e bancos de sangue. A avaliação é de que o

²⁷ Hibridoma é cultivo de tecido com células provenientes de dois ou mais tecidos diferentes. Imuno-histoquímica é teste que determina a compatibilidade bioquímica entre tecidos de doadores e receptores. Há genes específicos para esta característica. Se for possível eliminar as substâncias que reconhecem a afinidade histológica, não haverá mais incompatibilidade na recepção de transplantes.

mercado nacional para este tipo de kits já alcance um pouco menos de milhão de reais/ano no Brasil e 20 bilhões de dólares no mercado internacional.

A empresa FK atua num mix de *kits* que inclui os mencionados testes de laboratório, cuja produção é relativamente fácil, além de testes em imuno-histoquímica (avaliado em cerca de US\$ 40,0 milhões) e o de citometria de fluxo (avaliado em cerca de R\$12,0 milhões). A FK pretende abarcar cerca de 40% do primeiro e 30% do segundo mercado. Pretende alcançar, 13 % do mercado, num conjunto dos produtos. Sua estratégia principal que pode orientar os investimentos nas fases seguintes da capitalização – fase de oferta pública - é de reforçar esse *mix* de produtos.

Os entrevistados da FK criticam a atuação de produtores de imunológicos no Brasil como excessivamente voltada para o atendimento do mercado final, baseando-se na importação do *bulk* ou do próprio frasco, contribuindo para reforçar a hipótese de Lemos (2000) de que a biotecnologia brasileira encontra dificuldade para criar um mercado para a própria biotecnologia no país em função da fragilidade das ligações produtivas internas à medida que produtos inovadores vão sendo colocados no mercado. A FK praticamente importa todos os seus insumos (com exceção da pipeta, ponteira e do soro bovino fetal. Uma observação, é que os entrevistados identificam potencial de mercado na exportação deste soro por ser área livre de febre aftosa²⁸.

Os principais clientes de empresas como a FK são os laboratórios convencionais de análises clínicas ligados aos Planos de Saúde ou independentes, e o mercado institucional. Só no Rio Grande do Sul há mais de 676 laboratórios de análises clínicas, atualmente. Muitos deles já estão terceirizados ou atuam em rede. Este mercado pode se desdobrar para outros estados, especialmente Minas, São Paulo e Rio de Janeiro, ou seja, a empresa não pretende explorar apenas o mercado regional, atuando em São Paulo, Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Minas Gerais e Nordeste.

Neste sentido a escolha da área de atuação desta empresa não foi apenas determinada pela sua capacitação profissional, mas pela investigação realizada em termos das características deste mercado. Nos Estados Unidos este mercado já está saturado. Observe-se também a existência de risco entre a construção do *Kit* protótipo e o seu desenvolvimento como produto e a existência de um certo nível de economias de escala associadas aos procedimentos padronizados (curva de referência onde um padrão vale de referência e controle).

²⁸ Condição que não mais se verifica no Rio Grande do Sul.

O potencial de mercado para produtos associados ao diagnósticos de certas doenças como o câncer é bastante grande. A empresa não teve faturamento em fevereiro de 2001, pois estava adequando sua unidade de produção. Projetam que ao final do ano terão R\$ 500.000 mil como parte do adiantamento do Fundo que financia a empresa, seguido de um faturamento anual de R\$ 2,3 milhões em 2002, atingindo a significativa quantia de R\$ 11,6 milhões ao final de 2003.

A possibilidade de sequenciamento do DNA pode revelar mercado insuspeito para produtos e serviços. Na realidade, uma das grandes empresas sequenciadoras como a CELERA (juntamente com um parceiro canadense) estaria desenvolvendo vacinas para câncer gástrico. Estima-se que existam dezenas de milhares de vacinas que podem ser desenvolvidas a partir de projetos genoma. O problema introduzido pelo patenteamento tem levado as empresas que estão pesquisando as vacinas a orientar a pesquisa e o desenvolvimento de produtos para novas rotas tecnológicas.

Em resumo, a genômica, segundo a FK abre as seguintes possibilidades:

- a) Identificação de novos antígenos para imunoterapia (o obstáculo é saber o que é ou não é proteína e desenvolver novas moléculas, com novas funções);
- b) Desenvolvimento, nos USA e na Europa, de vacina contra câncer e de *kit* imuno diagnóstico de perfil genético;

Para a FK, competir com quem faz ciência primária com muitos recursos pode nos deixar apenas com a vantagem de ser mão de obra barata (refere-se à rede de genômica de São Paulo SP; voltaremos ao ponto no capítulo 5).

3.3.9 Comparação das Posições de Mercado e Estratégias de P&D na área de saúde

A apresentação dos perfis das instituições-chave e de grupos representativos de empresas dos setores insumidores de biotecnologia no Brasil permite chegar a algumas conclusões qualitativas sobre sua posição no mercado e sobre suas estratégias tecnológicas. A partir da análise conjunta dos casos é possível obter um cenário dos obstáculos e das potencialidades à comercialização de produtos e serviços nas áreas de saúde humana e animal – neste capítulo, e nas áreas agrícolas (capítulo 4).

O grupo de instituições públicas tradicionais de pesquisa, desenvolvimento e prestação de serviços e o de empresas privadas apresenta perfis bastante pulverizados,

como demonstram a Tabela 3.15 e Tabela 3.15, que foram construídos com base na metodologia descrita em 2.2.3. deste relatório.

Essas sínteses do resultado das entrevistas das instituições analisadas neste estudo demonstra que os esforços de organização institucional e de gestão dos processos de P&D e capacidade de articulação em rede apresentam-se bastante pulverizados. Estes dois aspectos serão os balizadores das considerações que se seguem. A mesma abordagem analítica será utilizada para os mercados agrícolas, no capítulo 4.

Os principais mercados de fármacos e de produtos farmacêuticos no Brasil são tradicionalmente dominados por oligopólios verticalmente integrados de empresas européias e americanas. Como vimos, o P&D desses produtos apresenta longos ciclos de pesquisa (12 a 15 anos, com despesas superiores a US\$ 500 milhões), necessita de testes pré-clínicos, precisa ser submetida a pedidos de patentes muito mais complexos do que a maioria dos produtos derivados de investigação científica, o que aumenta muito os custos destas atividades.

São necessários mecanismos de retro-alimentação (*feed-back loops*) entre os estágios do processo de P&D, através de relações interpessoais ou entre equipes de pesquisadores. Os fluxos relacionados à transmissão de conhecimentos tácitos e informações entre esferas que operam segundo quadros cognitivos distintos só podem ser mantidos à custa de interações inter-disciplinares, daí a relevância de instituições-chave (“ponte, na visão de Freeman) entre a produção científica e a forma mercado de produto.

Nas áreas de produção de vacinas, soros, *kits* diagnósticos para doenças endêmicas, bioinseticidas, anti-helmínticos, etc, os institutos públicos de pesquisa brasileiros são os grandes fornecedores, a baixo custo, para o mercado interno, cujos principais cliente são os governos estaduais e/ou federal. Dentro desta tradição, a Fiocruz/Bio-Manguinhos, Tecpar e Butantã ajustam-se em fatias de mercado que ora se sobrepõem, ora são contíguas, como está colocado nos itens de descrição das atividades destas instituições. de interações inter-disciplinares, daí a relevância de instituições-chave entre a produção científica e para a forma mercado do produto.

Tabela 3.14 Comparação das posições de mercado e estratégias de P&D do setor público de saúde humana e animal

Dimensão	Inovação	Gestão de Objetivos	
Componentes/ Instituição	Posição	1. Vetor Tecnológico	2. Novidade
Instituto Butantã	Seguidor de 1ª instância	1. múltiplo/ independente	2. incremental e radical/ próximo ao estado-da-arte
Fiocruz/Bio Manguinhos	Seguidor de 1ª instância	1. múltiplo/ independente	2. incremental e radical/ próximo ao estado-da-arte
TECPAR	Seguidor de 2ª instância	1. simples	2. incremental

Dimensão	Investimentos			
Componentes/ Instituição	1. Intensidade	2. Tamanho	3. Orientação	4. Abordagem
Instituto Butantã	1. alta	2. grande	3. básica e aplicada	4. distintas, periféricas, básicas e maduras
Fiocruz/Bio Manguinhos	1. alta	2. grande	3. básica e aplicada	4. distintas, periféricas, básicas e maduras
TECPAR	1. baixa	2. pequeno	3. aplicada	4. periféricas e maduras

Dimensão	Mecanismos Organizacionais				
Componentes / Instituição	1. Gestão Formal	2. Capacidade Relacional	3. Controle	4. Estrutura	5. Transferência de tecnologia
Instituto Butantã	1. fraca e emergente	2. crescente	3. informal e rara	4. emergente	5. deficiente
Fiocruz/Bio Manguinhos	1. média e emergente	2. alta, mesmo no nível internacional	3. formal e conspícua	4. organizada	5. amplos e eficientes
TECPAR	1. fraca	2. pequena mas crescente	3. dados não disponíveis	4. pequena mas crescente	5. dados não disponíveis

Tabela 3.15 Comparação das posições de mercado e estratégias de P&D do setor privado de saúde humana e animal

Dimensão	Inovação	Gestão de Objetivos	
Componentes/ Instituição	Posição	1. Vetor	2. Novidade

Instituição Instituto Ludwig	Líder	Tecnológico 1. múltiplo/ Independente	2. radical e no estado-da-arte
Heréditas	Seguidor de 1ª instância	1. múltiplo/ Independente	2. incremental e radical/ no estado-da-arte
Pólo Biotecnológico Bio-Rio	Representantes em todas as posições	1. maioria de Simples	2. maioria incremental; Extracta próximo ao estado-da-arte
Sector Farmacêutico Tradicional (Agrupamentos Biobrás Vallée e Biolab)	Seguidores de 1ª instância (Biobrás e Vallée) e de 2ª instância (grupo Biolab)	1. simples/independente (Biobrás) dependente (Vallée e Biolab)	2. Novidade (Biobrás) Incremental (Vallée e Biolab)
FK Biotecnologia	Seguidor de 1ª instância	1. simples	2. incremental; próximo ao estado da arte

Dimensão	Fontes de Tecnologia		Investimentos		
Componentes/ Instituição	Interna/Externa	1. Intensidade	2. Tamanho	3. Orientação	4. Abordagem

Instituto Ludwig	interna, em rede internacional	1. alta	2. elevado	3. básica e Aplicada	4. altamente distintas
-------------------------	--------------------------------	---------	------------	----------------------	------------------------

Heréditas	interna e externa	1. alta	2. elevado e Em rede	3. básica e Aplicada	4. altamente distintas
------------------	-------------------	---------	----------------------	----------------------	------------------------

Pólo Biotecnológico Bio-Rio	maioria de interna e externa	1. média	2. médio	3. Aplicada	4. maioria de periféricas e maduras
------------------------------------	------------------------------	----------	----------	-------------	-------------------------------------

Sector Farmacêutico Tradicional Grupamentos Biobrás Vallée e Biolab)	interna e externa (colaboração) e no caso da Biobrás) externa (Vallée e Biolab)	1. alta para o Brasil (Biobrás). Média (grupo Vallée) e baixa (grupo Biolab)	2. médio a pequeno (Vallée, Biobrás e Biolab)	3. Aplicada	4. Periféricas (grupo Biolab) e básicas (Biobrás e Vallée). Distintas (Biobrás)
---	---	--	---	-------------	---

FK Biotecnologia	externa	1. média	2. médio	3. Aplicada	4. Distintas
-------------------------	---------	----------	----------	-------------	--------------

Dimensão	Mecanismos Organizacionais				
-----------------	-----------------------------------	--	--	--	--

Componentes/ Instituição	1. Gestão Formal	2.Capacida de Relacional	3.Controle	4.Estrutura	5.Transferência de tecnologia
Instituto Ludwig	1.dados não disponíveis	2. Alta e de liderança	3.dados não disponíveis	4. Muito organizada	5. Formal e eficiente
Heréditas	1. Fraca	2. Média	3. informal e frequente	4. Em formação de rede	5. informal e eficiente
Pólo Biotecnológico Bio-Rio	1. Em rede fraca	2. Média	3. dados não disponíveis	4. Medianamente organizada	5. informal e eficiente
Setor Farmacêutico Tadicional (Grupamentos Biobrás Vallée e Biolab)	1. Emergente (ANPEI)	2. Elevada (Biobrás) média (Vallée) e baixa (Biolab)	3. Formal	4. organizada	5. Elevada (biobrás) baixa mas crescente eficiência(Vallée)
FK Biotecnológico	1. Fraca	2. Média	3. Formal	4. Organização Interna	5. informal e eficiente

Percebe-se que essas instituições públicas atendem a um conjunto amplo de incentivos, originados tanto por outras instituições públicas – com enorme impacto para o bem-estar social, como tem mostrado a questão da AIDS – quanto para segmentos de mercados que são lucrativos, ou seja, que tanto para a instituição-chave, quanto para seus clientes e fornecedores, haja um ganho cooperativo.

Alguns pontos em comum caracterizam o papel e as ações das instituições-chave:

a) O papel de mapeamento e monitoramento dos avanços internacionais, estruturando-se em vários níveis (1a. e 2a. instâncias) como seguidores das transformações que ocorrem na fronteira tecnológica do setor de saúde humana;

b) A atuação em múltiplos segmentos científicos e tecnológicos, participando ativamente na formulação de programas, em suas demandas e na utilização contínua de formas públicas de financiamento ao treinamento de mão-de-obra. Apenas Tecpar tem uma atuação mais voltada para determinados tipos de vacinas (veterinárias);

c) Isso se reflete na necessidade de elevados investimentos em P&D, ou seja, essas instituições não são apenas produtoras de fármacos ou de bio-produtos.

Novamente a Tecpar distancia-se das duas outras instituições analisadas, pelo menor nível de investimento e pela recente busca de cooperação, seja com firmas, seja com as duas outras instituições-chave.

d) As instituições mostram variados mecanismos organizacionais e diferentes desempenhos, principalmente no que se refere a controle e mudanças estruturais. Percebe-se por exemplo, que dentro de uma mesma instituição co-existem unidades com distintas orientações em relação ao desenvolvimento biotecnológico e principalmente em relação à busca de formas de absorção de conhecimento científico e tecnológico e no reconhecimento dos direitos de propriedade sobre inovações. Isso fica bastante claro no caso do Butantã;

e) Um ponto crítico, que pode colocar em questão o papel de instituições-chave, é justamente a dificuldade na criação de mecanismos adequados de transferência tecnológica, fato verificável para o Instituto Butantã e Tecpar;

f) As recentes incursões que Bio-Manguinhos e Butantã têm feito na organização interna de suas atividades e/ou na organização de negócios de P&D, como é o caso do CEPID-Butantã, iniciativa de organização de P&D institucional visando o mercado farmacêutico competitivo no nível de biotecnologias de ponta e baseado em recursos genéticos e bioquímicos da flora e fauna nacionais. Esta iniciativa está apenas começando, mas prevê a possibilidade de coordenação mais ampla baseada em programas cooperativos de caráter público ou semi-público, gerando um processo de aprendizado na definição das condições de apropriabilidade relacionadas às inovações geradas.

Em ambos os casos, mas com especial importância no caso de Bio-Manguinhos, relacionamentos produtivos envolvendo a geração de produtos de alta tecnologia que requerem a integração de ativos complementares ao longo do processo de P&D vêm sendo mais intensivamente explorados, e já apresentam resultados palpáveis em termos de expansão de mercados internacionais.

No mercado nacional, apesar da produção de vacinas ter caído entre 1998 e 1999, houve uma recuperação de faturamento devido à produção de reativos. Também estão revelados os esforços de formalização dos mecanismos de apropriação de resultados de pesquisa, já que a Fiocruz/BioManguinhos foi líder, dentre as instituições brasileiras de C&T, de pedidos de patentes de produtos para saúde humana entre 1996 e 2000 (ver Tabela 3.4 Patentes concedidas no Brasil entre 1996 e 2000).

No caso das empresas, seguindo as indicações da Tabela 3.15 alguns pontos merecem ser destacados:

a) A variedade de situações e de formas de inserção das empresas na utilização da biotecnologia moderna. Há casos em que a biotecnologia está “embarcada” em um produto importado e faz parte de um preparo ou formulação necessário para a comercialização do produto; outras empresas desenvolvem mercados locais ou regionais com base na exploração usuário-produtor, adaptando *kits diagnóstico*, vacinas e outros serviços às demandas específicas dos clientes;

b) Já há casos de empresas que se formaram a partir da base de conhecimento avançado em biotecnologia por parte de seus diretores-fundadores, desenvolvendo produtos que utilizam tecnologias de Dna-recombinante como passo essencial para obtenção de produtos, como hormônios de crescimento ou insulina recombinante;²⁹

c) Finalmente, há empresas com enfoques mais ousados, utilizando técnicas avançadas de *screening* e/ou alvos moleculares apropriados para o desenvolvimento de novos fármacos. Nesses casos, significativamente, as estratégias passam por associações com grupos internacionais.

Nos setores de empresas do Pólo Bio-Rio, de base tecnológica, é imprescindível haver uma estrutura associada à integração de diferentes estágios do processo de P&D. Mas a capacidade competitiva deste Pólo não é grande, principalmente porque não estão articulados sistemas de adaptação para o mercado em função do “ciclo de vida” da tecnologia, com progressiva centralização dos fluxos internos. Assim, o desenvolvimento de produtos oferecidos ao mercado segue lógicas individuais para cada empresa, com raros pontos de transferência de conhecimentos e/ou tecnologias. O resultado é o que se vê na Tabela 3.15: os esforços de gestão são individuais, a inovação é simples e direcionada e os produtos, com exceção da Extracta, apresentam baixo conteúdo em ciência e ocupando mercados marginais.

No Rio Grande do Sul, além de estar mais voltado para as áreas veterinárias e de agricultura do que de saúde, repete-se a mesma característica observada no Pólo Rio: algumas iniciativas isoladas que buscam ocupar espaços de mercado substituindo

²⁹ Financiada pelo programa PIPE da FAPESP, voltado para pequenas empresas existem duas pesquisas relacionadas à produção de Hormônio do Crescimento Recombinante (hGH) relacionadas a Genosys e Hormogen. Os se relacionam a técnicas para obtenção do produto e também para seu *scale up*. Os dois financiamentos somados não chegam a R\$ 300.000,00. A pesquisa financiada para a Hormogen está fundada nos resultados de uma equipe de IPEN/CNEN/Sp que vem trabalhando na busca de melhor expressão bacteriana do hGH recombinante desde 1994. Trata-se, junto com a insulina recombinante, de um produto pioneiro na indústria de fármacos no Brasil (ver Revista da Fapesp, 2001).

métodos de diagnósticos tradicionais (e com menor desempenho) e de certa forma, “substituindo importações” impulsionados pela proximidade com os clientes.

Tanto Symbios como FK ainda, têm um horizonte de pesquisa que é ir além de métodos de diagnósticos humanos e veterinários que utilizam biologia molecular para introduzir novas vacinas e métodos precoces de detecção de doenças como câncer. Para tal, se apoiam não somente na pesquisa local, como o Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul, mas no Instituto Ludwig e Centros e Universidade de outros países. Um fato interessante é estarem apoiados por uma universidade particular (luterana), fato que tem se mostrado cada vez mais freqüente em várias áreas de conhecimento e pesquisa do país.

No caso dos produtos para saúde animal, a competição pelo mercado é aberta, mas empresas nacionais conseguem ocupar o mercado interno, já que na Europa, por exemplo, não são aceitos produtos derivados de gado vacinado. A Vallée é hoje a líder de investimentos em P&D no mercado nacional. A empresa executa P&D contratada, e vem sofrendo um processo de transição, passando de seguidora de 1ª instância para inovadora, comportamento bastante ímpar entre as empresas de biotecnologia no Brasil.

È necessário dar especial atenção ao caso da sucursal brasileira do Instituto Ludwig (ILPC), agência privada multinacional de pesquisa que lidera não apenas os trabalhos relativos à sua área tradicional – que é de investigação genômica sobre câncer – mas também implementa, no Brasil, a rede ONSA. Apesar das outras instituições também operarem pesquisa na área das modernas biotecnologias e em diferentes níveis da fronteira científica, o ILPC possui capacidade de articulação em rede internacional, executando, atualmente, contratos de P&D e de testes pré-clínicos na rede de saúde do Estado de São Paulo.

3.4 O Comércio em itens referentes à saúde humana.

Segundo a metodologia apresentada anteriormente, agregou-se os produtos importados segundo 5 itens: frações de sangue, vacinas, reagentes e toxinas, hormônios e outros medicamentos. Cada um dos itens representa um conjunto de atividades separadas por suas características tecnológicas e não pelas oportunidades de mercado. Este último tipo de característica é o que está sendo utilizado para analisar as empresas e instituições nesse capítulo, o que torna a ligação entre as partes um pouco difícil.

As instituições públicas atuam simultaneamente em várias atividades, o que nos permitiria classificá-las nos itens e sub-itens de cada uma das 5 agregações. Isso fica evidente na análise da Fiocruz e do Butantã. Já as empresas são muito mais restritas seja na composição das importações, seja nas exportações. A maioria delas é muito pequena e ainda está ampliando sua fatia no mercado nacional, por ser um mercado recente ou por competirem com grandes corporações líderes. A exceção é a Biobrás, que como vimos, enfrenta o desafio de competir com as líderes mundiais em seus mercados de origem, principalmente EUA.

A característica da inserção das empresas de biotecnologia no Brasil no setor de fármacos e mesmo veterinário explica em grande parte nossa modesta inserção no comércio intrnacional. Vamos aos pontos:

a) Os grandes grupos nacionais passaram por uma profunda recentragem, principalmente os grupos petroquímicos que na década de oitenta consideraram a química fina uma área natural de diversificação. Disso resulta não existirem grandes grupos nacionais na área de biotecnologia. A única empresa que poderia ter se tornado uma empresa de porte médio em biotecnologia vegetal e afins (melhoramento genético de animais), a Agrocere, foi desmembrada alguns anos após ter desistido de investir em biotecnologia vegetal (ver Salles-Filho *et alii* (1994)).³⁰;

b) As características de fármacos, ao contrário de produtos de origem vegetal, facilita a importação. Mesmo quando existem instalações produtivas no país é fácil importar intermediários “a um passo” do produto final, como mostra Silva (1998). O mesmo se aplica, como vimos, a *kits diagnósticos* e reagentes.;

c) As vantagens locais aparecem em mercados institucionais, ou seja, produtos utilizados para combater doenças tropicais cujo mercado é restrito a países com baixa renda *per capita*. Isso aumenta o papel das instituições-chave, que ficam com espaço para criação de novos produtos, novas terapias, cujo preço final não pode ser elevado. Tal fato também estimula trajetórias inovativas bastante distintas daquelas que caracterizam as *new entities* e as novas terapias derivadas das modernas biotecnologias.

Esses aspectos sugerem a criação de redes que articulem pequenas empresas inovadoras, as instituições-chave em saúde e em certos casos, empresas com acesso aos mercados finais, capazes de conduzir as fases finais de experimentação, que como

³⁰ Só para estabelecer um contraste, no México, um grupo sem tradição alguma em biotecnologia, La Moderna, adquiriu na década de 90 a Asgrow seeds e a DNA Plant Technology, tornando-se uma das mais importantes empresas no mundo no campo de sementes de produtos hortícolas.

mostra Hopkins (1998), não são afetadas significativamente pelas modernas biotecnologias e pela bioinformática. Em alguns casos, não muito frequentes, pode-se esperar que algumas pequenas empresas brasileiras, inovadoras, sejam capazes de seguir a trajetória das ofertas públicas em um ambiente de capital de risco. Isso todavia, não parece ser ainda estratégia buscada pelas empresas nacionais, pelo que vimos na Tabela 3.15.

Em geral, espera-se que o ressurgimento e intensificação da atividade biotecnológica no Brasil contribua, pelo menos nos próximos 5 anos, para reduzir o “saldo” da Balança Comercial do país e também para o déficit da conta serviço, tema que merece uma investigação aprofundada.

3.4.1 Análise dos resultados das importações

Inicialmente, apresentaremos os dados de importação referentes aos 5 grupos mencionados e, em seguida, os de exportação. A consulta a uma matriz de origem-destino, como parte do banco de dados anexado ao trabalho, mostra claramente que as importações são feitas predominantemente dos EUA e dos países da Europa. Já as nossas exportações destinam-se ao Mercosul e países da América do Sul, o que não difere do padrão geral de destino de produtos exportados de maior conteúdo tecnológico.

A primeira observação com base na Figura 3.2 é que não se verifica, em cada item, uma clara tendência no período analisado para aumento ou redução das importações. Todavia, no ano de 1999, com exceção do item “Outros medicamentos” - que mesmo depurado de produtos que não tem nenhuma relação com processos biotecnológicos, engloba os chamados itens .99, de difícil identificação – ocorreu um significativo aumento das importações em relação aos anos anteriores.

Um destaque: o item “Reagentes e Toxinas” aumentou significativamente, chegando próximo aos US\$ 30 milhões, ainda muito distante das previsões otimistas de mercado feitas pelas Symbios e FK para esses mercados. Uma consulta ao Anexo II permite observar que os itens escolhidos foram os que diretamente estavam relacionados a processos biotecnológicos. Certamente há um mercado de reagentes intermediários para biotecnologia cuja demanda deve ter crescido significativamente, o que sugere futuros aprofundamentos. As importações de “reagentes de origem microbiana para diagnóstico”, segundo a Figura 3.3, cresceram de US\$ 388,00 mil para

quase US\$ 8 milhões entre 1998 e 1999. Isso contrasta com os outros itens (ver tabela no Anexo II), principalmente “Outras Toxinas obtidas por cultura microbiana”, para saúde humana e para saúde veterinária, que não tiveram um aumento tão significativo. O aumento total da importação de reagentes, na mesma Figura 3.3 foi expressivo.

Nota-se que em itens bastante tradicionais da biotecnologia, como “Frações de Sangue” e “Vacinas Humanas” as importações estão em um nível mais elevado que o de reagentes. No primeiro caso, aumentaram as importações do “Concentrado do Fator VIII” que sozinho, atingiu cerca de US\$ 70 milhões. No item “Vacinas Humanas” é difícil analisar uma tendência do mercado, pois sua utilização depende das necessidades das campanhas de vacinação e em muito menor escala, do novo mercado de vacinas em clínicas particulares. O “salto” dado pelo sub-item “outras vacinas para medicina humana em doses” sugere a diversificação da pauta de produtos, o que é um estímulo para a produção local.

Já as importações modestas em “Vacinas Veterinárias”, refletem a internalização produtiva ocorrida já na década de setenta no Brasil e que é responsável por grande parte do faturamento de empresas como Vallée, que entrevistamos. O item mais importante se refere a “Hormônios”, que se aproxima de US\$ 140 milhões em 1999, sendo que o aumento das importações mais significativo se deu em 1996 e não em 1999, como o caso do item “Reagentes e Toxinas”. De qualquer forma, segundo a Figura 3.4 mostra uma leve tendência no agregado para o crescimento das importações.

Uma consulta ao Anexo II permite visualizar tanto os produtos mais importantes de cada item quanto, nas tabelas, os produtos em nível de 8 ou 10 dígitos NCM. O predomínio no item hormônio da categoria “outros” é indicador de que novos produtos estão sendo introduzidos, possivelmente produtos relacionados a biotecnologia. Um item importante, entre os cinco mais importados refere-se ao hormônio de crescimento, o que justifica a idéia de “substituição de importações”. O mesmo se dá em relação ao item “Fração do Sangue” e “Vacinas humanas”.

Figura 3.2 Importação de Produtos “Biotecnológicos”

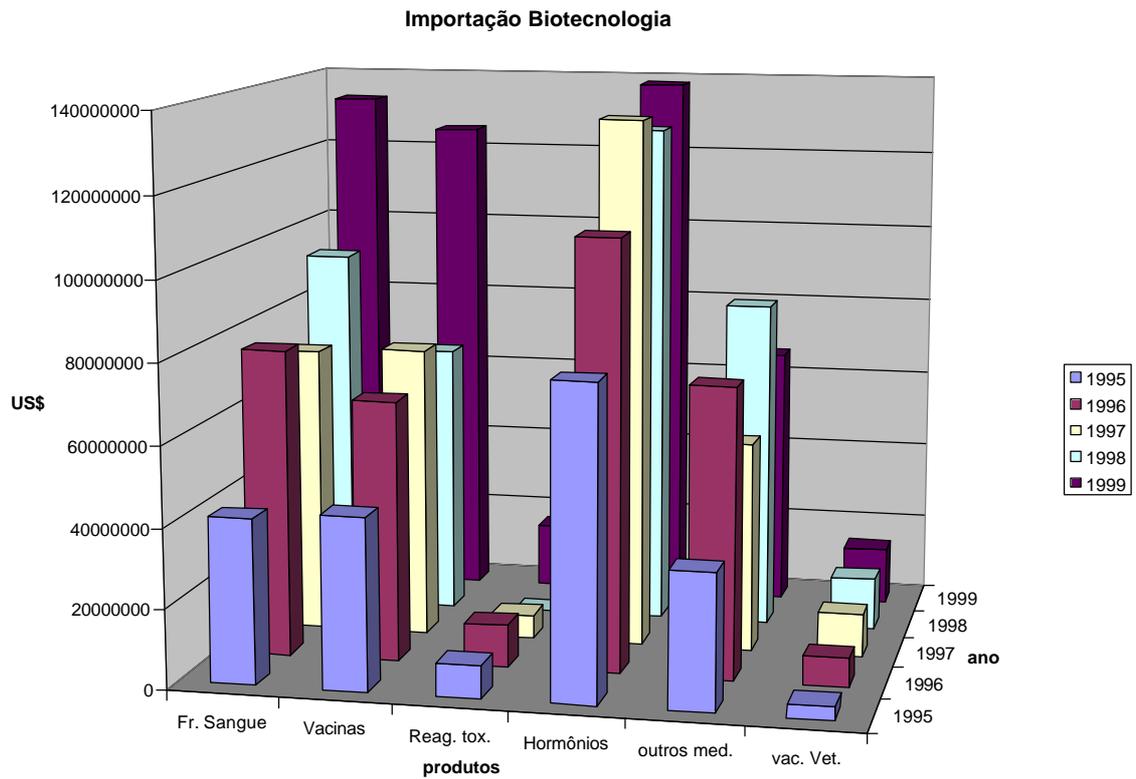


Figura 3.3 Importação de Reagentes e Toxinas

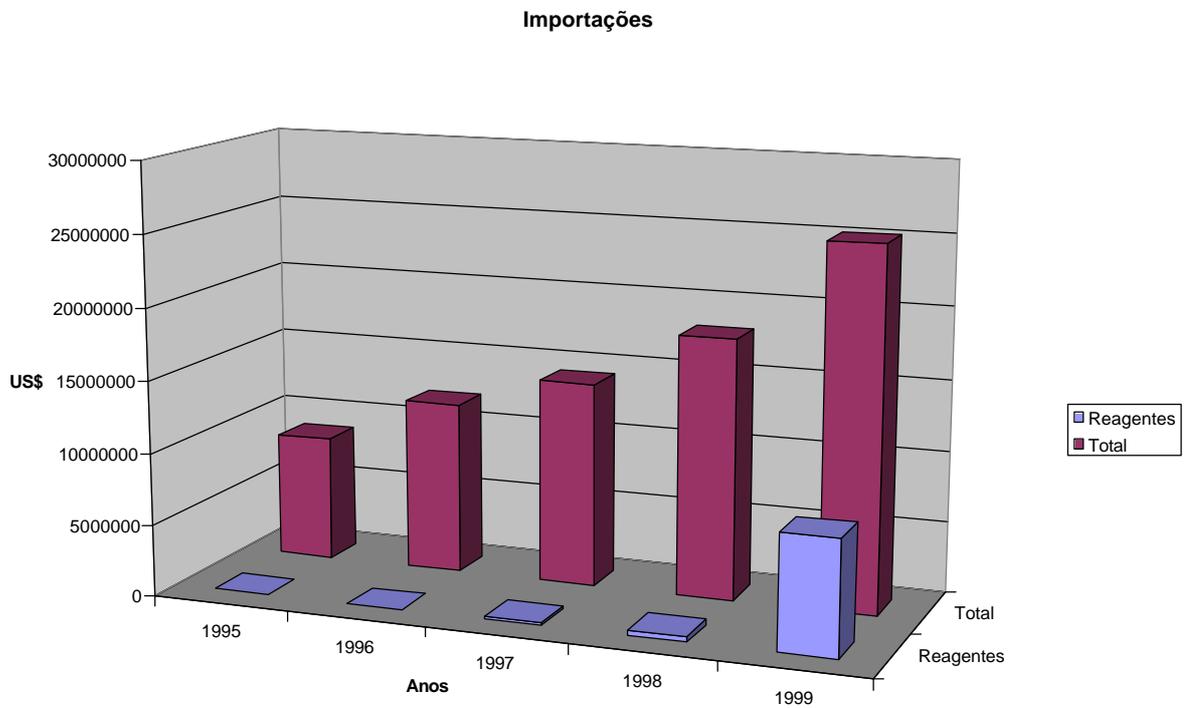
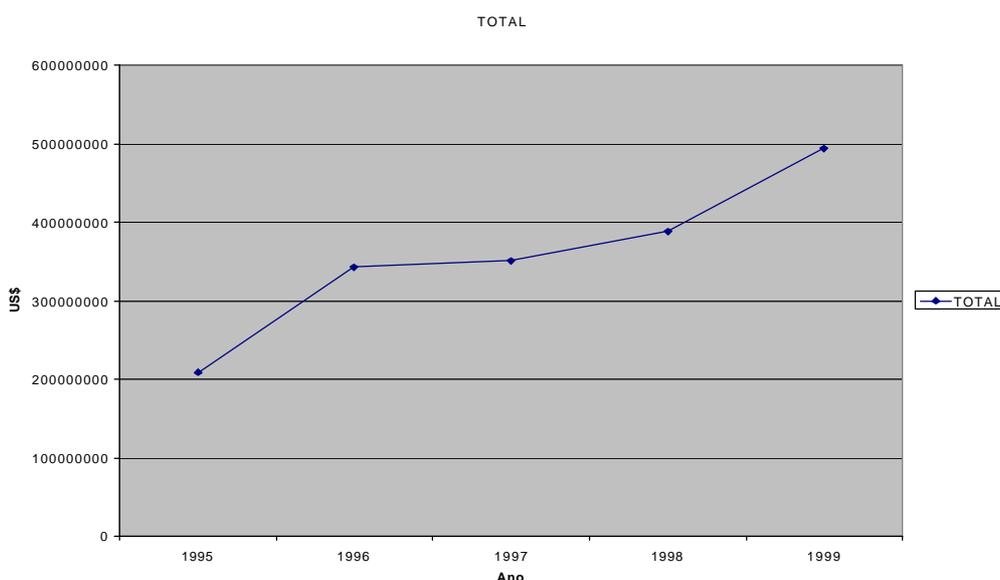


Figura 3.4 Importações Totais dos Itens de Biotecnologia



Uma das questões interessantes é observar o que ocorre dentro de cada um dos grupos. Uma indicação dada pelos dados do *SISCOMEX* é que existe uma baixa concentração das importações relacionadas à biotecnologia em apenas um item. Isso é uma característica desse mercado, ou seja, a dispersão em itens que não necessariamente geram economias de escopo ao produtor, apesar de sua origem comum. À variedade de produtos e itens corresponde um esforço permanente de investigação, experimentação e adaptação das técnicas produtivas.

Todavia, o conhecimento das ferramentas comuns (por exemplo, cultivo celular) é cumulativo, sugerindo a articulação de produtores em torno de uma base de conhecimento comum (por exemplo, uma instituição-chave) e um conjunto de empresas de base local ou regional que explore de forma mais adequada a relação usuário-produtor.

Os resultados do cálculo do Índice de Herfindhal aparecem na

Tabela **3.16**, abaixo. Percebe-se claramente a grande dispersão na maioria dos grupos. A exceção está relacionada a vacinas veterinárias, em que a poucos itens são relevantes e o grupo “outros” domina, o que sugere uma futura investigação para identificar quais dos produtos desse grupo são realmente novos e relacionados a vacinas recombinantes.³¹ O aumento das importações de reagentes para diagnóstico diluiu a importância do grupo outros e tornou o Índice de Herfindhal mais baixo, indicando menor concentração de mercado. Em geral, há indicação de um elevado grau de

dispersão nos mercados, abrindo oportunidades para pequenas empresas. Nesse sentido, a política de substituição de importações tem que ser articulada para evitar que produtores que exploram “nichos de mercado” criem um ambiente de competição predatória, como é comum ocorrerem com as pequenas empresas.

Tabela 3.16 Índice de Herfindhal por Produtos Importados nos Grupos³²

Herfindhal das importações por grupo

	1995	1996	1997	1998	1999	n
Frações de Sangue	0,23	0,25	0,19	0,24	0,34	15
Vacinas	0,23	0,27	0,19	0,21	0,46	16
Reagentes e Toxinas	0,46	0,45	0,42	0,37	0,27	7
Hormônios	0,27	0,48	0,28	0,27	0,24	26
Outros Medicamentos	0,53	0,38	0,18	0,37	0,31	42
Vacinas Veterinárias	0,83	0,90	0,62	0,63	0,67	6

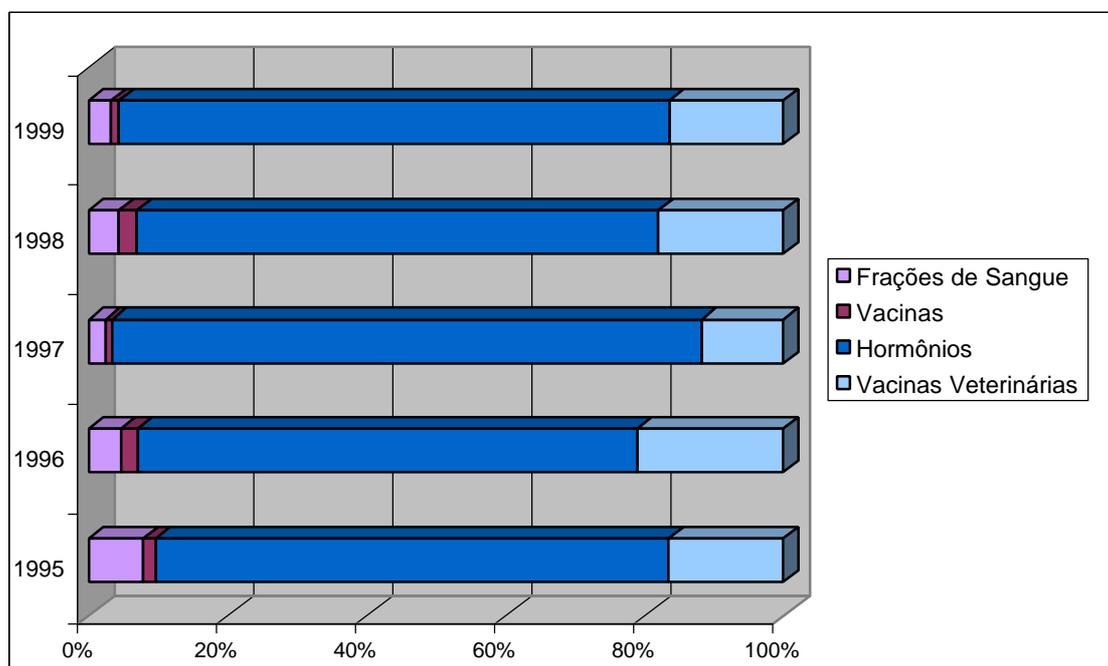
3.4.2 Análise dos resultados das exportações

Passemos às exportações desses mesmos 5 itens. Novamente, captou-se apenas os itens do Capítulo 30 da NCM e NBM. Caso existisse um processo de substituição de importações ou de internalização de atividades em biotecnologia, seria normal esperar importação em itens de intermediários (possivelmente, do Capítulo 29 do *SISCOMEX*) e exportações de bens finais, que é justamente o que consta dos dados que apresentaremos

³¹ Isso só é possível com uma pesquisa feita no SECEX, uma vez que a desagregação desse item não está disponível nos banco de dados que estamos trabalhando.

