



MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

PARECER TÉCNICO 6130/2018

Liberação Comercial

Processo: 01250.024542/2018-26

Data de Protocolo: 27/04/2018

Assunto: Liberação Comercial do Algodão geneticamente modificado TLC

Requerente: BASF S.A

CQB: 31/97

CNPJ: 48.539.407/0001-18

Endereço: Avenida das Nações Unidas, 14.171, condomínio Rochaverá - Torre Cristal, São Paulo, SP.

Presidente da CIBio: Adolfo V. Ubrich

Extrato Prévio: 6047/2018

Decisão: DEFERIDO

Reunião: 217ª. Reunião ordinária ocorrida em 08/11/2018

Fundamentação Técnica:

A CTNBio, após apreciação de pedido de parecer para liberação comercial do algodão geneticamente modificado TwinLink x COT102, doravante denominado TLC, e de seus subprodutos, para fins de liberação comercial no Brasil, concluiu pelo DEFERIMENTO.

Salienta-se que a requerente inicial do processo era a Bayer S.A que passou, sob aprovação da CTNBio, a titularidade de vários processos para a BASF S/A., empresa inscrita sob o CNPJ nº 48.539.407/0001-18, detentora do CQB nº 031/97, dentre eles o processo 01250.024542/2018-26, nos parâmetros do Art. 16 da Resolução Normativa 01 da CTNBio.

O algodão TLC, OGM da Classe de Risco 1, foi obtido pela combinação de Eventos TwinLink X COT102 através do melhoramento genético clássico, inicialmente através de cruzamentos e seleção entre indivíduos contendo os Eventos T304-40 e GHB119 para obtenção do algodão TwinLink. Posteriormente, foi realizado o cruzamento do algodão TwinLink com indivíduos derivados do Evento COT102, para então resultar na combinação final TwinLink x COT102 (T304-40 x GHB119 x COT102) ou algodão TLC. O Algodão TwinLink, por sua vez, refere-se à combinação dos Eventos T304-40 e GHB119 através de cruzamentos por meio do melhoramento genético clássico. O Evento T304-40 expressa os genes *cry1Ab* e *bar*, enquanto o Evento GHB119 expressa os genes *cry2Ae* e *bar*. Com isso, o algodão TwinLink resulta numa linhagem que expressa os genes *cry1Ab*, *cry2Ae* e *bar* e, consequentemente, os cristais proteicos Cry1Ab, Cry2Ae e a enzima PAT. As proteínas Cry1Ab e Cry2Ae, oriundas da bactéria de solo *Bacillus thuringiensis* (Bt). O Evento COT102 foi obtido através da inserção de dois genes: vip3Aa19 e aph4, através do método de

transformação mediado por *Agrobacterium tumefaciens* na cultivar Coker 312 de algodão (*Gossypium hirsutum* L.). Já o gene *aph4* foi inserido como marcador para seleção de plantas transformantes. O gene *aph4* é responsável por codificar a enzima higromicina-B fosfotransferase, sendo originário da bactéria *E. coli* e tem sua expressão regulada pelo promotor ubiquitina-3 de *Arabidopsis*.

A segurança alimentar humana e animal do presente algodão foi analisada através de estudos de composição química e nutricional comparativamente ao cultivar convencional. Os resultados comprovaram que o algodão geneticamente modificado não difere do algodão convencional em sua composição química e nutricional, exceto pela presença e expressão dos genes descritos, conforme esperado.

A segurança ambiental do evento foi analisada em estudos realizados no Brasil e em outros países que demonstraram que o algodão geneticamente modificado não difere do algodão convencional em características agronômicas, morfológicas, reprodutivas, assim como é equivalente em composição química e nutricional com exceção apenas às características de tolerância a herbicidas e resistência a insetos. O fenótipo das plantas transformadas contendo os genes descritos é similar ao fenótipo da planta original no que se refere aos órgãos reprodutivos, à duração do período de desenvolvimento da planta, ao seu método de propagação. Além disso, o algodão contendo o referido evento de transformação, assim como o algodão convencional, não apresenta tendência a proliferar-se como planta daninha, e não é uma espécie invasiva em ecossistemas naturais. Não verificou-se interação entre os eventos quando reunidos em um mesmo indivíduo, guardando padrões de segregação genéticas tipicamente mendelianas.

