

BIOPROSPECÇÃO NO BRASIL: UM BREVE HISTÓRICO

Roberto Gomes de Souza Berlinck

Em sua música *Embolada das dádivas da natureza*, Edu Lobo, Augusto Boal e Gianfrancesco Guarnieri traduzem em versos a riqueza da biodiversidade do Brasil:

De toda forma e qualidade tem/oi tem pindoba, em-biriba e sapucaia/tem titara, catulé, ouricuri/tem sucupira, sapucais, putumujú/tem pau-de-santo, tem pau d'arco, tem tatajubá/sapuca-rana, canzenzé, maçaranduba/tem louro paraíba e tem pininga.

Pare meu irmão/de falar em tanta mata/com tanta planta eu não sei o que fazer/mas diga lá se tem bicho pra comer/se tem bicho pra comer, se tem bicho pra comer.

De toda forma e qualidade tem,/lonça pintada, sussuarana e maracajá/É tem guará, jaguatirica e guaxinim/e tem tatu, tatu-peba, tatu-bola/tem preguiça, tem quati, tamanduá./É coelho que tem, tem, tem/queixada que tem, tem, tem/caititú oi tem também/oi diz que tem, tem/oi diz que tem, tem.

Pare meu irmão/de falar em tanta feral/com tanto bicho eu não sei o que fazer/lah, um bichinho pra comer/leu só quiseral/com tanto assim eles vão é me comer.

Mas tem os peixes que ainda não falei/de toda forma e qualidade tem/oi tem traíra, tem cará e jundiá/e tem caborge, tem piaba e carapó/e pitú e caranguejo e aruá.

Mas também tem cobra/que é um nunca se acabar/tem jacaré, cobra-rainha e tem muçutem caninana, tem jibóia e tem jericoál/tem jaranaca, cascavel, surucucú/e papa-ovo e cobra verde assim não dá.

Mas tem sabiá, tem canário e curiól/tem passarinho tão bom de se olhar/papa-capim, cardeal e arumará/e tem xexéu, guriatã e tem brejá.

E se quiser comer galinha/tem de todas pra fartar/tem pomba de tres côcos, tem pato mergulhão/aracuá, jaçanã e tem carão/juriti e cardigueira e paturi.

Mas e nessa abençoada região, será que tem o que faz falta na verdade? O que é, o que é, o que é? O que é, o que é, o que é?

Segundo os poetas, mulher (1). Considerações sexistas à parte, tal questão poderia suscitar muitas outras respostas: pesquisa, investigadores, inovação, tecnologia, exploração racional e sustentada.

A biodiversidade brasileira é a mais rica do planeta: inclui de 15 a 25% de todas as espécies vegetais, apresenta alto grau de endemismo e está dispersa em seis biomas únicos. Esta biodiversidade tem sido extensivamente explorada desde a ocupação do território sul-americano por populações indígenas que para cá migraram a partir do continente asiático, há cerca de 15.000 anos (2).

Desde seus primórdios, o homem utiliza recursos naturais para as mais diversas finalidades, em particular na forma de medicamentos, alimentos, suplementos alimentares, cosméticos, inseticidas e defen-



Colheita não destrutiva do açai da palmeira Juçara (*Euterpe edulis Martius*)

sivos agrícolas. O conhecimento e o domínio de espécies vivas, seja na forma de cultivo ou na domesticação de espécies selvagens, bem como de sua exploração para os mais diversos fins, sempre constituiu um elemento importante no estabelecimento de relações de poder (3). As atividades de descoberta, descrição e utilização de espécies de animais, plantas e microrganismos são parte intrínseca da história da humanidade. A bioprospecção é a mais antiga das atividades humanas. Contudo, o termo *bioprospecção*, formalmente cunhado apenas em 1993 como sendo “a exploração da biodiversidade para a descoberta de recursos genéticos e substâncias bioquímicas comercialmente úteis” (4), é por demais específico, e deixa de lado a grande maioria das atividades de investigação realizadas com espécies vivas. Além disso, associa a ideia da exploração de recursos genéticos e bioquímicos como sendo os únicos comercialmente úteis, enquanto que estes são apenas parte de um conjunto muito mais amplo e complexo de atividades de bioprospecção, como, por exemplo, a descoberta de novas espécies de organismos com potencial utilização em processos biotecnológicos, bem como a investigação de como esses organismos se relacionam em nível molecular, através de mediadores químicos. As abordagens mais modernas de biotecnologia e biologia de sistemas (*systems biology*) são, ao menos em parte, fundamentadas em atividades de bioprospecção. Logo, a utilização do termo deveria ser mais ampla do que a de sua definição original, de maneira a incluir a descoberta, descri-