³² O índice de Herfindhal é igual a $H = \sum_1^n s_i^2$ em que $s_i = \frac{M_i}{M_{tot}}$; M_i a importação do i-ésimo item das importações

Figura 3.5 Exportação de Produtos da Biotecnologia pelo Brasil



Percebe-se claramente que apenas vacinas veterinárias e hormônios são relevantes para as exportações biotecnológicas do Brasil. Os dois itens estão associados ou ao transbordamento da produção interna para países vizinhos (o caso das vacinas veterinárias) ou como resultado de políticas de incentivo à produção nacional por firmas locais (ver Biobrás, acima).

A Figura 3.6 permite observar que os anos de câmbio sobrevalorizado foram desfavoráveis para as exportações de produtos biotecnológicos. O principal item de exportação, os medicamentos contendo hormônios (esteróides, córtico-supra renais). Quando se observa os dados da Figura 3.1, percebe que o mesmo ocorreu com sais de insulina: de US\$ 8 milhões em 1995, as exportações caíram para aproximadamente US\$ 2 milhões em 1999, de forma contínua, refletindo o efeito do câmbio e da política de preços dos principais concorrentes. A diferença de “sais de insulina” para os outros produtos é que este item era também exportado para países centrais e não apenas para os países vizinhos, como a maioria de nossos produtos próximos à biotecnologia.

Uma observação da Tabela 3.17 mostra um cenário muito distinto daquele cenário diversificado das importações. O Índice de Herfindhal para as exportações indica uma maior concentração de poucos produtos. O ponto interessante, todavia, é a

notória diversificação da exportação de hormônios ocorrida a partir de 1997, que acompanhou o seu (oscilante) crescimento. Isso é um indicador de que a pauta de produtos está se diversificando. Percebe-se que a pauta de exportação brasileira, por grupos é muito mais estreita que a de importações.

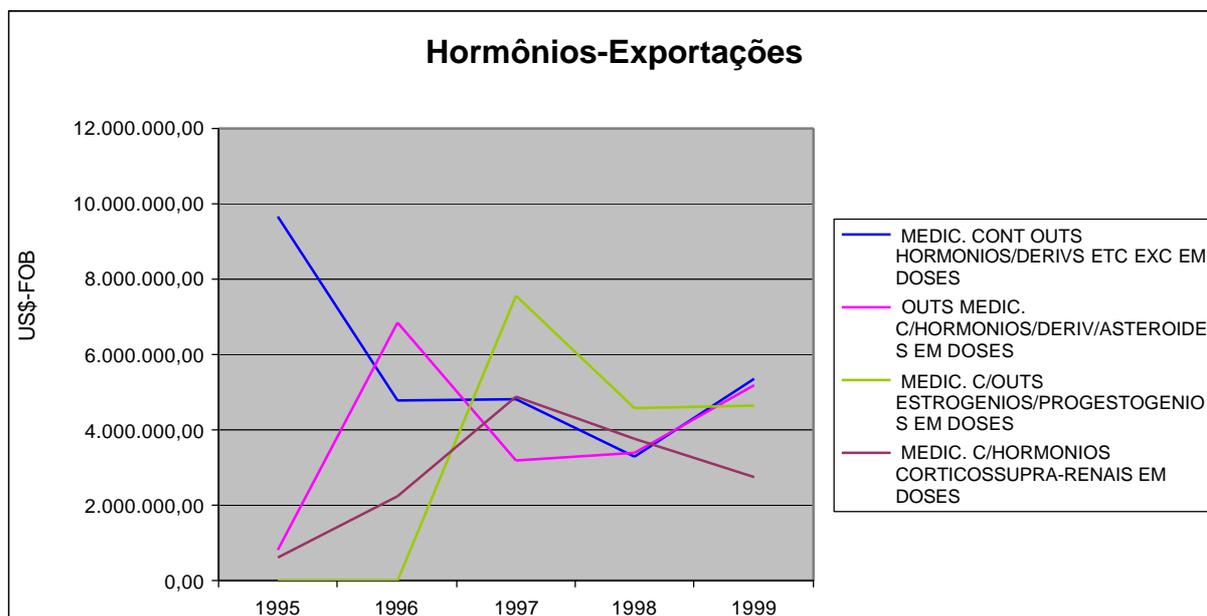
Tabela 3.17 Índice de Herfindhal para as Exportações por Produtos nos Grupos

	1995	1996	1997	1998	1999	n
Frações de Sangue	0,7	0,62	0,82	0,45	0,67	13
Vacinas	0,96	1	0,55	0,87	0,67	7
Reagentes e Toxinas	0	0	0	0	0	0
Hormônios	0,75	0,38	0,23	0,21	0,21	14
Outros Medicamentos	0	0	0	0	0	0
Vacinas Veterinárias	0,45	0,45	0,5	0,55	0,57	6

Fazendo um resumo geral sobre o balanço de comércio dos itens estudados, as exportações de insumos biotecnológicos entre 1995/1998 atingem valor de US\$ 10892811,00. As importações atingem US\$ 1784945,283 no mesmo período. Hormônios foram os produtos mais exportados líderes representando 78% do total, em média no período, embora em 1997 tenham representado 85% das exportações do grupo de produtos biotecnológicos (US\$ 22586078,00). As vacinas em geral mostram um desempenho muito significativo em relação nas relações de trocas biotecnológicas entre o Brasil e o mundo. Vacinas humanas representam cerca de 21% das importações no grupo enquanto vacinas veterinárias chegam a representar 16% do total das exportações, vindo logo depois de hormônios. Os maiores valores importados também foram os de hormônios, atingindo 1/3 do total de importações em biotecnologias. Em 1997 representavam quase 40% daquele total.

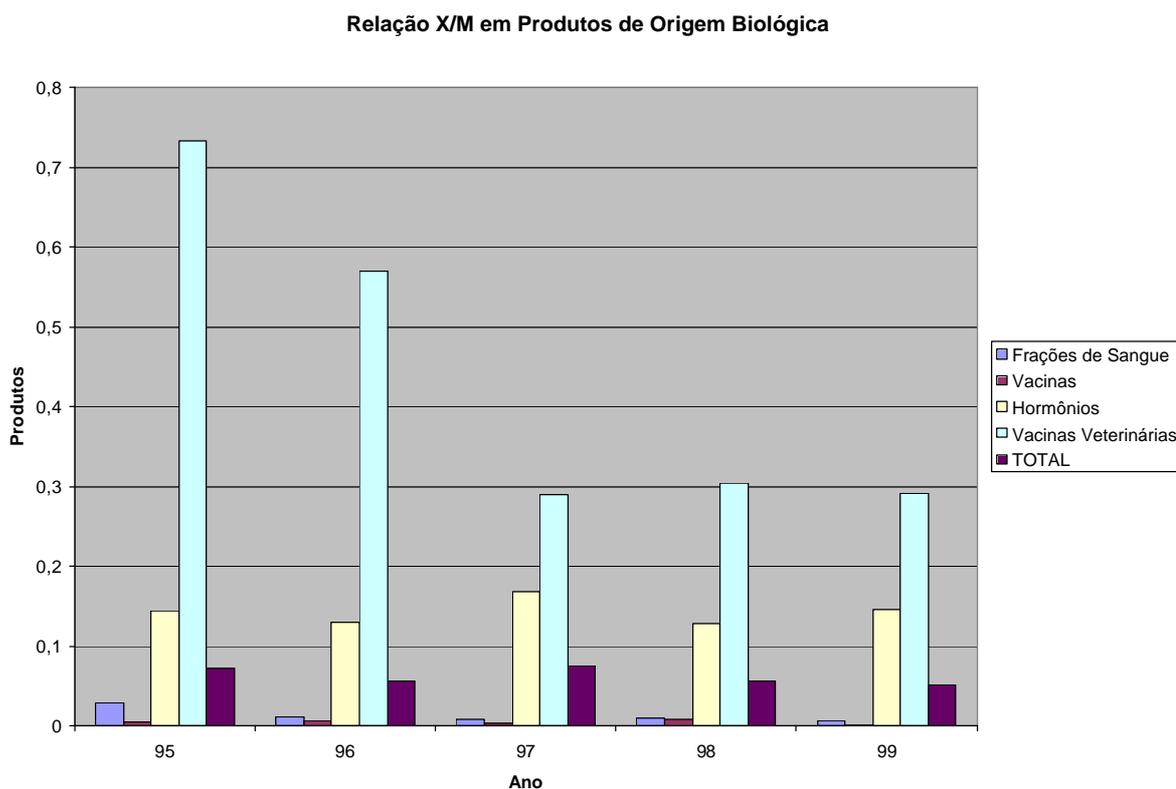
Neste período a participação do valor total das exportações sobre o valor total das exportações não superou os 6,1% para o total agregado no entanto, quando se olham os itens, separadamente, observa-se que as exportações de vacinas veterinárias representam quase 30% das importações. embora esta participação já tenha sido de 50% em 1996.

Figura 3.6 Exportações de Hormônios: 4 principais itens



Finalmente, apresentamos a Figura 3.7 que mostra que somente em vacinas veterinárias há um peso maior das exportações em relação às importações, em função da internalização produtiva das empresas líderes mundiais e de algumas empresas nacionais para a produção de vacina anti-aftosa (*foot and mouth disease*). Como dissemos, por um lado isso abre a perspectiva de “substituição de importações”, de outro, reflete (ainda que mais timidamente) um efeito positivo das atividades em biotecnologia sobre as importações, principalmente no item reagentes e toxinas. A dificuldade da estratégia de substituição de importações está posta pela competição dos líderes mundiais, fato que está claramente revelado pela intensa rivalidade no mercado de sais de insulina. Há que lembrar que a biotecnologia também atua “destruindo” mercados convencionais, fato que fica evidente no campo da biotecnologia vegetal, mas que também têm relevância no mercado de fármacos (novamente o exemplo da insulina é ilustrativo).

Figura 3.7 Relação Exp/Imp da Biotecnologia



Finalmente, as Tabela 3.18 e Tabela 3.19 permitem visualizar o que já havíamos demonstrado acima: a maior concentração, no agregado dos grupos das exportações. Há um menor número de grupos de produtos contribuindo para as exportações que o número que contribui para as importações. Dada a natureza diversificada e “pervasiva” da biotecnologia, isso indica claramente que na fase atual, o desenvolvimento da biotecnologia irá criar um sem número de demandas por importação de produtos, sem mencionar a óbvia pressão nas importações de equipamentos derivadas de projetos genoma. Por enquanto, todavia, essas importações são modestas quando se compara com os principais itens de importação do setor de fármacos ou de agricultura. Um ponto interessante é que dentro dos grupos está ocorrendo uma maior diversificação das exportações, que pode indicar que a biotecnologia está alcançando um estágio em que alguns produtos brasileiros passam a competir no Mercosur e países do Pacto Andino, mais Chile, que são os principais consumidores.

Tabela 3.18 Índice de Herfindhal Por Grupos

	1995	1996	1997	1998	1999	n
Importação	25%	23,30%	24,70%	22,80%	22,90%	6
Exportação	57,90%	56,40%	73,60%	59,70%	65,70%	4

Tabela 3.19 Índice de Herfindhal por Produtos no Agregado

	1995	1996	1997	1998	1999	n
Importação	7,1%	8,9%	6,0%	6,3%	7,7%	112
Exportação	42,6%	21,8%	17,3%	13,8%	15,1%	40

4 Biotecnologia Vegetal e Produtos Afins: sementes, mudas e inoculantes.

4.1 Um panorama geral das mudanças das empresas envolvidas em biotecnologia vegetal

Uma parte considerável do mercado de biotecnologia vegetal está relacionado à produção e comercialização de sementes melhoradas. A parte mais importante desse mercado está ligada a poucos produtos, o que não é significativamente alterado pela introdução de novas biotecnologias, como apontou Dr. Willhemo da *Syngenta*, antiga *Novartis Seeds*: milho, algodão, arroz, soja, girassol e em alguns países, sorgo e beterraba açucareira são os principais focos de inovações, que hoje estão relacionadas a organismos geneticamente modificados (OGM's), ou seja, resultantes do uso de técnicas de Dna Recombinante.

Ainda nesse campo, está o uso de marcadores genéticos e de técnicas de amplificação molecular que aceleram o processo de melhoramento, de 7,8 anos para 3 a 4 anos. Essas técnicas estimulam a internalização de laboratórios nas filiais localizadas em países como o Brasil, México e Índia, que tem uma pesquisa agrícola desenvolvida.

Esses laboratórios são fundamentais para introduzir genes de características desejáveis em variedades locais, desenvolvidas por empresas que foram adquiridas pelas líderes ou que estão associadas às instituições-chave, notadamente a Embrapa e alguns institutos de pesquisa, em acordo com centros de universidades públicas. Mudas e matrizes também são importantes, mas a multiplicidade de produtos a que são destinados favorece empresas de pequeno porte, que atuam em mercados regionais.

O cenário hoje se assemelha ao de fármacos, com uma diferença básica: a adequação das variedades ao clima e às especificidades locais é fundamental e que existe um desenvolvimento considerável da pesquisa genética, reconhecido mundialmente seja no campo tradicional, seja no manejo de técnicas associadas à obtenção de plantas recombinantes, além de contar com bancos de germoplasma e microorganismos de importância mundial (Taxler, 1999).

Tal condição não elimina as “janelas de oportunidade” em biotecnologia vegetal, tão logo sejam superadas os problemas institucionais associados à biossegurança e o tratamento da biodiversidade. A crescente importância do cultivo de frutas e a descoberta das oportunidades para exportação de flores, torna a “biotecnologia embarcada”³³ um elemento central na competitividade. Nesse caso, abre-se espaço para pequenas empresas dinâmicas, que estimuladas por programas de apoio ao uso mais intenso de capital humano (via programas como RHAÉ) que em associação com distribuidores e mesmo produtores de outros países, atendem a mercados que demandam “novidades tropicais”. Esse segmento de mercado não sofre a competição dos grandes laboratórios e pode ser apoiado pelas Instituições-chave.

Passaremos a tratar das características do mercado brasileiro de sementes melhoradas, *vis a vis* às transformações mundiais e depois teceremos breves considerações sobre o problema de direitos de propriedade no país, apenas para clarificar os elementos que condicionam o desenvolvimento da biotecnologia vegetal no país.

A indústria de sementes só ganhou força quando pesquisadores norte-americanos concluíram pesquisas sobre o milho híbrido. Com o desenvolvimento de novas biotecnologias, a partir da década de 70, a indústria de sementes tornou-se alvo de outros ramos industriais, como as empresas de insumos químicos e farmacêuticos. A moderna indústria de sementes foi uma das precursoras da grande empresa de biotecnologia, apoiada no conhecimento científico e no segredo industrial, reforçado pelas descobertas sobre hibridação. (Silveira, 1985).

O Brasil, com o Instituto Agrônomo de Campinas, Agrocere e Cargill acompanhou a evolução internacional da indústria de sementes com uma pequena distância temporal. A partir da década de 1960, empresas estrangeiras entram no

³³ Uma imagem para lembrar que as alterações produzidas pela biotecnologia são apenas tópicas ou estão incluídas no processo de obtenção do produto e da produção de mudas. Normalmente estão associadas a novas técnicas produtivas em alguma fase da cadeia de produção, um “*scale up*” adequado por exemplo, da produção de mudas (como mostrou a entrevista da Pro-clone).

mercado brasileiro de sementes : a Pioneer em 64, a Cargill em 65, a Limagrain e Asgrow em 71, a Dekalb em 78 e a Ciba-Geigy em 79. Nas primeiras tentativas de ingresso, apesar de utilizarem linhagens do próprio IAC, não tiveram o sucesso esperado, que só alçaram na Segunda metade da década de 60 quando a Cargill e Dekalb lançaram os primeiros híbridos adaptados às condições do extremo sul do país. Como vimos, as empresas líderes têm investido nos submercados de soja, arroz e algodão.(ver Wilkinsom & Castelli , 2000)

No mercado brasileiro de sementes, a entrada das empresas estrangeiras acontece partir da década de 1960, como mostra a Tabela 4.1.

Tabela 4.1 Empresas Líderes no Mercado de Sementes do Brasil

Ano de entrada	Empresas
1964	Pioneer
1965	Cargill
1971	Limagrain e Asgrow
1978	Dekalb
1979	Ciba-Geigy

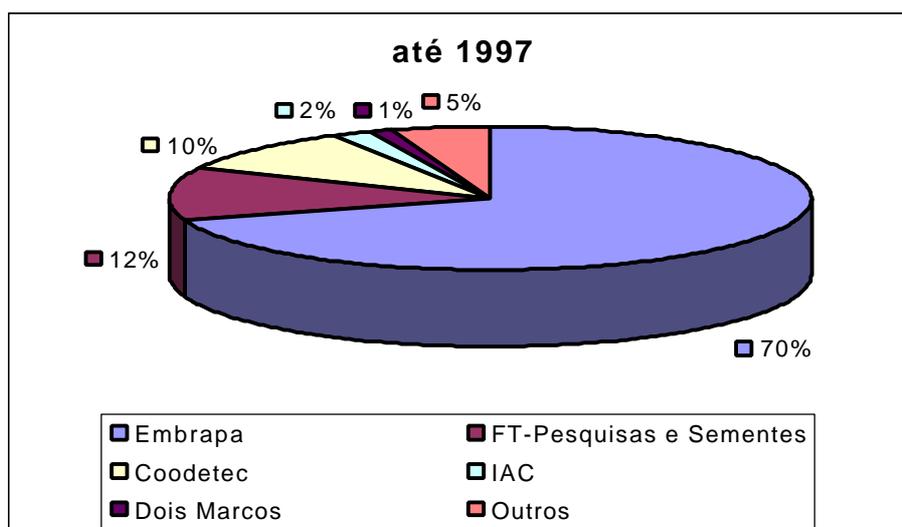
Como mostra a Tabela 4.2, no fim da década de 80, a Agroceres e a Cargill somavam 65% do mercado no Brasil e durante a década de 90, continua a concentração no mercado de sementes híbridas. Pode-se observar os movimentos de aquisições mais recentes na Tabela 4.3.

Tabela 4.2 Market Share de Empresas Líderes em Sementes no Brasil (100%)

Ano	Agroceres (Brasil)	Cargill (EUA)	Pioneer (EUA)	Braskalb (Brasil/EUA)
1981	39	19.5	5.4	<1
1987/89	40	25.5	8	10

Fonte: Wilkinsonm & Castelli (2000) e relatórios das empresas

Figura 4.1 Empresas e Instituições Líderes em Melhoramento de Variedades



A Figura 4.1 mostra como as instituições e empresas locais predominavam no mercado brasileiro antes da Lei de Proteção de Cultivares. As alterações são significativas a partir dessa data, mas há um confundimento com a emergência de novos produtos em biotecnologia vegetal.

No final da década de 90, a Monsanto (EUA) adquire 29 empresas de sementes, sendo que quatro são do Brasil; a DuPont (EUA) cinco, sendo que uma é do Brasil; a Novartis (Suíça) 16; a Aventis (Alemanha/França) nove³⁴, sendo quatro do Brasil; a Dow AgroScience (EUA) 13, sendo cinco do Brasil; a Sakata Seed Crop (Japão) e Savia S.A. (México) assumiram o controle de 31 empresas, sendo três do Brasil, de onde se depreende que, pelo menos, 22 firmas brasileiras foram compradas pelas multinacionais.³⁵

³⁴ Em 1999, Novartis Seeds sofreu, por decisão dos acionistas, sofreu um *spin off* e transformou-se, como mencionamos, em Singenta. A Aventis seeds vendeu sua divisão de sementes e de agroquímicos para a Bayer, que se tornou então nova entrante no ramo de biotecnologia vegetal. Nesses dois casos, o mercado relevante não se altera.

³⁵ Insistimos que no caso da compra da Asgrow pela La Moderna, empresa Mexicana, não ocorre uma significativa concentração no segmento de sementes hortícolas, que em muitos sub-mercados era controlada pela empresa que foi adquirida.

Tabela 4.3 Aquisições realizadas pelas transnacionais de empresas dedicadas à produção de híbridos nos anos 90

Comprador	Empresas Adquiridas	Produtos
Monsanto (1)	Agroceres Cargill Internacional (2) Braskalb/Dekalb (3)	Milho/sorgo Milho Milho/sorgo
DuPont (4)	Pioneer (5)	Milho/soja
Dow (6)	Dina Milho Sementes Colorado FT-Pesquisa e Sementes Milho Sementes Hatã Sedol	Milho Milho Milho Milho Milho Sementes

NOTAS: (1) Capitais norte-americanos. (2) Pertencentes a capitais norte-americanos com início de atividade no país desde meados da década de 1960. (3) Utilizava a genética da Dekalb, de capitais norte-americanos. (4) Capitais norte-americanos. (5) Como a Cargill, pertence a capitais norte-americanos com atividade no país desde meados da década de 1960. (6) Capitais norte americanos. (7) Capitais alemães, depois Aventis e agora Bayer.

Alguns autores relacionam o interesse das líderes ao reconhecimento de direitos de propriedade para as obtenções vegetais, mais especificamente, pela aprovação da Lei de Proteção de cultivares (nº 9.456, de 25 de abril de 1997). Isso motivou a entrada em segmentos que variedades de plantas autógamas, de variedades, como evidencia a Tabela 4.4. Está claro que a motivação principal não se refere ao problema de direitos de propriedade. A legislação brasileira ao reconhecer como direito do melhorista sobre as variedades essencialmente derivadas e incluir plantas recombinantes como tal, abriu um espaço para negociação considerável para os melhoristas que atuam no país.

Tabela 4.4 Aquisições de Empresas Nacionais à produção Sementes de Variedades

Comprador	Empresas Adquiridas	Produtos
Monsanto (1)	FT-Pesquisas e Sementes Sementes Hatã Grupo MAEDA, formando a DM	Soja Soja Algodão
Agr-Evo (2)	Granja Quatro Irmãos Sementes Ribeiral	Arroz Milho/Soja
DuPont (3)	Pioneer Dois Marcos Melhoramentos	Milho/ Soja Soja

NOTAS: (1) Capitais norte-americanos;(2) Capitais alemães;(3) Capitais norte-americanos

O processo de concentração da indústria é mundial e resultou em cinco maiores companhias mundiais no mercado de sementes, que são: a) DuPont (mais de US\$1,8 bilhão); Monsanto (US\$1,8 bilhão); Novartis (cerca de US\$1 bilhão), seguindo-se a Aventis (hoje Bayer) e Savia (La Moderna). Como se percebe, são empresas pequenas em comparação com as empresas farmacêuticas. Aquelas que sofreram *spin off*, como a Singenta, passar a faturar algo em torno de US\$ 7 bilhões, incluindo-se o mercado de agroquímicos, o que limita fortemente o orçamento para pesquisa.

4.2 Uma breve descrição das empresas líderes mundiais do setor de sementes

4.2.1 Monsanto

A Monsanto, gigante norte-americana nos campos da agroquímica e biotecnologia, no ramo das sementes e pesquisas vegetais, incorporou a Calgene (por US\$ 240 milhões), a Delta & Pine (por US\$ 1,7 bilhões) e a Dekalb Genetics Corp. (US\$ 2,3 bilhões), que era a segunda maior empresa de sementes dos Estados Unidos, que tuava no Brasil através da Braskalb. Além disso, a Monsanto adquiriu, por US\$ 1,4 bilhões o setor internacional de sementes da Cargill, exceto EUA, Canadá e Reino Unido (ver Relatório Anual da Monsanto). Estima-se que, apenas no período 1997-1998, a Monsanto tenha investido, mundialmente, cerca de US\$ 6 bilhões, no campo da biotecnologia, em pesquisas e em aquisições de empresas (GM 20/10/98).

A Monsanto veio para o Brasil durante os anos 50, quando suas matérias-primas começaram a ser comercializadas no País. Em 1963, instalou seu escritório de vendas em São Paulo. A inauguração da primeira fábrica deu-se em 1976, em São José dos Campos. A partir de 1996, ingressou na área de pesquisa e beneficiamento de sementes de soja, milho, sorgo e girassol. Em 1997, houve uma divisão dos negócios da holding Monsanto em duas empresas distintas: a Monsanto (agricultura, farmacêutica e biotecnologia) e Solutia (área química).

Em 1996, incorporou a FT-Sementes, empresa paranaense dedicada a pesquisa e melhoramento, principalmente de soja, que possuía expressivo e valioso estoque de material genético e, em 1997, incorporou a divisão vegetal da Agrocere, a maior empresa brasileira de pesquisa e comercialização de sementes melhoradas. Ainda contratou parceria com a EMBRAPA, detentora do maior estoque de material genético do Brasil, para o desenvolvimento de tecnologia.

As plantas geneticamente modificadas, apesar de serem cultivadas pela Monsanto em 40 milhões de hectares em todo o mundo, ainda não estão disponíveis no Brasil. Um complexo de sementes foi inaugurado, em Uberlândia, em março de 2000 e conta com um centro avançado de pesquisas e beneficiamento de sementes de milho, sorgo e girassol, com capacidade de processamento de 45 mil toneladas anuais.

Através da Monsoy, divisão transnacional da Monsanto no Brasil, já investiu no mercado de milho US\$ 100 milhões. Ao adquirir a FT-Pesquisas e Sementes de Soja, a Monsanto passou de 12% para 18% em dois anos no mercado de sementes de soja, cujo domínio ainda é da Embrapa (5%). A Monsanto ainda comprou as empresas Sementes Hatã (soja) e Grupo MAEDA (algodão), formando a MDM.

Em junho de 2000, após uma sentença proibindo o plantio de sementes transgênicas sem o prévio estudo do impacto ambiental, a Monsanto reafirmou que vai continuar trabalhando pelo lançamento de soja transgênica do tipo “Roundup Ready” no Brasil.

Em setembro de 2000, foi autuada e multada em R\$ 20 mil pela geração e descarte irregular de 12 toneladas de sementes e pluma de algodão transgênico em experimentos desenvolvidos.

4.2.2 Pioneer/DuPont

A DuPont Co., maior indústria química dos EUA, em operação de US\$ 7,7 bilhões, comprou a Pioneer Hi-Bred International Inc., a maior empresa de sementes dos EUA (responsável por 42% das vendas de sementes de milho e 17% de soja naquele país). Tal operação amplia a capacidade da gigante DuPont no campo da biotecnologia. Na transação, foi envolvida a Pioneer Sementes, do Brasil que, por sua vez, adquiriu o banco genético de sementes da empresa goiana Sementes Dois Marcos (Gazeta Mercantil, 25/3/99).

Com 3 unidades de beneficiamento no Brasil (Santa Cruz do Sul, Santa Rosa e Itumbiara) seus negócios estão direcionados para sementes de milho híbrido, pipoca, soja e sorgo e detém 70% do mercado de alta tecnologia da agricultura.

A Pioneer vem focando sua pesquisa e desenvolvimento de produtor para o mercado de grãos diferenciados com alto teor de óleo e proteína para uso na alimentação de animais, assim como híbridos de milho com características especiais para a produção de silagem de plantas inteiras e silagem de grão úmido.

A Pioneer (milho e soja), adquirida pela DuPont, em outubro de 1999, que também comprou a Dois Marcos Melhoramentos (soja), hoje, detém 10% do mercado de sementes de soja, 14% de sementes de milho.

4.2.3 Empresas que sofreram *spin offs*: Novartis (Singenta), Aventis

A suíça Novartis, considerada a maior do Mundo no campo farmacêutico e da biotecnologia, é o resultado da fusão da Ciba-Geigy AG e da Sandoz AG, em 1996, numa operação que envolveu nada menos de US\$ 36 bilhões. A Novartis iniciou suas atividades no Brasil em 2 de janeiro de 1997, com a união entre a Sandoz e Ciba, que já estavam no país há mais de 60 anos. Sua venda de sementes no Brasil, hoje, como Singenta, está orçada em US\$33,4 milhões.

Aventis Behring, antiga Centeon, foi formada em 1996 através de uma associação entre a companhia Armour do grupo Rhone-Poulenc Rorer Inc. e a Behringwerke AG do grupo Hoechst AG. Sua venda para Bayer é mais um episódio no processo de rejeição dos acionistas a segmentos menos rentáveis de alta tecnologia. A Bayer, por seu turno, procura reforçar sua posição no mercado de agroquímicos e desenvolver seu potencial em biotecnologia, aproveitando seu porte e a situação não tão favorável no mercado de fármacos.

4.3 Instituições-Chave para o desenvolvimento da biotecnologia vegetal no Brasil

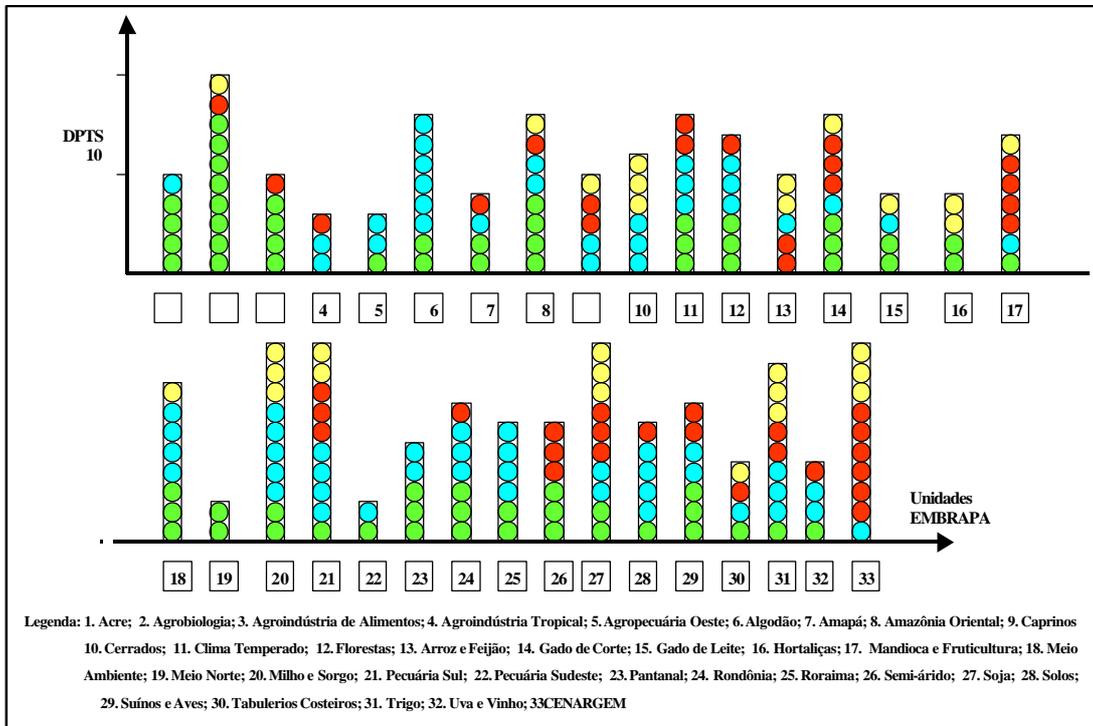
4.3.1 Embrapa: insumos e serviços para o mercado de biotecnologias em agro-pecuária

Criada há 25 anos, a Empresa Brasileira de Pecuária e Agricultura - Embrapa - desenvolve técnicas agropecuárias, realiza pesquisa técnico-científica, promove os agronegócios nos níveis local, regional e nacional. Conta hoje com 40 unidades, 33 das quais mais diretamente ligadas ao P&D. Um outro grupo de unidades operacionais são responsáveis pela transferência de tecnologias, bases de dados de serviços, organização de negócios, manutenção de rede informacional e atendimento ao usuário não está representada.

A Figura 4.2 ilustra o conjunto de atividades de P&D e serviços da Embrapa em relação à distribuição de pesquisa, tecnologias e serviços (DPST). Cada Unidade está representada por um teto de até dez conjuntos de atividades, que equivalem ao maior

número de serviços tecnológicos e frequência de P&D encontrados no universo pesquisado.

Figura 4.2 Atividades da Embrapa e a Biotecnologia



Legenda: 1. Acre; 2. Agrobiologia; 3. Agroindústria de Alimentos; 4. Agroindústria Tropical; 5. Agropecuária Oeste; 6. Algodão; 7. Amapá; 8. Amazônia Oriental; 9. Caprinos; 10. Cerrados; 11. Clima Temperado; 12. Florestas; 13. Arroz e Feijão; 14. Gado de Corte; 15. Gado de Leite; 16. Hortaliças; 17. Mandioca e Fruticultura; 18. Meio Ambiente; 19. Meio Norte; 20. Milho e Sorgo; 21. Pecuária Sul; 22. Pecuária Sudeste; 23. Pantanal; 24. Rondônia; 25. Roraima; 26. Semi-árido; 27. Soja; 28. Solos; 29. Suínos e Aves; 30. Tabuleiros Costeiros; 31. Trigo; 32. Uva e Vinho; 33. CENARGEM

Os conjuntos listados abaixo e legendados por elípses coloridas representam quatro níveis de capacidades técnico-científicas e prestação de serviços que compõem o DPST da Embrapa.



Técnicas e serviços básicos em agropecuária:

- Técnicas de manejo agrícola e pecuário
- Irrigação
- Diagnóstico de solos
- Desenvolvimento de técnicas de produção sustentável e extrativismo
- Tecnologias para agricultura familiar
- Desenvolvimento de novos tipos de sementes
- Controle de ecto e endoparasitas e disseminação de doenças em culturas
- Beneficiamento e fornecimento de sementes
- Técnicas de plantio e espaçamento
- Manejo de recursos hídricos e edáficos no nível local e regional



Relações agro-ambientais e melhoramento de materiais biológicos:

Manutenção de recursos genéticos naturais
Relações agro-ecológicas
Técnicas agro-pecuárias para aumento de produtividade
Controle biológico de pragas
Desenvolvimento de bio-inseticidas
Desenvolvimento e melhoria de cultivares por cruzamento, hibridação e seleção
Melhoria de cultivares por métodos convencionais
Desenvolvimento de cultivares adaptados a condições locais e regionais
Zoneamento agro-climático
Desenvolvimento de cultivares resistentes a pragas por seleção genética
Avaliação de impacto ambiental e agroecologia
Integração de culturas e lavoura-pecuária
Biodiversidade e recursos faunísticos
Macro-agrossistemas e sustentabilidade agrícola
Manejo de fatores abióticos
Controle de doenças em animais
Desenvolvimento de técnicas de nutrição animal



Manutenção e melhoramento de coleções de recursos genéticos:

Recuperação de solos/ adubação natural
Bancos ativos de germoplasma
Novas técnicas experimentais de manutenção de recursos genéticos
Métodos de avaliação de germoplasma
Germoplasma reprodutivo de animais
Biotécnicas de eficiência reprodutiva em animais
Coleta e análise de recursos genéticos em ambientes naturais
Avaliação agronômica de germoplasma
Clonagem de cultivares
Técnicas imunológicas de detecção de parasitas
Cultura de embriões
Cadastro de sementes
Certificação de mudas e sementes
Processos de obtenção biológica de nutrientes vegetais
Conservação e armazenamento de alimentos para agro-indústria

**P&D na fronteira científica:**

Estudos de genes de tolerância a estresse hídrico em plantas
Genética genômica aplicada à melhoria de cultivares
Técnicas de pesquisa em biologia molecular para melhoria de cultivares
Banco de dados genéticos
Técnicas de valoração de recursos genéticos
Análise de pureza genética de populações por marcadores moleculares
Fingerprints e identificação de grupos heteróticos
Marcadores para diagnose e caracterização genética
Transferência gênica
Biobalística
Caracterização de genes induzidos
Produção de novos cultivares geneticamente modificados
Microsatélites para caracterização de cultivares
Regulação da expressão gênica
PCR - *Polimerase Chain Reaction*
Caracterização bio-molecular de variedades
Marcadores morfológicos
Protocolos de testes de campo com OGM

Existe uma relação entre as unidades com potencial de geração de produtos e processos derivados de modernas biotecnologias e as atividades de pesquisa da fronteira científica. Nas unidades que trabalham com grãos, de nº 10 (Cerrados), 13 (Arroz e Feijão), 20 (Milho e Sorgo), 27 (Soja), 31 (Trigo) e 33 (CENARGEN) desenvolvem projetos de pesquisa e tecnologias que permitem produzir novas variedades e cultivares geneticamente modificados, por exemplo. Em algumas delas também são executados projetos que envolvem tecnologias genômicas, de análise de diversidade genética, *fingerprints*, pureza de híbridos, utilização de marcadores de alto desempenho e polimorfismos, etc. A três unidades que apresentam por volta de 30% de seu DPTS voltado para modernas biotecnologias - Embrapa Trigo, Soja e Milho e Sorgo realizam pesquisa colaborativa, principalmente com Embrapa Trigo e Embrapa Milho e Sorgo para o desenvolvimento de novos cultivares de soja.

Hoje, o país colhe anualmente em torno de 31 milhões de toneladas de soja, sendo a região central do Brasil responsável atualmente por 45% dessa produção. A introdução da soja no Cerrado é uma conquista do desenvolvimento desta espécie nas unidades da EMBRAPA. O programa de pesquisa para a criação de novas e superiores cultivares de soja foi ampliada de forma significativa. Atualmente a pesquisa é dirigida

para como aumentar a produtividade, obter estabilidade de produção, resistência às pragas e doenças e tolerância aos herbicidas (transgênicos). Entre os novos lançamentos pode-se incluir a Soja Milena, que apresenta médio ciclo e alta produtividade para o cerrado (3120 Kg/ha) nos testes de campo. Este cultivar é o resultado de cruzamentos genéticos convencionais e técnicas de genética genômica aplicada ao melhoramento e de mapas de QTLS ligados aos genes de tolerância a estresse hídrico. As biotecnologias genômicas são executadas em colaboração com a Embrapa Milho e Sorgo e a EmbrapaTrigo.