Para o presente parecer foram analisados os relatórios apresentados pela requerente bem como literatura científica independente. Considerando as particularidades das diferentes regiões do país, estudos científicos realizados para avaliação de biossegurança, características agronômicas e fenotípicas, como parte da avaliação de risco deste OGM, foram incluídas regiões representativas para a cultura do algodão no território brasileiro. A CTNBio concluiu que o presente algodão não é potencialmente causador de significativa degradação do meio ambiente, guardando com a biota relação idêntica ao algodão convencional. As restrições ao uso do OGM em análise e seus derivados estão condicionadas ao disposto na Lei 11.460, de 21 de março de 2007.

PARECER TÉCNICO

I - Identificação do OGM

Designação do OGM: O algodão TLC (TwinLink x COT102)

Espécie: *Gossypium hirsutum*

Característica Inserida: resistência a insetos pragas da ordem Lepidóptera e tolerância a herbicidas à base de glufosinato de amônio.

Uso proposto: livre uso no meio ambiente, registro, consumo humano ou animal, comércio ou uso industrial e qualquer outro uso ou atividade relacionada ao evento ou seus subprodutos.

Método de introdução da característica: A combinação para obter o algodão GLTC se deu através de cruzamentos por método de melhoramento genético clássico entre os eventos TwinLink X COT102

Proteínas Expressas: fosfinotricina-N-acetil transferase (PAT), Cry1Ab, Cry2Ae, VIP3A(a)19 e higromicina-B fosfotransferase (APH4).

II - Informações gerais

O Evento combinado TLC (TwinLink x COT102), que é uma combinação menor do algodão GLTC (sendo este já aprovado para uso comercial conforme consta do Parecer Técnico CTNBio nº 5400/2017), pode ser classificado como pertencente à Classe de Risco I (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade), por conter sequências nucleotídicas de organismo doador e receptor que não causam agravos à saúde humana e animal nem efeitos adversos aos vegetais e ao meio ambiente. Ainda, não apresentam malefícios sob os

aspectos sanitários e alimentares, e mantém as características agrônômicas do produto. O algodão TLC (TwinLink x COT102) difere do algodão GLTC justamente na seletividade ao herbicida glifosato. O combinado TLC não possui o gene que confere tolerância a esse herbicida. Dessa forma, as variedades de algodão TLC oferecem aos agricultores uma solução simples de manejar as plantas voluntárias de algodão nas áreas de produção de soja tolerante ao glifosato. Sem a tolerância ao glifosato, as plantas voluntárias de algodão TLC serão eliminadas após a aplicação do respectivo herbicida.

A CTNBio emitiu Decisão Técnica favorável ao uso comercial do algodão TwinLink e também para a combinação Glytol x TwinLink x COT102 (algodão GLTC) conforme atestam os Pareceres Técnicos nº 2759/2011 (DOU nº 35 de 18/02/2011) e nº 5400/2017 (DOU nº 104 de 24/03/2017), respectivamente. Até abril de 2018, o Evento TwinLink encontrava-se aprovado para uso comercial no Brasil, Argentina, Colômbia, União Européia, Japão, México, Coreia, e Taiwan (ISAAA, 2018). Além disso, já foi submetido para avaliação na China. O Evento COT102 encontra-se aprovado para uso comercial nos Estados Unidos, México, Coreia, Japão, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, China, Colômbia, Filipinas, Taiwan e Costa Rica (ISAAA, 2018). Ainda, já foi submetido para avaliação em outros países como Argentina, Índia e União Europeia.

A petição segue a Resolução Normativa 05 da CTNBio e descreve todos os genes introduzidos, vetores, mapas genéticos, classificação de risco, caracterização molecular, localização de insertos, produtos de expressão gênica, descrição das proteínas e seus níveis de expressão, padrão de herança genética, grau de estabilidade genotípica, avaliação de risco à saúde humana e animal, avaliação de risco ao meio ambiente. Adicionalmente, a requerente encaminhou listagem de todos os processos concluídos que foram ensaiados em liberações planejadas, totalizando 44 processos.