ção e potencial utilização de seres vivos, e como estes se relacionam com o ambiente, pois desse relacionamento ocorre a expressão de seu metabolismo, em parte na forma de substâncias químicas grandes e pequenas, que atuam em diferentes níveis, como resultado do longo processo de evolução biológica.

Neste sentido mais geral, a bioprospecção é uma atividade entranhada na cultura brasileira. Registros indicam que os índios utilizavam plantas de tabaco, outras medicinais, e ainda várias para a construção de moradias e de canoas antes da chegada dos portugueses. O consumo intensivo de moluscos por indígenas na costa do país levou à formação de sambaquis, literalmente “monte de conchas”, os quais eram utilizados na fabricação de objetos como raspadores de conchas e facas de pedra, batedores e suportes de pedra. Os índios também caçavam pássaros para utilizar suas penas como ornamentos e como moeda de troca. Com a chegada dos colonizadores portugueses, franceses e holandeses, as atividades de bioprospecção se intensificaram. A primeira foi a exploração da madeira nobre de várias espécies de árvores, sendo o Pau-Brasil a mais conhecida. Estima-se que nos primeiros anos de exploração do Pau-Brasil foram derrubadas cerca de 1.200 toneladas/ano de madeira, o que corresponderia a cerca de 2 milhões de árvores entre 1500 e 1600 (5).

Pesquisadores e naturalistas, muitas vezes vinculados a ordens religiosas, se interessaram pela biodiversidade brasileira. É de 1620 a *História dos animais e árvores do Maranhão*, escrita por Frei Cristóvão de Lisboa. Em sua *Chronica*, de 1663, Simão de Vasconcellos lista 20 frutos, dentre os quais a sapucaia, a pitomba, o aracá, o ibacurupari, o imbu, o araticum, o ingá, o juá, o murici e a guabiraba. Na primeira metade do século XVII, durante a ocupação holandesa no nordeste do Brasil, pesquisadores como Jorge Marcgrave e Guilherme Piso escreveram a *História natural do Brasil*, enquanto que Piso também escreveu *De medicina brasiliensis*, na qual relata propriedades medicinais de uma grande variedade de plantas brasileiras. O químico Nicolas Leméry publicou livro em 1716 em que menciona propriedades de plantas e animais das possessões portuguesas (5,6). Em 1759 foi constituída a primeira sociedade científica brasileira, da qual eram membros o Marquês do Lavradio (especialista em medicina, cirurgia, botânica e farmácia), Alexandre R. Ferreira (amazonista), Felix de Avellar Brotero (botânico), José Correa da Serra (pesquisador do Jardim Botânico Real, Kew), Manuel Arruda Câmara (botânico), José M. C. Velloso (botânico), todos com forte interesse na pesquisa sobre a biodiversidade brasileira. Entre o final do século XVIII e início do século XIX, alguns dos mais notórios naturalistas da época estiveram no Brasil e realizaram levantamentos históricos sobre a flora e a fauna brasileiras: Antoine de Saint-Hillaire viajou pelo Brasil entre 1816 e 1822; Alexander Von Humboldt esteve aqui entre 1799 e 1804. Carl F. P. von Martius e Johann B. von Spix viajaram cerca de 10.000 quilômetros entre 1817 e 1820. Como resultado, estes últimos publicaram a *Flora brasiliensis*, produzida entre 1840 e 1906 com a participação de 65 especialistas de vários países. A *Flora brasiliensis* apresenta descrições taxonômicas de 22.767 espécies, a maioria de angiospermas brasileiras, reunidos em 15 volumes, divididos em 40 partes, com um total de 10.367 páginas (5,7).