O cultivar Soja Celeste, desenvolvida em conjunto pelas Embrapas Soja e Cerrado, com parceria da Fundação Cerrados, já estão em fase de lançamento. Os testes de campo foram conduzidos em parceria com a Monsoy (FT-Sementes), Sementes Dois Marcos e Ernater-GO. O cultivar Soja Carla apresenta hoje o maior índice de produtividade no cerrado brasileiro e em testes de campo na região sul. Este cultivar apresenta como destaque: elevada produtividade, boa estabilidade de produção e resistência ao cancro-da-haste. Apresenta também resistência ao acamamento, mesmo em plantios de inverno, quando é comum a ocorrência desse fenômeno. Está sendo testada em Minas Gerais, Bahia, Mato Grosso, Tocantins, São Paulo e Paraná, sugerindo a provável extensão de indicação para outros estados até o final deste ano. A Embrapa Trigo também se destaca como real e potencial geradora de produtos biotecnológicos. Realiza pesquisa colaborativa com a Universidade de Passo Fundo e está inserida na RedBioBrasil, uma rede de cooperação técnica em biotecnologia gerenciada pela FAO, com suporte de bioinformática. A Embrapa Trigo desenvolve cultivares adaptados às condições do inverno brasileiro com apoio do PADCT e PRONEX.

O Núcleo de Biologia Aplicada da Embrapa Milho e Sorgo já tem à disposição do mercado, um cultivar de milho geneticamente modificado com melhoria da qualidade nutricional. Foram manipuladas, por biobalística, as regiões PROM - genes promotores de regiões ORF, que passam a quadruplicar a produção da proteína nutricional δ -zeína, rica em amino-ácidos essenciais. A equipe envolvida foi financiada pelo PRONEX e CNPq.

A Embrapa Pecuária Sul também é detentora de capacitação técnica importante na área de biologia molecular e genética genômica. Apesar de estar voltada para atividades de pecuária, desenvolve tecnologias de manejo de forrageiras a partir de técnicas de pesquisa com marcadores para diagnose e caracterização de fitopatógenos,

transferência genética de milho e sorgo, marcadores de DNA para diagnose de pureza genética e *fingerprints* para identificação de grupos heteróticos. Esta *expertise* é compartilhada pelos atores da Embrapa Pecuária Sul com os pesquisadores da Embrapa Trigo, que desenvolvem pesquisas complementares.

O CENARGEN é mantenedor de bancos de germoplasma animal, vegetal e de microrganismos de solo, patogênicos e de controle biológico. Como responsável pela manutenção de recursos genéticos, apresenta avanços significativos na utilização de biotecnologias para determinação de variedade faunística, análise genômica - como no caso de retrocruzamentos assistidos por marcadores em *Oryza* sp - comparação de genótipos de madeiras nativas por microsátélites, desenvolvimento de batata e feijão transgênicos, e de mamão transgênico resistente ao vírus da mancha anelar - este último conjuntamente com a Embrapa Mandioca e Fruticultura.

A Embrapa Hortaliças atua na pesquisa e geração de tecnologias agrícolas derivadas de transformação de plantas, biobalística e marcadores moleculares para produção de couve-flor e sementes de batata livres de vírus. Esta Unidade é vinculada a BBNNet, rede brasileira de pesquisa em biotecnologias. A capacitação técnico-científica dos pesquisadores de nível superior com mestrado e doutorado, nos centros apontados como potenciais geradores de biotecnologias é apresentada na Tabela 4.5 abaixo, e parece ser um ponto de especial importância a ser considerado.

Tabela 4.5 Embrapa - Nível de capacitação de Recursos Humanos

Unidade	Nº total de Pesquisadores	Nº Mestres	Nº Doutores	Relação doutores/mestres
Milho e Sorgo	65	20	45	2,25
Trigo	17	9 , dos quais 3 em biologia molecular.	3 , dos quais 2 em genética.	0,33
Soja	71 dos quais 17 na área de melhoramento genético	25 dos quais 12 na área de melhoramento genético e dois na área de genômica de nematódeos parasitas	36	1,44

Fonte: Relatório Anual da Embrapa e entrevistas no local.

A Embrapa é a instituição de C&T e P&D brasileira que mais realiza esforços de formalização e implementação de instrumentos de transferência de tecnologias, de

contratualização de acordos cooperativos, de legalização de licenciamento de tecnologias e de questões de propriedade intelectual.

O Serviço de Transferência de Tecnologias, por exemplo, é protegido por leis de *copyright* internacionais. Disponibiliza mecanismos de difusão, distribuição e transferência de conhecimento como por exemplo, dias de campo, cursos, sistemas especialistas entre outros. O suporte deste serviço conta com uma Rede de Comunicações de alta velocidade, que vem sendo instalada por um consórcio da Fapesp, Embrapa e Banco Mundial. Também está disponibilizado, gratuitamente para o produtor, um site de softwares agrícolas (Agrosoft), que reúne programas de controle e administração de propriedades rurais, de controle de pragas, etc. Estes programas estão protegidos pela lei de softwares internacional.

No caso particular de variedades de plantas transgênicas, é importante mencionar que a Embrapa lidera um dos melhores programas de melhoramento genético vegetal para plantas anuais cultivadas na faixa tropical e semi-temperada e que, com a incorporação segura de construções gênicas voltadas para resistência a pragas e doenças, adaptação das variedades às condições ambientais adversas, bem como agregação de valor nutricional e farmacêutico, pode contribuir para consolidar esta posição de liderança do país na produção de grãos, fibras e oleaginosas em âmbito mundial. Projetos estratégicos de produção de plantas transgênicas conduzidos pela Embrapa em parceria com instituições de pesquisa e empresas do Brasil e do exterior, encontram-se em desenvolvimento, com as culturas da soja, arroz, batata, milho, mamão, eucalipto e feijão.

Os investimentos feitos pela Embrapa para o desenvolvimento de técnicas modernas para a manipulação segura da variabilidade genética, tais como o Programa “Desenvolvimento de Pesquisa Básica em Biotecnologia” (Programa III) e o Programa para o Desenvolvimento Tecnológico da Agropecuária Brasileira (PROBETAB), estão respaldados em diretrizes do Governo Federal e apoiados por vários outros programas que financiam o desenvolvimento científico-tecnológico na área de biotecnologia, tais como o PADCT, PRONEX, CNPq/RHAE, entre outros. As Fundações Estaduais de Apoio à Pesquisa também vêm investindo prioritariamente nesta área.

O debate sobre o uso de plantas transgênicas atual está demasiadamente concentrado em alguns poucos produtos que chegaram ao mercado nos últimos três anos, frutos da assim chamada “primeira onda” da engenharia genética, caracterizada pela manutenção das características do produto convencional nos produtos transgênicos

e nos seus derivados. Um produto desta onda é a soja *Roundup Ready*. A “segunda onda” trará para o mercado produtos que diferem dos obtidos de forma convencional, como a soja “High-Oleic”, cujo óleo tem maior estabilidade ao calor e contém maior concentração do ácido oleico, orientado para um mercado crescente em busca de produtos mais saudáveis. No entanto, a maior revolução nos sistemas de produção agrícola virá com a “terceira onda”, onde as plantas desempenharão o papel de bio-fábricas desenvolvidas para a produção de produtos de interesse para a indústria de medicamentos, de alimentos e de rações.

Em outras palavras, a polêmica atual em torno dos transgênicos não considera que a engenharia genética aplicada ao melhoramento genético vegetal já provoca enormes mudanças nos sistemas de produção agrícola, gerando alternativas criativas para o aumento da produção e produtividade de alimentos com segurança ambiental e redução dos custos de produção. A competitividade do agro-negócio presente e futuro estará, portanto, diretamente vinculada à capacidade de se incorporar tecnologias avançadas no processo de produção.

Desde 1997 a Embrapa implementa uma nova política de propriedade intelectual; somente em 2000, a Empresa fez 16 novos depósitos de patentes junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), número bastante elevado se comparado à quantidade de depósitos realizados entre 1973 e 1996, período no qual foram feitos apenas 17 pedidos.

O mesmo se aplica à proteção das novas cultivares desenvolvidas pela Empresa em seus programas de melhoramento genético. Desde a vigência da Lei de Proteção de Cultivares, de 1997, o Serviço Nacional de Proteção de Cultivares (SNPC), do Ministério da Agricultura e do Abastecimento, já protegeu 114 cultivares em nome da Embrapa. Somente no ano passado foram protegidas 15 cultivares de soja, seis de trigo, duas de arroz, 15 de milho, nove de algodão, duas de batata e duas de feijão. Neste ano, a Embrapa já fez, junto ao SNPC, três depósitos de soja, três de trigo e três de milho.

Para ser protegida, uma nova cultivar deve apresentar características morfológicas e agronômicas que a diferenciem de todas as outras variedades já conhecidas. A essas características dá-se o nome de descritores, que são estabelecidos pelo Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Quando a Lei de Proteção de Cultivares entrou em vigência, em 1997, apenas nove culturas já tinham seus descritores mínimos estabelecidos. Em 2000, foram estabelecidos os descritores mínimos para maçã, porta enxerto de maçã e café. Para 2001, a Embrapa aguarda a publicação de

descritores para gramíneas forrageiras, algumas fruteiras (como videira, ameixeira, pessegueiro e nectarineiro), hortaliças (como cenoura, alface, tomate, cebola) e alguns cereais (como aveia, cevada e triticale).

Essa realidade surgiu a partir do momento em que a propriedade intelectual começou a pautar diversos segmentos da comunidade internacional, visto que a proteção de produtos e processos é instrumento imprescindível das ações estratégicas de empresas de base tecnológica, como é o caso da Embrapa. Essa consciência também foi despertada com a criação, em 1998, da Secretaria de Propriedade Intelectual da Embrapa, uma unidade central diretamente vinculada à Presidência, que trabalha exclusivamente com proteção intelectual e licenciamento dos produtos protegidos.

Por ter um grande número de produtos, processos e cultivares protegidos, a Embrapa vem celebrando diversos contratos de licenciamento de cultivares e produtos patenteados. Somente em 2000 foram firmados cerca de 20 contratos que tiveram como objeto a disponibilização de produtos protegidos. Segundo a Embrapa Negócios Tecnológicos, nos últimos dois anos foram firmados 1.129 contratos de licenciamento de cultivares. Com isso, a Empresa vem recebendo os *royalties* devidos.

4.3.2 Instituto Agrônômico de Campinas (IAC)

O centro dos projetos de C&T do instituto é o melhoramento genético de mais de uma dezena de culturas, nos grandes grupamentos de hortaliças, café, algodão e graníferas. A maior parte dos projetos envolve técnicas de melhoramento convencionais, mas em alguns deles, como nos Projetos Citros e Cana, as pesquisas em biologia molecular e genômica começam a mudar o cenário. O Projeto Café começa a ser introduzido nesta nova lógica. Durante os últimos 30 anos, mais de 550 materiais foram adotados pelo mercado. Atualmente oferece ao mercado inúmeros cultivares novos, de potencial difusão, como abacaxi-mel, alho, morango e batata livres de vírus, sempre produtos de seleção genética tradicional.

O foco desta análise está sobre o Centro de Genética e Biologia Molecular e da Fitoquímica do IAC, incluindo os grupos de pesquisa de Campinas e de Cordeirópolis (do Centro de Citricultura Sylvio Moreira), no sentido de projetar o cenário de transição da base de P&D de tradicional para intensiva em ciência que o IAC possa estar passando.

Dois grupos participaram do Genoma *Xylella* e um deles também participa do Genoma Cana (Fapesp). Há capacitação em genética molecular, o que inclui biobalística, pesquisa sobre proteomas, testes diagnósticos por DNA e ESTs, mas os projetos de desenvolvimento de produtos com transferência de genes ainda não existem. As técnicas mais sofisticadas em genética molecular são utilizadas num plano interno protocolar, como formas de aumentar a capacitação no nível da pesquisa. Seis pesquisadores diretamente ligados ao IAC estão sendo capacitados em genética molecular em nível de doutorado, em universidades públicas paulistas; a área de café é a que apresenta maiores possibilidades de andar sobre esta base de biotecnológica.

Projetos de desenvolvimento de cultivares geneticamente modificados para mercados específicos, como seleção genômica de madeira de baixa lignificação para produção de papel, são desenvolvidos em colaboração com o Cenargen-Embrapa e utilizam conhecimentos sobre microsátélites que permitem seleção acurada de genótipos interessantes; projetos de bioremediação de solos e rizosfera com Embrapa Meio Ambiente também estão na carteira do IAC, assim como projetos de reconhecimento genético da cana com o CBMEG - Centro de Biologia Molecular e Genética da Unicamp, laboratório que coordena o Genoma SUCEST/ Cana.

Assim, de um modo geral, o IAC cumpre o papel do mais importante gerador e fornecedor de cultivares de plantas melhoradas por métodos tradicionais. Com o Procana, o mercado de variedades especiais de cana-de-açúcar vem recebendo novos produtos, de especiais características. A cooperação com a agroindústria sucro-alcooleira, representada pela Copersucar permitiu, nos últimos dez anos, que novas variedades sejam difundidas. O IAC recebe alguns direitos de vendas destas variedades quando as comercializa com não-cooperados, mas não recebe nada pelo fornecimento a cooperados.

O processo de capacitação de pesquisadores em pesquisa em biologia genômica parece estar sendo cristalizado, de modo a formar uma sub-rede de apoio aos trabalhos dos Programas Genoma Fapesp e complementar a algumas frentes de P&D da Embrapa.

O IAC é um especial representante da ausência de esforços organizacionais que garantam retornos financeiros das atividades de P&D à instituição. Não são utilizados instrumentos de garantia de propriedade intelectual - fora a Lei de Proteção de Cultivares - ou gestão de P&D cooperativa.

4.3.3 Copersucar

A Cooperativa dos Produtores de Açúcar e Álcool do Estado de São Paulo - Copersucar - é uma instituição chave do setor, representando mais de 97% do mercado. O Centro de Tecnologia da Copersucar é o foco de análise deste item, e do setor, uma vez é nele que são desenvolvidas tecnologias de geração de novas variedades de cana, e técnicas agro-industriais.

Três grupos de projetos fazem parte da carteira de desenvolvimento de produtos de biotecnologia da cana: transformação genética, descoberta de genes e marcadores moleculares. Uma variedade transformada está em teste de campo. Estão sendo difundidas duas novas variedades, obtidas por técnicas tradicionais, que fazem parte do Projeto Cana do IAC.

Tem interesse no desenvolvimento de produtos com características específicas para o mercado em questão, e, por isto, contrata pesquisa de cunho tecnológico junto a universidades, e estabelece parceria junto à Fapesp no Genoma SUCEST - *Sugar Cane EST*- o projeto de sequenciamento de genes expressos de importância agrícola da cana que está analisado no item "Evolução dos Projetos Genoma" deste relatório. Neste projeto a parceria Fapesp-Copersucar envolve 200 pesquisadores da rede de universidades paulistas e de Estados como Pernambuco e Alagoas. Foram identificados mais de 80 mil genes, dos quais muitos dos responsáveis pela resistência da planta a pragas e calor e pela adaptação ao solo. É o maior projeto de análises de genes expressos em plantas já realizado, está sendo financiado por recursos da ordem de US\$ 6 milhões, dos quais US\$ 500 mil representam a contrapartida da empresa, que, no entanto, não realiza sequenciamento de DNA em suas instalações. Segundo o Prof. Dr. Paulo Arruda, coordenador do Genoma SUCEST, em dois anos devem estar sendo lançados no mercado produtos derivados do sequenciamento da cana.

O *portfólio* de parcerias também inclui a Universidade do Texas (mapas de DNA e estudos moleculares de vírus parasitas de cana), Universidade South Carolina (genes de resistência à ferrugem e biblioteca de DNA de cana). Estas pesquisas não são realizadas na instituição, mas técnicos e pesquisadores são enviados e as desenvolvem nas instituições contratadas.

A carteira de técnicas em biologia molecular da Copersucar está representada na utilização de YAC e BAC - cromossomos artificiais de fungos e bactérias, biobalística, cultivo *in vitro* de germoplasma, marcadores de seleção e transformação genética, PCR,

sondas complexas de DNA e cópia de DNA em plasmídeo, o que permite o desenvolvimento de testes diagnósticos de pragas e de novas variedades adaptadas.

4.3.4 Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul

O Centro de Biotecnologia do Estado do Rio Grande do Sul - CTbiot - foi criado em dezembro de 1981, por convênio assinado entre o Governo do Estado do RS, o Banco de Desenvolvimento do Estado do RS (BADESUL), a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do RS - FAPERGS e a Universidade Federal do RS - UFRGS. Seus principais objetivos eram a integração de esforços e recursos entre Órgãos Federais e Estaduais de Pesquisa e Apoio Financeiro, entre a universidade e empresas para execução de projetos de pesquisa e formação de recursos humanos. No período de 1997/1998, o Centro ampliou suas atividades, gerando conhecimentos e tecnologias.

Atua nas seguintes áreas: genética e biologia molecular de microorganismos, controle biológico, diagnósticos moleculares de doenças humanas, de animais e de plantas, saúde animal e reprodução, biotecnologia vegetal, bioquímica e farmacologia de peptídeos e proteínas tóxicas, produção de enzimas genética toxicológica, biomonitoramento de poluição ambiental.

CBbiot possui uma incubadora que já gerou duas firmas: a IKRO e a Simbios³⁶. A primeira empresa abandonou o Centro em 1998, após seis anos de funcionamento. Chegou a produzir uma linha de produtos reagentes para testes de coagulação em escala comercial, um nicho de mercado ocupado basicamente por concorrentes estrangeiros. Os produtos ofertados pelo Centro são:

- a) produção de kits diagnósticos e insumos nas áreas de saúde humana, animal e vegetal;
- b) produtos aplicados ao processamento de alimentos;
- c) produtos aplicados à degradação de dejetos animais para utilização na agroindústria e na proteção ao meio ambiente (enzimas hidrolíticas);
- d) serviços associados a conhecimentos específicos na área de Biotecnologia;
- e) treinamento de recursos humanos altamente especializados.

A substituição de produtos importados caracteriza a sua principal área de mercado. *Kits*, enzimas e outros insumos são, em geral, ofertados por multinacionais ou importados por alguns laboratórios de análises clínicas. A produção local terá impacto nos custos desses produtos eliminando também o tempo e os custos dos

³⁶ A Simbios consta deste relatório.

procedimentos de importação. A incubadora objetiva prestar serviços em áreas ainda deficitárias no Estado.

Identificam grande potencial de mercado em empresas que têm elevado interesse na produção de componentes enzimáticos, tais como proteases, lipases e amilases entre os quais: o setor de análises clínicas em razão do interesse no desenvolvimento de testes diagnósticos baseados em técnicas de biologia molecular. No setor de produção de carnes e seus derivados, particularmente a indústria avícola, que necessitam de testes para o controle de contaminação por bactérias patogênicas. Adicionalmente, identificam potencial de mercado em clientes de empresas do setor químico, coureiro-calçadista, de celulose, devido ao interesse nos serviços de controle de atividade mutagênica e ambiental.

Os serviços ofertados pelo CBbiot são:

a) diagnóstico de doenças humanas para laboratórios de análises clínicas, hospitais, órgãos públicos na área de saúde;

b) diagnóstico de doenças veterinárias para empresas do setor agroindustrial;

c) oferta de serviços no controle de qualidade de produtos e efluentes para o setor de meio ambiente;

d) consultorias, treinamento de recursos humanos altamente especializados e o acesso qualificado a informação científica disponível.

Identificam uma grande facilidade de entrada em segmentos mercados onde atuariam como fornecedores especializados para o mercado de análises clínicas. Isso ocorre porque estes laboratórios terceirizam testes diagnósticos para outros Estados, justamente por falta de uma melhor articulação das competências locais na área. Este é o nicho de mercado ocupado pela Simbios, antiga incubada, hoje uma empresa especializada. A especialização está associada a forte movimento de tercerização identificado em torno dos laboratórios de análises clínicas. O movimento mais forte em termos da tercerização pode ser associado aos laboratórios que fazem P&D ponta, laboratórios que trabalham com sistema de automação em comodato, laboratórios que fazem tercerização de exames raros e empresas que têm interesse na produção de meios de cultura, produtos de limpeza e desinfecção, produção de albumina, produção de enzimas, reagentes utilizados para provas bioquímicas, kits diagnósticos para listeriose e leptospirose e kits para ELISA. Além disso, identifica-se a necessidade de descarte de dejetos químicos e biológicos.

O Cbiot possui convênio com a Fundação Osvaldo Cruz – FIOCRUZ (outubro 1998), com o objetivo de aprimorar a formação de recursos humanos, elaboração comum de projetos de pesquisa. Possuem, também dois convênios com empresas para a realização de pesquisa sobre as condições de degradabilidade dos sistemas de tratamentos de efluentes do Frigorífico Prenda. O Centro mantém um projeto com o governo do Estado (SC&T) para o desenvolvimento de procedimentos em biotecnologia associados à produtividade e o controle de qualidade do Setor Agropecuário do Estado, permitindo igualmente a formação de recursos humanos especializados nessa área do conhecimento.

As Unidades em operação no Centro de Biotecnologia são:

O Laboratório CENBIOT-ENZIMAS, grupo de produção de insumos para biologia molecular do CBiot. produz 3 enzimas: DNA polimerase, endonucleases de restrição e DNA-ligase para laboratórios que trabalham na área de biologia molecular. No final de 1998 passou a ser coordenado pela Direção do CBiot. Este laboratório fornece insumos para cerca de 300 laboratórios no Brasil além da Argentina e Uruguai.

O GENOTOX – Laboratório de Genotoxicidade, inicialmente foi estruturado para realização do Teste de Ames e Micronúcleos com produtos agrotóxicos, mas ampliou sua área de atuação para novos mercados especialmente na área de avaliações ambientais, analisando pelo teste de Ames, amostras de efluentes industriais, águas de rios e focos de monitoramento. Em abril de 1998 foi assinado o Programa de Estudo em Genotoxicidade na Companhia Petroquímica do Sul – COPESUL, dentro do convênio celebrado na mesma data entre a UFRGS e a referida empresa, dando prosseguimento ao trabalho de monitoramento e consultoria ambiental que vinha sendo realizado. O GENOTOX abriga, também, estudantes de mestrado e doutorado que realizam suas pesquisas na área de estudos de mutagenicidade ambiental e produtos fitofarmacêuticos. O GENOTOX é um grupo de prestação de serviços do CBiot que gera aproximadamente R\$ 150 mil por ano, apresentando um grande potencial para transformar-se em empresa incubada no CBiot. Os principais clientes da GENOTOX são Sandoz S.A, Defesa - Indústria e Comércio de Defensivos Agrícolas, Ciba-Geigy Química, Hoechst, Schering, Basf , Bayer, Riocell, Copesul - Companhia Petroquímica do Sul e Cyanamid do Brasil.

4.3.5 Instituto de Biotecnologia da Universidade de Caxias do Sul

O Instituto de Biotecnologia da Universidade de Caxias do Sul tem uma longa tradição em biotecnologia “tradicional”, tendo sido fundado em 1975. Atende basicamente as demandas do pólo agroindustrial da região serrana do Rio Grande do Sul. Sua linha de atuação é ligada á biotecnologia tradicional, basicamente o desenvolvimento de leveduras de uso enológico que reduzem a acidez de vinhos durante a vinificação, o recombinante MB7TC, que recebeu a primeira patente concedida à um ser vivo na América do Sul. Atuam também na área extração e transformação de óleos essenciais extraídas a partir de plantas aromáticas e medicinais e na produção de plantas livres de vírus e propagadas livremente.

A tradição de pesquisa do IB está fortemente associada ao desenvolvimento da agroindústria do vinho na região que atualmente é conhecida como Região dos Vinhedos. Por esta razão a área de atuação do Instituto é voltada para o mercado regional, embora também atue junto a comunidades rurais de pequenos agricultores (em geral com intermediação das prefeituras dos municípios). Estes últimos recebem assistência para a produção de ervas secas (tomilho, manjerição, sálvia, raiz de magnólia, alecrim, alfazema -lavanda- etc). Estas são culturas que ocupam pequenas áreas de terreno (campestres ou pequenos campos e hidroponia) e possuem alto valor agregado especialmente quando transformadas em extratos, óleos e outros produtos de higiene, limpeza, cosméticos bem como produtos medicinais. O Pólo Oleoquímico de Plantas Aromáticas e Mediciniais do IB atua na preparação de mudas e na produção de óleos para aromaterapia. Sua unidade de produção recebe matéria-prima (ervas secas) e as transforma em óleos essenciais.

O processo de agregação de valor ao preço final de produto é extraordinário beneficiando tanto os agricultores quanto o próprio IB. O kg de alecrim seco, por exemplo, é vendido a R\$ 5,00 no mercado interno e 1 litro de extrato de raiz de Angélica processada chega a ser vendido a 100 dólares no mercado internacional. Incluindo serviços que abrangem desde a área agrícola até a de comercialização. A extração de óleos é realizada em escala laboratorial, com secagem, hidrodestilação, destilação por arraste a vapor, extração supercrítica e fracionamento. As oportunidades de mercado são grandes uma vez que o Brasil importa quase todas as ervas secas que utiliza ou comercializa.

Um dos nichos potenciais do mercado está associado à avaliação de princípios ativos a partir da análise de plantas e ao estudo de doenças endêmicas em espécies de valor comercial. O controle de qualidade utiliza procedimentos que incluem cromatografia gasosa, cromatografia líquida, espectometria de massa e análises físico-químicas. Os processos mais avançados incluem cultura de tecidos, micropropagação de plantas.

Suas linhas de pesquisa são:

- a) Ecogestão Vitivinícola e Agricultura Biológica e Orgânica;
- b) Métodos Instrumentais em Análises Ecológicas;
- c) Cultura de Tecidos e Biologia Molecular em Plantas;
- d) Atividades antimicrobianas de extratos;
- e) Epidemiologia e biologia molecular de contaminantes de alimentos;
- f) Melhoramentos de fungos produtores de enzimas;
- g) Produção de enzimas celulolíticas, pectinolíticas e lignolíticas;
- h) Estresse oxidativa e antioxidante;
- i) Controle biológico de insetos e doenças de plantas;
- j) Melhoramento genético de Cogumelos Comestíveis;
- k) Extração e transformação de óleos essenciais.

O IB atua intensivamente junto às comunidades agrícolas de diversos municípios do Rio Grande do Sul (Canela, Guaporé, Vacaria, Faurropilha, Nova Prata, Veranópolis) e na Região dos Vinhedos (Bento Gonçalves, Caxias e Garibaldi) oferecendo serviços especializados. As atividades demandadas incluem serviços de análise de alimentos e água, controle biológico na atividade agrícola, implantação de tecnologia para enologia e viticultura de *Vitis vinifera* (dentro da norma 2092/91 ligada ao selo verde BIOS da Comunidade Européia), transferência de tecnologia em transformação de plantas medicinais, aromáticas e cítricas, análise de óleos essenciais e ervas secas; serviços de propagação e limpeza viral de plantas e caracterização molecular genotípica; serviços de diagnóstico e tipagem viral de HPV.

O Instituto possui um curso de especialização em biotecnologia (desde 1981) e um programa de mestrado em biotecnologia (desde 1993). Os programas de mestrado atuam em duas áreas de concentração: Biotecnologia Agrícola e Biotecnologia das Fermentações. Os laboratórios de pesquisa de biotecnologia vegetal, cromatografia, extração e de físico-química atuam junto a outros programas de pesquisa em

biotecnologia, como análise de genoma, mapeando linhagens e tipos através da obtenção de amostras coletadas junto aos ambulatórios de saúde da cidade de Caxias, para os quais prestam serviços comunitários.

As pesquisas desenvolvidas no CB estão fortemente ligadas aos produtos agroecúrios de expressão comercial na região e mesmo fora dela, a saber: maçã, uva, arroz, soja, cacau, carrapatos e cupins. Atuam também na identificação de patógenos e populações de vírus em pomares industriais de maçãs, tendo desenvolvido cepas resistentes a doenças típicas desta região de produção e em plantações de cacau (vassoura de bruxa).

Também com grande potencial de mercado é a linha de pesquisas sobre insetos e carrapatos, em convênio com o centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul. Como resultado deste convênio já estão sendo testados dois produtos: o "*Trichoderma jaguariúna*" para controle da vassoura de bruxa e linhagens de fungos para controle biológico da lagarta da soja. Aparentemente o CB desenvolveu uma grande capacitação nesta última área. A utilização do fungo *Nomura riley* tem reduzido a mortalidade devido à ação de insetos em alguns cultivos (arroz) em cerca de 80% por cento. A mesma linha de pesquisa está sendo desenvolvida para o controle alternativo de cupins usando óleos aromáticos em vez de microorganismos. Isso tem despertado o interesse de outras áreas, como a de construção e arquitetura, em virtude da substituição dos microorganismos (existentes na matéria seca) pelos óleos. No caso do carrapato, o fungo *Metirizium* sp. está melhorado por métodos tradicionais e de biologia molecular. Outra linha de produtos aberta em função de potencial de mercado foi a de produção de sorbitol por fermentação.

4.3.6 Insumos para o Setor sucro-alcooleiro: Genes de floculação em leveduras

A pesquisa conduzida pelo Instituto de Biologia da Unicamp, sobre floculação de leveduras visa a melhoria do desempenho de processos de fermentação contínua para produção de álcool de cana-de-açúcar. O mercado potencial é enorme, dado o volume de produção de 12 bilhões de litros de álcool/ ano pela indústria, principalmente no Estado de São Paulo.

Pesquisas com leveduras floculantes vem sendo conduzidas desde a metade dos anos oitenta, porém sua difusão é bastante lenta. Isto se deve não apenas às limitações tecnológicas ou da qualidade do produto, mas do fato que a difusão de inovações está relacionada a modificações no processo produtivo, muitas delas implicando investimentos produtivos e obsolescência tecnológica. Do ponto de vista desse trabalho, esse é mais um caso ilustrativo de que o problema não está somente na falta de comunicação e interesse, mas no descasamento entre oportunidades criadas pelo conhecimento científico e exploradas pelas pesquisas em biotecnologia financiada com recursos públicos e a avaliação do ganho privado com a pesquisa.

A pesquisa parte das características do genoma das leveduras, sendo pois, uma pesquisa biotecnológica avançada. As leveduras fermentadoras possuem pelo menos dois genes de manutenção da floculação no meio em que vivem. São conhecidos os genes FLO1 e FLO2, ambos responsáveis pela distribuição homogênea de células de levedura num meio repleto de nutrientes, como é o extrato de cana-de-açúcar. Esta característica genética está intimamente ligada à competição intra-específica destes organismos, uma vez que não faria sentido se aglomerarem em certos pontos do meio nutriente competindo por nutrientes energéticos. O controle de floculação é permanente em todas as linhagens de *Saccharomyces cerevisiae* atualmente utilizadas para produção de álcool etílico.

Leveduras geneticamente modificadas, capazes de “desligar” o gene de floculação quando os níveis de açúcar presentes no meio estão próximos a zero produzem bloqueio desta atividade. Esta alteração metabólica foi conseguida por meio das pesquisas do grupo do Prof. Dr. Gonçalo Pereira, com financiamento da Fapesp (projeto e duas bolsas de pesquisadores) e de órgãos federais de fomento à pesquisa (mais duas bolsas de pesquisadores).

Seus resultados são traduzidos na diminuição de cerca de 20% dos custos de produção, uma vez que, tanto na produção contínua, como por batelada, a fases de centrifugação e filtragem do fermentado podem ser eliminadas do processo.

Esta inovação de processo elimina um dos gargalos de produção, mas a internalização desta biotecnologia depende de investimentos financeiros para as fases de testes de produção, de implantação em escala e para que as plantas das usinas de açúcar e álcool sejam modificadas.

A empresa americana de biotecnologia *Genesearch*, da qual o pesquisador responsável é também consultor científico, está financiando as fases de teste e

desenvolvimento de engenharia de escala e será o agente de comercialização da levedura. Algumas usinas nacionais – como a Usina Ester - foram contatadas e demonstraram interesse no projeto.

Segundo Gonçalo Pereira, a captação de recursos do capital de risco é fundamental para a utilização dos resultados de pesquisa, e é justamente o que a Genesearch está fazendo, já que este tipo de investimento permite às empresas obter ganhos com a comercialização de biotecnologias.

4.4 Empresas Produtoras de Mudanças e Matrizes

4.4.1 Vitrogen Biotecnologia

Dedica-se à produção de mudas através de cultura de tecidos (clonagem *in vitro* de vegetais através de micropropagação, em ambiente livre de doenças). Está no mercado de mudas de banana (prata-anã), morango, framboesa, maçã, laranja, uva, abacaxi, plantas ornamentais diversas (bromélia, antúrio, cara de cavalo) plantas lenhosas (eucaliptos e acácia), stevia e fumo.

Importam teste ELISA para CMV e BSV - detecção de vírus dos EUA e potes autoclaváveis da Colômbia, além de esterilizador Mod SKRI 350 da Suíça. No mercado nacional adquirem potes de plástico, substrato agrícola e adubos NPK (São Paulo e Paraná), reagentes químicos, hormônios vegetais e sacarose (RJ), Minas Gerais (mudas, rizomas de diversos cultivares). Os processos utilizados são: micropropagação vegetal, análise de planta através de teste ELISA para controle de vírus; preparo de meio de cultura (desenvolvimento próprio). A mão de obra é composta de 2 biólogos com nível superior, 1 agrônomo com mestrado e 1 técnico agrônomo (além de 7 manipuladores e 5 auxiliares agrícolas). Os clientes são fundamentalmente empresas agrícolas.

4.4.2 Pro-clone Biotecnologia

A história da Pro-Clone está fortemente identificada com a trajetória de sua diretora, Monique Ines Sgeren, que em 1989 fazia doutoramento na Unicamp na área de Biologia. A sede própria da empresa fica na Holambra. Essa localização permite ligar o ambiente produtivo à possibilidade de fornecer serviços e produtos de melhor nível tecnológico, reduzindo custos de transação pelo conhecimento preciso do

funcionamento dos mercados. Há estreito contato com a cooperativa, por exemplo, com Augusto Acke, que foi presidente do *veiling* da Holambra³⁷.

Tem sede própria que passou de 130 para 250 m² e infra-estrutura montada a partir de equipamento de outras empresas produtoras de mudas que foram fechadas. Isso permitiu uma grande redução dos custos de entrada no setor, estimada pela entrevistada em mais de 50%. O equipamento foi adquirido da Bioplanta (que ficava em Jundiaí) utilizando recursos próprios (familiares) e financiamento bancário. Tem 200 m² de laboratório. Cerca de 60% da mão-de-obra é qualificada e o restante tem 2^o grau completo.

Trata-se de uma microempresa, cujo faturamento a permite “cair no simples”, ou seja, ter um faturamento anual de R\$ 720,00 mil (R\$ 60.000,00*12 meses). Isso se deve ao tamanho e ao preço das mudas, que varia de R\$ 0,2 a R\$ 0,6 , chegando a R\$ 0,9 em casos especiais. Trata-se de um mercado competitivo, com preços por muda muito próximos ao custo de produção definido internacionalmente. A Pro-clone tem clientes na Holambra, principalmente na parte de mudas de flores, com fornecimento estabelecido por contrato anual, com exclusividade no fornecimento em alguns casos.

A empresa utiliza tecnologia dominada e protocolo também é conhecido pelos concorrentes. A biotecnologia entra na parte de micromanipulação visando mudas saudias, isentas de vírus. Também facilita a rápida multiplicação de inovações em produto, que estão voltadas para as novidades no mercado final de flores, que é altamente valorizado pelo consumidor. Um exemplo é o melhoramento buscando novas variedades híbridas de gerbera, diferenciando o produto, com novas cores. Há inovações como a mini-rosa e rosas em tubo de ensaio.(rosas *in vitro* que florescem, como subproduto do processo de multiplicação e que podem ser comercializadas).

Busca-se o registro de variedades visando obter os benefícios da LPC. O mercado é muito ágil e as mudanças de tipos é muito freqüente. Os competidores só auferem lucros diferenciais quando lançam novidades no mercado. Isso impõe a busca constante de novidades. A empresa volta-se quase inteiramente para o mercado brasileiro. O uso de radiação (CENA-Esalq) é outra técnica buscada para induzir mutações em flores.

Outra atividade da empresa está relacionada à produção de mudas saudias (isentas de vírus) de batata-semente. O material de origem é o broto da batata importa (fiscalizada e/ou certificada). A muda é distribuída em pote plástico pela Pró-clone. Em

³⁷ Holambra representa 30% do total de flores produzidas no país, sendo também grande exportador.

seguida são conduzidas no campo as etapas de multiplicação. Cerca de 20.000 mudas, cada uma produzindo 10 minitubérculos, em quatro ciclos de reprodução (a produtividade cai um pouco ao longo dos ciclos) compõe as etapas em que o produto ainda é assistido pela empresa, quanto à climatização e controle de *trips e aphideos*, que são vetores dos principais vírus que atacam a batata.

Segundo Monique, a assessoria do Dr. Caram da Virologia do IAC é essencial. Segundo ela, sem apoio de um virologista é praticamente impossível produzir mudas isentas de batata-semente. Tem também contacto com Wageningen, na Holanda, que é um importante centro de pesquisas agronômicas na Europa. A empresa importa soro (cerca de 50000 testes por importação, para vírus x, y, do enrolamento) e o aplica para o produtor, nas etapas de multiplicação em campo. Cada teste custa R\$1 aproximadamente. Normalmente se faz 80 testes por lote (20 vezes 4 rodadas de multiplicação) a partir de meristemas. Um dos concorrentes desse segmento é a Multiplant, em Andradadas. Os contratos com os produtores de batata são distintos: a empresa trabalha sob encomenda e exige 20% de adiantamento, isso em função das oscilações de mercado e problemas de pagamento por parte dos contratantes.

A Pro-clone é uma empresa intensiva em mão-de-obra e também capital humano intensivo. A entrevistada destaca a importância do RHAE tanto para a constituição da empresa em seu início quanto para sua continuidade. Segundo ela, o faturamento da empresa dificilmente a permitiria dispor de recursos para manter 2 ou 3 profissionais em nível de mestrado necessários para a execução dos protocolos, novos desenvolvimentos e para a aplicação de novas técnicas à produção de mudas. Já teve ao todo 12 bolsistas RHAE. A entrevistada aponta nisso um risco de criar concorrentes, uma vez que na Pró-Clone os bolsistas dominem de técnicas produtivas com elevado grau de conhecimento tácito-específico que não é transmitido (e não deve ser) pelas universidades. Isso já gerou 5 *spin offs*, na forma de microempresas concorrentes, que atuam no segmento de “copo de leite”.