A versão piramidada deste algodão acrescida do evento GHB614, já está autorizada para comercialização na Austrália, Japão, México, Coreia do Sul, Taiwan e Brasil (Parecer 5400/17). Na presente solicitação o evento GHB614, que confere tolerância ao herbicida glifosato, foi segregado.

A combinação dos eventos no algodão TLC ocorreu por melhoramento genético clássico. O Algodão TwinLink, por sua vez, refere-se à combinação dos Eventos T304-40 e GHB119 através de cruzamentos por meio do melhoramento genético clássico. O Evento T304-40 expressa os genes *cry1Ab* e *bar*, enquanto o Evento GHB119 expressa os genes *cry2Ae* e *bar*. Com isso, o algodão TwinLink resulta numa linhagem que expressa os genes *cry1Ab*, *cry2Ae* e *bar* e, consequentemente, os cristais proteicos Cry1Ab, Cry2Ae e a enzima PAT. As proteínas Cry1Ab e Cry2Ae, oriundas da bactéria de solo *Bacillus thuringiensis* (Bt), apresentam ação biológica específica sobre determinados insetos, propiciando que as plantas derivadas do algodão TwinLink expressem a característica de autodefesa contra algumas das pragas lepidópteras que comumente atacam a cultura do algodão. Os Eventos T304-40 e GHB119 foram obtidos pela inserção dos genes de interesse e os elementos reguladores no genoma das variedades de algodão Coker 315 e Coker 312, respectivamente. A modificação genética nos Eventos T304-40 e GHB119 utilizou o sistema mediado por *Agrobacterium tumefaciens* contendo o vetor plasmidial pTDL008 e pTEM12, respectivamente. As proteínas Cry1Ab, Cry2Ae e PAT apresentam características que confirmam sua segurança para a saúde humana/animal, indicando o uso seguro de alimentos que contenham os respectivos genes e/ou suas proteínas expressas. Nas avaliações de risco identificou-se que estas proteínas: i) não tem homologia com nenhuma proteína alergênica, toxina ou antinutrientes; ii) não apresentam nenhum sítio de glicosilação (presente em vários componentes alergênicos); iii) são estruturalmente instáveis em ambientes ácidos; iv) degradam e desnaturam rapidamente no fluido gástrico e intestinal de mamíferos; v) tem atividade específica e vi) não apresentaram nenhum efeito adverso em mamíferos mesmo quando administrada a proteína pura e em altas doses via intravenosa (dados apresentados nos Processos CTNBio nº 01200.002699/2010-39 e 01200.001959/2015-63).

O Evento COT102 foi obtido através da inserção de dois genes: *vip3Aa19* e *aph4*, através do método de transformação mediado por *Agrobacterium tumefaciens* na cultivar Coker 312 de algodão (*Gossypium hirsutum* L.) A proteína Vip3Aa19 é membro de uma classe de proteínas inseticidas (proteínas Vip3a) que são também naturalmente produzidas por *Bacillus thuringiensis* (Bt). A proteína Vip3a19 é uma variante sintética da proteína Vip3a de ocorrência natural na cepa AB88 de *Bacillus thuringiensis* (Bt). A versão sintética do gene *vip3a19* foi produzida com duas modificações. A primeira, envolveu a alteração dos códons da sequência original a fim de otimizar a sua expressão em plantas. Essa modificação não alterou a sequência

de aminoácidos final. A segunda, foi a substituição do aminoácido glutamina por uma lisina na posição 284. Essa alteração não alterou ou modificou a estrutura ou função da proteína (ILSI Research Foundation, 2012).

Com relação aos riscos referentes à exposição de Vip3Aa19 e APH4, os dados obtidos e relatados no algodão GLTC (processo já aprovado pela CTNBio/Processo 01200.001959/2015- 63) mostraram que essas proteínas não têm efeito cumulativo, não são persistentes no organismo e não apresentam qualquer evidência científica de risco significativo ao consumo ou ao meio ambiente.