José Bonifácio de Andrada e Silva era um grande amante das artes naturais, e instituiu o Museu Nacional, hoje vinculado à Uni-



Fruto da palmeira Juçara (*E. edulis Martius*)

versidade Federal do Rio de Janeiro. À época, o químico e naturalista Alexandre Antonio Vandelli dedicou-se a estudar plantas da flora brasileira na qualidade de pesquisador do Museu Nacional. Theodoro Peckolt, naturalista e farmacêutico, foi outro pesquisador vinculado ao Museu Nacional que se dedicou ao estudo de várias plantas brasileiras (9). Na mesma época foi criado o Laboratório Químico-Prático do Rio de Janeiro, no Jardim Botânico do Rio de Janeiro, no qual também se estudava plantas da flora brasileira. Nesse mesmo período os três naturalistas que atuaram diretamente na elaboração da Teoria da Evolução – Charles Darwin, Alfred Wallace e Henry Bates – estiveram no Brasil e certamente foram influenciados pela megabiodiversidade brasileira na formulação de suas ideias.

Entre 1859 e 1861 foi instituída a Comissão Científica do Império, a primeira formada exclusivamente por pesquisadores genuinamente brasileiros. O projeto dessa comissão foi conhecer e relatar diversos aspectos da natureza e cultura do sertão do Ceará, e, em menor extensão, Pernambuco e Paraíba, dentre os quais extensa variedade da flora e fauna locais, bem como “conhecimentos tradicionais e populares (...) sobre virtudes medicinais de plantas e animais”. A publicação comentada dos documentos dessa comissão inclui riquíssima iconografia que apenas recentemente foi divulgada em bela edição extensamente ilustrada (10).

Fato interessante é se verificar que, no fim do século XIX, três dos primeiros institutos de pesquisa criados no Brasil desenvolviam atividades ligadas, direta ou indiretamente, à bioprospecção: a Imperial Estação Agronômica de Campinas (criada em 1887), o Instituto Soroterápico Federal – atual Fiocruz – (surgido em 1900) e o Instituto Butantan (criado em 1901). A vocação da pesquisa brasileira para atividades de bioprospecção se consolidou com a criação do Instituto de Química Agrícola no Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Desta empreitada participaram diretamente aqueles que seriam os fundadores da pesquisa em química de produtos naturais no Brasil: Affonso Seabra, Paulo Lacaz, Walter Mors, Benjamin Gilbert e Otto Richard Gottlieb. Paralelamente, investigações desenvolvidas na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (SP) por Maurício Oscar da Rocha e Silva e Sergio Ferreira levaram à descoberta de peptídeos bioativos da jararaca, que seriam posteriormente utilizados como modelo para desenvolver um dos principais fármacos para

o tratamento da hipertensão: o captopril. Este muito breve histórico omite muitas outras áreas de desenvolvimento da ciência brasileira, diretamente ligadas à bioprospecção, tais como a bioquímica, a biologia molecular, a microbiologia e a biotecnologia, por exemplo.

Do lado empresarial, a exploração da pilocarpina, extraída do *Pilocarpus microphilus*, constituiu o primeiro programa empresarial de bioprospecção no Brasil, envolvendo a produção de um princípio ativo vegetal. No início do século XX, a Casa Marc Jacob SA exportava fardos de folhas da planta para a Europa. Outras empresas do Piauí também eram exportadoras, como a Pedro Machado & Cia e a empresa de Onofre Martins de Souza. No final dos anos 1960, a empresa Merck alemã passou a atuar na compra de folhas de *P. microphilus*, disputando com a israelense Plantex e com a escocesa McFarlam Smith o mercado de pilocarpina na base do escambo com escopolamina, atropina e derivados opiáceos. Depois da Casa Marc Jacob ser substituída pela empresa PVP, que passou a produzir nitrato de pilocarpina no Brasil, esta entrou em competição direta com a multinacional Merck. A Merck acabou por dominar o mercado de exploração da planta brasileira para a produção de pilocarpina (11).