A busca de ganhos associados à novidade levou a empresa a uma associação com pesquisadores holandeses, em um acordo que prevê a exploração tanto do mercado brasileiro quanto a exportação. A associação com o produtor/pesquisador da Holanda está relacionada à procura por nova base produtiva da parte do futuro associado. Uma parte da produção de mudas era feita no Kenya, nas etapas que exigiam mão-de-obra

pouco qualificada³⁸. A vinda do pesquisador holandês ao Brasil contou com apoio do CNPq. O contato durou três anos, até a introdução, três anos depois, de uma pequena máquina para a produção seqüenciada das mudas.

Essa associação motivou um processo de “nacionalização” de um equipamento de produção de mudas de flores (bromélias, orquídeas, copo de leite) isentas de vírus. Busca realizar o *scale up* de um processo de imersão líquida temporária em meio estéril ágar-ágar. Usa-se esse meio como suporte e faz-se a multiplicação para meio sólido. O produto final é um pote descartável que é adquirido junto com a muda, reduzindo a manipulação, resultando também em padronização da muda e melhoria da qualidade. Esse projeto foi financiado pelo PIPE-FAPESP em sua 1a. fase³⁹ e também envolve o Centro Binacional Argentina-Brasil de Biotecnologia.

A Pro-clone também está interessada em instalar-se na incubadora da Unicamp, para ficar mais próxima dos recursos humanos qualificados da universidade, reduzindo o custo de avaliação de candidatos e realizando um melhor monitoramento da oferta de mão-de-obra existente. A incubadora da Unicamp está em fase de preparação.

A importância do exemplo dado pela Pro-clone está em apontar a importância do capital humano para o sucesso da empreitada. Ele aparece de duas formas básicas:

a) Na forma de contratos tecnológicos com empresários e pesquisadores-consultores, no sentido de desenvolver e aperfeiçoar técnicas de produção de mudas com maiores economias de escala;

b) No papel fundamental de biólogos para desenvolver continuamente novos protocolos em micropropagação que estejam diretamente associados ao acompanhamento das tendências do mercado consumidor.

O papel do programa RHAÉ foi considerado essencial para o sucesso da empresa. Também o papel do IAC e CNPQ (financiando a vinda de consultores) foram fundamentais para a introdução das inovações incrementais da empresa. O exemplo da Pró-clone é ilustrativo para mostrar como mesmo uma microempresa precisa de suporte de instituições intensivas em conhecimento e de condições para o treinamento de capital

³⁸ A produção de mudas em países como Kenya, Turquia e Índia visa combinar mão-de-obra barata em certas etapas de multiplicação com escala produtiva. A firma associada da Pró-clone tem 100 funcionários, com área de 2000 m². O salário é de aproximadamente US\$ 1 por dia (algo muito próximo ao que o Banco Mundial considera a linha de pobreza).

³⁹ Em linhas gerais trata-se de criar uma “linha de montagem” que combina autoclavagem de líquidos utilizados na produção dos clones com o preenchimento de 1200 potes em duas horas. Para Monique esse processo dá vantagem competitiva em um mercado já bastante competitivo.

humano. Além disso, que essas fontes não tem apenas uma origem e sim várias. Uma articulação entre essas fontes reduz custos de transação e permite também evitar que ocorra concorrência predatória entre pequenas empresas, comprometendo a expansão do mercado futuro de biotecnologia.

4.5 Mercado de Inoculantes e de Controle Biológico

O intuito desse sub-item é apenas ilustrar como alguns segmentos da chamada “biotecnologia de nível intermediário”, que não engendram necessariamente o uso de técnicas mais avançadas de biologia molecular, estão configurados em micro/miniempresas, com mercados bastante limitados (no máximo US\$ 4 a 5 milhões/ano) e com pequena capacidade de diversificação. Além disso, como no caso da produção de mudas, recorrem às instituições públicas para o necessário suporte, seja quanto ao acesso de banco de microorganismos, seja na introdução de inovações, que são geradas fora das empresas. Por outro lado, o impacto social de suas atividades é muito superior ao benefício privado, tendo efeitos significativos sobre a lucratividade de seus clientes e impactos favoráveis em termos ambientais.

4.5.1 Biosoja

O atual mercado de inoculantes no Brasil apresenta uma quantidade demandada de cerca 12 milhões de doses/ano, atendida plenamente pela indústria nacional. A tecnificação das culturas de soja a partir dos anos 80 imprimiu um padrão tecnológico aos insumos agrícolas e forçou a melhoria de qualidade dos produtos brasileiros, que é o caso dos inoculantes. A melhoria do padrão de qualidade foi acompanhada, nos anos 90, com um aumento de preço - no período 1990-95, o preço médio de 500g de inoculante era de US\$ 0,30, e atualmente está estabilizado em aproximadamente US\$ 0,90. Apesar desta alta, o mercado permanece estável, já que é insumo essencial para o aumento de produtividade da soja.

As três maiores empresas deste mercado, das quais a Biosoja é representativa fornecem inoculantes para praticamente 98% dos produtores. Além da melhoria de qualidade do inoculante, à custa de investimentos em P&D, a Biosoja também optou por estratégia de diferenciação de produto no período entre 1990 e 1996, introduzindo em sua carteira os fertilizantes foliares. Também desenvolve P&D na área de fixação de nitrogênio em gramíneas, o que deve ser a opção de crescimento para a empresa, uma

vez que não se prevê salto significativo para a fixação de nitrogênio em leguminosas. A soja, por exemplo, já atingiu seu pico de produtividade, chegando alguns cultivares a 6 mil/kg/ha.

A Biosoja vem desenvolvendo pesquisa e desenvolvimento de produtos afins, como o *Azospirillum*, em colaboração com a Embrapa Agrobiologia, de micorrizas com a Universidade de Michigan, EUA, Embrapa Milho e Sorgo, Embrapa Soja e IAPAR. A P&D prospectiva é representada por um projeto de Inovação para Pequenas Empresas da Fapesp (PIPE), no qual são desenvolvidas novas formas de aplicação de inoculantes e de um projeto de controle biológico de pragas, junto à Universidade de Santa Catarina.

Os entrevistados foram os gerentes de P&D e marketing, dois doutores em agronomia, um deles ex-diretor de pesquisa do IAC-São Paulo, o que denota o investimento em P&D pela empresa, como forma de garantir sua manutenção no mercado, garantindo o padrão de 1 bilhão de bactérias/g de produto de excelente qualidade e permitindo conviver com a ameaça potencial de entrantes da Argentina.

4.5.2 Empresa Caxiense de Controle Biológico

A empresa ECCB atua dentro da Incubadora Tecnológica da Universidade Comunitária de Caxias do Sul. O produto, biofungicida natural à base de *Trichoderma* sp é o Control BIO 2001, que acaba de ser lançado para comercialização sendo fornecido à Diamaju Ltda. na proporção de 100 litros ao mês (com faturamento de R\$ 3.350,00 em fevereiro de 2001) e diretamente ao mercado em pequenas quantidades. O processo utilizado é à base de cultivo de células em processos semi-sólidos e por formulação. Os equipamentos usados são: autoclaves, microscópios, moinhos, equipamentos de filtragem e engarrafadores (a maior parte dos quais pertence à Incubadora). Possui 1 engenheiro químico e 3 biólogos.

A empresa relata um interessante caso de dificuldade de comercialização de produto devido às dificuldades de obtenção registro do produto. Segundo os empresários, a concessão deste registro costuma a obedecer a exigências burocráticas, que dificultam a comercialização, já que há exigência de critérios que se aplicariam a produtos químicos (com elevados graus de toxidez) embora o produto seja natural.

4.6 Comparação da posição de mercado e estratégias de P&D

Da mesma forma como se procedeu para os casos dos componentes institucionais e empresariais do setor de saúde humana e animal, também são

apresentados quadros de comparação analítica, de acordo com a metodologia descrita em 2.2.3.

No setor de agronegócios, as *commodities* comercializadas estão fundadas em uma tecnologia madura, por vezes em conflito com objetivos mais amplos de aumento da produtividade e conservação ambiental. Dessa forma, a noção de oportunidades de negócio tem que ser submetida a um critério mais amplo, que considere os impactos do desenvolvimento biotecnológico na produtividade e qualidade dos produtos dos usuários, na criação de novas rotinas produtivas e na capacitação de recursos humanos.

A difusão de inovações biotecnológicas se dá de forma de duas formas básicas, recuperando a análise anterior:

a) Pela utilização de técnicas de cultivo celular ou de conhecimentos aplicados de biologia para controle de pragas e doenças, construção de *kits* diagnóstico, uso de microorganismos para melhoria das condições de fertilidade do sistema solo-planta (micorrizas), técnicas cuja difusão depende crucialmente de arranjos institucionais e de produtores para que se tornem efetivas;

b) Pelo uso de marcadores biológicos e no futuro de bioinformática para acelerar o processo de melhoramento genético vegetal e de microrganismos;

c) Pela geração de inovações utilizando técnicas de DNA recombinante, bloqueadores de proteases e técnicas de direcionamento da expressão de certas características desejáveis.

O primeiro item permite o rápido surgimento de micro e pequenas empresas de base local ou regional, que necessariamente devem estar apoiadas tanto por instituições de pesquisa quanto por programas de difusão suportados por instituições públicas ou privadas (cooperativas, associações de produtores).

O segundo item é internalizado por empresas de grande porte e instituições de pesquisa públicas, com raras exceções feitas a empresas de médio porte. A apropriabilidade dos resultados de pesquisa é um tema de grande importância nesse caso, assim como a relação entre melhoristas convencionais e inovadores biotecnológicos de ponta. Já o terceiro item é muito próximo ao anterior, com a diferença de que certos enfoques podem ser utilizados por organizações públicas ou por arranjos associativos público-privados para tratar de problemas específicos, como enriquecimento nutricional de uma variedade ou tolerância a pragas pela intervenção na

relação patógeno/hospedeiro ou no padrão reprodutivo do patógeno (por exemplo, a pesquisa de Marcos Castro, em batata, feita na ESALQ⁴⁰).

Ao mesmo tempo em que incorporem os resultados da crescente sofisticação do processo inovativo advindo de biotecnologias, as inovações, muito mais incrementais, apresentam padrões de difusão mais lentos, em média, do que nas áreas de saúde animal e humana. No setor de agrícola os resultados de inovação apresentam um padrão de apropriabilidade muito variado, desde o produtor até o consumidor, o que raramente acontece nos setores de saúde humana⁴¹.

Os perfis apresentados nos quadros a seguir pode ser obtida pela análise dos esforços de:

- a) Organização interna⁴²;
- b) Como se relacionam em rede e gerenciam seus programas de P&D, e
- c) As formas com que se posicionam em relação ao desenvolvimento tecnológico.

A Tabela 4.6 apresenta 3 instituições-chave – uma com impacto nacional e duas de importância regional - e apenas uma empresa diretamente produtora de bens e serviços, que escolhemos como exemplo. Em parte isto se deve ao fato de existir um enorme *gap* entre as empresas líderes mundiais instaladas no Brasil e as empresas de biotecnologia vegetal, que atuam em nichos de mercado, como inoculantes, produção de mudas e matrizes e serviços de diagnósticos. Mesmo assim, as empresas que atuam nos “nichos” são duplamente dependentes das instituições-chave e das instituições públicas de financiamento da pesquisa e formação da mão de obra:

- a) No fornecimento de bolsas de pesquisa que as permitam conduzir pesquisas aplicadas, compatíveis como programas do tipo PIPE-FAPESP;
- b) Na transferência de tecnologias mediante contrato, especificamente dos conhecimentos básicos em biotecnologia e de serviços biotecnológicos, como cepas de microorganismos e variedades melhoradas.

Além disso, a proximidade com o mercado motiva associações em que a transferência de conhecimentos tácitos tenha como contrapartida algum tipo de acesso a

⁴⁰ Trata-se de um enfoque que resulta na redução da população de patógenos sem eliminá-los, o que permite controlar o ataque da praga abaixo do nível de dano, com efeitos ambientais bastante desejáveis, por não eliminar os inimigos naturais da praga.

⁴¹ Um exemplo muito simples

⁴² No caso específico dos Institutos Públicos de Pesquisa, é imprescindível incorporar a da história institucional na análise, uma vez que mudanças dos estatutos jurídicos são reveladoras de processos de reorganização institucional.

mercados pelas partes envolvidas. Logo, esse tipo de empresa apresenta grande fragilidade financeira e também tecnológica. Todavia, é extremamente importante do ponto de vista de seus impactos na agricultura local, sendo sua multiplicação articulada às instituições-chave de base regional ou local uma estratégia extremamente desejável do ponto de vista de difusão e legitimação das biotecnologias.

O debate sobre biotecnologia vegetal tem se centrado na questão dos transgênicos. A avaliação de seus impactos na agricultura (há estudos de consultoria de acesso restrito, realizando simulações sobre o tema, com base na experiência Argentina) passa tanto pela reorganização do processo produtivo⁴³ - reduzindo custos de produção em mais de 10% - quanto pelo impacto favorável no meio ambiente (redução do uso de herbicidas e uso de produto de menor toxicidade). Todavia, restringe a visão do impacto da biotecnologia associando-a necessariamente a certas estratégias de manipulação genética.

O enorme potencial em defesa sanitária da pesquisa com transgênicos e da aceleração de programas de melhoramento genético ficam subestimados, seus efeitos podem ser percebidos de forma mais sutil e dispersa, na multiplicação de pequenas empresas prestadoras de serviços, que com suas redes, induzem uma série de novas práticas de manejo da produção. O exemplo da obrigação de produção de mudas de citrus em condições de isolamento (viveiros telados), relacionada à produção de mudas saudáveis, isentas de vírus, é o melhor exemplo de que os impactos favoráveis da biotecnologia não vêm só de produtos que causem impactos descontínuos, mas da indução de novas práticas de manejo e produção agrícola.

Tabela 4.6 Comparação das posições de mercado e estratégias de P&D das instituições públicas do setor agrícola.

Dimensão	Inovação	Gestão de Objetivos	
Componentes/ Instituição	Posição	1. Vetor Tecnológico	2. Novidade
Embrapa	Líder e seguidor de 1ª instância	1. múltiplo/ independente incremental e radical; próximo ao estado-da arte	

⁴³ Levando a conclusões um tanto paranóicas de que a Monsanto passaria a controlar o processo produtivo completo. Essas conclusões tomam o caso argentino como base, esquecendo-se do papel importante de instituições públicas no caso brasileiro.

IAC	seguidos de 1a. e 2a. instâncias e liderança em algumas áreas em desenv.	1. múltiplo/ Independente	2. incremental e radical/ próximo ao estado-da-arte		
C. Biotec RGS	seguidos de 1a. e 2a. instâncias e liderança em algumas área	1. múltiplo/ Independente	2. incremental e radical/ proximidade com o estado-da-arte		
Pró-Clone	seguidor de 2a. instância. Liderança em aplicação	Singular e depend. incremental. Próximo ao estado-da-arte (segmento de biotecnologia intermediária)			
Dimensão	Fontes de Tecnologia	Investimentos			
Componentes/ Instituição	Interna/Externa	1. Intensidade	2. Tamanho	3. Orientação	4. Abordagem
Embrapa	interna e externa intensamente desempenhadas	1. acima da média	2. muito grande	3. básica e aplicada aplicada	4. distintas, periféricas, básicas e maduras básicas e maduras
IAC	interna e externa	1. média	2. muito grande	3. básica e aplicada	4. distintas, periféricas, básicas e maduras
C. Biotec RGS	interna e externa	1. média	2. médio	3. básica e aplicada	4. distintas, periféricas, básicas e maduras
Pró-Clone	externas combinadas a desenvolvimentos internos em "scale up"	1. médio (para o setor)	2. pequeno	3. estritamente aplicada (scale up e diagnóstico)	4. maduras e distintas em desenv.. Dif. típica em produtos.
Dimensão	Mecanismos Organizacionais				
Componentes/ Instituição	1. Gestão Formal	2. Capacidade Relacional	3. Controle	4. Estrutura	5. Transferência de tecnologia
Embrapa	1. emergente	2. amplos, funcionais e crescentes	3. formal e informal, intensivos	4. descentralizada	5. presentes e muito difundidos

IAC	1. fraco	2. pequena e funcional	3. informais; formais emergentes	4. funcional	5. presentes e informais
C. Biotec RGS	1. dados não disponíveis	2. média, focalizada no mercado	3. dados não disponíveis	4. funcional	5. presentes
Pró-Clone	1. fraco	2. elevada, funcionais e crescentes	3. formal e informal. Dependente de contratos	4. centralizada	5. acordos de cooperação

4.7 Comércio de Produtos de Origem Vegetal: sementes e matrizes

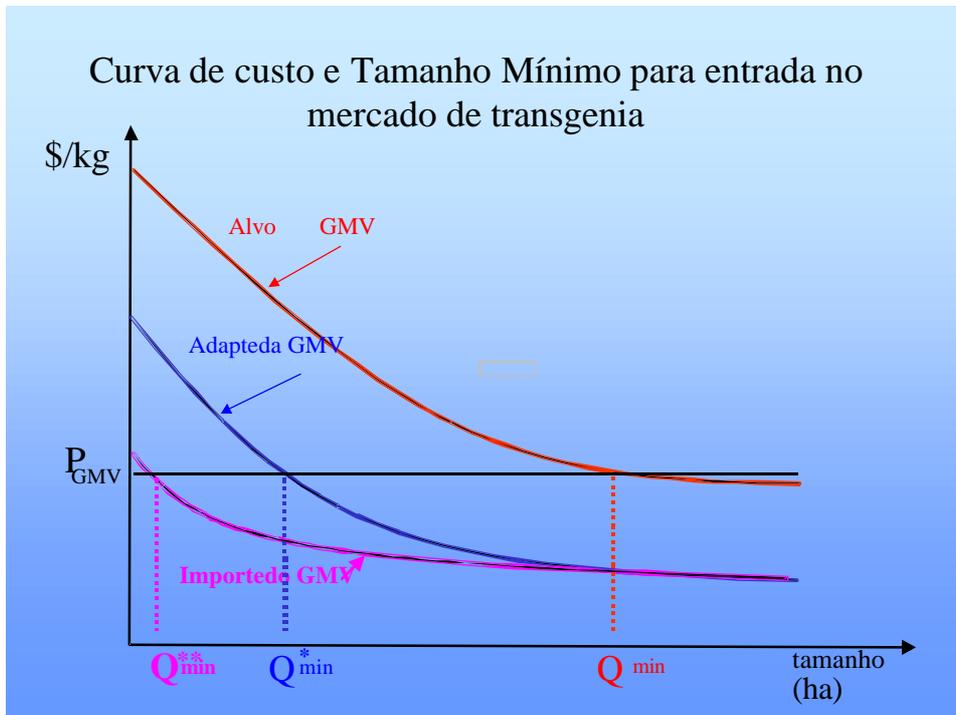
Ficou claro ao longo desse capítulo que o comércio de sementes, mudas e matrizes de origem vegetal, que constam do capítulo 12 da NMC tem pouca importância do ponto de vista do desenvolvimento da biotecnologia. Não devemos encarar esse fato como algo natural e sim como resultado da posição de *Super Agricultural National Reserch Center* (SuperNars, na visão de Taxler, 1999) alcançada pelo país, ou seja, o país desenvolveu variedades adaptadas ao clima tropical com excelente desempenho quando comparadas a variedades internacionais, principalmente para soja, milho e até arroz. Progressos significativos foram feitos na adaptação de variedades de trigo aos solos ácidos (alto teor de alumínio trocável) dos cerrados brasileiros e para a difusão de sementes de sorgo tolerantes a doenças, como a helminthosporiose.

A Figura 4.3 ilustra bem o “cálculo” de tamanho de mercado necessário para que o desenvolvimento de variedades adaptadas e para “alvos” (variedades segundo um objetivo superior à adaptação, atendendo a demandas tecnológicas da agricultura local) em contraponto à possibilidade de introdução direta de variedades transgênicas pela importação de sementes. Para Taxler (1999) a importância do impacto da transgenia justificaria a importação de sementes que poderia ocorrer mesmo quando o mercado desse tipo de variedade fosse muito pequeno.

No caso do Brasil, além da proteção natural imposta às características das variedades locais (que, todavia, permitiria a adaptação das variedades transgênicas por “retrocruzamento”), há claramente o papel central das Instituições Públicas de Pesquisa, que mantendo-se um “passo à frente” em relação ao processo de melhoramento das empresas privadas (inclusive, às líderes mundiais, no caso de soja), tornam as importações indesejáveis e forçam um processo de negociação que inclusive permite o

desenvolvimento de variedades transgênicas segundo alvos e não somente por adaptação via retrocruzamento.

Figura 4.3. Limiar para a Introdução de Variedades transgênicas na Argentina com e sem esforço de adaptação genética



Fonte: Taxler (1999)

Os dados apresentados a seguir, portanto, não apresentam novidade, uma vez que confirmam dois pontos básicos, já conhecidos:

a) As importações de sementes e mudas são modestas, não ultrapassando US\$ 50 milhões/ano (ver Figura 4.4 abaixo);

b) São localizadas a mercados de matrizes de batata-semente, de bulbos de flores, de produtos hortícolas (fora batata), que são fontes de matéria prima para firmas de mudas, como a Pró-clone ou de empresas líderes, como as filiais da La Moderna. (ver Figura 4.4 e

Figura 4.5).

Figura 4.4 Quatro Maiores Itens de Importação de Sementes, Mudas e Matrizes (1995-2000)

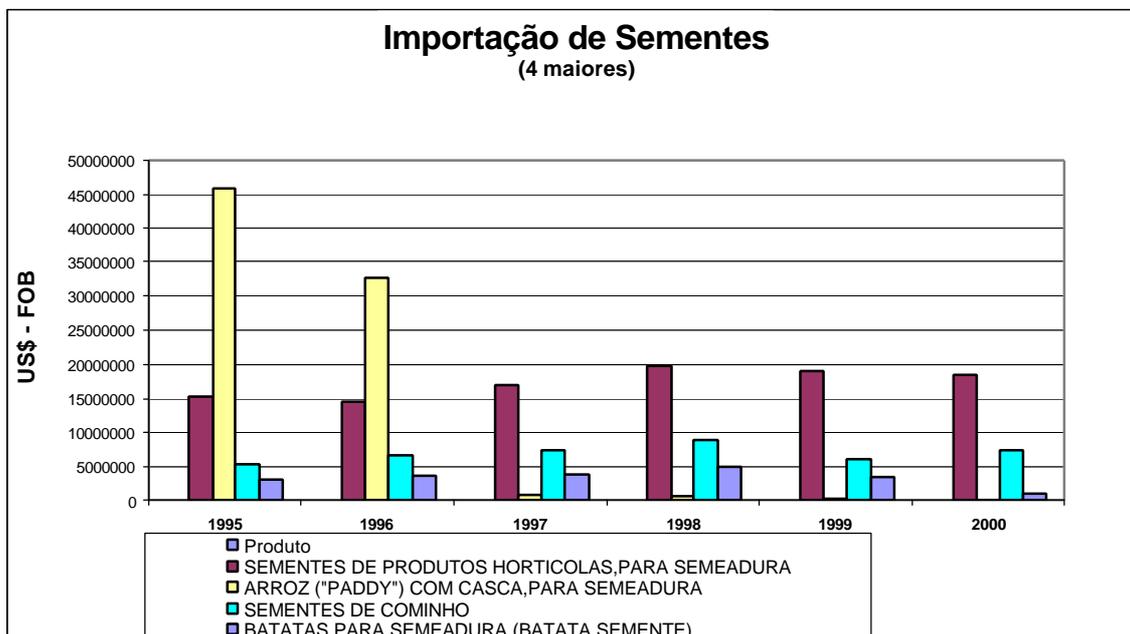
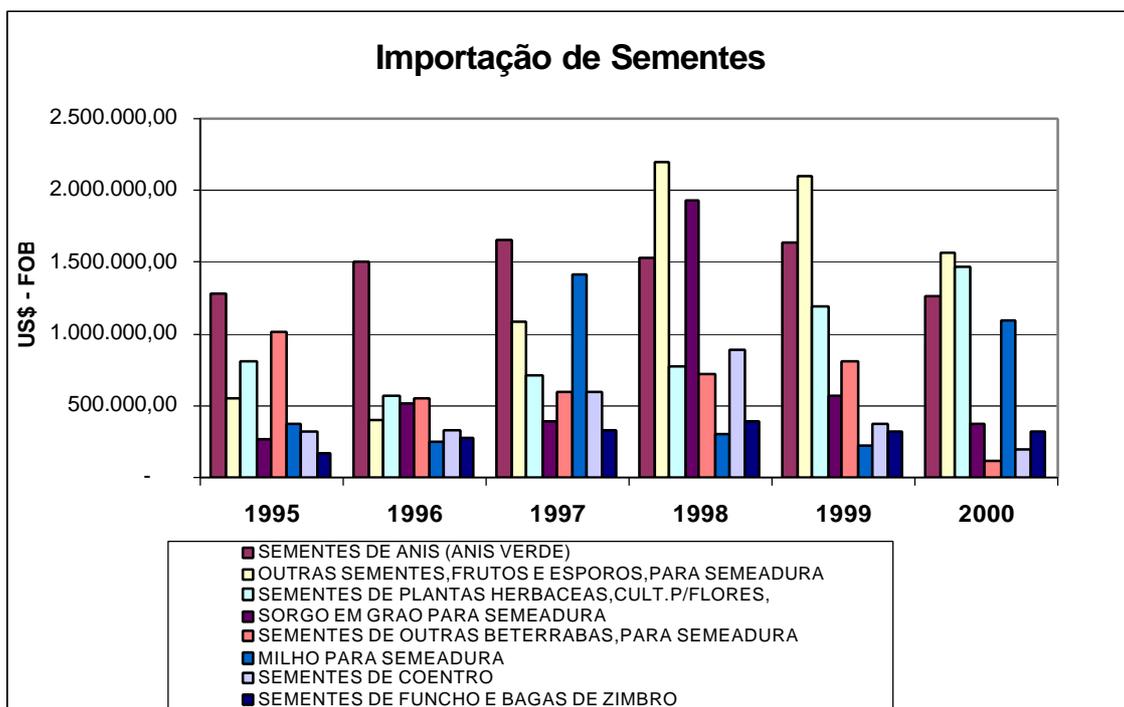
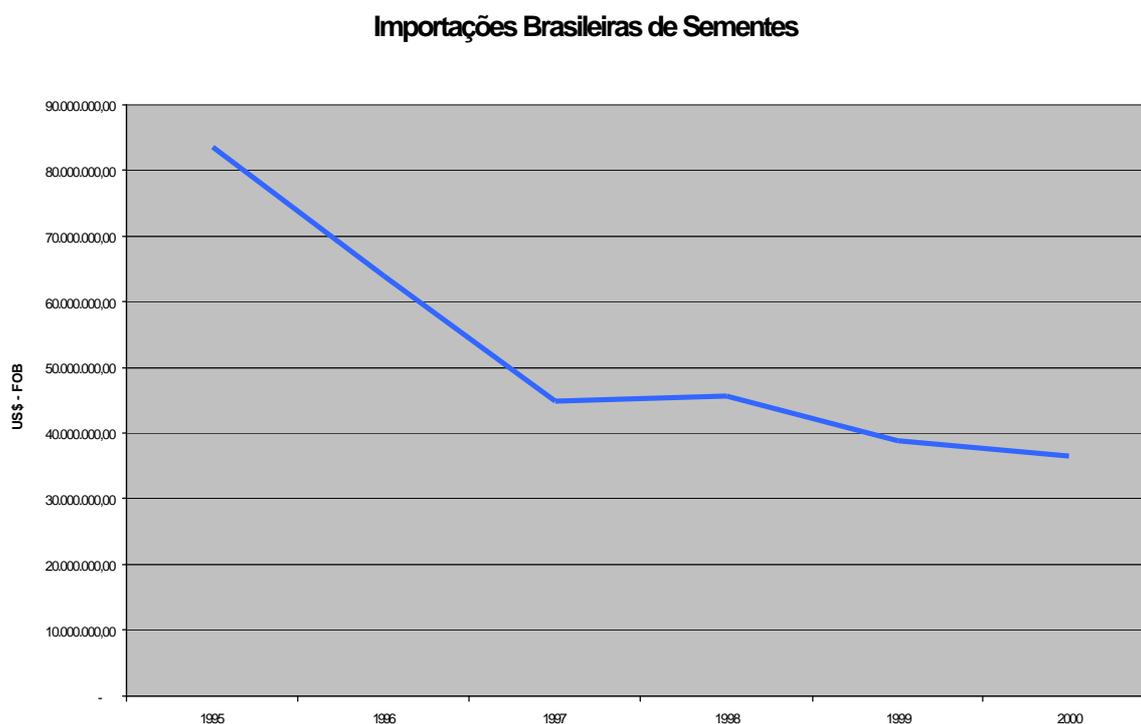


Figura 4.5 Importação de Sementes, Mudas e Matrizes: produtos secundários



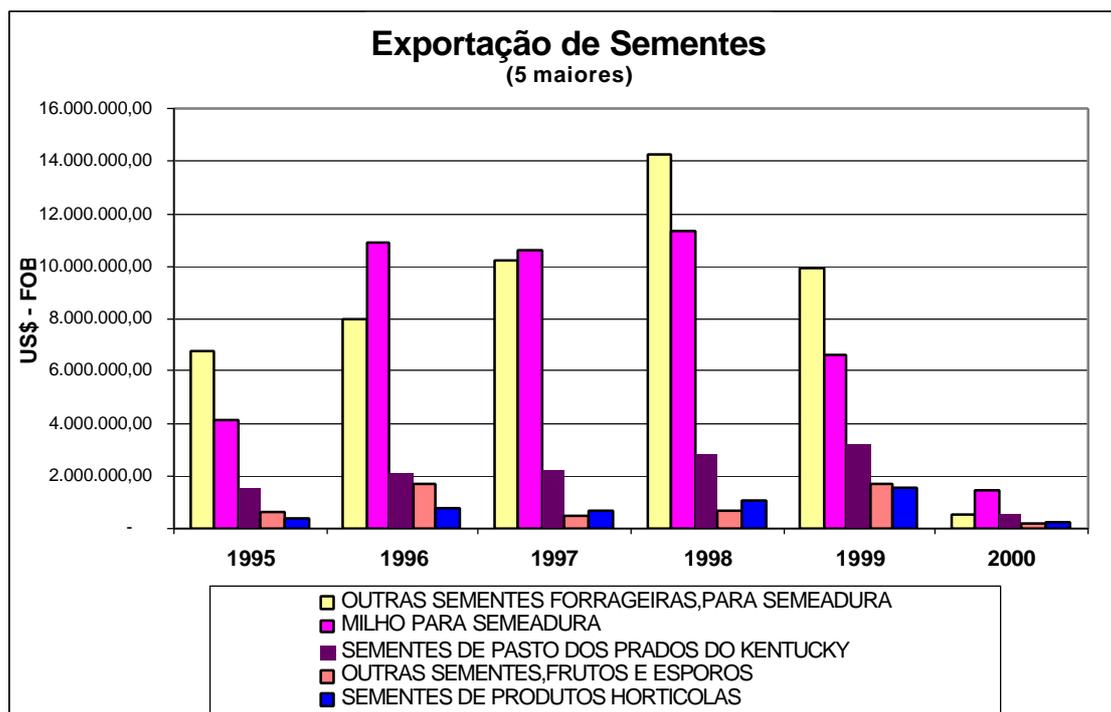
Além disso, como mostra a Figura 4.6, as importações são declinantes nos últimos anos, com a contribuição maior da queda das importações de batata-semente e arroz com casca (*paddy*).

Figura 4.6 Importações totais de Sementes Vegetais (1995-2000)



O item exportações é pouco expressivo. Nota-se uma queda abrupta das exportações nos últimos anos, a despeito da desvalorização cambial ocorrida em 1999. Pode-se perceber que as exportações de alguns itens, como milho para semeadura e de sementes forrageiras cresceram no período de sobrevalorização cambial e caíram com a desvalorização, indicando claramente que existe uma especificidade de mercado que explica esse comportamento. No caso do milho para semeadura, como o produto é exportado para países vizinhos, a explicação pode estar nas dificuldades econômicas por que passam esses países ou como efeito das aquisições ocorridas no mercado de sementes no Brasil por líderes multinacionais. Há pouca importância das exportações de sementes para a biotecnologia no país.

Figura 4.7 Principais Itens de Exportação de Sementes no Brasil (1995-2000)



5 Relevância das políticas governamentais de apoio à pesquisa genômica

5.1 Panorama mundial

Os efeitos da biotecnologia nos diversos setores da indústria são complexos e difíceis de mensurar. A capacidade de aplicação dos resultados de pesquisa em genômica a usos biotecnológicos deve-se aos investimentos da P&D privada, a C&T pública e à organização em rede de atividades de P&D, dado que:

a) A pesquisa apresenta alto custo, o que depende de esforços de captação de recursos financeiros, principalmente em ciência básica a partir do setor público (McMillan, Narin & Deeds, 2000) e do mercado de capitais como segunda fonte os recursos financeiros;

b) Os recursos humanos altamente são altamente qualificados, em diversas áreas do conhecimento e as atividades produtivas devem ser organizados em rede. Um contingente em escala e escopo capazes de desempenhar P&D em biotecnologia deve ser mantido em atividades integradas e colaborativas.

Os aspectos-chave do sucesso de competitividade são: a garantia de capital - já que biotecnologia é intensiva em pesquisa - e a governabilidade da rede tecnocômica, de modo a que o entorno econômico da pesquisa científica e tecnológica seja atingido. As legendas das figuras que ilustraram os próximos itens constam do Anexo III.

5.2. Panorama brasileiro: pesquisa, capacitação e mercados emergentes

O conjunto de esforços representados principalmente pelo Programa Genoma Fapesp permite apontar alguns efeitos potenciais de transbordamento para outras instituições de outros estados do país e do governo central, já que permitem o desempenho de atividades geradoras de biotecnologias. O governo federal também está implementando um Projeto Genoma Brasileiro, nos moldes de organização daquele da Fapesp.

5.2.1. Evolução dos Projetos Genoma no Estado de São Paulo e a Rede ONSA⁴⁴ : genomas de plantas de grandes culturas

Em 1997 a Fapesp - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo implementa o primeiro projeto de capacitação de recursos humanos para sequenciamento genômico no Brasil, o Genoma *Xylella* (PGX).

Apesar de não apresentar caráter tecnológico, o PGX sequenciou o DNA da bactéria *Xylella fastidiosa*, fitopatógeno causador do CVC ou clorose variegada do citros. A parceria da agência de pesquisa com a Fundecitrus⁴⁵ - aumentou a visibilidade social do PGX e as expectativas econômicas da genômica no Brasil, já que o CVC causa perda de 23 % da produção de cítricos do Estado de São Paulo.

O PGX utilizou recursos da ordem de US\$ 15 milhões, dos quais 3,2% vindos do setor privado. Foi orientado para a melhoria das condições do pessoal científico em biologia molecular e genômica, criando uma rede de pesquisa científica. A rede representada na Figura 5.2 demonstra como os trabalhos de sequenciamento da

⁴⁴ *Organisation for Nucleotide Sequencing and Analysis*, rede de pesquisa genômica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

⁴⁵ Instituição de P&D do setor da agroindústria de cítricos representa produtores rurais e indústria de derivados cítricos.

bactéria foram organizados, contando com 32 laboratórios para sequenciar o DNA de 2,7 milhões de bases nitrogenadas. A Fundecitrus não realizou trabalhos de sequenciamento; a Fundação Ludwig de Pesquisa Contra o Câncer também não ofereceu contrapartida financeira, mas coordenou a aprendizagem técnica.

Hoje, finalizado o PGX, o Programa Genoma Fapesp desenvolve quatro novos projetos de genômica: Genoma *Xanthomonas* - causador do cancro cítrico, Genoma Funcional da *Xylella*, Genoma da Cana e o *Agronomical and Environmental Genomes* - sobre microrganismos relacionados com atividades agro-ambientais.

Apesar de serem referentes às áreas de saúde, os projetos Genoma Humano do Câncer e seus sub-projetos de Expressão Gênica, Genoma Clínico e Genoma Transcriptoma, o Genoma Diversidade Genética de Vírus e o Genoma Estrutural potencializam a rede de pesquisa e capacitação científica.

A seguir são apresentados mapas de organização da pesquisa genômica dos quatro projetos de cunho agrícola e ambiental. Para isto, foram utilizadas as legendas que constam da Figura abaixo.

Figura 5.1 Legendas dos mapas de pesquisa genômica

	Agências Governamentais de Ciência e Tecnologia		Programas Públicos de Pesquisa em <i>genomics</i>
	Universidades Públicas		Institutos Públicos de Pesquisa
	Universidades Privadas		Institutos Privados de Pesquisa
	Programas Públicos de Pesquisa e Capacitação		Grupos de <i>Data-Mining</i>
	Redes Públicas de Pesquisa		Instituições Governamentais Centrais
	Rede Mista de Instituições: Universidade-Empresa-Governo		Programas Mistos de Pesquisa: Universidade-Empresa-Governo
	Centros e Escritórios de Política Científica e Tecnológica		Empresas Privadas de Biotecnologia
	Programas de Implementação de Políticas de C&T		Redes Privadas de Pesquisa
	Associações Comerciais, Profissionais e de Classe		Organizações Internacionais

5.2.2 Projetos de importância para os mercados da área agrícola - Fapesp

Em 1996, a Fapesp percebe a lacuna que existia na área de biologia molecular e genômica na base de pesquisas paulista. Era urgente que fosse instalado um programa de capacitação de pesquisadores e, para tal, escolheu-se a bactéria *Xylella fastidiosa* para ter seu genoma sequenciado. Produzir conhecimentos em genômica desta bactéria poderia contribuir com a futura resolução do problema do "amarelinho", ou clorose variegada do citros (CVC), a mais importante fitopatologia das plantações de cítricos do Estado de São Paulo e que resulta em enormes perdas de produção. Assim, em 1997, a Fapesp implementa o Projeto Genoma *Xylella*.

Os objetivos institucionais declarados pela agência de pesquisa são os de instaurar uma nova área de pesquisas no Brasil, fazendo com que a produção científica brasileira possa participar da comunidade internacional de genômica⁴⁶.