III- Avaliação de Risco à Saúde Humana e Animal

A requerente conduziu ensaios de campo com amostras do algodão TLC em vários locais na Argentina e no Brasil, regiões estas representativas da produção comercial de algodão, tais como nas províncias do Chaco, Santiago del Estero e Santa Fé na Argentina, e nos estados de Mato Grosso, Bahia, Goiás, Minas Gerais e São Paulo, no Brasil. Os locais apresentam condições climáticas e de solo que apresentam variações inerentes às suas regiões geográficas, tendo como objetivos a produção de plantas para obtenção de dados agrônômicos, de sobrevivência e de composição química e nutricional do algodão TLC. Tais resultados permitem avaliar eventuais efeitos pleiotrópicos e epistáticos bem como efeitos adversos em decorrência da introdução de genes estranhos ao vegetal não modificado, ou ainda advindos da associação dos algodões TwinLink com COT102. Os resultados obtidos a partir desses ensaios mostraram não haver diferença significativa entre as plantas GM e sua isolinha convencional, a não ser pela expressão da característica de interesse do trato da cultura, sendo possível concluir que não houve efeitos epistáticos ou pleiotrópicos na combinação do algodão TLC. O conjunto de dados que dão sustentação às afirmações acima foram devidamente apresentados no dossiê, conforme a:

- regularidade típica observada para estádios fenológicos ao longo do ciclo;
- ausência de distinção nos caracteres morfológicos em relação às variedades convencionais;
- ausência de variação significativa na composição química/nutricional;
- nenhuma observação de plantas de algodão GM com caracteres atípicos à cultura;
- mesmo padrão de resposta em relação aos tratamentos culturais;
- similaridade na capacidade produtiva entre os genótipos GM e NM (não GM).

Os ensaios a campo, além de outras finalidades, foram realizados pela SGS Brasil (CQB 143/01) para obtenção de amostras de sementes que seriam destinadas às análises químicas quantitativas de composição de nutrientes básicos, perfis de aminoácidos e de ácidos graxos, minerais, vitaminas, antinutrientes e ácidos graxos ciclopropenóides. Um total de 192 amostras (representando os 8 locais ensaiados com 4 replicatas de cada amostra) abrangendo algodão convencional não-GM, TLC sem aplicação de herbicida, TLC com herbicida, e amostras de seis variedades convencionais de referência, foi enviado para análise aos laboratórios da requerente nos Estados Unidos e a Covance Laboratories Inc., no mesmo país. Os resultados são apresentados em diversas tabelas, segundo cada componente químico, com médias, desvios padrão e amplitude dos valores de referência, sendo empregados métodos estatísticos (ANOVA e teste-t) para a comprovação de variabilidade natural e diferenças significativas ($p < 0,05$).

A análise estatística conjunta, de todos os locais combinados, mostrou que houve diferença significativa na composição centesimal para os valores de algodão convencional (Entrada A) e o algodão TLC (TwinLink x COT102) tratado e não tratado com o herbicida (Entradas B e C) para os componentes carboidratos, proteína bruta, fibras em detergente ácido, em detergente neutro e fibras totais. No caso do conteúdo de gordura também houve uma diferença estatisticamente significativa entre as Entradas A e B. Os demais itens de composição de nutrientes básicos, nos diversos tratamentos e ensaios, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Entre os aminoácidos tampouco foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos, porém na composição de ácidos graxos diferenças significativas foram observadas entre as entradas A e B (algodão convencional x TLC sem o herbicida), assim como entre A e C (algodão convencional x TLC com o herbicida) para os ácidos mirístico (C14:0), palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oléico (18:1) e linoléico (18:2). As análises não implicaram em perdas ou ganhos de nutrientes entre as amostras analisadas, podendo no computo geral, serem consideradas substancialmente equivalentes.

Os dados apresentados mostram que a composição centésima, de fibras, de aminoácidos, de ácidos graxos, de tocoferol e de antinutrientes se encontram dentro da faixa de valores mínimos e máximos para a presença de cada um deles nas variedades de algodão comercializadas. O longo histórico de consumo humano e animal de várias espécies de plantas (e seus derivados) que tiveram a inserção dos genes introduzidos no organismo alvo da presente solicitação mostrou que o consumo de plantas e (ou derivados dessas plantas) é seguro tanto para ao homem como para animais (exceto os insetos alvo da introdução dos genes com atividade inseticida). Além disso, foram realizados experimentos específicos introduzindo partes ou derivados dessas plantas na alimentação de animais de laboratório e de criação (porcos e galinhas). Uma vez que as quantidades dessas proteínas presentes nas partes da planta e nos derivados é muito baixa, foram feitos experimentos adicionando uma quantidade maior das proteínas, neste caso produzida em microrganismos. Nesses estudos não foi evidenciado qualquer efeito danoso ao homem ou aos animais, inclusive efeitos teratogênicos.