O trabalho de pesquisadores pioneiros nos primeiros 60 anos do século XX levou à formação de uma verdadeira escola de bioprospecção brasileira, da qual atualmente participam dezenas, quiçá centenas, de pesquisadores em todo o país, distribuídos por todas as regiões, presentes nas principais universidades e institutos de pesquisa, dedicando-se a conhecer, entender e explorar racionalmente os recursos naturais como plantas, animais e microrganismos para a produção de substâncias e desenvolvimento de processos com as mais diversas atividades e utilidades. Uma decorrência óbvia dessa intensa atividade de bioprospecção foi o estabelecimento de várias indústrias de cosméticos e farmacêuticas que buscam aproveitar elementos da biodiversidade brasileira para a produção de medicamentos, cosméticos, aditivos alimentares, filtros solares, e outros produtos de imensa importância econômica e social. O Acheflan, desenvolvido e produzido pelo laboratório Aché, foi o primeiro exemplo de fitofármaco brasileiro a entrar no seletivo mercado farmacêutico.

Nos anos 1970, o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais (PPPM), conduzido pela Central de Medicamentos (Ceme), foi estabelecido ligado diretamente ao Ministério da Saúde. O PPPM teve por objetivo pesquisar e estabelecer diretrizes para a pesquisa de plantas medicinais brasileiras para o uso como fitomedicamentos. Entre 1982 e 1983 o PPPM elegeu uma lista de 21 plantas medicinais para tal objetivo, e no segundo semestre de 1983 foram contratados projetos de estudos pré-clínicos. A fase I foi iniciada em 1984, obtendo-se os primeiros resultados concretos com o capim-cidrão em 1985 e depois com a espinheira santa em 1988. Porém o financiamento das pesquisas foi interrompido no início dos anos 1990, sendo reiniciado em 1992 e terminado em 1996. Durante esse período foram financiados 114 projetos em um montante de quase US\$ 7,8 milhões (em valores da época). Apesar de estar com estudos

clínicos avançados com oito plantas medicinais, a Ceme foi desativada em 1997. Com o término do financiamento, as atividades de pesquisa ficaram inviabilizadas, e o programa foi terminado (12).

A vocação da pesquisa brasileira para a bioprospecção chamou a atenção de políticos e pesquisadores que, no final dos anos 1990, decidiram criar o Programa Brasileiro de Ecologia Molecular para Uso Sustentado da Biodiversidade (Probem) com a participação de brasileiros e estrangeiros. Em paralelo, surgiu a Associação Brasileira para o Uso Sustentado da Biodiversidade da Amazônia (BioAmazônia), organização social destinada a servir de intermediária entre o Probem e empresas interessadas em explorar a biodiversidade da floresta. Em 2000 a BioAmazônia estabeleceu acordo com a Novartis, o qual foi questionado pelo então ministro do Meio Ambiente, José Sarney Filho, como sendo ilegal. Em meio a uma conturbada sucessão de fatos, em 23 de agosto de 2001 foi promulgada a Medida Provisória 2186-16, que "(...) dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e o acesso à tecnologia e transferência de tecnologia para sua conservação e utilização, e dá outras providências." Essa medida provisória foi um grande entrave ao trabalho dos pesquisadores, cientistas, educadores e sociedade em geral, que sempre valorizou a biodiversidade brasileira como um dos principais patrimônios da nação.

A MP 2186-16 trouxe consigo uma regulação exacerbada de acesso à biodiversidade, em que os órgãos fiscalizadores, no cumprimento de seu dever, foram por vezes obrigados a prender pesquisadores e pessoas que se dedicam ao uso e estudo de plantas, animais e microrganismos. Todavia, ao longo de 10 anos da existência da MP 2186-16, os casos notificados de biopirataria de produtos brasileiros por estrangeiros foram muito poucos.

O mais famoso se deve ao registro da marca "cupuaçu" por empresas japonesas e americanas. Outros dizem respeito a produtos oriundos da exploração de plantas como o açaí, a copaíba, a andiroba, a preparação ayahuasca, bem como de produtos oriundos de sapos e rãs que ocorrem na região da Amazônia. O problema é que estas espécies vegetais e animais não ocorrem somente na Amazônia brasileira, mas também em outros países que fazem fronteira com o Brasil. Sendo assim, o problema de se assumir, diferentemente do caso do cupuaçu, se o registro de marcas e produtos dessas plantas e animais fere ou não a legislação brasileira de acesso à biodiversidade é um caso de difícil solução.