Orientado por um conjunto de parâmetros científicos e político-econômicos, o PGX é implementado com recursos iniciais da ordem de US\$ 15 milhões, para a instalação de laboratórios de pesquisas em genética, biologia molecular e bioinformática e capacitação de recursos humanos. A Fundecitrus⁴⁷ - instituição de P&D do setor da agroindústria de cítricos - esteve envolvida como parceira da Fapesp no processo de implementação do PGX, contribuindo com 3,2% dos recursos financeiros totais.

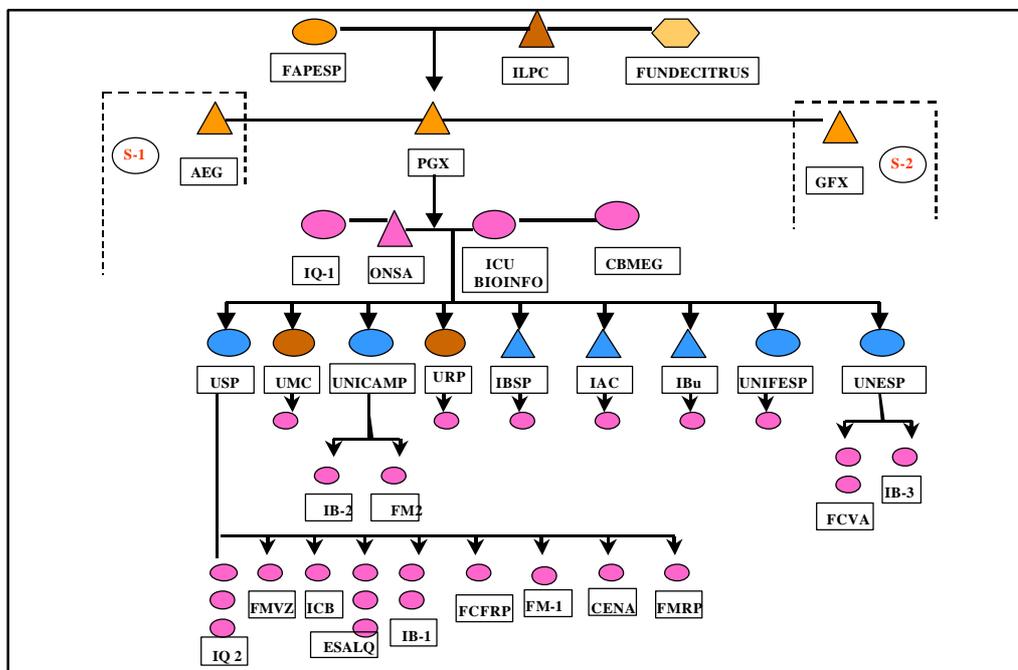
⁴⁶ O termo vem sendo utilizado como a tradução de *genomics*, em inglês. Aplica-se aos estudos sobre genética molecular dos organismos, no que tange o sequenciamento de DNA, a determinação de funções gênicas e o nexa entre genes e produção proteica.

⁴⁷ A Fundecitrus representa os produtores rurais e indústria de derivados cítricos.

A lógica que orientou a implementação do PGX foi a de dar um salto qualitativo do pessoal científico em biologia molecular e genômica, criando uma rede de pesquisa científica, e, na medida em que a agenda de pesquisa é voltada para um agente patogênico de relevância agrícola, é possível estabelecer interações entre a produção de conhecimentos e os setores produtivos. A rede representada na

Figura 5.1 demonstra como os trabalhos de sequenciamento da bactéria foram organizados pela base paulista de laboratórios de pesquisa em ciências biológicas e de bioinformática.

Figura 5.1 Redes de Pesquisa do Genoma *Xylella* : GFX e AEG



Como projeto inicial de pesquisa e capacitação de recursos humanos, o PGX distribuiu por 32 laboratórios o trabalho de sequenciar o DNA do fitopatógeno. As instituições envolvidas são na maioria, vinculadas às universidades públicas, e a agência de pesquisa foi a fonte dos recursos de financiamento da pesquisa, de orçamento de quase US\$ 15 milhões.

A contrapartida financeira da Fundecitrus foi de US\$ 500 mil, utilizados para o pagamento de salários maiores do que o do mercado para técnicos de laboratório. A Fundecitrus não realizou trabalhos de sequenciamento. A Fundação Ludwig de Pesquisa

Contra o Câncer também não ofereceu contrapartida financeira, mas oferece a Coordenação de DNA e apoio para aprendizagem técnica.

A ausência da indústria de biotecnologia ou de parceiros para pesquisa que ofereçam uma contrapartida significativa é patente. A Fundecitrus representa o setor agrícola e das indústrias de sucos cítricos. O oligopólio industrial conta com apenas cinco grandes empresas: quatro empresas transnacionais e uma nacional. A Cargill, uma das 5 maiores indústrias de sucos, é subsidiária da Monsanto, que realiza P&D intramuros e está inserida nas redes norte-americanas e internacionais de biotecnologia.

O PGX alcançou seus objetivos principais, que eram os de capacitar pesquisadores para pesquisa, numa área do conhecimento antes ausente no Brasil. Os Projetos AEG e GFX são desdobramentos do PGX, e estão focalizados em genômica de organismos relacionados com as áreas de comercialização de produtos agrícolas. Estes dois projetos estão representados respectivamente na .

Figura 5.2 e na Figura 5.3.

Figura 5.2 Projeto Genoma Fapesp – Agronomical e Enviromental Genomes

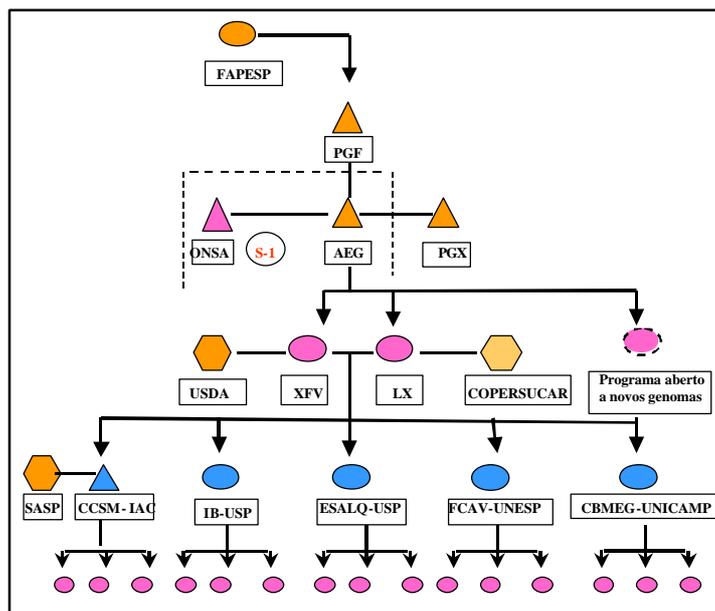
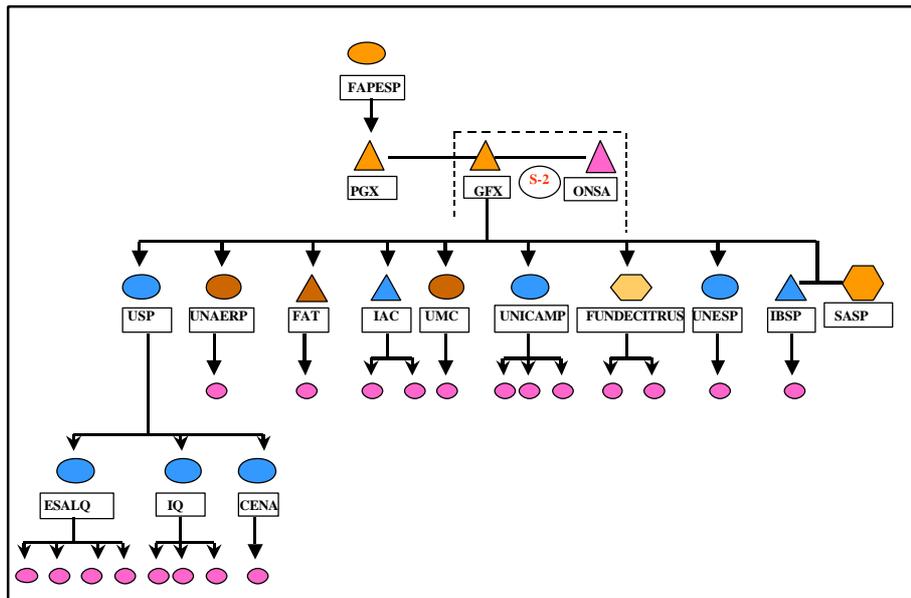


Figura 5.3 Projeto Genoma Funcional *Xylella*

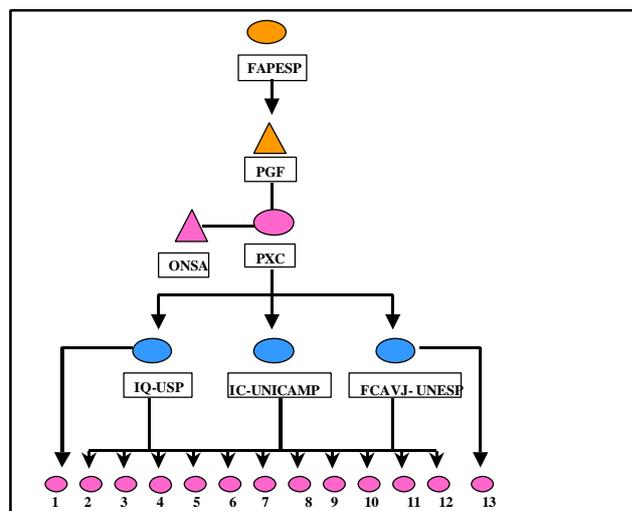


O conjunto de "Projetos Genoma" na área de importância agrícola que hoje consolidam o Programa Genoma Fapesp apresenta-se especializado para potenciais aplicações biotecnológicas dos segmentos dos setores agrícolas. Se forem considerados os dois projetos que se desdobraram do PGX, que são o *Agronomical and Environmental Genomes* (AEG) e o Genoma Funcional da *Xylella* (apresentado logo a seguir) além de uma linha de financiamento de pesquisa aberta para propostas de sequenciamento e anotação de novos genomas de microrganismos de importância agrônômica e ambiental, o Genoma Cana, e o Genoma *Xanthomonas citri*, pode-se dizer que triplicou o número de laboratórios e grupos de pesquisa atuantes.

Além dos trabalhos de anotação e determinação proteômica de genes da *Xylella fastidiosa*, o PFX, conta hoje com o desenvolvimento de quinze trabalhos de aplicação agrônômica, tais como hoje com de dezessete estudos sobre as bases moleculares da epidemiologia da clorose variegada do citros, tais como protocolos de transformação genética de citros resistente ao CVC, desenvolvimento de testes de identificação e análise da presença de genes de patogenicidade, aspectos fisiológicos da resistência à doença, entre outros. A natureza destes estudos permite dizer que estão muito próximos da geração de biotecnologias de controle do amarelinho.

Os grupos de pesquisa que participaram do Genoma *Xylella* também fazem parte do Genoma *Xanthomonas citri* - representado na Figura 5.4.

Figura 5.4 Projeto Genoma Fapesp: *Xanthomonas axonopodis* pv *citri*



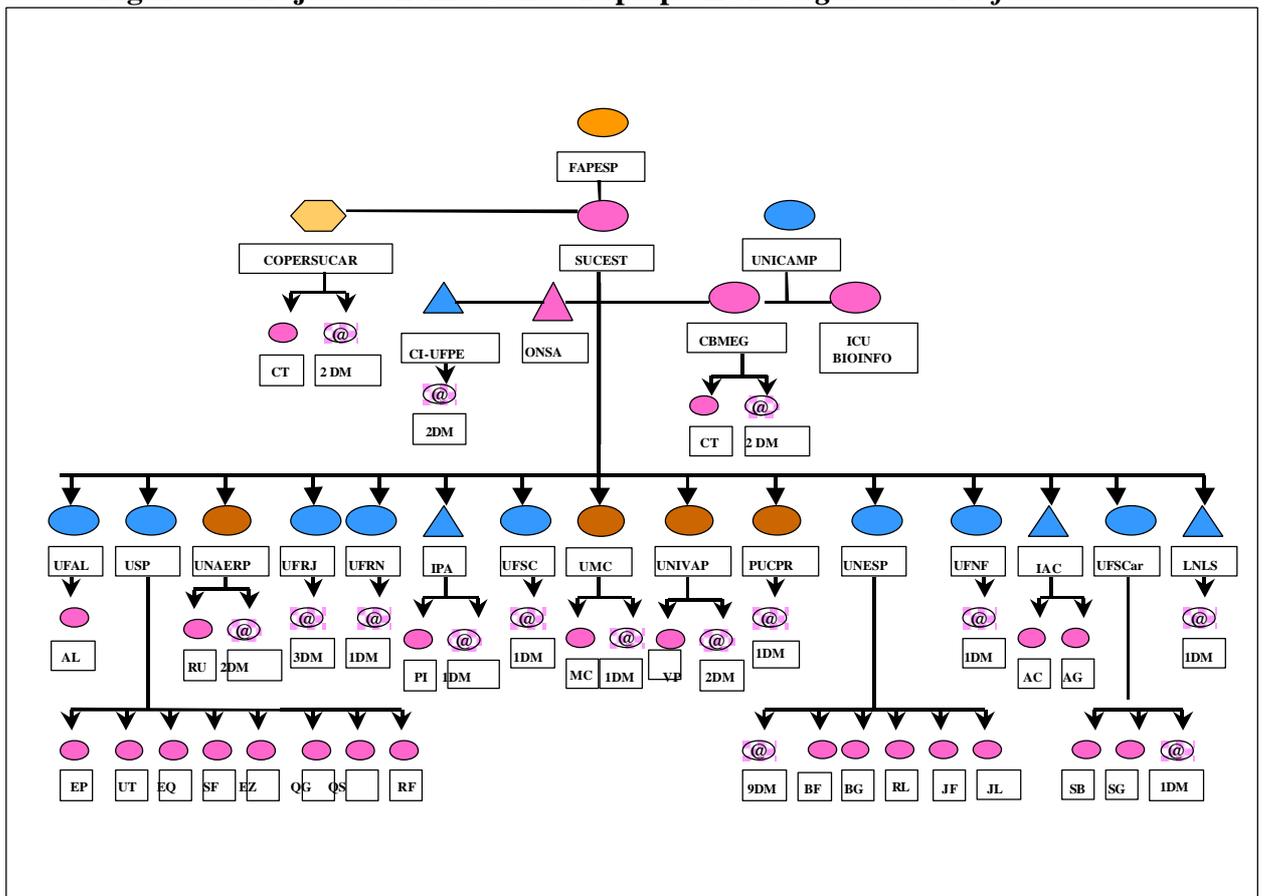
Nas mesmas universidades em que estes grupos estão instalados, novos grupos passaram a trabalhar com genômica. Um exemplo disto é a presença de cinco novos grupos no IQ-USP, todos do mesmo departamento de Bioquímica. A estratégia de dividir o genoma bacteriano em cosmídeos a serem sequenciados por diversos grupos de pesquisa é um fator de indução da colaboração e de aprendizagem. Pesquisadores que trabalham nos mesmos laboratórios nos quais são realizadas pesquisas em genômica podem ser facilmente agregados ao trabalho, originando, em pouco tempo, recursos humanos em escala suficiente para novos projetos. Além disso, o fato de ter-se optado por sequenciar genomas bacterianos permite que pesquisadores de todas as áreas de ciências biológicas, dicas e agrônômicas possam se agregar à rede.

O Projeto SUCEST (Figura 5.5) demonstra a modificação de composição da rede de pesquisa. A COPERSUCAR, organização do setor agro-industrial, possui laboratórios de P&D; em deles, o de Piracicaba, várias técnicas de biologia molecular são utilizadas, ainda que muito mais para realização de testes de qualidade dos produtos, desenvolvimento de novos processos industriais e seleção de variedades de cana - este último em colaboração com o IAC, o Projeto Procana.

A COPERSUCAR está inserida no SUCEST como laboratório de sequenciamento, e possui dois grupos de *data-mining*, o que não aconteceu com a Fundecitrus no Genoma *Xylella*. Este aspecto da pesquisa colaborativa e mista é um dos diferenciais entre os PGX e as redes norte-americanas de biotecnologia. Nestas, centros

de pesquisa como o CEPRAP⁴⁸ reúnem pesquisadores do setor público e do privado, o que favorece a compreensão, por parte da empresa, de quais conhecimentos científicos são necessários para resolver problemas tecnológicos. A presença da COPERSUCAR significa aproximação do setor produtivo com o de pesquisa básica, primeiro passo para que se estabeleçam vínculos de interesse e desenvolvimento de pesquisa de cunho tecnológico.

Figura 5.5 Projeto Genoma Cana - Fapesp - EST Sugar Cane Project.



O SUCEST ganha dimensão nacional para o Programa Genoma Fapesp, com a incorporação de grupos de pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, Estado cuja economia agrícola está fortemente vinculada ao mercado de açúcar e álcool, e com as Universidades Federais de Alagoas, Rio Grande do Norte, Universidade Federal do Norte Fluminense e Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Como desdobramento do Genoma Cana, as instituições nele envolvidas assinaram termo de cooperação científica com a empresa belga de biotecnologia Crop Design. Pesquisadores belgas e brasileiros vão dar início à seleção dos mil genes que

⁴⁸ Center for Plant Research and Development, nos EUA.

participarão da nova fase. Por até 30 meses, serão realizados experimentos-piloto com a introdução deste material no arroz.

O produto, que é a especialidade da empresa belga, foi escolhido por ser uma gramínea (assim como a cana) e ter um ciclo de vida curto (quatro meses). Os testes serão feitos em uma usina de fenótipos da Crop Design e deverão possibilitar a observação, nas plantas, dos efeitos gênicos que até hoje são conhecidos apenas em teoria. Espera-se que os benefícios verificados no arroz, como maior produtividade e resistência a *stress* (clima) e a ataques patógenos, possam ser aplicados em outros cereais na cana. Neste caso, há interesse ainda no metabolismo do açúcar. A questão da repartição dos ganhos é vital, pois o acordo não envolve captação de recursos financeiros: a FAPESP, que financiou o Genoma Cana (US\$ 4 milhões) terá direitos em 100% no caso das descobertas aplicadas à cana e 50% em cereais, no Brasil. Fora do Brasil, terá 7,5% dos ganhos com as aplicações em ambos os produtos.

O Laboratório Nacional de Luz Síncrotron é de vital importância para a geração de biotecnologias, uma vez que somente através de cristalografia de proteínas e obtenção da estrutura-função de substâncias metabólicas ou de controle celular é possível desenhar moléculas em 3D, que então podem ser comercializadas como insumos e produtos biotecnológicos para o setor agrícola e de saúde.

Os grupos de *data-mining* fortalecem ainda mais o caráter tecnológico da rede SUCEST. O reconhecimento de seqüências gênicas idênticas em seres vivos diferentes é essencial para a redução da duplicação de esforços de pesquisa. Também é essencial para que as regiões do DNA relacionadas ao crescimento, tolerância ambiental e resistência às doenças das plantas sejam identificadas.

5.3 Projetos de importância para os mercados das áreas de saúde -Fapesp

Os mais recentes projetos lançados pela Fapesp investem em P&D em áreas médicas e de saúde pública. Os mapas a seguir representam estes projetos, o Genoma Humano do Câncer (GHC), na Figura 5.7 e o Projeto de Diversidade Genética de Vírus - *Viral Genetic Diversity Network* (VGDN), na Figura 5.8.

O VGDN foi lançado em dezembro de 2000; apresenta nexos científicos e tecnológicos com os demais, porque também tem como foco a comparação de seqüências gênicas entre diferentes tipos de vírus, na busca por genes de infecção, que podem ser bloqueados. A compreensão da natureza genética da infecção pode originar

novas terapias. O mercado de drogas inibidoras de genes como os que fazem parte das pesquisas do VLDN, que são o HIV I, o Hantavirus, o RSV e o próprio HCV - inclui os milhões de indivíduos afetados por doenças como AIDS, câncer e viroses transmitidas ao homem por agentes presentes em grandes culturas agrícolas.

Figura 5.6 Genoma Humano do Câncer

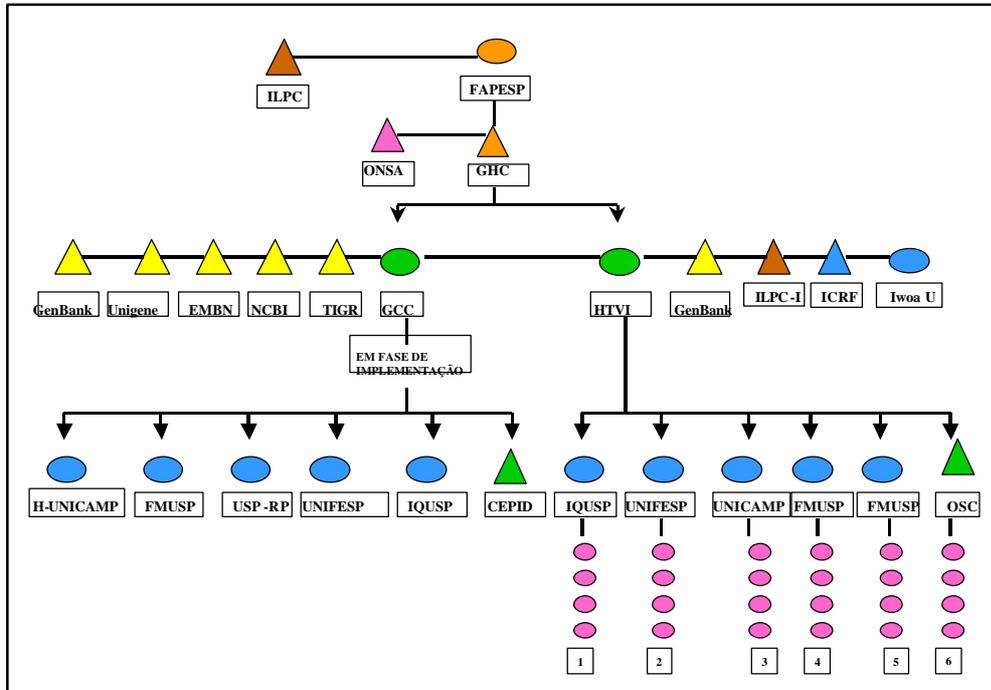
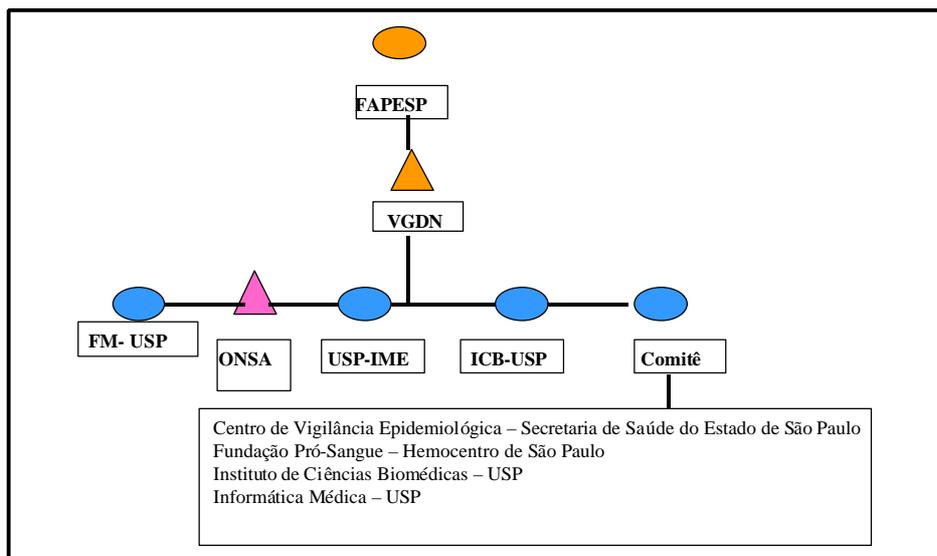


Figura 5.7 Genoma Diversidade Viral



A análise comparativa da composição e dos nexos institucionais, ao longo do processo de consolidação do Programa Genoma Fapesp permite dizer que houve importante modificação de caráter da rede. Dois grupos de fatores devem ser considerados para que se possa avaliar a natureza destas mudanças.

O primeiro é a iniciativa em implementar os CEPIDs, Centros de Pesquisa, Inovação, Difusão, nos moldes como este tipo de centro é organizado nos EUA - vide CEPRAP da rede norte-americana. As relações contratuais que podem ser experimentadas entre o setor público e a agência privada de pesquisa e a formação de competências de gestão de projetos interinstitucionais são absolutamente voltadas para o gerenciamento da pesquisa nos moldes empresariais, portanto sob a lógica do mercado.

O segundo é a presença de parceiros internacionais - ainda que como participantes dos comitês de organização e coordenação - do porte e importância da TIGR, Genbank e da EMBL, Unigene e NCBI (ver legendas no Anexo III). A internacionalização da produção científico-tecnológica em genômica é um fato (Dal Poz, 2000), uma vez que a aceitação de artigos científicos está condicionada ao depósito das informações em bancos de genes internacionais. Estes bancos de dados são, na verdade, interfaces da pesquisa básica com o mercado de biotecnologias.

A organização que representa as indústrias insumidoras e/ou produtoras de biotecnologias é responsável pelo financiamento e manutenção destes bancos genéticos. A BIO – *Biotechnology Industry Organization*, representa os conglomerados farmacêuticos e de produtos agrícolas, como a Novartis, Monsanto, Du Pont Hi-Breed, e as mais de quinhentas empresas de *biotech*. O ICRF é o coordenador, na União Européia, das políticas de pesquisa e programas de atendimento público a pacientes.

O Brasil possui recursos genéticos em abundância, e a posição das pesquisas brasileiras no contexto internacional pode ser um fator de legitimação das questões de propriedade intelectual para as biotecnologias geradas por parceiros também internacionais. O aprofundamento da orientação à internacionalização das regras de mercado dado pela OMC e pelo GATT não poderia prescindir do estabelecimento de vínculos locais, que se materializam em projetos colaborativos como o GHC, e que apresentem um excelente potencial de geração de biotecnologias.

Este é o caso dos dois projetos complementares que constituem o GHC: o Projeto Transcriptoma de Genes Expressos do Câncer de Câncer (HTVI) e o Genoma Clínico do Câncer (GCC). Há um alinhamento destes projetos em termos da importância

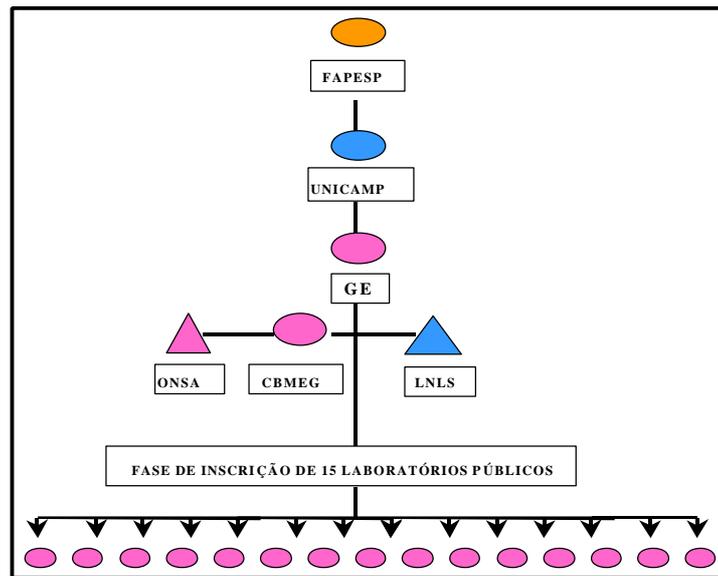
científica, da capacidade em gerar inovações e da legitimação social e política que deve acompanhar este tipo de iniciativa.

A análise de genes expressos em câncer é fundamental para o reconhecimento das bases moleculares de desenvolvimento da doença. Genes de câncer manifestam hiperfunção e alterações estruturais e qualitativas em células citologicamente anormais. A parceria Ludwig-Fapesp garante ao projeto uma considerável amostragem de casos a serem protocolados, já que o Instituto Ludwig ocupa um andar do Hospital A. C. Camargo, para onde afluem quase 50% dos casos de câncer do Estado de São Paulo, sem contar que o Hospital das Clínicas da USP, UNIFESP - Hospital São Paulo e USP de Ribeirão Preto também drenam boa parte dos casos. Os transcriptomas são pesquisas de interface biotecnológica, porque as análises de genes ou trechos de DNA e sua relação com as proteínas que codificam resultam em novas terapias gênicas ou inovações incrementais de processo de produção de fármacos para tratamento das doenças estudadas.

O Genoma Clínico do Câncer, em implantação, é o outro braço da pesquisa, voltada para a testagem de drogas a serem brevemente comercializadas. Esta rede não é apenas de pesquisa genômica, mas está intimamente vinculada ao tratamento de pacientes, o que lhe confere característica de programa de saúde pública. Uma vez passada a fase de coleta de dados - como consta no edital do projeto - os casos serão protocolados segundo as terapias utilizadas, e numa terceira fase, novas drogas estarão sendo utilizadas em experimentos duplo-cego, na rede de saúde do Estado de São Paulo.

Para que novas moléculas terapêuticas sejam produzidas, era necessário também utilizar a base de pesquisas em cristalografia de proteínas e determinação de estrutura-função de compostos biológicos. É o que prevê o Projeto Genoma Estrutural, encabeçado pelo Laboratório Nacional de Luz Síncrotron - apresentado na Figura 5.8 - único no país que possui capacidade para desenvolver P&D de moléculas com funções celulares pré-determinadas. O fato de grupos de *data-mining* do SUCEST já estarem em atividades no LNLS é o último pré-requisito para que se possa considerar o conjunto de estratégias que potencializam a geração de biotecnologias dentro do Projeto Genoma Fapesp.

Figura 5.8 Genoma Estrutural



5.4. Genoma Brasileiro

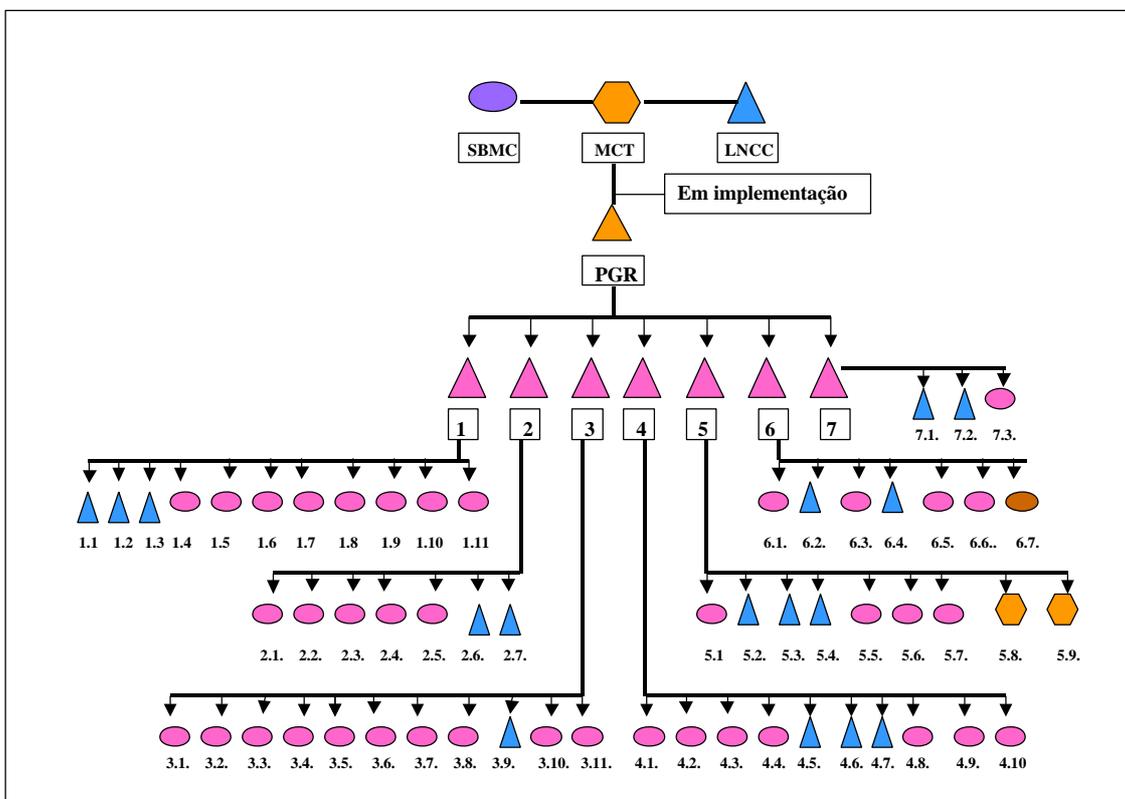
O Projeto Genoma Brasileiro, implementado pelo Ministério da Ciência e Tecnologia e pelo CNPq deverá seqüenciar o microorganismo *Chromobacterium violaceum*. Esta bactéria é um procarionto de clone estável, com tamanho entre 2,8 e 3,2 Mpb⁴⁹. Estudos anteriores demonstraram que essa bactéria pode ser eficaz no tratamento de algumas endemias, como a doença de Chagas e a leishmaniose. Além disso, apresenta potencial para produção de polímeros plásticos biodegradáveis.

A rede nacional deve contar com 25 laboratórios rede e o Centro de Bioinformática escolhido foi o Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC). A coordenação de DNA será feita pelo Dr. Andrew J. G. Simpson, do Instituto Ludwig de Pesquisas contra o Câncer. Os recursos de financiamento são da ordem de R\$ 11,0 milhões. As estratégias de formulação e organização estão a cargo do MCT, CNPq e FINEP. Estão sendo importados sequenciadores de DNA, e os grupos de pesquisa já estão sendo articulados. Seu esquema está representado na

Figura 5.9, logo a seguir.

⁴⁹ Milhões de pares de bases nitrogenadas.

Figura 5.9 Rede Nacional do Projeto Genoma.



O Projeto Genoma Regional está também sendo estabelecido, nos mesmos moldes de organização de todos outros projetos apresentados neste relatório. A rede regional deve priorizar as condições locais de capacitação de recursos humanos e aproveitar as estruturas institucionais locais, de modo a executar pesquisa científica, que prevê as possibilidades de obtenção de biotecnologias.

5.5 Projetos das Redes Regionais

5.5.1 Projeto em Rede do Centro-Oeste

O projeto tem como objetivo mapear o genoma funcional diferencial do *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo responsável por uma micose endêmica de alta prevalência na América Latina e potencialmente fatal em crianças. Estima-se em 10 milhões do número de indivíduos infectados, sendo que 80% dos casos relatados ocorrem no Brasil.

O mapeamento do genoma poderá resultar em novas drogas para o combate à doença que poderão atuar especificamente sobre a virulência e/ou a patogenicidade do

fungo. Este projeto em rede será utilizado como instrumento para a alavancagem da capacitação na área estratégica de biotecnologia em grupos de Instituições Federais, Estaduais e Privadas da região Centro-Oeste.

5.5.2 Rede Genoma do Estado de Minas Gerais

Os projetos em andamento já têm produzido novas informações em relação à estrutura e arranjo de genomas, gerando descobertas inesperadas sobre o conteúdo gênico dos organismos.

O estudo da biologia molecular do esquistossoma é importante para mapear o parasita responsável pela infecção que atinge cerca de 200 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo 120 milhões sintomáticos e 20 milhões sofrendo graves conseqüências da doença. No Brasil, estima-se que cerca de 12 milhões de pessoas estejam infectadas (Kloetzel, 1989), principalmente na área rural.

O objetivo geral do projeto é caracterizar o transcriptoma do organismo *Schistosoma mansoni* em diversos estágios do desenvolvimento. O projeto espera obter um retrato da expressão gênica no organismo em diferentes situações e identificar possíveis genes-alvo capazes de produzir drogas inibidoras para a intervenção quimioterápica, ou mesmo para a produção de vacinas.

5.5.3 Programa Genoma do Nordeste – ProGeNe

Projeto de Seqüenciamento de *Leishmania chagasi*, causador da doença leishmaniose visceral. A OMS estima 500 mil novos casos/ano, com uma mortalidade de 5 a 15%. No Brasil, até meados da década de 80, era considerada uma doença essencialmente rural. Mas nos últimos 20 anos, vários surtos epidêmicos urbanos têm sido registrados, inicialmente nas capitais e grandes cidades do Nordeste, e mais recentemente em Belo Horizonte e cidades do Estado de São Paulo. O potencial de urbanização do vetor, o flebótomo *Lutzomyia longipalpis*, é muito elevado e aumenta o risco de epidemias em regiões periurbanas de grande parte do Brasil. Por isso, o projeto para estudo dos genes expressos de *Leishmania chagasi* poderá trazer resultados de grande impacto no combate à doença. Além de possibilitar a descoberta de vacina, seja ela de DNA ou de proteína, o trabalho pode levar ao desenvolvimento de novas drogas, e à compreensão da relação entre o parasita e seu único vetor nas Américas.

5.5.4 Programa de Implantação do Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP)

O IBMP foi criado em 1999 pela associação da Fundação Oswaldo Cruz em parceria com o governo do Estado do Paraná, representado pelas Secretarias estaduais de Ciência e Tecnologia, da Saúde e do Instituto de Tecnologia do Paraná - TECPAR. Projeto de Genômica funcional do processo de diferenciação celular do *Trypanosoma cruzi*. seleção e caracterização de novos genes e análise de novos alvos quimioterápicos.

O objetivo principal do projeto é buscar os genes cuja expressão é regulada durante a diferenciação celular do *T. cruzi*. Com isso, será possível fazer a caracterização genômica funcional e o mapeamento dos genes expressos pelo parasita em diferentes etapas do processo de diferenciação celular (metaciclogênese). O desenvolvimento deste projeto possibilitará a obtenção de experiência em análise genômica funcional, que poderá ser transferida para outros genomas.

5.5.5 Programa Genoma do Estado do Paraná

Projeto Genoma estrutural e funcional da bactéria fixadora de nitrogênio endofítica *Herbaspirillum seropedicae*. A fixação biológica do nitrogênio constitui a principal via de incorporação do nitrogênio à biosfera, perfazendo cerca de 60% do total ou 96% da fixação por processos naturais. Vários estudos já mostraram que a interação *Herbaspirillum*-planta pode trazer mútuos benefícios. No caso do arroz, por exemplo, observou-se que determinadas amostras destes microorganismos fornecem entre 30 e 54% do nitrogênio total acumulado pela planta. Também foi constatado que algumas regiões produtoras de cana-de-açúcar sobrevivem há mais de cem anos sem adubação nitrogenada. O resultado desses estudos sugere que a fixação biológica de nitrogênio, principalmente pelos endófitos *Herbaspirillum* sp. e *Acetobacter diazotrophicus*, pode ter contribuído significativamente para o metabolismo nitrogenado da planta, além de estimular o desenvolvimento das plantas pela produção de fito-hormônios.