O Programa Mineiro de Bioprospecção Farmacêutica, conduzido pelos professores da UFMG Fernão Castro Braga, Rubens de Almeida Rício e Alaíde Braga, objetivando a exploração racional da biodiversidade mineira e a validação do conhecimento tradicional associado de populações locais, envolveu várias universidades, como a UFMG, a UFV, a UFPA, a UFPA além de centros de pesquisa como a Epamig e a Fundação Ezequiel Dias. Porém, devido ao redirecionamento de prioridades de financiamento por parte do governo do estado, o programa foi transformado na Rede Mineira de Biotecnologia e Bioensaios, em dezembro de 2000 (13). Em 2006 foram concedidos R\$ 4,16 milhões para a "estruturação e consolidação da Rede Mineira de

**A MP 2186-16
TROUXE
CONSIGO UMA
REGULAÇÃO
EXACERBADA
DE ACESSO À
BIODIVERSIDADE**

Biotecnologia – Bioensaios e Biotério (Rede Bio)”, tendo sido R\$ 2,5 milhões provenientes de repasse direto da Finep, e de R\$ 1,66 milhão de contrapartida por parte da Fapemig (14). No entanto, informações adicionais sobre o programa, em termos da estruturação, desenvolvimento e resultados, não se encontram disponíveis.

Em 2003 após amplos debates pela comunidade científica paulista, a Fapesp criou, no âmbito do programa Biota, a Rede Biota de Bioprospecção e Bioensaios RedeBio (15). Idealizada por Vanderlan Bolzani (IQ-Unesp, Araraquara), Glaucius Oliva (IFSC-USP, São Carlos), Paulo Cezar Vieira (DQ-UFSCar, São Carlos) e Carlos Joly (IB-Unicamp, Campinas), foi subsequentemente transformada no sub-programa BIOprospecTA (16). O BIOprospecTA tem por objetivo fomentar projetos de pesquisa científicos e tecnológicos, que busquem identificar e desenvolver processos e produtos de maneira sustentada a partir de elementos da biodiversidade do estado de São Paulo. Tais projetos estão diretamente ligados aos objetivos do programa Biota. Implantado desde 2006, o BIOprospecTA tem registrados na Biblioteca Virtual da Fapesp (17) 2 projetos de pesquisa em andamento e 5 concluídos (18). Outros 13 projetos participantes do BIOprospecTA foram apresentados no VII Simpósio/VII Reunião de Avaliação do Biota e IV Reunião de Avaliação do BIOprospecTA, realizado entre 2 e 10 de julho de 2011. Os atuais projetos participantes do BIOprospecTA incluem levantamentos etnofarmacológicos de plantas para a descoberta de fármacos; a descoberta de plantas nativas com propriedades nutricionais, antitumorais, antioxidantes, anti-inflamatórias, antifúngicas, antidiabéticas, antiulcerogênicas, antioidídicas, inibidoras de microrganismos patogênicos bucais, de parasitas tropicais e de enzimas como acetilcolinesterase e mieloperoxidase; a descoberta de algas com atividades citotóxicas, antibacterianas, antifúngicas e como produtoras de substâncias antioxidantes; de microrganismos terrestres que possam realizar processos de biotransformação para a geração de novos protótipos de substâncias antimicrobianas, antiesquistossomose e antiespasmódica; de organismos marinhos produtores de moléculas bioativas e também de microrganismos marinhos como agentes eficazes em processos de biorremediação. Dois dos mais originais projetos do BIOprospecTA são direcionados para o desenvolvimento de bibliotecas de substâncias bioativas tendo por base produtos naturais de artrópodes e para a montagem de uma plataforma para a realização de estudos de metabolismo *in vivo* e *in vitro* como modelo em estudos pré-clínicos. Vários outros projetos foram recentemente aprovados em chamadas voltadas para a bioprospecção de organismos marinhos e também de microrganismos. Dentre os muitos projetos do BIOprospecTA, alguns desenvolvidos pelo Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NuB-BE) do Instituto de Química da Unesp de Araraquara, e também pelo Grupo de Biologia Estrutural e Zooquímica do Instituto de Biociências da Unesp de Rio Claro, levaram ao patenteamento de produtos com potencial de utilização farmacêutica e cosmética, os quais encontram-se em fase de desenvolvimento por abordagens de química medicinal.

Desde 1998 a Fapesp já investiu R\$ 26,696 milhões em projetos de pesquisa de bioprospecção e biotecnologia vinculados ao programa BIOprospecTA e Biota, para o apoio de projetos de pesquisa básica voltada para a aplicação, com forte potencial para desenvolvimento tecnológico.

A biodiversidade do Brasil é um imenso repositório ainda muito pouco conhecido de espécies biológicas e de produtos naturais com potencial inestimável para desenvolvimento e inovação tecnológica, que pode e deve ser explorada de forma racional e sustentada. Como mal poderiam imaginar Edu Lobo, Augusto Boal e Gianfrancesco Guarnieri.

Roberto Gomes de Souza Berlinck é professor do Instituto de Química de São Carlos, da Universidade de São Paulo (USP). É membro da coordenação do Programa Biota da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, e membro fundador do Núcleo de Pesquisas em Biodiversidade Marinha da USP. Email: rgsberlinck@iqsc.usp.br.

NOTA E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O trecho da peça de teatro de Boal e Guarnieri pode ser assistido em <http://www.youtube.com/watch?v=bTzcZykrb0s>.
2. Fuselli, S.; Tarazona-Santos, E.; Dupanloup, I.; Soto, A.; Luiselli, D.; Pettenner, D. *Mol. Biol. Evol.*, Vol.20, pp.1682-1691. 2003.
3. Balick, M. J. & Fox, P. A., *Plants, people and culture - the science of ethnobotany*, Scientific American Library, 1996.
4. Laird, S. A. in *Biodiversity and traditional knowledge - equitable partnerships in practice*, Edited By Sarah A. Laird, Earthscan Publications Ltd., London & Sterling (USA), p. xxii. 2002.
5. Dean, W. *A ferro e fogo - a história e a devastação da Mata Atlântica brasileira*. Companhia das Letras, São Paulo, 2010.
6. Filgueiras, C.A.L. "Origens da ciência no Brasil". *Quím. Nova*, Vol.13, pp.222-229. 1990.
7. <http://florabrasiliensis.cria.org.br/index>
8. Marques, A. J.; Filgueiras, C.A.L. "O químico e o naturalista luso-brasileiro Alexandre Antonio Vandelli". *Quím. Nova.*, Vol.32, no.9, pp.2492-2500. 2009.
9. Santos, N.P.; Pinto, A.C., Alencastro, R. B. "Theodoro Peckolt: naturalista e farmacêutico do Brasil Imperial". *Quím. Nova*, Vol.21, no.5, pp.666-670. 1998.
10. Kury, L. (Org.), *Comissão científica do Império*. Andrea Jakobsson Estúdio Editorial Ltda, Rio de Janeiro, 2009.
11. Anônimo, "Retrospecto da instalação da indústria de pilocarpina no Brasil". In: Sant'Ana, P.J.P. *A bioprospecção no Brasil*. Paralelo 15, pp. 304-310. 2002.
12. Sant'Ana, P.J.P. *A bioprospecção no Brasil*. Paralelo 15. 2002.
13. Souza, S.G.A., "Potencialidades da biotecnologia em Minas Gerais: estudo sobre empresas e suas relações com universidades", < http://www.cedeplar.ufmg.br/economia/dissertacoes/2001/Sara_Antunes_de_Souza.pdf > (acessado em 09/04/2012).
14. <<http://www.agencia Minas.mg.gov.br/noticias/ciencia-e-tecnologia/10643-fapemig-e-finep-liberam-r-416-mi-para-a-rede-mineira-de-biotecnologia-fapemig-e-finep-liberam-r-4-16-mi-para-a-rede-mineira-de-biotecnologia>>, (acessado em 22/02/2012).
15. <<http://www.bv.fapesp.br/linha-do-tempo/2131/em-busca-de-novos-medicamentos/>>, (acessado em 09/04/2012).
16. <<http://www.bioprospecta.org.br/>>, (acessado em 09/04/2012).
17. <<http://www.bv.fapesp.br/pt/>>, (acessado em 09/04/2012).
18. <<http://www.bv.fapesp.br/pt/metapesquisa/?q=Bioprospecta&index=>>>, (acessado em 09/04/2012).