Este projeto tem por objetivo determinar o genoma estrutural e funcional do *Herbaspirillum seropedicae*, estirpe Z-78, estudada desde 1984., para a construção de estirpes mais eficientes para uso na Agricultura.

Os autores do projeto paranaense estimam que o uso destes organismos na agricultura brasileira possibilitaria a economia anual de US\$ 840,00 milhões em fertilizantes nitrogenados.

5.5.6 Programa de Implantação da Rede Genoma do Estado do Rio de Janeiro – RioGene

Este projeto tem por objetivo sequenciar o genoma de uma bactéria endofítica fixadora de nitrogênio, a *Gluconacetobacter diazotrophicus*, encontrada em culturas como cana de açúcar, café, batata doce e palmeiras. Além da sua importância como organismo fixador de nitrogênio, produz substâncias promotoras de crescimento vegetal e metabólicas de interesse industrial (ácido glucônico). Considerando que o potencial de fixação biológica de nitrogênio associado à cultura da cana de açúcar é de 65% do nitrogênio total retirado por tonelada colhida, uma redução de apenas de 30% na quantidade de fertilizantes nitrogenados aplicados nos quase 4 milhões de hectares de cana de açúcar cultivados no país, permitiria uma economia de cerca de R\$ 59 milhões por ano.

5.5.7 Ampliação da Rede de Genômica no Estado da Bahia

Responsável pela doença conhecida como “vassoura de bruxa” do cacaueteiro, o fungo *Crinipellis pernicioso* é o maior problema fitopatológico das regiões produtoras de cacauete do Continente Americano. No Brasil, a doença atinge os cacauetes dos Estados do Pará, Rondônia, Amazonas, Mato Grosso, Acre e, especialmente, do Estado da Bahia, maior região produtora do país.

Detectada no sul da Bahia em 1989, a doença, antes restrita a dois municípios, atualmente encontra-se espalhada em todos os 600.000 ha do cultivo, provocando uma queda na produção de aproximadamente 60%.

A queda de produção e os baixos preços do produto no mercado internacional fizeram com que as divisas geradas com a cultura despencassem de US\$ 700 milhões/ano para cerca de US\$ 260 milhões, nos últimos 11 anos. Os frequentes gastos com importações de matéria-prima e a crise social gerada pela drástica redução no número de empregos diretos e indiretos afetam cerca de três milhões de pessoas no sul da Bahia.

O objetivo deste projeto é conhecer os genes de patogenicidade do fungo e os de resistência do cacaueteiro, possibilitando a descoberta de novas tecnologias que, no

futuro, poderão ser empregadas em outros problemas agropecuários ou de saúde pública.

6 Conclusões

6.1 Conclusões Gerais

Uma primeira observação concernente a esse trabalho refere-se ao mercado de biotecnologia. Redes de biotecnologia podem ser consideradas redes de desenvolvimento tecnológico de produtos complexos. Segundo Fonseca, Silveira e Salles Filho (2000), o processo de geração de inovações pode ser visto como uma combinação de diferentes peças de conhecimentos, cada uma agindo como um “*building block*”. Estas peças podem ser combinadas inclusive com outros corpos de conhecimentos científicos, como no caso da biotecnologia, que hoje compõe, com a genômica, a biologia molecular e a informática, complexos sistemas de geração de inovações.

Estão associadas à obtenção de produtos baseados em novas tecnologias, as quais se encontram em estágios iniciais de seu ciclo de vida, apresentando um potencial de obtenção de resultados econômicos ainda por ser explorado. Em função da crescente sofisticação do processo inovativo - seja por conta da complexidade da base de conhecimentos requerida para viabilizar a introdução de inovações, do caráter interdisciplinar deste conhecimento, ou ainda dos importantes *feed-backs* associados às diversas etapas do processo de P&D - observa-se uma tendência à consolidação de arranjos interorganizacionais cooperativos, estimulados pela integração de conhecimentos complexos e pelos expressivos investimentos em P&D necessários à obtenção de inovações (Dal Poz, 2000).

A biotecnologia não constitui uma indústria, e sim um conjunto de técnicas com múltiplas aplicações. Seu exemplo é muito ilustrativo no que toca à montagem de arranjos cooperativos direcionados para a integração de ativos complementares retidos por diferentes agentes envolvidos no processo de P&D, visando impulsionar o processo inovativo e a aproximação entre as esferas científica e tecnológico-industrial e explorar seu potencial econômico.

Callon *et alli* (1992) caracterizam as redes a partir de seus atores e dos intermediários que circulam entre eles. Apesar da grande diversidade das configurações institucionais destes arranjos, é possível caracterizá-los em função de três "pólos"

fundamentais, identificados na análise das “redes técnico-econômicas” de Callon: o *pólo científico*⁵⁰, o *pólo técnico*⁵¹ e o *pólo de mercado*⁵².

Apesar da biotecnologia ter se tornado sinônimo de engenharia genética nos países industrializados, nos PED, como no caso do Brasil, a rede de C&T e o mercado são compostos basicamente por atividades da segunda geração de técnicas (Silveira, Fonseca e Dal Poz, 2001) assim como estão definidas na Tabela 6.1.

Tabela 6.1 Três gerações da Biotecnologia

Trajatória de Anticorpos Monoclonais	Trajatória Farmacêutica	Trajatória Química	Biotecnologia Vegetal	Biotecnologia Animal
Engenharia de anticorpos	Design de drogas	Engenharia de enzimas	Desenvolvimento de plantas transgênicas	Animais transgênicos
Anticorpos monoclonais	Engenharia de proteínas	Biotransformadores	Uso de bactérias e vírus agrícolas como vetores	
	Clonagem de proteínas por DNA-recombinante	Química combinatória		
Engenharia genética				3ª Geração Biotecnológica
Biologia Molecular e Código genético de DNA	Avanços em técnicas de fermentação, hibridação, seleção genética por cruzamentos			
	Vacinas	Penicilinas e Antibióticos	Enzimas e Macrobiologia Aplicada	Proteínas Unicelulares e Biomassa
Revolução microbiológica no final do século XIX e começo do século XX				2ª Geração Biotecnológica
Aumento gradual do interesse em microbiologia	Cruzamento e fertilização de plantas e animais	Fermentação alcoólica	Uso de enzimas para mudança de características naturais	
Fase empírica do Desenvolvimento Biotecnológico				1ª Geração Biotecnológica

Fonte: Modificado e atualizado a partir de Sharp, 1994.

Não há, todavia, sentido em buscar uma evolução da biotecnológica por etapas, fechando *gaps* tecnológicos até atingir o nível dos países desenvolvidos. Essa concepção, que está intrinsecamente ligada à idéia de que “criar” mercados de biotecnologia não funciona por uma razão que o estudo da Pro-clone ilustra fartamente: a menor firma de biotecnologia, a microempresa que declara no “simples” para

⁵⁰ Caracteriza-se pela produção de um corpo de conhecimentos socialmente reconhecido pela comunidade acadêmica.

⁵¹ Caracteriza-se pela concepção e desenvolvimento de tecnologias particulares, orientadas à realização de funções pré-determinadas, diretamente associadas à atividade industrial.

⁵² Corresponde ao universo de potenciais usuários da inovação, os quais possuem um formato organizacional e um perfil particular de preferências.

averiguação de impostos, depende do funcionamento contínuo de um conjunto de conhecimentos aportados por diferentes fontes e formas distintas e flexíveis de financiamento.

Estima-se o mercado brasileiro de biotecnologia em US\$ 500 milhões - com 120 empresas que seguem o critério mais estrito de biotecnologia - feita com base nos dados fornecidos pela Biobrás à imprensa especializada. Os dados para os EUA, citados por Fonseca & Silveira (2001), estimam o faturamento da indústria de biotecnologia nos EUA em torno de US\$ 16 bilhões, gerando 153 mil empregos, seguido à muita distância pela Inglaterra, com US\$ 2,2 bilhões e 40.000 empregos. Toda a Europa faturaria US\$ 3,7 bilhões com biotecnologia, gerando 45.000 empregos. Trata-se de uma indústria altamente intensiva em capital humano (compare a geração de empregos qualificado da biotecnologia com os pífios resultados dos incentivos fiscais dados às empresas automobilísticas em termos de geração de empregos diretos e mesmo indiretos).

Todavia, esta estimativa (US\$ 500 milhões) ao mesmo tempo superestima e subestima a importância da biotecnologia. Em um mercado de sementes melhoradas, de US\$ 1,2 bilhão, o 5^o do mundo, qual será o valor incorporado da biotecnologia no presente momento? Como avaliar o impacto econômico obtido com o uso de marcadores genéticos no processo de melhoramento de sementes ou no melhoramento de tilápias? Certamente isso não foi computado na estimativa. Quanto foi poupado com o uso de linhagens melhoradas de *Rhizobium* sp. quando do deslocamento de parte da produção de soja para o centro-oeste do país? Estima-se em 5 a 10% a redução de custos originada do uso da soja transgênica, mas isto não ocorreria sem a Plataforma Tecnológica de Plantio Direto, vital para o aproveitamento da tecnologia. Por outro lado, muito dos produtos “biotecnológicos” pré-existiam e incorporaram inovações biotecnológicas de forma marginal (mas importante para a competitividade). Logo a mensuração do mercado é extremamente complexa e talvez pouco útil.⁵³

As estimativas de importação apenas para o setor de saúde humana podem dar uma indicação do mercado potencial de biotecnologia nessa área no Brasil, ainda que não tenhamos computado o mercado de bens intermediários que possam estar em outros produtos. Novamente essa será uma estimativa viesada para mais e para menos, pois desconsidera o faturamento das empresas que atuam no Brasil que não importam insumos biotecnológicos. Por outro lado, incorporam produtos que apenas

⁵³ As estimativas do mercado de biotecnologia dos EUA estavam claramente infladas pela bolha Nasdaq. Tais avaliações devem sofrer uma brutal redução com a crise presente dos setores de alta tecnologia.

potencialmente podem vir a ser produzidos por biotecnologia, que aqui, é tomada no sentido geral, incorporando as todas as fases mencionadas na Tabela 6.1.

A Tabela 0.2 mostra um valor médio (ainda que sujeito a correções em função dos choques cambiais do período) em torno de US\$ 357 milhões, sendo que em 1999, já com um câmbio mais próximo ao atual, o valor alcançou US\$ 494 milhões, muito próximo à estimativa de US\$ 500 milhões. Retirando o item “outros medicamentos”, cuja relação com biotecnologia é mais distante, chega-se aproximadamente a US\$ 290 milhões em importações associadas à biotecnologia. Pouco em relação ao mercado de fármacos, de sementes e de agroquímicos brasileiros, mas o suficiente para chamar a atenção como um mercado potencial de respeito.

Tabela 0.2 Importações por Grupo como *Proxy* do Mercado de Biotecnologia em Saúde no Brasil (US\$)

Grupo de Produtos	1995	1996	1997	1998	1999	1995/1999	média
Fr. Sangue	41404661	77667055	72750343	93796840	1,33E+08	418788018	83757604
Vacinas	43204005	65868844	74015346	69059563	1,25E+08	377601932	75520386
Reag. tox.	8228891	10798417	5972385	0	16644009	41643702	8328740
Hormônios	78045729	1,08E+08	1,34E+08	1,29E+08	1,38E+08	587521379	1,18E+08
outros med.	34075480	72869919	53260015	83861433	66438686	310505533	62101107
vac. Vet.	3440644	7212710	10814024	13120331	14297010	48884719	9776944
TOTAL	2,08E+08	3,43E+08	3,51E+08	3,89E+08	4,94E+08	1,785E+09	3,57E+08

A organização do presente relatório partiu de um reconhecimento de que há uma clara diferença entre instituições do setor agropecuário e o setor de saúde humana. No primeiro, as biotecnologias são predominante incrementais, pois inseridas em um contexto produtivo que, parafraseando Sir John Hicks, sua discussão sobre dinâmica e tecnologia, formado por “várias janelas de entrada”. O lento processo de modernização da produção de açúcar e álcool no Brasil fornece um exemplo para esse fato. Modernização da indústria foi feita em partes dos processos e não existiu propriamente uma coordenação entre as Usinas. O processo de convergência tecnológica durou mais de 15 anos e as inovações biotecnológicas, relacionadas ao processo de fermentação ainda estão se difundindo, como mostrou a breve nota sobre a pesquisa de leveduras floculantes.

Esse caráter também determina a lenta difusão das inovações e de seus impactos.

O estudo do Instituto Agronômico de Campinas demonstrou que muitas instituições públicas não se preocupam com a questão da propriedade intelectual. O mesmo se aplica ao Instituto Biológico de São Paulo, que também atua em áreas de biotecnologia, notadamente *controle biológico e kits diagnóstico*, mas que ainda não se mostra fortemente voltado para a busca de construção de instrumentos de apropriabilidade de seus produtos tecnológicos.

Em parte esse caráter está relacionado ao reconhecimento que muitas inovações biotecnológicas funcionam como um “gancho” para a introdução mais ampla de novas técnicas de manejo. Dá a dificuldade em atribuir à inovação todo o impacto, uma vez que a mudança tecnológica engendra uma ação cooperativa entre instituições e produtos sistêmica. Um exemplo típico é o dos programas de melhoramento conjugados a técnicas de inseminação artificial e a produção de mudas isentas de vírus, técnicas que exigem a mudança dos sistemas de produção dos clientes.

Isso também explica o interesse extremamente “focado” das corporações líderes dos mercados de agroquímicos em poucas espécies cultivadas e variedades e também em estratégias que combinam o uso de sementes ao uso de produtos cuja apropriabilidade está bem configurada (agroquímicos, sementes híbridas). O mercado internacionalizado é centrado em mercados em alguma etapa globalizados, com elevadas economias de escopo associadas às economias de escala. Isso limita ao interesse da internalização de tecnologias, fato que entrevistas no setor e o apresentado no capítulo 4 deixaram muito evidentes: são internalizadas apenas as tecnologias capazes de agregar valor de modo razoável, de fácil difusão por substituição de variedades vegetais, por exemplo. Assim, só interessam para as grandes corporações os produtos de alto potencial de mercado, que causem impactos importantes nos setores de comercialização, como é o caso de controle de pragas e tolerância a herbicidas.

As condições impostas pelas características do processo inovativo na agricultura e os atributos de incerteza da biotecnologia engendram contratos imperfeitos que dificilmente conseguem impor salvaguardas viáveis para a continuidade do fluxo da pesquisa. Nesse sentido, o processo de aquisições que retratamos no capítulo 4 revela uma busca de antecipação racional às possibilidades futuras de redução de custos de transação e aperfeiçoamento dos mecanismos de apropriabilidade. Uma pauta de pesquisas guiada por esse tipo de objetivo provavelmente difere daquela de interesse público (ver Aghion & Howitt, 1998; David, Hall e O’toole (1999) e Silveira; 2001) para o detalhamento desse ponto. Nesse sentido, uma das conclusões mais importantes

do trabalho na parte da biotecnologia na agricultura é o papel central, mais que na área de saúde humana, das instituições-chave e de sua organização voltada para a apropriação via contratos de parte dos ganhos com o esforço de pesquisa.

O caso do setor de saúde é diferente: o custo de P&D público, privado, ou ainda aquele de P&D colaborativa é alto e os ciclos de pesquisa são mais longos. A substituição de antigos produtos pode acontecer de modo incremental, da mesma forma como no setor de agropecuária ou de modo a mudar bruscamente a demanda pelo produto. Um novo produto encontra uma base muito mais ampla para sua comercialização.

Ainda que muitos dos avanços preconizados pela biotecnologia estejam relacionados à prestação de serviços médicos, na forma de fármacos *à façon*, até o presente momento produtos biotecnológicos seguem um ciclo muito próximo ao dos fármacos tradicionais: *new entities* são geradas, seu preço por grama é elevadíssimo e são voltadas para situações em que inexistem substitutos próximos e isso dura o longo período de vencimento da patente, salvo quando surjam produtos novos, com melhor desempenho.

Essa forma “produto” está associada a uma dinâmica inovativa em que cada produto inovador deve cobrir os gastos com pesquisa cada vez mais elevados. Como apontamos no capítulo 3, a incorporação de novas técnicas da bioinformática e da simulação de resultados que antes só eram obtidos *in vitro* exige um volume de recursos enorme e serve apenas às primeiras etapas de investigação, justamente aquelas em que se preconiza o financiamento via *venture capital e private equity*. A internalização das bio-informática nas grandes corporações internacionais torna-se uma ameaça potencial às estratégias fundadas em Pólos, incubadoras e no estímulo ao surgimento de pequenas fimas em universidades. Esse é um ponto para futuras investigações.

A política de saúde atual tem apontado para um caminho interessante: utilizar os critérios sociais como um ponto focal para a política de medicamentos. Nesse sentido, a viabilização de insumos biotecnológicos passa pelo crivo da restrição orçamentária imposta a esses programas. Vacinas recombinantes por exemplo, reduzem em muito o custo aplicação, dando muito mais segurança à rede que cuida de programas epidemiológicos. Todavia, seu custo pode ser um fato crítica para utilização pela mesma rede. As instituições-chave que analisamos estão fortemente emprenhadas em “substituir importações” no campo das vacinas tradicionais, o que ao nosso ver, está

perfeitamente de acordo com o espírito de criação de um mercado futuro de biotecnologia.

Outro ponto, fundamental está relacionado a estratégias de rede integradas para o aproveitamento da biodiversidade. Tais iniciativas aparecem no Brasil, como mencionamos, na forma de empresas que usam técnicas modernas de *screening* e que lograram estabelecer acordos de cooperação com grandes corporações. Isso sugere atenção por parte das Instituições-chave, que devem pensar em formas viáveis de introduzir e desenvolver a bio-informática para gerar redes de investigação e suporte para a exploração da biodiversidade por pequenas empresas locais. Ao que foi investigado, os esforços estão mais centrados nos desafios de aplicar biotecnologia a insumos biotecnológicos voltados a problemas de saúde pública, o que é meritório, mas insuficiente. A articulação da conservação da biodiversidade com o técnicas de engenharia genética visando a formação de bancos de germoplasma é outro ponto fundamental.

Como visto no capítulo 3, as empresas de biotecnologia bem sucedidas estão diretamente vinculadas a programas de apoio bastante singulares. Os casos da Vallée e Biobrás são ilustrativos de processos de *catch up* não reproduzíveis em condições de competição interoligopólica acirrada.

As “brechas” abertas por empresas como Ely Lilly e Fundação Wellcome e Merrioux tendem a não ser reproduzidas, apesar da contínua recriação de espaços de investimento pela biotecnologia – que significa que mesmo corporações de US\$ 20 bilhões/ano de faturamento – podem não ter interesse em cobrir todas as áreas potenciais de investimento e estabelecer contratos tecnológicos em bases favoráveis com empresas de base local. As pressões sobre a Biobrás e a própria busca da empresa em acordos tecnológicos com universidades de outros países revelam que o caminho dos mercados e dos contratos é bastante acidentado.

Nesse sentido, a experiência no setor de fármacos não difere muito do que ocorre no setor agroindustrial: as instituições-chave devem desenvolver uma capacidade de negociação para que atuem na intermediação desses acordos. Para tal, fundos de incentivo ao estabelecimento de acordos tecnológicos são tão ou mais importantes que fundos descentralizados (*via mercado de risco*) de apoio à emergência de pequenas empresas de base tecnológica, fruto do espírito empreendedor de pesquisadores de instituições públicas e de jovens PhDs que criando uma base relacional no exterior, sejam capazes de financiar, com “anjos”, as etapas iniciais da pesquisa.

Acredita-se que aprofundar as questões em torno da pesquisa genômica, nos ajude a perceber os pontos mencionados acima.

6.2 Agrobiotecnologias: o Brasil tem um diferencial?

O Brasil é considerado com um dos poucos Super NAR's do mundo, ou seja um dos principais centros de pesquisa agrícola dos países em desenvolvimento, junto com a Índia e México. Tem como vantagem adicional contar com instituições próprias, cujo orçamento não está vinculado ao de órgãos internacionais, como a rede dos *International Agricultural Research Centers*, apoiados pela FAO e outros órgãos multilaterais.

A posição de centro de excelência em melhoramento genético vegetal está relacionada ao papel da EMBRAPA, autarquia pública de pesquisa e também por alguns centros regionais de grande importância, como os institutos da APTA (organização que congrega institutos de pesquisa do Agronegócio de São Paulo, IAC, IAPAR, IB, ITAL) e no papel fundamental de instituições de fomento, como a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa em São Paulo). Em menor grau, há a participação de centros de pesquisa financiados por cooperativas, como Copersucar (produtores de açúcar em São Paulo) e Coodetec (cooperativas de produtores de grãos do Centro-Sul do país, principalmente no Estado do Paraná).

Uma característica importante dos projetos de pesquisa envolvendo biotecnologia no Brasil é tanto o número amplo de instituições envolvidas quanto o número de espécies vegetais escolhidas como objeto de investigação. Esse ponto é importante em face às estreitas prioridades de pesquisa definidas pelas líderes internacionais em biotecnologia vegetal que atuam no Brasil.

No setor de agronegócios, as *commodities* comercializadas estão fundadas em uma tecnologia madura, por vezes em conflito com objetivos mais amplos de aumento da produtividade e conservação ambiental.

A difusão de inovações biotecnológicas se dá de forma de duas formas básicas, recuperando a análise anterior:

a) Pela utilização de técnicas de cultivo celular ou de conhecimentos aplicados de biologia para controle de pragas e doenças, construção de *kits* diagnóstico, uso de microorganismos para melhoria das condições de fertilidade do sistema solo-planta

(micorrizas), técnicas cuja difusão depende crucialmente de arranjos institucionais e de produtores para que se tornem efetivas;

b) Pelo uso de marcadores biológicos e no futuro de bioinformática para acelerar o processo de melhoramento genético vegetal e de microrganismos;

c) Pela geração de inovações utilizando técnicas de DNA recombinante, bloqueadores de proteases e técnicas de direcionamento da expressão de certas características desejáveis.

O primeiro item permite o rápido surgimento de micro e pequenas empresas de base local ou regional, que necessariamente devem estar apoiadas tanto por instituições de pesquisa quanto por programas de difusão suportados por instituições públicas ou privadas (cooperativas, associações de produtores).

O segundo item é internalizado por empresas de grande porte e instituições de pesquisa públicas, com raras exceções feitas a empresas de médio porte. A apropriabilidade dos resultados de pesquisa é um tema de grande importância nesse caso, assim como a relação entre melhoristas convencionais e inovadores biotecnológicos de ponta. Já o terceiro item é muito próximo ao anterior, com a diferença de que certos enfoques podem ser utilizados por organizações públicas ou por arranjos associativos público-privados para tratar de problemas específicos, como enriquecimento nutricional de uma variedade ou tolerância a pragas pela intervenção na relação patógeno/hospedeiro ou no padrão reprodutivo do patógeno (por exemplo, a pesquisa de Marcos Castro em batata, feita na Esalq).

Ao mesmo tempo em que incorporem os resultados da crescente sofisticação do processo inovativo advindo de biotecnologias, as inovações, muito mais incrementais, apresentam padrões de difusão mais lentos, em média, do que nas áreas de saúde animal e humana. No setor de agrícola os resultados de inovação apresentam um padrão de apropriabilidade muito variado, desde o produtor até o consumidor, o que raramente acontece nos setores de saúde humana.⁵⁴

Além disso três tipos de questões exigiram um rápido processo de mudança institucional, que foi ocorrendo de 1995 a 2001 (ver Silveira e Dal Poz, 2001). Envolveu: a) a legislação voltada a garantir os direitos de propriedade dos inovadores;

⁵⁴ Um exemplo muito simples

b) a questão da biossegurança e, c) a utilização de recursos genéticos e manutenção da biodiversidade.

O cenário de debate entre países com diferentes posições sobre os distintos temas regulatórios parece não favorecer uma solução única de consenso e isso se reflete na posição dos diferentes organismos do governo brasileiro em relação a esses mesmos temas. Segundo o comentário de Castro & Portugal (2001, na página 184), o Brasil “já chega com atraso à regulamentação de alimentos transgênicos”, o que inclui a possibilidade, ainda que tardia, de promover um debate esclarecedor sobre o tema, visando realmente saber sobre o a conveniência, do ponto de vista da população, de qual tecnologia adotar, situação que, para eles, coloca o país em posição semelhante ao de outro SuperNars (*SuperAgricultural Research Country* - País em desenvolvimento com um setor de pesquisa agrícola super desenvolvido, na visão de Greg Taxler, 2000⁵⁵), a Índia, com a diferença de que esse país não é um grande exportador de grãos, como de fato são Brasil e os EUA (Castro & Portugal, 2001).⁵⁶

A criação de condições para o desenvolvimento da biotecnologia no país, na expressão de Oda e Soares (2001)⁵⁷ está progressivamente sendo instalada. A regulamentação da experimentação e da liberação de plantios comerciais de produtos da biotecnologia tem importância não somente pelos ganhos tecnológicos e econômicos que propiciam à agricultura do país. Eles são uma fonte privilegiada de conhecimento local desses produtos em um ambiente regulatório internacional que cada vez mais garante os direitos de propriedade ao conhecimento e não apenas a produtos inovadores. Fica evidente que nos marcos da biotecnologia vegetal, o Brasil é um ator relevante e que constituiu um base de pesquisa de respeito nos últimos 35 anos e um realizou um conjunto de mudanças institucionais que o preparam para enfrentar os desafios da competição internacional. Ao nosso ver, a opinião de Taxler (2000), compartilhada por muitos economistas de países centrais, de que o objetivo primordial é o aumento da

⁵⁵ Taxler, Greg (2000). “Assessing the benefits of Plant Biotechnology in Latin America”. Conferência apresentada no BID dia 7 de novembro de 2000. O autor defende uma posição radical quanto à conveniência de os países latino americanos, inclusive o Brasil, tentarem apenas transpor tecnologias de DNA Recombinante no campo das sementes, sem tentar um desenvolvimento na América Latina. Seus pontos de vista certamente não refletem a estratégia do Governo Brasileiro.

⁵⁶ Castro, L.A.B. de & Portugal, A.D.(2001) Elementos de uma estratégia para o desenvolvimento da biotecnologia agropecuária e biossegurança no Brasil, Brasília, MCT, Parcerias Estratégicas nº10, pp.186-199. Os autores são respectivamente Chefe-Geral do Cenargen-Embrapa e Presidente da Embrapa.

⁵⁷ Oda, Leila Macedo & Bernardo Elias Correa Soares (2001) “Biotecnologia no Brasil. Aceitabilidade Pública e Desenvolvimento Econômico. D.F. Parcerias Estratégicas, vol 10, pp.162-172. A autora foi presidente da CTNBIO e Soares é pesquisador de uma das mais prestigiosas instituições públicas de pesquisa em saúde, fármacos e insumos biológicos do Brasil, a Fundação Oswaldo Cruz.

produtividade agrícola, devendo o país criar mecanismos que facilitem a mais rápida introdução de inovações geradas por empresas líderes mundiais não se coaduna nem com a visão de biotecnologia que apresentamos no início do trabalho (ou seja, da articulação de blocos de conhecimento e da indefinição de estruturas de mercado e de competição requeridas para seu desenvolvimento), nem com os objetivos de promoção do bem-estar, como objetivo último do desenvolvimento tecnológico.

A concepção de que é possível importar tecnologia como forma de promover o desenvolvimento econômico via abertura comercial e estímulo à instalação de corporações líderes mundiais não deve ser tomada como diretriz no caso das agrobiotecnologias. Há espaço para a criação de redes que articulem instituições-chave e empresas em uma multiplicidade de produtos que escapam aos interesses das grandes corporações, mas tem impacto significativo na competitividade de agricultura.

Os mercados de *kit diagnóstico*, os programas de melhoramento animal, a difusão do controle biológico e de diferentes tipos de inoculantes fornecem exemplos de tecnologias que não criam grandes mercados biotecnológicos mas tem enorme impacto na agricultura. É então fundamental reconhecer que a forma mercantil de gerar os avanços nessa área é inadequada, devendo existir esforços que combinem fundos de produtores (cooperativados, por exemplo), instituições-chave e pequenas empresas de base local.

Resumiremos nossos argumentos a seguir:

- a) Uma parcela da difusão das inovações está associada ao mercado de sementes melhoradas. Mais de 80% deste mercado é representado por 3 ou 4 culturas de interesse agrícola, soja, milho, algodão e arroz e alguns poucos alvos de pesquisa, como a introdução de genes de tolerância a herbicidas, resistência a patógenos e mais dificilmente, a melhoria das qualidades nutricionais dos produtos. O interesse no Brasil está no fato de ser o maior mercado da América Latina, (mais de 50% do total) e o quinto mercado mundial, com um montante de US\$ 1,2 bilhões, segundo Taxler (2000), mercado caracterizado pela necessária “tropicalização de variedades”, processo em que mesmo nos segmentos mencionados, as líderes mundiais

necessitam de estabelecer acordos de cooperação e contratos com firmas e instituições brasileiras.⁵⁸

- b) Há um conjunto variado de formas organizacionais que combinam instituições públicas e privadas em que se desenvolvem estruturas de governança distintas da forma mercado e que melhor se adequam a um ambiente de desenvolvimento da biotecnologia. Referimo-nos ao papel de instituições privadas como a Copersucar, Fundecitrus ou Coodetec, que estabelecem acordos de desenvolvimento de biotecnologia vegetal (uso de marcadores genéticos, de inibidores de protease e mais recentemente, da exploração das possibilidades abertas pela pesquisa genômica);
- c) Há o estabelecimento de formas de apoio científico e tecnológico a pequenas empresas em biotecnologia, na forma de treinamento da mão-de-obra (RHAÉ, do MCT), de apoio a consultorias internacionais (CNPq) e de transferência tecnológica (universidades e principalmente instituições-chave de pesquisa, como EMBRAPA e instituições da rede APTA do Estado de São Paulo), que vêm permitindo o emergência de firmas de base local na produção de inoculantes, mudas e matrizes isentas de vírus, firmas prestadoras de serviços de diagnose (*kits*-diagnósticos), de serviços de inseminação artificial e vacinas, que não são capazes de desenvolver pesquisas “*in house*”.
- d) Finalmente, no mercado de sementes foram estabelecidas formas contratuais para difusão de sementes melhoradas entre empresas de semente e Embrapa (por exemplo, Unimilho, para difusão de híbridos de milho) que são um importante instrumento institucional para o estabelecimento de acordos de difusão de sementes transgênicas ou de inovações originadas de multinacionais.

Esse cenário complexo admite, portanto, o re-desenho institucional e a promoção de várias formas de desenvolvimento de atividades contratuais envolvendo pequenas empresas, instituições públicas e mesmo grandes corporações, em um ambiente ao mesmo tempo competitivo e cooperativo.

⁵⁸ O mercado de sementes de produtos hortícolas (em torno de US\$ 50 milhões apenas no Brasil) é um segmento à parte, em que importações cumprem um papel complementar importante, assim como as firmas líderes mundiais, como as filiais da firma La Moderna, do México;

O principal obstáculo a esse cenário, além das dificuldades impostas à difusão de plantas transgênicas por ambientalistas e Institutos de defesa dos consumidores (IDEC) – ponto que não desenvolvemos, mas que está presente em Silveira e Poz (2001) e Wilkinson e Petrelli (2000). está na dificuldade em controlar o processo internacional de fusões e aquisições da indústria de sementes, que como vimos, está no vértice da difusão da moderna biotecnologia em alguns segmentos muito importantes da agricultura brasileira.

Ao nosso ver, o a percepção do governo brasileiro é fundamental para o desenvolvimento da biotecnologia. De forma muito distinta das ações voluntárias adotadas nos anos oitenta e início de noventa, a retomada da biotecnologia no Brasil se dá fundamentada na articulação entre atores diferenciados e no apoio a diferentes formas organizacionais, em parte com instrumentos de mercado, como capital de risco e *private equity*.

O governo tem claro que os instrumentos de propriedade intelectual são de fundamental importância por ser elemento integrante de “arranjos coletivos para o aprendizado e para a inovação, garantindo a apropriação do esforço aplicado à pesquisa, ou seja, tem-se claro que o Brasil é um importante pólo gerador de inovações, seja na forma de produtos patenteáveis, seja na forma de novas obtenções vegetais. Também há a clara percepção de que em um futuro próximo o país terá interesse direto em estabelecer direitos de propriedade adequados aos resultados de pesquisa genômica e seus desdobramentos.

Todavia, as formas de propriedade intelectual preconizadas por acordos como TRIP’S e a rejeição dos EUA à Convenção de Diversidade Biológica são vistas como inadequadas. O governo brasileiro move-se tentando conciliar essas pressões condicionando-as ao interesse nacional, no sentido de potencializar os resultados obtidos no desenvolvimento da biotecnologia vegetal do país e aproveitar a posição de *global player* em certos mercados de *commodities* agrícolas. O problema da estratégia centrada na idéia de “país livre de transgênicos”, preconizada por alguns dirigentes regionais e por algumas instituições públicas e privadas, é que essa desestimula o desenvolvimento da biotecnologia vegetal no ponto em que ela é mais importante: em sua articulação com novas técnicas ambientalmente recomendáveis de manejo da agricultura.

Cabe ressaltar que a visão do governo brasileiro – majoritariamente favorável ao desenvolvimento da biotecnologia vegetal – leva, todavia, em grande consideração

questões de biossegurança e a importância da análise em profundidade, coordenada pela CTNBIO, das características dos organismos que sofreram alterações genéticas provenientes da aplicação da biotecnologia.

Há pois evidências de que o governo brasileiro assumiu um compromisso sério e criou – por meio de investimentos na formação de recursos humanos e físicos em pesquisa e desenvolvimento- a reputação de que tem forte interesse na biotecnologia vegetal, que é uma das poucas atividades científicas em que o país tem competitividade internacional . Essa reputação é demonstrada pela amplo leque e pela qualidade das pesquisas da Embrapa; do continuado apoio à formação de recursos humanos pelos órgãos ligados ao Ministério da Ciência e Tecnologia (e também pelo Ministério da Educação) e pela extensão a vários centros de pesquisa regionais do Programa Genoma, base séria para futuras pesquisas com plantas recombinantes.

6.3 Conclusões derivadas da Genômica: visões do futuro?

Este item foi desenhado para que se obtivessem dados a respeito da organização da pesquisa genômica no Brasil e para que se possa indicar políticas que favoreçam as atividades em biotecnologia no Brasil. O mercado de modernas biotecnologias é dado como promissor, uma vez que novas trajetórias tecnológicas podem advir das pesquisas genômicas, que dependem de capacitação de recursos humanos altamente qualificados e de articulação com o pólo de mercado. A questão é que atualmente poucos países têm a resposta acerca do quanto realmente às biotecnologias podem ser fator de dinamismo de mercado. Mas muito esforço tem sido aplicado no sentido de entender como a geração e o fluxo de conhecimentos científicos e tecnológicos alcançam o entorno econômico, especialmente para o caso das modernas biotecnologias.

A análise dos mapas apresentados permite que se chegue a algumas conclusões acerca da evolução que os projetos genoma sofreram nos dois últimos anos e acerca da necessidade de se empenhar mais pesquisa sobre o tema, num curto prazo. Além de ganhar complexidade de atores e instituições, os projetos vêm incorporando em suas redes, parceiros e integrantes de nível internacional.

A configuração dos projetos genoma tem hoje uma estrutura muito semelhante aquela dos sistemas de inovação em biotecnologia dos EUA e CE (Dal Poz, 2000). Por conta desses dois aspectos é que um conjunto de políticas se faz necessário, tanto para manter dentro do país o *pool* de capacitações em C&T, como para manter os recursos

genéticos do país, que, de outra forma, poderiam ser facilmente apropriados por sistemas outros de inovação biotecnológica, sem que se possa fazer valer a primazia do Brasil em utilizá-los para dinamizar a economia nacional.

Um conjunto de recomendações pode resumir as ações políticas capazes de potencializar os resultados de pesquisa genômica, fazendo as redes crescerem, as aplicações biotecnológicas serem multiplicadas e os mercados de produtos farmacêuticos e agro-industriais ganharem bio-inovações.

Podem ser agrupadas em quatro conjuntos de encaminhamentos, que apresentam claras interfaces: *a)* gerenciamento da pesquisa e organização de negócios de biotecnologias derivadas de genômica e apoio às demandas por competências institucionais; *b)* transformação das atuais redes científicas em redes tecno-econômicas; *c)* criação de novas formas de financiamento de P&D e C&T e manutenção das formas difundidas que se mostrarem funcionais na rede, de modo que o setor público venha a se tornar beneficiário dos investimentos que realiza e *d)* implementação de sistemas de regulação de mercado e do sistema de apropriabilidade das biotecnologias frente ao padrão internacional acordado na OMC.

Esses pontos são portanto questões e não conclusões. Destes 4 itens, o país caminhou desde 1996, como vimos, no que se refere aos itens “a” e “c”. O ponto “c” especificamente está relacionado a questões envolvendo instituições multilaterais e a posição do Brasil tem sido de avançar no reconhecimento dos Direitos de Propriedade Intelectual, sem todavia fechar portas no que concerne aos requisitos da apropriação de benefícios associados à biodiversidade. Estamos apenas iniciando esse debate, que ficará mais intenso com o fluxo de novos produtos derivados da biodiversidade. O estudo do caso da Extrata é um exemplo de que as oportunidades tecnológicas já estão sendo exploradas e são potencialmente uma fonte de contencioso, inclusive com a posição de ONG’s e outros chamados representantes dos movimentos sociais.

Já no que tange aos itens “b” e “c”, os resultados dependem ainda menos da ação do governo. No presente texto as instituições-chave são também tomadas como instituições descentralizadas, que defendem seus interesses acima de tudo, mas que mantém um importantíssimo caráter público, gerador de “*spill overs*” fundamentais para o desempenho das empresas locais de biotecnologia e para a definição de parâmetros de negociação nos acordos firmados com empresas líderes mundiais. Nesse sentido, não se admite conceber a genômica como algo que “corra por fora”.

Os conflitos entre a Novartis e o Departamento de Microbiologia da Universidade da Califórnia - Berkeley é um exemplo da dificuldade em estabelecer contratos diretos entre grandes corporações e universidades. Órgãos financiadores de pesquisa devem estar presentes na intermediação das negociações e legislações que ponham restrições ao uso da biodiversidade e têm um papel importante nesta arbitragem.

O financiamento da biotecnologia via mercados de capitais não é um ponto específico da genômica. Sua aplicabilidade está restrita a firmas de menor porte. Em nenhuma circunstância deve-se deixar que o “empreendedorismo” seja a única força motriz do desenvolvimento da biotecnologia em países como Brasil. O desafio é manter o estímulo das instituições-chave, nas redes, para que incentivadas pela apropriação de parte dos ganhos do avanço biotecnológico, funcionem como organismos provedores de tecnologias de base, de conhecimentos gerais e instruções para padronização e regulação dos produtos e serviços de origem biotecnológica. Segue uma análise mais detalhada de cada um desses pontos.

6.3.1 Novas demandas por competências institucionais e organização de pesquisa e de negócios

Mostrou-se que as biotecnologias maduras, difundidas ou em processo de difusão dependem de ambientes institucionais apropriados para chegar ao mercado. O gerenciamento das competências em se organizar internamente e em se relacionar com uma rede de atores é um fator essencial para desempenhar P&D e se manter nos negócios. No caso específico das biotecnologias derivadas de pesquisa genômica, a estrutura de organização do P&D, dos negócios e da governança do sistema de bio-inovações dependem de uma gama mais ampla de fatores, a serem contemplados nas políticas de implementação de sistemas de inovação em biotecnologia.

Dado o caráter prospectivo, de alto risco e do grau de expectativa que a manipulação dos genes suscita na sociedade em geral, no que dirá nos mercados, as ações políticas devem contemplar alguns fatores extras: promoção de processos consultivos, empreendimento de avaliação das atividades científicas e tecnológicas, condução de pesquisa e formação de recursos humanos, harmonização de antigas e novas experiências de gestão e promoção de processos de colaboração entre os diferentes pólos de produção de biotecnologias.

As instituições públicas de pesquisa ou de P&D, geradoras de conhecimentos e agentes de transferência de tecnologias desempenham o papel de principal⁵⁹ na condução destes processos e da redução do risco inerente da P&D em genômica. Elas são responsáveis pela seleção e execução projetos com maior possibilidade de difundir novas tecnologias. Além disso, as instituições públicas de pesquisa são responsáveis pela alocação de recursos já disponíveis, como compartilhamento de capital humano com empresas, gestão de projetos tecnológicos, desenvolvimento e manutenção das capacidades de projetos de P&D colaborativos e gerenciamento de fontes de recursos financeiros para pesquisa e geração de RH.

Como instituições-chave de redes tecno-econômicas, devem estar apoiadas por mecanismos de garantia de apropriabilidade dos resultados de pesquisa, de ganhos e retorno dos investimentos públicos em C&T. Neste sentido, a rede de genômica instalada no Brasil apresenta um foco nodal bastante interessante, uma vez que está centrada na obtenção de resultados tecnológicos que garantam a redução dos efeitos de pragas de grandes culturas. Daí a urgência em se implementarem mecanismos formais e ágeis de transferência de tecnologias e da definição e implementação de instrumentos de colaboração formal e de apropriação legal dos ganhos de P&D, numa lógica que contemple os interesse nacionais de manutenção dos recursos genéticos na forma de biotecnologias internalizadas em instituições públicas.

No segundo caso, se a instituição optar por realizar P&D na fronteira da ciência, a obtenção de novíssimos produtos pode rapidamente alterar trajetórias tecnológicas e estruturas de mercado, já que novas formas de tratamento de doenças produzem efeitos de mudança do padrão de consumo dos fármacos comercializados. Este é o caso, por exemplo, das novas formas de diagnóstico de expressão gênica de câncer, que excluem grande parte dos produtos de tratamento da doença, uma vez que passa a ser possível diagnosticar muito precocemente as alterações oncogênicas. Uma vez apropriado pelo setor público de saúde, este produto pode poupar muitos recursos de tratamento da doença.

A conclusão que se chega é que as instituições-chave devem estar preparadas para o gerenciamento de ambas condições expressas acima. É preciso sempre melhorar os processos de produção das bio-commodities que estão difundidas no mercado, ou que sejam de interesse público e ao mesmo tempo, é imprescindível que estas instituições

⁵⁹ No sentido que delegam funções e ganham o direito de monitorar o esforço dos concessionários.

voltem-se para a P&D da fronteira científica, que é a garantia de manutenção da função de agente-principal das instituições de C&T.

Uma vez aptas a gerenciar processos de pesquisa colaborativa, de manter grande volume de projetos científicos e de contratos de pesquisa de cunho tecnológico e de serem capazes de internalizar novas biotecnologias é que estas instituições serão capazes de enfrentar condições variáveis dadas pelas demandas de mercado. Esta estratégia possibilita uma rápida alocação de recursos internos, como a aplicação de resultados de pesquisa na geração de novos produtos quando o mercado aponta novas formas concorrenciais ou falhas de mercado se tornam especialmente problemáticas. Este parece ser o caso da Embrapa, que, sendo capaz de operar pesquisa em biologia molecular, tem condições de executar o papel-chave de agente regulador das atividades de certificação genética de novas variedades geneticamente modificadas, ou da Biomanguinhos, que produz fármacos genéricos contra AIDS.

6.3.2 Rede científica X rede biotecnológica

A visão do conjunto de Projetos Genoma hoje no Brasil permite dizer que o país conta com pesquisas científicas e capacitação de recursos humanos em escala e escopo suficientes para que novos produtos venham a ser desenvolvidos. Mas as redes de genômica ainda são, na maioria, redes científicas, e que, para resultar em inovação biotecnológica, necessitam apresentar nexos com o mercado. O primeiro projeto, o Genoma *Xylella*, ainda não resultou em nenhuma biotecnologia de controle do CVC. Cabe lembrar que, para que novas biotecnologias sejam internalizadas, e que as pesquisas possam originar *spin offs*, é preciso pensar em políticas que promovam claramente os nexos com os setores produtivos.

É o que vem acontecendo, no Genoma SUCEST, já que a Copersucar tem laboratórios próprios e recursos humanos capazes de traduzir os resultados de sequenciamento genético em novos conhecimentos aplicáveis na produção de variedades de cana mais interessantes para o setor agro-industrial.

O Centro de Biologia Molecular e Genética da Unicamp, coordenador do SUCEST anunciou, na última semana do mês de abril de 2001, a venda e de germoplasma resistentes a duas doenças comuns de cana de açúcar, com ganhos financeiros para este laboratório e para a Rede ONSA. Além disto, esta rede executa *data mining*, atividades potencialmente geradoras de biotecnologias, porque com elas é

possível comparar anotações genéticas das diversas regiões do genoma da cana e entre elas e as de parasitas da planta. O contrato com a Crop Design caso apresente retornos interessantes na forma de *royalties* permitirá clarificar o gargalo significativo que representa a incerteza quanto aos resultados esperados com o Projeto Genoma.

6.4 Outras questões: A Questão Crucial do Financiamento à pesquisa e da Propriedade Intelectual

A interação entre os diferentes *loci* de P&D e C&T das redes de genômica apresentadas requer políticas de fomento à colaboração, tanto entre setores de pesquisa científica e tecnológica, quanto para que novas formas de financiamento destas atividades.

No mundo todo o setor público é o grande financiador de pesquisa científica. Este aspecto tem sido fortemente debatido pela Comunidade Européia e EUA, na forma de estudos sobre o valor do dispêndio em C&T para as nações.

No Brasil não é diferente: o setor governamental é também o financiador dos projetos genoma. O Genoma *Xylella* teve parceria da Fundecitrus, mas com uma contrapartida de apenas 3,2% do custo do projeto. A contrapartida da Copersucar para o Genoma SUCEST foi muito semelhante. Apenas o Genoma Câncer, de parceria com o Instituto Ludwig de Pesquisas contra o Câncer teve contrapartida igual de ambos os setores: US\$ 10 milhões de cada um. Mas as parcerias são mantidas por instrumentos informais de vinculação interinstitucional: em nenhum caso há mecanismos de definição *ex ante* das questões de propriedade intelectual, dos riscos financeiros ou dos direitos sobre os processos de motivação do comércio de biotecnologias ou de seus insumos.

É urgente a definição e aplicação destes mecanismos, tanto para a definição de relações interinstitucionais como para a contratação de pesquisa de cunho tecnológico no nível internacional. Nos EUA, sistemas de patentes e licenciamento de biotecnologias, mecanismos formais de transferência de biotecnologias da universidade para a indústria e contratos de pesquisa tecnológica são intensamente utilizados e fazem parte da lógica que mantém o padrão de relações comerciais globalizadas, representadas pelo GATT. Estes mecanismos, uma vez difundidos nos países mais desenvolvidos, serão, sem dúvida, considerados como parâmetros de jurisprudência internacional no nível da OMC. Instrumentos formais de P&D entre empresas e entre estas e as instituições públicas de pesquisa são imprescindíveis para o crescimento das

competências institucionais requeridas para a gestão de projetos de C&T, o que inclui, sem dúvida, a avaliação *ex ante* e *ex post* do valor da pesquisa e de seu impacto para outros setores da sociedade.

Na CE e EUA são realizados projetos de médio e longo prazo para que se possa compreender diacronicamente os processos de impacto da pesquisa e do valor da produção de conhecimentos científicos. Este dispositivo político também é urgente, e pode ser implementado nas redes em vigor e nas que porventura passem a existir, como mecanismos de *governança* do próprio sistema de C&T.

Claro que a captação de recursos financeiros para P&D e C&T em parceria com o setor privado é um outro aspecto da maior importância. Nos países como EUA e na CE, a criação de *spin offs* é baseada nos mercados de *venture capital*, para o qual providências de ordem semelhante aos fundos setoriais do PPA podem ser imprescindíveis. Mas, mais do que isto, este tipo de recurso só é alavancado por meio de políticas de nível macro-econômico, para as quais muito esforço deve ser dispendido.

Apesar de ser o mercado com maior número de empresas nascentes e, ao mesmo tempo, de empresas que não se mantêm no mercado, só se pode pensar em um sistema de bio-inovações no país se houver condições financeiras para que estas ondas de "nascimento e morte" resultem, ao final de um certo tempo, em períodos de acumulação de competência científica e empresarial para a manutenção de um mercado de biotecnologias de porte razoável, o que permite também a real apropriação dos recursos genéticos disponíveis nos sistemas naturais brasileiros.

Os aspectos legais criam regras de acesso ao mercado que constituem um fator crítico para o sucesso de um empreendimento, especialmente, para os pequenos negócios de base tecnológica (Paes de Carvalho, 1996: p.20). As invenções biotecnológicas, quando não excluídas do conceito de patenteabilidade, devem observar os mesmos critérios estabelecidos pelo sistema patenteário para a proteção das demais invenções, quais sejam: os requisitos de novidade, de atividade inventiva, bem como os de aplicação industrial. Em adição, a invenção deve ser de tal forma descrita que permita ser repetida por terceiros.

O patenteamento de produtos e processos biotecnológicos teve início nos EUA nos anos 80 e vem ganhando força rapidamente nos países desenvolvidos. E a tal ponto que — além de microorganismos, vegetais e animais já patenteados — tem sido pleiteado pelos norte-americanos até mesmo o patenteamento de fragmentos de DNA humano. Ainda assim, há enorme discussão sobre a aplicabilidade do sistema de

patentes para o campo das biotecnologias, tendo em vista que ele foi originalmente criado para atender a produtos inanimados.

A discussão dos TRIP's - *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* - da Rodada Uruguai do GATT terminou por tentar impor condições muito restritivas aos países de Terceiro Mundo, favorecendo os interesses dos países desenvolvidos, líderes da corrida tecnológica. No caso específico das biotecnologias e do setor vegetal, o texto final preconiza a utilização do sistema patenteário para as invenções biotecnológicas e de legislação específica (do tipo direito do melhorista) para obtenções de variedades vegetais e raças animais. A situação no Mercosul aparece de certa forma semelhante à da comunidade européia. As negociações entre os quatro países envolvidos seguem, esporadicamente, mas ainda não estão definidas nem no âmbito nacional nem daquele do mercado regional.

Há extensa evidência sobre as diferenças do padrão dos processos de regulação e patenteamento de biotecnologias nos EUA e CE. Isto indica que a definição de um padrão internacional está em cursos. É preciso entender estas diferenças - que residem, no caso das patentes de genes, basicamente na aceitação ou não de patentes que incidam sobre genes. Dois projetos colaborativos encaminham estas questões ainda não resolvidas entre EUA e CE e, para isto, levam em conta a evolução histórica dos mecanismos de apropriabilidade nos níveis nacional, regional e internacional. Um quadro com resumo de políticas que podem ser implementadas no caso do Genoma está no Anexo IV.

6.5 Considerações Finais

Resumimos a seguir os pontos tratados:

- a) O mercado de biotecnologia ressurgiu na segunda metade dos anos noventa, no Brasil, estimulado pela perspectiva de novos produtos recombinantes – enfim viabilizados do ponto de vista técnico – e por ações deliberadas do governo brasileiro e de agências de fomento à pesquisa, de estímulo a intensificação da pesquisa em torno de ferramentas básicas da biotecnologia;
- b) O mercado está localizado em alguns pólos, como de Minas Gerais e Rio Grande do Sul, ainda que em São Paulo e Rio de Janeiro existam sinais de

formas mais complexas de acordos entre empresas nacionais, grandes corporações e instituições-chave de pesquisa;

- c) Ao longo dos últimos 21 anos ocorreu a conservação do conhecimento científico nos campos de suporte à biotecnologia. Isso explica o sucesso de redes descentralizadas, como as que deram origem ao projeto Genoma. Ainda assim, há distâncias consideráveis entre o potencial científico e o desenvolvimento empresarial, o que se explica pelas condições macroeconômicas, pela fragilidade do mercado de capitais e pela presença de corporações líderes em mercados decisivos para a criação de redes de comercialização em biotecnologia;
- d) Os resultados com o Genoma devem passar por um teste ao longo dos próximos 10 anos: não só esse conhecimento deve dar base para acordos internacionais, como já está ocorrendo, mas sustentar um conjunto de estratégias inovadoras que afetam principalmente as fases iniciais do processo de inovação;
- e) O desafio está na superação dos gargalos impostos pelas fases de testes clínicos, testes de campo e de comercialização. Nesse sentido, o suporte técnico-científico das Instituições-chave é fundamental para permitir o rápido crescimento de firmas de base biotecnológica que se habilitem para processos de negociação com empresas internacionais, visando o acesso a mercados mais amplos. Até o presente momento, os casos de empresas próximas à biotecnologia que atingiram um porte de média empresa são limitados, o que indica que toda a questão da comercialização e mercado de biotecnologia está ainda pendente;
- f) A exploração da biodiversidade, ainda que não tenha sido foco desse trabalho, demanda uma estratégia de articulação com bancos de germoplasma e de microorganismos, gerando uma demanda crescente para serviços biotecnológicos que pode ser uma das grandes avenidas de expansão da biotecnologia no país. Dessa forma, é preciso estar atento para as condições de negociação de empresas que fazem prospecção de produtos originados da flora e fauna nativa com empresas líderes mundiais. As Instituições-chave são o elo privilegiado para o estabelecimento desses acordos, uma vez que as Universidades têm demonstrado, em todo o mundo, limitações visíveis na negociação direta com grandes corporações.

7. Referências Bibliográficas

- Callon, M. (1992). The dynamics of Techno-Economic Networks. *In: Coombs, R. et al. (Eds.) Technological Change and Company Strategies*, Capítulo 4, 72-102. Academic Press Limited: UK.
- Callon, M.; Larédo, P.; Rabeharizoa, V. (1992). The Management and Evolution of Technological Programs and Dynamics of Techno-Economic Networks: the case of AFME. *Research Policy*, vol. 21, n. 3, 215-236.
- Carvalho, S.P e & Pessanha, L. (2001). Propriedade Intelectual, Estratégias Empresariais e Mecanismos de Apropriação Econômica do Esforço de Inovação no Mercado Brasileiro de Sementes. *Revista de Economia Contemporânea*, vol5.junho..
- ¹Castro, L.A.B. de & Portugal, A.D.(2001) Elementos de uma estratégia para o desenvolvimento da biotecnologia agropecuária e biossegurança no Brasil Brasília, MCT, Parcerias Estratégicas nº10, pp.186-199.
- ¹Dal Poz, M.E. (2000). “Da Dupla à Tripla Hélice: o Projeto Genoma *Xylella*”: Dissertação de mestrado; Departamento de Política Científica e Tecnológica - Unicamp
- EMBRAPA-SPI(1998) PLANO DIRETOR da EMBRAPA, 1999-2003, mimeo, pp23.
- Freeman, C. (1991). *Networks of Innovation: a synthesis of research issues*. *Research Policy*, v. 20, nº 5, 499-514.
- Latour, B. (1997). "On actor-network theory: a few clarifications" Web site of Centre for Social Theory and Technology (CSTT), Keele University: UK (www.keele.ac.uk).
- Marques, M.B. (2000) Apreciação Geral e Estratégica da Pesquisa no Campo da Saúde no Brasil. Desafio em C&T no Brasil. Brasília, CNPq, pp118.
- McMillan, G.; Narin, F. & Deeds, D. (2000). An analysis of the critical role of public science in innovation: the caso of biotechnology. *Research Policy* 29, 1-8.
- Narin, F.; Hamilton, K. S.;Olivastro, D. (1997). The increasing linkage between US technology and public science. *Research Policy* 26, 317-330.
- Pereira, J.N (2000). “Novas Fontes de Financiamento da Biotecnologia no Brasil”, Monografia apresentada ao Instituto de Economia. mimeo, pp.64.
- Silva, R.I.da (1999) Indústria Farmaceutica Brasileira: estrutura e a Questão dos Preços de Transferência. Escola de Química/UFRJ. Tese de Doutorado. mimeo, 198pp.
- ¹Silveira, J.M.F.J., Dal Poz, M.E. & Fonseca, M.G. (2001) “Evaluation of the Potentialities and Obstacles to the Commercialization of the Biotechnology Products in Brazil”. 5th International Conference on Technology Policy and Innovation. Delft, The Netherlands, 26-29 june, 2001.
- Silveira,J.M.F.J., Fonseca, M.G.(2001) Agribusiness Biotechnology Developments in Two Continents. paper send to be published in the *International Journal of Technology Management.special number in Agribusiness Sector Innovation*, ed. by Ruth Rama.

- Taxler, Greg (2000). “Assessing the benefits of Plant Biotechnology in Latin America”. Conferência apresentada no BID dia 7 de novembro de 2000¹ Oda, Leila Macedo & Bernardo Elias Correa Soares (2001) “Biotecnologia no Brasil. Aceitabilidade Pública e Desenvolvimento Econômico. D.F.¹
- Wilkinson, J. (coord) & Castelli, P.G. (2000) “A Transnacionalização da Indústria de Sementes no Brasil. Biotecnologia, Patentes e Biodiversidade”. Ed. Actionaid / Brasil. 1aed. pp.138
- WIPO (1999) Working Group on Biotechnology - Issues for Proposed WIPO Program on Biotechnology. Geneva. pp.14. Esse documento contou com a participação do então membro da Secretaria de Propriedade Intelectual, Luis Antonio B. de Castro, hoje Diretor do CENARGEM da EMBRAPA.

8 Anexos

Anexo I - Roteiro e Questionário do Trabalho de Campo

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP
INSTITUTO DE ECONOMIA - IE

QUESTIONÁRIO MERCADO de BIOTECNOLOGIA

Para Trabalho de Campo Visando Coleta de Dados Para:

1. Mapeamento, por área, de atividade do mercado de biotecnologia;
1. Identificação de potencialidades, com base no comportamento recente de importação de biotecnologias;
2. Avaliação prospectiva dos impactos possíveis resultantes dos projetos genoma e das demandas por insumos biotecnológicos envolvendo estes programas;
3. Avaliação dos obstáculos ao desenvolvimento e comercialização da biotecnologia

Identificação do questionário

1. Número do questionário: [.....]
2. Número da pesquisa de campo: [.....]
3. Grupo amostral: Mercado Biotecnologia..... [.....]
4. Associação, Imóvel ou Projeto:Cód: [.....]
5. Município:.....Cód: [.....] 6. UF:
.....Cód: [.....]

Identificação do entrevistado

7. Instituição:
..... Cód: [.....]
8. Entrevistado:.....
.....
9. Endereço:
Cidade/Estado:
CEP:.....
E-mail:

Controle do entrevistador

10. Entrevistador: Cód: [.....]

	A) Data da entrevista	B) Horário de início	C) Horário de término	D) Condição (Chave 1)

11/...../..... : :
12/...../..... : :
13/...../..... : :

Chave 1: Códigos para a condição da entrevista em cada visita:

- 1-Realizada
- 2-Incompleta
- 3-Recusada
- 4-Produtor não encontrado
- 5-Propriedade/lote não encontrado
- 6-Propriedade/lote não existente

Controle do supervisor de campo

14. Supervisor de campo: Cód: [.....]
15. Data da supervisão: [...../...../.....]
16. Situação do questionário: [.....]
1-Aprovado
2-Recusado
17. Justificativa do supervisor quando o questionário for aprovado com inconsistências ou recusado:
█

Controle do digitador

18. Digitador: Cód: [.....]
19. Data da digitação: [...../...../.....]

Observações

A- Tipologia 1 -Atividades Científicas

- A1- Principais projetos de pesquisa em andamento
- A2- Principais projetos de pesquisa finalizados
- A3- Linhas de pesquisa atuais

Linhas de Pesquisa em Biologia Molecular e Genômica	Nº de grupos de trabalho envolvidos	Título da pesquisa
Terapêutica		
Possibilidades de aplicação:		
Diagnóstico		
Possibilidades de aplicação:		
Reagentes		

Possibilidades de aplicação:		
Agricultura		
Possibilidades de aplicação:		
Produtos imunológicos		
Possibilidades de aplicação:		
Testagem e tratamento Ambiental		
Possibilidades de aplicação:		
Equipamento de Biotecnologia		
Possibilidades de aplicação:		
Sistemas de Entrega de Drogas (microencapsulação, vetores)		
Possibilidades de aplicação:		
Vacinas e Soros		
Possibilidades de aplicação:		

Observações:

A4- Técnicas de pesquisa utilizadas (tipologia 2)

A5- Biotecnologias geradas a partir de alguns ramos da pesquisa executada no último ano (tipologia 3)

B- Pessoal Científico e Técnico em Biologia Molecular

B1- Número de pesquisadores e nível de capacitação: [.....]

B2- Número de técnicos de nível médio e função: [.....]

Observações:

C- Caso tenha participado ou participe de algum projeto de sequenciamento ds DNA ou determinação de função gênica:

C1- Qual é o projeto?

C2- Quais linhas de pesquisa foram “abertas” ou potencializadas a partir da participação ?

C3- Quantos artigos em genômica foram publicados no último semestre? [.....]
Quem são os autores?

C4- Número de Mestres e Doutores envolvidos: [.....]

C5- Projetos colaborativos com outros laboratórios ou instituições de pesquisa:

D- Pessoal capacitado em genética molecular

D1- Antes da implantação dos projetos “genoma”

D2- Depois da implantação dos projetos “genoma”

E- Participação em rede de Comunicações e/ou bancos de dados (ONSA, BBI net, GenBank, etc)

E1-Nacional

.....
.....

E2- Internacional

.....

D3- Utilização de instrumentos *on line*, protocolos, bases de dados em biologia molecular, genômica, transcriptomas e proteômica.

.....

F- Quais as possíveis aplicações tecnológicas derivadas das principais linhas de pesquisa do laboratório já são ou poderiam ser internalizada para a comercialização ? (curto ou médio prazo)

	sim	não
Citroninas		
Anticorpos		
Enzimas		
Enzimas de restrição		
Vetores Virais		
Oligonucleotídeos de Inibição		

Observações:

G- Quais atividades básicas para o desenvolvimento de biotecnologias são executadas no laboratório?

	Sim	não
<i>Design</i> de moléculas		
<i>Screening</i> de material genético natural		
Química combinatória		
Desenvolvimento do teste-diagnóstico		
Desenvolvimento e produção de vacinas		
Gene-terapia		

Observações:

H- O laboratório é proprietário de patentes requeridas ou em fase de obtenção ? ..sim.. ..não..

Qual (is)?

Há um mediador para estas transações?

I- Qual (is) atividade(s) de relacionamento com empresas faz parte da rotina do laboratório? (média por ano/parceiro)

	sim	não
Consultorias		
média / ano		
Parceiro		
Pesquisa colaborativa para inovação		
média / ano		
Parceiro		
Pesquisa contratada de cunho tecnológico		
média / ano		
Parceiro		
Relacionamentos informais		
média / ano		
Parceiro		

Observações:

I- Potencial de aplicação comercial dos resultados de pesquisa em biologia molecular e genômica no Brasil.

* Pergunta aberta e gravada

Tipologia 3 - Classificação Industrial segundo o SIC - *Standard Industrial Classification*

Nome do Grupo	Exemplo
1. Agronegócios 1.1. Vegetais 1.2. Animais	1.1. tomate transgênico 1.2. animais transgênicos para pesquisa médica
2. Químicos 2.1. Química Orgânica Industrial 2.2. Pesticidas 2.3. Testes químicos	2.1. enzimas derivadas de r-DNA 2.2. inseticidas e parasiticidas 2.3. kits de testes de contaminação de alimentos
3. Produtos farmacêuticos 3.1. Preparações farmacêuticas 3.2. Substâncias diagnósticas in vitro e in vivo 3.3. Produtos biológicos(exceto substâncias diagnósticas)	3.1. drogas de r-DNA 3.2. anticorpos monoclonais e provas de DNA 3.3. vacinas derivadas de r-DNA
4. Aparato laboratorial e instrumentos analíticos	4. sequenciadores de DNA e equipamento de PCR
5. Serviços Sanitários 5.1. Sistemas de esgoto 5.2. Sistemas de drenagem de eflúvios	5.1. biorremediação 5.2. limpeza de vazamento de óleo
6. Serviços de Saúde 6.1. Serviços médicos 6.2. Laboratórios clínicos	6.1. gene-terapia 6.2. testes diagnósticos
7. Engenharia, pesquisa, gestão institucional ou correlatos 7.1. Pesquisa biológica comercial 7.2. Laboratórios de teste	7.1. contratos de serviços de P&D 7.2. serviços de biologia forense

Tipologia 2 - Técnicas de Pesquisa e Desenvolvimento de Produtos e Processos Biotecnológicos

Biotecnologia	Descrição	Exemplos / aplicação
1. Transformação em plantas	Co-cultura para transferência de genes; ex: Agrobacterium como vetor	Mamão transgênico (EMBRAPA) resistente ao vírus da mancha ocelar
2. Regulação de genes	Manipulação gênica da mesma espécie, através de técnicas de PROM - região promotora de genes e ORF - região codificadora de genes (<i>open reading frames</i>)	Seleção e regeneração de transgênicos (ex: milho que recebe genes de variedades da mesma espécie)
3. Biobalística	Bombardeamento de células com micropartículas revestidas com DNA, para transferência de	Isolamento de sequências de nucleotídeos codificadoras de enzimas permite inibir partes de cadeias

	sequências de nucleotídeos	metabólicas (ex: inibição de lignina em forrageiras aumenta a digestibilidade animal)
4.PCR - <i>polymerase chain reaction</i>	Amplificação de sequências gênicas; clonagem por PCR, PCR por transcriptase reversa	Técnica básica de pesquisa, porque permite obter DNA em concentração suficiente para desenvolver ensaios
5.Cultivo <i>in vitro</i> de tecidos vegetais	Manutenção de células de partes do vegetal	2.1. Cinética de crescimento 2.2. Reconhecimento genético de genótipo para calos friáveis 2.3. Indução de crescimento de calos
6.Conservação de Germoplasma	Manutenção de variedades vegetais <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	3.1. Estimativa de variabilidade genética em germoplasma 3.2. Diagnóstico de amplitude da base genética do trigo para controle de erosão genética
7.Marcadores morfológicos	RAPD (<i>random amplified polymorphic DNA</i>): DNA de cada cepa é amplificado para permitir comparação entre cepas	Mensuração de similaridade genética de duas cepas de milho
8.Marcadores de Seleção de Transformação	Genes de resistência a antibióticos; ex: gene marcador nptII produz enzima neomycin-phosphatase II que inativa antibióticos	Revelação de silenciamento gênico após transcrição
9. YAC - <i>yeast artificial cromossomes</i>	Cromossomos artificiais utilizados como vetores de genes (ex: para criação de plantas sensíveis às lesões de DNA)	Análise diagnóstica de produtos transgênicos utilizada em monitoramento de mutagênese ambiental
10.Genoma Sequenciamento de DNA	Determinação da sequência de bases nitrogenadas do genoma de organismos	Sequenciamento da <i>Xylella fastidiosa</i> , fitopatógeno de citros (Fapesp, 1998-2000)
11. Proteomas	Determinação de funções gênicas, a partir de sequências de bases nitrogenadas (ex: genes da goma xanthana, responsável pela fixação da <i>X. fastidiosa</i> no hospedeiro)	Genoma funcional da <i>Xylella fastidiosa</i> (Fapesp, em curso)
11. Terapia Gênica	Introdução de genes por micro-injeção, biobalística ou injeção de plasmídeo; técnicas como DNA fosfato-cálcio, DNA DEAE, DNA lípide, DNA-proteína, BAC e vetores virais	Uma vez incorporado às células do hospedeiro, estes genes permitem que determinado metabólito antes ausente seja sintetizado
12.Teste diagnóstico genético	Revela mutação em células em cultura, a partir de sequências gênicas conhecidas	Diagnóstico de presença de genes BRCA1 e BRCA2 de câncer de mama
13. DNA arrays	Arranjos de cDNA em membranas de nylon ou lâminas de vidro; são bancos de RNA copiados em clones - vírus ou plasmídeos - utilizados em expressão gênica.	Diagnóstico de expressão de genes de câncer de mama
14.Sondas complexas de DNA	Busca e localização de genes-alvo; cinética de hibridação é linear e é proporcional à expressão do gene	Diagnóstico de expressão de genes de câncer de próstata

15. Polimorfismo conformacional de fita simples de DNA - single strand conformation polymorphism	Expressão de funções gênicas em células em cultura	Estudo de genética de hipertensão arterial em grupos familiares e populações; utilização em estudos complementares de variantes genéticas de doenças poligênicas
16. ESTs - Expressed Sequences Tag	"Etiquetas" marcadoras de genes que se expressam na forma de proteínas	Utilizadas para demonstrar a presença e identificar genes em genomas
17. ORESTES - Open Reading Frames ESTs	ESTs de genes expressos; utiliza cDNA somente da sequência codificante	Aumenta a produtividade das atividades em genômica, porque permite sequenciar apenas os trechos de DNA que codificam proteínas
18. Eletroforese de proteínas	Separação de conjuntos de moléculas proteicas	Técnica básica em biologia molecular
19. DNA - cópia em plasmídeo, isolamento e purificação	Manipulação de moléculas de DNA	Técnicas básicas para produção de transgênicos
20. Vacina de antígeno oculto	Produção de moléculas de antígeno que sejam reconhecíveis pelo hospedeiro	Permite a imunização em alguns casos de parasitose nos quais as proteínas imunogênicas do parasita não podem ser reconhecidas pelo hospedeiro.
21. Congelamento de Sêmem	Preservação de células gaméticas masculinas maduras para inseminação artificial	Comercialização de bovinos, ovino, equinos e caprinos selecionados
22. Congelamento de Embriões	Preservação de mórulas ou gástrulas ou embriões selecionados para futura implantação em útero de fêmea adulta	Comercialização de bovinos, ovino, equinos e caprinos selecionados
23. Sexagem de embriões	Seleção de embriões para fins comerciais específicos	Comercialização de bovinos, ovino, equinos e caprinos selecionados
24. Clonagem e micromanipulação de embriões	Reprodução de tecidos com potencial zigótico	Comercialização de bovinos, ovinos, equinos e caprinos selecionados
25. Micro-encapsulação	Cápsulas de liberação controlada de medicamentos	Dosagem acurada de fármacos
26. Cristalografia e modelagem de proteínas ou macromoléculas de interesse biológico	Estudo da forma-função das moléculas proteicas, quando estão em arranjos especiais	Entendimento das funções de compostos naturais no metabolismo celular; ex: inibidores de ?? amilase essenciais a insetos que vivem em grãos
27. Bioinseticidas	Compostos naturais inseticidas	Controle de pragas; pesquisa de novos inseticidas

ANEXO II

Dados de Importação e Exportação por Grupos

Frações de Sangue, Importações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
CONCENTRADO DE FATOR VIII	5.667.233,00	31.223.763,00	15.511.756,00	38.143.596,00	68.868.555,00	159.414.903,00
OUTS FRACOES DO SANGUE PROD IMUNOL MODIF EXC MEDICAMENT	843.112,00	900.642,00	21.048.306,00	17.857.114,00	30.407.673,00	71.056.847,00
SOROALBUMINA PREPARADO COMO MEDICAMENTO	17.232.033,00	19.507.593,00	6.464.944,00	12.061.576,00	13.822.561,00	69.088.707,00
OUTS FRACOES DO SANGUE PROD IMUNOL MODIF (MEDICAMENTOS)	94.500,00	90.843,00	10.497.761,00	11.992.438,00	11.428.890,00	34.104.432,00
SOROALBUMINA	1.868.633,00	4.748.607,00	11.414.687,00	6.554.064,00	1.247.342,00	25.833.333,00
SORO ANTITETANICO	5.672.549,00	10.669.671,00	6.204,00	9.306,00	-	16.357.730,00
OUTRAS IMUNOGLOBULINAS SERICAS	4.071.941,00	4.833.050,00	3.967.827,00	1.231.159,00	545.622,00	14.649.599,00
IMUNOGLOBULINA G LIOFILIZADA OU EM SOLUCAO	2.653.206,00	1.635.915,00	180.008,00	3.261.286,00	4.118.404,00	11.848.819,00
IMUNOGLOBULINA ANTI-RH	2.970.407,00	2.328.897,00	2.567.980,00	1.842.340,00	1.744.411,00	11.454.035,00
OUTROS ANTI-SOROS ESPECIF DE ANIMAIS/PESSOAS IMUNIZADOS	155.082,00	18.010,00	1.078.370,00	843.299,00	977.203,00	3.071.964,00
UROQUINASE	139.965,00	1.701.505,00	-	-	-	1.841.470,00
SOROS ANTIOFIDICOS E OUTROS SOROS ANTIVENENOSOS	36.000,00	1.015,00	-	574,00	-	37.589,00
PLASMINA (FIBRINOLISINA)	-	7.544,00	9.084,00	-	-	16.628,00
ANTI-SOROS POLIVALENTES	-	-	738,00	-	8.458,00	9.196,00
IMUNOGLOBULINA E CLORIDRATO DE HISTAMINA ASSOCIADOS	-	-	2.678,00	88,00	-	2.766,00
TOTAL ANUAL	41.404.661,00	77.667.055,00	72.750.343,00	93.796.840,00	133.169.119,00	

Fonte: Sicomex

Vacinas, Importações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTRAS VACINAS PARA MEDICINA HUMANA EM DOSES	1.488.077,00	25.000,00	8.881.680,00	12.499.675,00	82.489.983,00	105.384.415,00
VACINA CONTRA RUBEOLA SARAMPO E CAXUMBA EM DOSES	8.387.200,00	16.906.648,00	25.929.494,00	10.693.511,00	11.290.468,00	73.207.321,00
VACINA CONTRA A MENINGITE EM DOSES	16.759.206,00	28.306.915,00	6.248.656,00	5.051.701,00	4.269.637,00	60.636.115,00
VACINA CONTRA A HEPATITE B EM DOSES	-	-	4.812.927,00	23.970.871,00	1.849.989,00	30.633.787,00
VACINA CONTRA A GRIPE EM DOSES	732.731,00	2.381.547,00	1.943.663,00	9.943.057,00	5.500.923,00	20.501.921,00
VACINA CONTRA A POLIOMIELITE EM DOSES	6.509.052,00	6.202.748,00	5.722.104,00	46.868,00	1.306.420,00	19.787.192,00
OUTRAS VACINAS PARA MEDICINA HUMANA EXC EM DOSES	30.924,00	4.410.623,00	581,00	694,00	14.550.614,00	18.993.436,00
VACINA CONTRA A MENINGITE EXC EM DOSES	-	-	13.317.700,00	-	-	13.317.700,00
VACINA CONTRA O SARAMPO EXC EM DOSES	3.731.000,00	4.143.961,00	135.180,00	-	520.000,00	8.530.141,00
VACINA CONTRA A POLIOMIELITE EXC EM DOSES	-	-	2.566.840,00	2.577.600,00	1.432.474,00	6.576.914,00
OUTRAS VACINAS TRIPLICES EM DOSES	2.533.985,00	1.330.488,00	878.051,00	659.000,00	325.150,00	5.726.674,00
VACINA CONTRA A HEPATITE B EXC EM DOSES	3.031.830,00	2.160.914,00	300.000,00	35.100,00	-	5.527.844,00
VACINA CONTRA A GRIPE EXC EM DOSES	-	-	-	1.424.166,00	1.556.500,00	2.980.666,00
OUTRAS VACINAS TRIPLICES EXC EM DOSES	-	-	1.706.876,00	1.135.820,00	-	2.842.696,00
VACINA CONTRA O SARAMPO EM DOSES	-	-	1.571.594,00	810.000,00	362.016,00	2.743.610,00
VAC CONT RUBEOLA SARAMPO E CAXUMBA EXC EM DOSES	-	-	-	211.500,00	-	211.500,00
TOTAL ANUAL	43.204.005,00	65.868.844,00	74.015.346,00	69.059.563,00	125.454.174,00	

Fonte: Siscomex

Reagentes e Toxinas, Importações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTRAS TOXINAS CULTURAS DE MICROORGANISMOS PRODS SEMELH	501.837,00	1.223.332,00	8.290.946,00	9.196.497,00	8.499.379,00	27.711.991,00
OUTRAS TOXINAS CULTURAS DE MICROORGANISMOS P/SAUDE ANIM	4.919.914,00	7.016.211,00	3.368.482,00	4.753.957,00	4.126.998,00	24.185.562,00
OUTRAS TOXINAS CULTURAS DE MICROORGANISMOS P/SAUDE HUMA	-	333,00	2.335.610,00	3.717.293,00	4.474.461,00	10.527.697,00
REAGENTES DE ORIGEM MICROBIANA PARA DIAGNOSTICO	-	-	227.693,00	387.632,00	7.981.043,00	8.596.368,00
ANTITOXINAS DE ORIGEM MICROBIANA	3.269.701,00	3.781.873,00	24.583,00	21.886,00	9.903,00	7.107.946,00
TUBERCULINAS	39.276,00	-	16.017,00	12.713,00	51.382,00	119.388,00
SAXITOXINA	-	-	-	-	222,00	222,00
TOTAL ANUAL	8.730.728,00	12.021.749,00	14.263.331,00	18.089.978,00	25.143.388,00	

Fonte: SISCOMEX

Hormônios, Importações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTS MEDICAMENTOS C/HORMONIOS/DERIV/ASTEROIDES EM DOSES	30.242.006,00	72.782.893,00	66.760.565,00	63.573.023,00	62.559.040,00	295.917.527,00
MEDICAMENTO C/HORMONIO CRESCIM (SOMATOTROFINA) EM DOSES	16.406.543,00	10.923.616,00	14.488.481,00	12.723.240,00	10.123.828,00	64.665.708,00
MEDICAMENTO CONTENDO CALCITONINA EM DOSES	14.528.211,00	13.536.986,00	9.141.288,00	5.453.430,00	3.723.500,00	46.383.415,00
MEDICAMENTO C/HORMONIOS CORTICOSSUPRA-RENAIS EM DOSES	1.507.139,00	6.274.190,00	8.847.830,00	10.892.698,00	13.631.884,00	41.153.741,00
MEDICAMENTO CONT OUTS HORMONIOS/DERIVS ETC EXC EM DOSES	15.191.675,00	4.666.890,00	2.831.338,00	1.118.946,00	4.186.297,00	27.995.146,00
MEDICAM C/OUTROS HORMONIOS POLIPEPTIDICOS ETC EM DOSES	-	-	3.920.510,00	9.622.712,00	12.475.970,00	26.019.192,00
MEDICAMENTO C/OUTS ESTROGENIOS/PROGESTOGENIOS EM DOSES	-	-	2.952.671,00	2.407.385,00	13.128.667,00	18.488.723,00
MEDICAMENTO CONT OUTS ESTROGENIOS/PROGESTOGEN EXC DOSES	-	-	8.470.920,00	6.398.645,00	649.601,00	15.519.166,00
MEDICAMENTO CONTENDO LEUPROLIDE EM DOSES	-	-	5.345.303,00	3.683.766,00	3.592.951,00	12.622.020,00
MEDICAMENTO CONTENDO MENOTROPINAS EM DOSES	-	-	2.907.066,00	1.857.128,00	2.619.459,00	7.383.653,00
MEDICAMENTO CONTENDO TRIPTORELINA OU SEUS SAIS EM DOSES	-	-	3.740.033,00	1.095.452,00	2.289.668,00	7.125.153,00
MEDICAMENTO CONTENDO INSULINA,EM DOSES	-	-	-	4.214.269,00	-	4.214.269,00
MEDICAMENTO CONTENDO DESOGESTREL EM DOSES	-	-	-	-	4.065.358,00	4.065.358,00
MEDICAMENTOS COM LEVOTIROXINA SODICA EM DOSES	-	-	-	1.317.753,00	2.157.440,00	3.475.193,00
MEDICAMENTO CONT SOMATOSTATINA OU SEUS SAIS EM DOSES	-	-	1.027.740,00	1.420.536,00	803.292,00	3.251.568,00

MEDICAMENTO CONTENDO ACETATO DE MAGESTROL EXC EM DOSES	-	-	894.632,00	1.244.940,00	715.950,00	2.855.522,00
MEDICAMENTO CONTENDO ACETATO DE MEGESTROL EM DOSES	-	-	821.374,00	556.333,00	1.062.914,00	2.440.621,00
MEDICAMENTO CONTENDO ACETATO DE BUSERELINA EM DOSES	-	-	650.714,00	153.328,00	95.815,00	899.857,00
MEDICAMENTO CONT HCG (GONADOTROFINA CORIONICA) EM DOSES	-	-	534.971,00	67.554,00	79.045,00	681.570,00
MEDICAMENTO C/HORMONIO CRESCIM (SOMATROFINA) EXC DOSES	-	31.020,00	503.525,00	123.750,00	-	658.295,00
MEDICAMENTO CONTENDO LH-RH (GONADORELINA) EM DOSES	-	-	103.196,00	220.607,00	49.723,00	373.526,00
MEDICAMENTO CONTENDO LINSTRENOL EM DOSES	-	-	-	266.153,00	67.793,00	333.946,00
MEDICAMENTO C/OUTS HORMON POLIPEPTIDICOS ETC EXC DOSES	170.155,00	-	-	9.513,00	143.911,00	323.579,00
MEDICAMENTO CONT PMSG (GONADOTROFINA SERICA) EXC DOSES	-	-	-	77.949,00	219.563,00	297.512,00
MEDICAMENTO CONT.FEMPROPIONATO DE ESTRADIOL,EM DOSES	-	-	-	238.901,00	-	238.901,00
MEDICAMENTO CONT.ESTRIOL OU SEU SUCCINATO,EXC.EM DOSES	-	-	-	138.218,00	-	138.218,00
TOTAL ANUAL	78.045.729,00	108.215.595,00	133.942.157,00	128.876.229,00	138.441.669,00	

Fonte: SISCOMEX

Outros Medicamentos, Importações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTS MEDICAM CONT PRODS MISTURADOS P/FINS TERAPEUT ETC	23.616.214,00	39.620.459,00	18.103.128,00	49.448.403,00	34.775.289,00	165.563.493,00
MEDICAM C/OUTS COMP HETEROC HETEROAT NITROG EXC DOSES	2.161.750,00	2.481.549,00	8.604.248,00	6.021.787,00	5.607.054,00	24.876.388,00
MEDICAMENTO C/OUTS ENZIMAS N/CONT VITAMS ETC EXC DOSES	7.274.548,00	14.726.449,00	496.423,00	283.116,00	99.814,00	22.880.350,00
MEDICAMENTO C/OUTS COMPOSTOS FUNCAO AMINA ETC EXC DOSES	-	-	7.284.916,00	6.886.245,00	5.018.744,00	19.189.905,00
MEDICAMENTO C/NIFEDIPINA/NITRENDIPINA ETC EXC EM DOSES	-	-	4.886.091,00	5.932.110,00	6.727.515,00	17.545.716,00
MEDICAMENTO C/OUTS VITAMINAS PROVITAM DERIVS EXC DOSES	-	14.641.895,00	55.233,00	210.397,00	349.828,00	15.257.353,00
MEDICAMENTO C/OUTS COMPOST HETEROCICL ETC EXC EM DOSES	-	-	4.658.149,00	5.619.483,00	4.901.901,00	15.179.533,00
MEDICAMENTO C/NICARBAZINA/NORFLOXACINA ETC EXC EM DOSES	-	-	4.259.729,00	3.348.025,00	2.765.391,00	10.373.145,00
MEDICAMENTO C/OUTS TIOCOMPOSTOS ORGAN ETC EXC EM DOSES	-	-	947.357,00	2.617.362,00	4.706.256,00	8.270.975,00
MEDICAMENTO C/OUTS ACIDOS CARBOXILICOS ETC EXC EM DOSES	550.889,00	1.237.478,00	223.516,00	378,00	321,00	2.012.582,00
MEDICAMENTO C/OUTS COMP FUNC CARBOXIAMIDA ETC EXC DOSES	-	-	372.376,00	744.269,00	434.421,00	1.551.066,00
MEDICAMENTO CONT D-PANTOTENATO DE CALCIO ETC EXC DOSES	-	-	1.224.887,00	-	-	1.224.887,00
MEDICAMENTO CONT KETAZOLAM/SULPIRIDA ETC EXC EM DOSES	-	-	975.934,00	-	-	975.934,00
MEDICAMENTO CONT ACIDO FUMARICO/SAIS/ETC EXC EM DOSES	-	-	366.217,00	273.356,00	216.881,00	856.454,00
MEDICAMENTO CONT CARMUSTINA/LOMUSTINA ETC EXC EM DOSES	-	-	6.900,00	672.605,00	4.600,00	684.105,00

MEDICAMENTO CONT HIDROXOCOBALAMINA ETC EXC EM DOSES	-	-	174.992,00	382.030,00	-	557.022,00
MEDICAM C/AC 2-(2 METIL-3 CLOROANILINA) NICOT EXC DOSES	385.655,00	117.532,00	21.806,00	-	-	524.993,00
MEDICAMENTO C/ACIDO SULFANILICO SAIS ETC EXC EM DOSES	-	-	11.600,00	453.301,00	-	464.901,00
MEDICAMENTO CONTENDO PERMETRINA ETC EXC EM DOSES	-	-	45.675,00	340.228,00	104,00	386.007,00
MEDICAMENTO CONT AMITRAZ OU CIPERMETRINA EXC EM DOSES	-	-	28.656,00	153.440,00	116.280,00	298.376,00
MEDICAMENTO CONT MELFALANO OU CLORAMBUCIL EXC EM DOSES	-	-	95.945,00	74.166,00	122.720,00	292.831,00
MEDICAMENTO C/CLORIDRATO DE FENILEFRINA ETC EXC DOSES	-	-	133.662,00	101.510,00	-	235.172,00
MEDICAMENTO C/CICLOSPORINA A/FLUSPIRILENO ETC EXC DOSES	-	-	103.661,00	128.704,00	-	232.365,00
MEDICAMENTO C/FUROSEMIDA/CLORTALIDONA ETC EXC EM DOSES	-	-	48.222,00	56.259,00	56.259,00	160.740,00
MEDICAMENTO C/TIRATRICOL/LACTOFOSFATO CALCIO EXC DOSES	-	-	-	-	150.120,00	150.120,00
MEDICAMENTO C/DINITRATO DE ISOSSORBIDA ETC EXC EM DOSES	-	-	2.936,00	57.180,00	78.050,00	138.166,00
MEDICAMENTO C/OXIFENDAZOL/ALBENDAZOL ETC EXC EM DOSES	60.087,00	42.561,00	-	-	15.269,00	117.917,00
MEDICAMENTO CONT CLORIDRATO DE AMIODARONA EXC EM DOSES	-	-	53.400,00	-	41.302,00	94.702,00
Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
MEDICAMENTO CONTENDO PROPOFOL OU BUSULFANO EXC EM DOSES	-	-	32.712,00	25.846,00	31.561,00	90.119,00
MEDICAMENTO CONTENDO DEOXIMBONUCLEASE EXC EM DOSES	-	-	-	2,00	85.914,00	85.916,00
MEDICAMENTO CONT DICLOFENACO DE SODIO ETC EXC EM DOSES	-	-	-	-	69.116,00	69.116,00
MEDICAMENTO CONT ATENOLOL/PRILOCAINA/ETC EXC EM DOSES	-	-	-	-	60.114,00	60.114,00
MEDICAMENTO C/ACIDO O-ACETILSALICILICO/ETC EXC EM DOSES	-	-	-	26.000,00	192,00	26.192,00
MEDICAMENTO CONTENDO ESTREPTOQUINASE EXC EM DOSES	24.342,00	-	-	-	-	24.342,00
MEDICAMENTO CONT DISOFENOL/CRISAROBINA ETC EXC EM DOSES	-	-	16.950,00	-	-	16.950,00
MEDICAMENTO CONTENDO SILIMARINA EXC EM DOSES	-	-	6.500,00	-	1.671,00	8.171,00
MEDICAMENTO C/FOLINATO CALCIO (LEUCOVORINA) EXC DOSES	-	-	7.523,00	-	-	7.523,00
MEDICAMENTO CONT TRIAZOLAM/ALPRAZOLAM ETC EXC EM DOSES	-	-	7.350,00	-	-	7.350,00
MEDICAMENTO CONT PARACETAMOL OU BROMOPRIDA EXC EM DOSES	-	-	742,00	3.233,00	-	3.975,00
MEDICAMENTO C/SULFADIAZINA/SEU SAL SODICO ETC EXC DOSES	-	-	265,00	-	-	265,00
MEDICAMENTO CONTENDO EXTRATO DE POLEN EXC EM DOSES	-	-	217,00	-	-	217,00
MEDICAMENTO CONT ACIDO DEIDROCOLICO ETC EXC EM DOSES	-	-	100,00	-	-	100,00
TOTAL ANUAL	34.073.485,00	72.867.923,00	53.258.018,00	83.859.435,00	66.436.687,00	

Fonte: SISCOMEX

Vacinas Veterinárias, Importações em US\$-FOB

OUTRAS VACINAS PARA MEDICINA VETERINARIA	9.677,00	7.380,00	8.429.121,00	10.283.190,00	11.569.428,00	30.298.796,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A COCCIDIOSE	3.120.123,00	6.836.301,00	686.589,00	1.145.872,00	1.256.097,00	13.044.982,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A RAIVA	306.759,00	369.029,00	565.158,00	641.832,00	707.965,00	2.590.743,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A CINOMOSE	-	-	939.777,00	722.803,00	511.252,00	2.173.832,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A LEPTOSPIROSE	-	-	193.379,00	326.634,00	252.268,00	772.281,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A FEBRE AFTOSA	4.085,00	-	-	-	-	4.085,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A QUERATO-CONJUNTIVITE	-	-	-	-	-	-
TOTAL ANUAL	3.440.644,00	7.212.710,00	10.814.024,00	13.120.331,00	14.297.010,00	

Fonte: SISCOMEX

Frações de Sangue, Exportações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTS FRACOES DO SANGUE PROD IMUNOL MODIF EXC MEDICAMENT	128.198,00	32.668,00	576.565,00	612.507,00	651.089,00	2.001.027,00
SORO ANTITETANICO	1.000.405,00	701.281,00	980,00	836,00	1.344,00	1.704.846,00
OUTROS ANTI-SOROS ESPECIF DE ANIMAIS/PESSOAS IMUNIZADOS	24.703,00	48.260,00	53.336,00	72.863,00	127.501,00	326.663,00
SOROS ANTIOFIDICOS E OUTROS SOROS ANTIVENENOSOS	58.420,00	79.721,00	7.801,00	774,00	25.746,00	172.462,00
SOROALBUMINA				137.960,00		137.960,00
OUTS FRACOES DO SANGUE PROD IMUNOL MODIF (MEDICAMENTOS)				137.204,00	134,00	137.338,00
OUTRAS IMUNOGLOBULINAS SERICAS		23.600,00				23.600,00
SOROALBUMINA PREPARADO COMO MEDICAMENTO		4.892,00			4.053,00	8.945,00
IMUNOGLOBULINA ANTI-RH	90,00	6.250,00				6.340,00
ANTI-SOROS POLIVALENTES					3.215,00	3.215,00
IMUNOGLOBULINA G LIOFILIZADA OU EM SOLUCAO		1.349,00				1.349,00
UROQUINASE	3,00					3,00
TOTAL ANUAL	1.211.819,00	898.021,00	638.682,00	962.144,00	813.082,00	

Fonte:Siscomex

Vacinas, Exportações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTRAS VACINAS PARA MEDICINA HUMANA EM DOSES	246.840,00	471.140,00	5,00	8.002,00	58.150,00	784.137,00
OUTRAS VACINAS TRIPLICES EXC EM DOSES				543.388,00		543.388,00
OUTRAS VACINAS PARA MEDICINA HUMANA EXC EM DOSES					215.500,00	215.500,00
VACINA CONTRA A HEPATITE B EM DOSES			160.000,00			160.000,00
VACINA CONTRA A HEPATITE B EXC EM DOSES			84.000,00			84.000,00
OUTRAS VACINAS TRIPLICES EM DOSES	134,00	75,00		33.000,00		33.209,00
VACINA CONTRA A GRIPE EM DOSES	5.492,00					5.492,00
TOTAL ANUAL	252.466,00	471.215,00	244.005,00	584.390,00	273.650,00	

Fonte: Siscomex

Hormônios, Exportações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
MEDICAMENTO CONT OUTS HORMONIOS/DERIVS ETC EXC EM DOSES	9.680.050,00	4.777.376,00	4.788.276,00	3.289.085,00	5.340.866,00	27.875.653,00
OUTS MEDICAMENTOS C/HORMONIOS/DERIV/ASTEROIDES EM DOSES	831.651,00	6.835.124,00	3.192.981,00	3.404.470,00	5.173.435,00	19.437.661,00
MEDICAMENTO C/OUTS ESTROGENIOS/PROGESTOGENIOS EM DOSES			7.577.935,00	4.563.479,00	4.628.983,00	16.770.397,00
MEDICAMENTO C/HORMONIOS CORTICOSSUPRA-RENAIS EM DOSES	611.093,00	2.260.598,00	4.878.649,00	3.749.551,00	2.751.565,00	14.251.456,00
MEDICAMENTO CONTENDO OXITOCINA EM DOSES			1.667.389,00	923.576,00	1.591.403,00	4.182.368,00
MEDICAMENTO CONT HCG (GONADOTROFINA CORIONICA) EM DOSES			15.118,00	347.630,00	510.049,00	872.797,00
MEDICAMENTO C/HORMONIO CRESCIM (SOMATROFINA) EXC DOSES			443.816,00			443.816,00
MEDICAMENTO C/HORMONIO CRESCIM (SOMATOTROFINA) EM DOSES		153.163,00		72.564,00		225.727,00
MEDICAM C/OUTROS HORMONIOS POLIPEPTIDICOS ETC EM DOSES			6.404,00	56.077,00	126.445,00	188.926,00
MEDICAMENTO CONTENDO CALCITONINA EM DOSES			15.510,00	110.998,00		126.508,00
MEDICAMENTO C/OUTS HORMON POLIPEPTIDICOS ETC EXC DOSES	108.060,00				2.112,00	110.172,00
MEDICAMENTO CONTENDO ACETATO DE BUSERELINA EM DOSES				102.400,00		102.400,00
MEDICAMENTOS CONT LEVOTIROXINA SODICA EXC EM DOSES					46.157,00	46.157,00

MEDICAMENTO CONTENDO SAIS DE INSULINA EM DOSES					2.594,00	2.594,00
TOTAL ANUAL	11.230.854,00	14.026.261,00	22.586.078,00	16.619.830,00	20.173.609,00	

Fonte:Siscomex

Vacinas Veterinárias, Exportações em US\$-FOB

Produto	1995	1996	1997	1998	1999	TOTAL
OUTRAS VACINAS PARA MEDICINA VETERINARIA	407.408,00	355.346,00	1.857.158,00	2.709.944,00	2.914.831,00	8.244.687,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A FEBRE AFTOSA	534.037,00	1.292.709,00	1.223.505,00	1.222.853,00	1.191.658,00	5.464.762,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A COCCIDIOSE	1.562.440,00	2.393.579,00	4.592,00			3.960.611,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A RAIVA	19.775,00	72.041,00		66.632,00	68.457,00	226.905,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A LEPTOSPIROSE			44.240,00			44.240,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A CINOMOSE			800,00			800,00
VACINA VETERINARIA CONTRA A QUERATO-CONJUNTIVITE						-
TOTAL ANUAL	2.523.660,00	4.113.675,00	3.130.295,00	3.999.429,00	4.174.946,00	

Fonte:Siscomex

Anexo III- Legendas dos Mapas de Genômica do Capítulo 5

Legenda o mapa do Projeto Genoma *Xylella* e seus desdobramentos

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

ILPC – Instituto Ludwig de Pesquisas contra o Câncer – Coordenação de DNA

FUNDECITRUS – Fundação para defesa da Citricultura

PGX – Projeto Genoma *Xylella*

ONSA – Rede Virtual de Genômica - *Organization for Sequencing and Analysis*

ICU BIOINFO – Instituto de Computação da Unicamp – Coordenação de Bio-informática

IQ -1 – Laboratório Central de Sequenciamento –

Laboratório de Estudo da Relação entre Estrutura e Função de Enzimas do Departamento de Bioquímica

CBMEG – Laboratório Central de Sequenciamento –

Centro de Biologia Molecular e Genética – UNICAMP

USP – Universidade de São Paulo:

IQ-2 – Instituto de Química – Departamento de Bioquímica: 3 laboratórios de sequenciamento

- Laboratório de Expressão Gênica

- Laboratório de Estrutura e Função de ATPases

- Laboratório de Regulação da Expressão Gênica em Microorganismos

FMVZ – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP: 1 laboratório de sequenciamento:

- Departamento de Patologia

ESALQ – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiróz” – USP - 3 laboratórios

- Centro de Energia Nuclear na Agricultura

- Departamento de Patologia de Plantas

- Laboratório de Biotecnologia do Departamento de Zootecnia

IB-1 – Instituto de Biociências – USP

- Departamento de Biologia

- Departamento de Botânica

ICB – Instituto de Ciências Biomédicas – USP

FM-1 – Faculdade de Medicina – USP – 3 laboratórios

- Departamento de Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria

- Laboratório de Biologia Molecular do Instituto do Coração

- Departamento de Radiologia

FCFRP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto– USP – 1 laboratório

- Departamento de Ciências Farmacêuticas

CENA – Centro de Energia Nuclear Aplicada à Agricultura – USP – 1 laboratório

FMRP – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP – 2 laboratórios

- Departamento de Clínica Médica

- Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas: 2 laboratórios de sequenciamento

IB-2 – Instituto de Biologia – UNICAMP

- Departamento de Fisiologia e Biofísica

FM – 2 – Faculdade de Medicina – UNICAMP Hemocentro da Faculdade de Ciências Médicas

UNESP – Universidade Estadual Paulista: 3 laboratórios de sequenciamento

FCVA – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

- Departamento de Tecnologia da FCVA-Jaboticabal

- Departamento de Biologia Aplicada à Agropecuária da FCVA - Jaboticabal

- IB – 3 – Departamento de Genética do Instituto de Biociências - Botucatu do

FCA – Faculdade de Ciências Agrônômicas de Botucatu

Departamento de Defesa Fitossanitária Fazenda Lageado

UNIFESP – Universidade Federal Paulista: 2 laboratórios de sequenciamento

- Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

- Departamento de Biofísica

UMC – Universidade de Mogi das Cruzes – 1 laboratório de sequenciamento

- Núcleo Integrado de Biotecnologia do Centro de Ciências Biomédicas

URP – UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto - 1 laboratório de sequenciamento:

- Departamento de Biotecnologia de Plantas Medicinais do Centro de Ciências Exatas, Naturais e Tecnológicas

IBSP – Instituto Biológico de São Paulo - 1 laboratório de sequenciamento:

- Seção de Bioquímica Fitopatológica

IBu – Instituto Butantã - 1 laboratório de sequenciamento:

- Centro de Biotecnologia do Instituto Butantan

IAC – Instituto Agronômico de Campinas - 2 laboratórios de sequenciamento:

- Centro de Citricultura Sylvio Moreira
- Centro de Genética, Biologia Molecular e Fitoquímica

FCFRP - USP de Ribeirão Preto da USP

Projetos que dão continuidade às pesquisas iniciadas pelo Genoma *Xylella*:

1. **AEG** – *Agronomical & Environmental Genomes* – representado em S-1 - setor 1.
2. **GFX** - Genoma Funcional da *Xylella* – representado em S-2 - setor 2.

Legenda - Projeto AEG - Agronomical & Environmental Genomes

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

PGF – Programa Genoma Fapesp

ONSA – *Organization for Sequencing and Analysis*

PGX – Projeto Genoma *Xylella*

AEG – *Agronomical and Environmental Genomes*

USDA – *United States Department of Agriculture*

XFV – Projeto *Xylella fastidiosa* das vinhas

LX – Projeto *Leisonia xyli subsp. xyli* da cana-de-açúcar

COPERSUCAR – Cooperativa dos Produtores de Açúcar e Álcool

SASP – Secretaria de Agricultura de São Paulo

CCSM-IAC – Centro de Citricultura “Sylvio Moreira” do IAC

IB-USP – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo

ESALQ-USP – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiróz”

FCAV-UNESP – Faculdade de Ciências Agrônômicas e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista

CBMEG-UNICAMP – Centro de Biologia Molecular e Genética da UNICAMP

Laboratórios 1 a 15 localizados em:

1. Instituto Agronômico de Campinas
2. Faculdade de Ciências Agrônômicas - UNESP de Botucatu
3. Instituto Biológico de São Paulo
4. Instituto de Ciências Biomédicas
5. Instituto de Química
6. Universidade de Mogi das Cruzes
7. ESALQ
8. ESALQ
9. CENA – Centro de Energia Nuclear Aplicada à Agricultura –USP
10. FCAV-UNESP – Faculdade de Ciências Agrônômicas e Veterinárias da UNESP
11. FCAV-UNESP – Faculdade de Ciências Agrônômicas e Veterinárias da UNESP
12. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP
13. Instituto de Biologia – UNICAMP
14. Universidade Federal de São Carlos
15. Faculdade de Ciências Agrônômicas e Veterinárias – UNESP de Botucatu

Legenda PGF - Projeto Genoma Funcional da *Xylella*

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

PGX - Projeto Genoma *Xylella*

GFX – Genoma Funcional *Xylella*

USP – Universidade de São Paulo

UNAERP – Universidade de Ribeirão Preto

FAT – Fundação André Toselo

IAC – Instituto Agronômico de Campinas

UMC – Universidade de Mogi das Cruzes

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

FUNDECITRUS - Fundação para defesa da Citricultura

UNESP – Universidade Estadual Paulista

IBSP – Instituto Biológico de São Paulo

SASP – Secretaria de Agricultura do estado de São Paulo
ESALQ – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiróz”
CENA – Centro de Energia Nuclear Aplicado à Agricultura
IQ – Instituto de Química

Legenda - Genoma *Xanthomonas axonopodis* pv *citri*

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
PGF – Programa Genoma Fapesp
PXC – Projeto *Xanthomonas axonopodis* pv *citri*
IQ-USP – Departamento de Bioquímica do Instituto de Química -USP
IC-UNICAMP – Laboratório de Bioinformática do Instituto de Computação - Unicamp
FCAVJ- UNESP – Depto. Tecnologia e Depto. Morfologia e Fisiologia Animal
Faculdade de Ciências Agrônomicas e Veterinárias de Jaboticabal - UNESP

Laboratórios de sequenciamento e anotação de genoma:

1. Departamento de Bioquímica –IQ - USP
2. Departamento de Patologia /Laboratório de Biologia Molecular de Patógenos Aviários
Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia – USP
3. Depto. Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas – USP
4. Departamento de Tecnologia e Departamento de Biologia Aplicada à Agropecuaria
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal – UNESP
5. Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biomédicas – USP
6. Departamento de Bioquímica – IQ-USP
7. Departamento de Patologia de Plantas – ESALQ-USP
8. Centro de Citricultura Sylvio Moreira – Instituto Agrônomico de São Paulo
9. Departamento de Bioquímica - Inst. Química Araraquara –UNESP
10. Depto. de Genética - Faculdade Medicina de Ribeirão Preto – USP
11. Depto. Ciências Biológicas - Fac. Ciências Farmacêuticas Araraquara – UNESP
12. Centro de Energia Nuclear na Agricultura
13. Depto. Tecnologia e Depto. Morfologia e Fisiologia Animal
Faculdade de Ciências Agrônomicas e Veterinárias de Jaboticabal

Legenda - Projeto Genoma Cana - Fapesp - EST *Sugar Cane Project*

FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
SUCEST - *Sugar Cane EST Project* (Genoma Cana)
COPERSUCAR - Cooperativa dos Produtores de Açúcar e Alcool
CTI-UFPE - Centro de Tecnologia da Informação - Universidade Federal de Pernambuco
ONSA- *Ornanization for Sequencing and Analysis*
CBMEG - Centro de Biologia Molecular e Genética - UNICAMP
ICU-BIOINFO - Instituto de Computação- UNICAMP - Laboratório de Bioinformática
UFAL - Universidade Federal de Alagoas
USP - Universidade de São Paulo
UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto
UFRJ - Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNESP - Universidade Estadual Paulista
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
IPA - Instituto Tecnológico do Pará
UMC - Universidade de Mogi das Cruzes
UNIVAP - Universidade do Vale do Paraíba
PUCPR - Pontifícia Universidade Católica do Paraná
UFRN - Universidade Federal do Rio Grande do Norte
UFNF - Universidade Estadual do Norte Fluminense
IAC - Instituto Agrônomico de Campinas
UFSCar - Universidade Federal de São Carlos
LNLS - Laboratório Nacional de Luz Síncroton



Grupos de *Data-mining* - **DM** precedidos de um algarismo, que indica o número de grupos de pesquisa em uma mesma instituição.

LE

Duas letras que identificam o grupo de pesquisa na base de dados da Fapesp.

Legenda - GHC - Projeto Genoma Humano do Câncer

ILPC - Instituto Ludwig de Pesquisas Contra o Câncer - Seção brasileira

GenBank - Banco internacional de dados em genômica e proteômica

Unigene - Banco internacional de dados em genômica e proteômica

EMBM - *European Molecular Biology Net* - Banco internacional de dados em genômica e proteômica

NCBI - *National Center for Biotechnology Information*

TIGR - *The Institute for Genomic Research*

GCC - Projeto Genoma Clínico do Câncer

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

FMUSP - Faculdade de Medicina - USP

USP-RP - USP de Ribeirão Preto

UNIFESP - Universidade Federal Paulista

IQ-USP - Instituto de Química - USP

CEPID - Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão

HTVI - Projeto Transcriptoma de Genes Expressos do Câncer de Câncer *Human Transcript Validation Initiative*

ILPC-I - Instituto Ludwig de Pesquisas Contra o Câncer Internacional

ICRF - *Imperial Cancer Research Fund*

Iowa-U - Universidade de Iowa **OSC** - *Outside Sequencing Centers* - centros de pesquisa que vão progressivamente aderindo ao projeto.

Legenda – Projeto Rede Genoma Brasileiro - PGB – Sequenciamento da bactéria *Cromobacterium violaceum*

1. Laboratório de Biologia Molecular/INPA-AM
2. Centro de Apoio Multidisciplinar/Universidade do Amazonas
3. Laboratório de Polimorfismo de DNA/Universidade Federal do Pará
4. Laboratório de Genética Molecular/Universidade Federal de Alagoas
5. Laboratório de Biologia Molecular/Universidade Estadual de Santa Cruz - Ilhéus-BA
6. Laboratório de Moléculas Biologicamente Ativas/ Universidade Federal do Ceará
7. Departamento de Biologia/Universidade Federal Rural de Pernambuco
8. Laboratório de Mutagênese/Universidade Federal do Rio Grande do Norte
9. Laboratório de Biotecnologia Genômica/Universidade Católica de Brasília
10. Laboratório de Biologia Molecular/Universidade de Brasília
11. Laboratório de Biologia Molecular/Universidade Federal de Goiás
12. Centro Nacional de Pesquisas de Milho e Sorgo/Embrapa-Sete Lagoas/MG
13. Laboratório de Biodiversidade e Evolução Molecular/Universidade Federal de Minas Gerais
14. Laboratório de Genética e Bioquímica/Universidade Federal de Minas Gerais
15. Núcleo de Análise de Genoma e Expressão Gênica/Universidade Federal de Minas Gerais
16. Laboratório de Metabolismo Macromolecular/Universidade Federal de Rio de Janeiro
17. Instituto Nacional de Câncer/RJ
18. Fundação André Tosello/Campinas-SP
19. Departamento de Biologia Celular, Molecular e Bioagentes Patogênicos/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP
20. Instituto de Ciências Agrárias e Ambientais/PUC-PR
21. Departamento de Bioquímica/Universidade Federal do Paraná
22. Centro Nacional de Pesquisas em Soja/Embrapa-Londrina-PR
23. Departamento de Microbiologia e Parasitologia/Universidade Federal de Santa Catarina
24. Laboratório de Genética e Biologia Molecular/PUC-RS
25. Centro de Biotecnologia/Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rede Genoma Regional

1. Projeto em Rede do Centro-Oeste: Genoma Funcional e Diferencial de *Paracoccidioides brasiliensis*

- 1.1. EMBRAPA Gado de Corte
- 1.2. EMBRAPA Pantanal
- 1.3. EMBRAPA Arroz e Feijão
- 1.4. Universidade de Brasília – UnB
- 1.5. Universidade Federal de Goiás – UFG
- 1.6. Universidade Federal do Mato Grosso – UFMT
- 1.7. Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT
- 1.8. Universidade de Cuiabá - UNIC
- 1.9. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
- 1.10. Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul – UEMS
- 1.11. Universidade Para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal – UNIDERP

2. Rede Genoma do Estado de Minas Gerais - Genoma expresso do *Schistosoma mansoni*

- 2.1. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG,
- 2.2. Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
- 2.3. Universidade Federal de Viçosa – UFV
- 2.4. Universidade Federal de Lavras – UFL
- 2.5. Universidade Federal de Uberlândia – UFU
- 2.6. Centro de Pesquisas René Rachou – CPQRR/FIOCRUZ
- 2.7. EMBRAPA Milho e Sorgo

3. Genoma do Nordeste – ProGeNe -Seqüenciamento de *Leishmania chagasi*

- 3.1. Universidade Federal de Alagoas – UFAL
- 3.2. Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS, Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC
- 3.3. Universidade Federal do Ceará – UFC
- 3.4. Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
- 3.5. Universidade Federal do Maranhão – UFMA,
- 3.6. Universidade Federal da Paraíba – UFPB
- 3.7. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
- 3.8. Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE
- 3.9. Empresa Pernambucana de Pesquisa Agropecuária – IPA
- 3.10. Universidade Federal do Piauí – UFPI
- 3.11. Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

4. Programa Genoma do Estado do Paraná - Genoma estrutural e funcional da bactéria fixadora de nitrogênio endofítica *Herbaspirillum seropedicae*

- 4.1. Universidade Federal do Paraná
- 4.2. Universidade Estadual de Londrina
- 4.3. Universidade Estadual de Maringá
- 4.4. Universidade Estadual de Ponta Grossa
- 4.5. Instituto Agrônomo do Paraná,
- 4.6. EMBRAPA Soja
- 4.7. EMBRAPA Agrobiologia
- 4.8. Universidade de São Paulo
- 4.9. Universidade Federal do Rio de Janeiro
- 4.10. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

5. Rede Genoma do Rio de Janeiro – RioGene: Genoma da bactéria *Gluconacetobacter diazotrophicus*

- 5.1. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
- 5.2. EMBRAPA Agrobiologia
- 5.3. EMBRAPA Recursos Genéticos e Biotecnologia
- 5.4. Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC
- 5.5. Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF
- 5.6. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ
- 5.7. Universidade Federal do Paraná – UFPR
- 5.8. FAPERJ
- 5.9. FAPESP.

6. Ampliação da Rede de Genômica no Estado da Bahia - Genoma do fungo *Crinipellis pernicioso*

- 6.1. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
- 6.2. Centro de Pesquisas do CACAU – CEPEC, da Comissão Executiva do Plano da Lavoura Cacaueira – CEPLAC,
- 6.3. Universidade Estadual de Santa Cruz - UESC,
- 6.3. EMBRAPA Recursos Genéticos e Biotecnologia,
- 6.4. Universidade Estadual de Feira de Santana – UESC
- 6.5. Universidade Federal da Bahia – UFBA
- 6.6. Universidade Católica do Salvador - UCSAL

7. Programa de Implantação do Instituto de Biologia Molecular do Paraná - Genômica funcional do *Trypanosoma cruzi*

- 7.1. Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
- 7.2. Universidade de Mogi das Cruzes – UMC
- 7.3. Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBMP

ANEXO IV – Mecanismos de Vinculação Formal em Redes Tecno-econômicas

Mecanismos vinculação formal entre componentes das redes	Descrição	Características 1 - Incluir: 2 - Cuidados:
Intercâmbio entre Faculdades/Conferências/Publicações	Troca informal e livre de informações entre pesquisadores	1-Apresentações em conferências técnicas e profissionais/publicações em revistas científicas 2- Transferência prematura de informações que podem originar depósito de patentes
Consultoria a um Laboratório	Uma parte externa ao laboratório provê conselho e/ou informação	1-Contrato formal específico (por escrito) 2-O consultor certifica-se de que não existe conflito de propriedade intelectual
Consultoria pelo Pessoal do Laboratório	Consultoria realizada para um parceiro do setor privado por pessoal de laboratório para melhorar a transferência de tecnologia	1-O Laboratório deve aprovar os nomes dos consultores 1-Deve-se evitar conflitos de interesse 2- Deve-se ter cuidado com questões de propriedade intelectual
Programa de Trocas	Transferência de pessoal científico tanto do laboratório de uma instituição como do laboratório da outra parte para haver troca de <i>expertise</i> e informação	1- Geralmente por período maior do que um ano
Contrato	Um contrato é um instrumento de aquisição acordado entre o governo e o contratante que deseja conseguir insumos ou serviços do governo	1-Pode ser utilizado para financiar P&D que poderá ser eventualmente transferido para o setor privado. 1-A alocação de direitos de patente é determinada pelo tipo de contratante que desempenha o trabalho 1-Organizações sem fins lucrativos ou pequenas empresas podem obter títulos de invenções
Contrato de Custo Compartilhado(entre o setor público e o privado)	O contrato é estabelecido entre o governo e um contratante, no qual os custos associados ao trabalho são divididos segundo o especificado no contrato	1- Pagamentos em dinheiro e em bens 1 - Deve ser de benefício mútuo para indústria e governo 2 - Dados comercialmente avaliáveis são protegidos por um período limitado de tempo
Prêmio e Acordo Cooperativo	São aceitos pelo governo apenas se os recursos financeiros ou direitos de propriedade forem transferidos ao receptor de forma a produzir fomento ou estímulo à pesquisa	1- O governo poderá entrar nestes acordos 1- Pouco envolvimento entre o governo e o receptor, a não ser aquisição de instrumentos
Acordo de Pesquisa e Desenvolvimento Cooperativo	Acordos entre um ou mais laboratórios federais e um ou mais participantes não-federais que, através de suas instalações, provê pessoal, facilidades e outros recursos com ou sem o ressarcimento (mas não com fundos para parceiros não-federais). Os parceiros não-governamentais providenciam fundos, pessoal, serviços, facilidades, equipamentos ou outras fontes de recursos para conduzir pesquisas específicas ou desenvolver esforços que são consistentes com as missões dos laboratórios.	2-Certificação de que nenhum fundo público deixe o laboratório 2-Direitos de propriedade intelectual são negociados como parte do acordo 2- Qualquer informação científica produzida pelo laboratório será protegida por pelo menos cinco anos
Licenciamento por parte do Governo para o setor privado	Transferência de direitos menores do que a propriedade para uma terceira parte, permitindo que esta última utilize a propriedade intelectual	1-Pode ser exclusiva ou não-exclusiva, para um campo de uso específico, para uma área geográfica específica, ou para utilização no Brasil ou em território estrangeiro 1-A maior parte dos <i>royalties</i> deve retornar ao laboratório 1 - Preferência dada à indústria nacional e pequenas empresas 1-Sujeito à consideração de conflito de interesse 1-Licenças não-exclusivas são preferíveis a licenças exclusivas 1-Requerentes da licença devem apresentar planos de comercialização da invenção 1-Governo obtém licença mundial, não exclusiva e livre de <i>royalties</i>
Licenciamento do setor privado ao governo	Transferência de direitos menores do que a propriedade para uma terceira parte, permitindo que esta última utilize a propriedade intelectual	1-Governo pode utilizar invenções privadas para efeitos de pagamento de justa compensação 1-Devem ser acompanhados de regras de procuração e instruções