IV. Avaliação de Risco ao Meio Ambiente

A requerente encaminhou listagem dos ensaios realizados no Brasil e dados que compõem caracterização molecular, expressão de proteínas, comportamento agrônomo e aspectos fenotípicos, análise composicional; aspectos de sobrevivência e reprodução; avaliação sobre inimigos naturais, insetos não alvo e microrganismos de solo e biodegradabilidade da biomassa no solo.

Os resultados de Shothem Blot mostraram que a combinação entre os parentais TwinLink (T304xGHB119) e COT102, através do melhoramento clássico, não afetou a estabilidade estrutural dos insertos e o número de cópias no algodão TLC. Isso ficou evidenciado quando fragmentos resultantes da digestão do DNA genômico isolado do algodão TLC com enzimas de restrição específicas foram hibridizados com sondas que cobriam quase por completo os respectivos T-DNAs. Os resultados demonstraram que a combinação entre os algodões TwinLink e COT102 não afetou a estabilidade estrutural dos insertos e que não houve rearranjos genéticos, uma vez que o padrão de bandas para o algodão combinado TLC refletiu exatamente o mesmo padrão para os respectivos parentais, corroborando possuir o mesmo número de cópias que os eventos parentais. Portanto, a estrutura do inserto, sua localização e estabilidade não foram alteradas pela combinação.

Os dados para a expressão de proteínas (Cry1Ab, Cry2Ae, Vip3Aa19 e APH4) mostraram que tais proteínas não só foram expressas nas mesmas ordens de magnitude que seus parentais, como também seus níveis de expressão nos Eventos combinados TLC foram similares aos genótipos parentais correspondentes. Estes dados indicam que a combinação entre os Eventos através do melhoramento clássico originou indivíduos tão seguros do ponto de vista genético quanto seus parentais ou mesmo com relação às cultivares convencionais de algodão;

Quanto a Análise Composicional, os dados apresentados indicam equivalência substancial, isto é, Ao analisar os valores de todos os nutrientes e anti-nutrientes das plantas GM, observa-se que eles se encontram dentro da faixa de referência de valores descrita na literatura para as variedades comerciais da espécie.

As Avaliações agronômicas e fenotípicas indicaram que a combinação dos Eventos por melhoramento clássico não alterou a especificidade dos genes e não resultou em efeitos pleiotrópicos ou epistáticos, uma vez que os dados observados para o algodão TLC não distinguem da variação natural verificada para as variedades comerciais cultivadas em condições de ensaio.

Os estudos de biomassa e biodegradabilidade indicaram nenhuma diferença estatística significativa entre o algodão geneticamente modificado TLC e da linhagem não modificada foi observada em relação à degradabilidade de folha, caule e raiz no solo nos diferentes intervalos de avaliação, demonstrando que o algodão TLC tem a mesma capacidade de ser degradado no ambiente que a linhagem convencional.

Os resultados experimentais para organismos alvos e não alvo, mostraram que o algodão TLC apresentou efeito, conforme esperado, apenas sobre os lepidópteros-pragas para o qual foi desenhado. Por outro lado, ele apresentou efeitos similares ao da sua contraparte convencional NM (não GM) sobre a composição de artrópodes não-alvo [benéficos (predadores e parasitoides), herbívoros, detritívoros, polípagos, polinizadores e pragas não-alvo)]. Assim, é possível concluir que o algodão TLC não interferiu na abundância de artrópodes não-alvo, podendo ser considerado seguro para a artropodofauna de importância agrícola observada em cultivos realizados nas principais regiões produtoras de algodão do Brasil.

Para avaliação da comunidade microbiana do solo, Foram realizadas avaliações da atividade microbiológica (fungos, bactérias e actinomicetos), em amostras de solo sob cultivo de plantas de algodão TLC e sua isolinha convencional não modificada (NM), a fim de comparar o efeito de cada cultivo sobre a microbiota do solo. Foi observado que a densidade microbiana mas não diferiram entre os genótipos avaliados. Assim, os resultados demonstraram que o cultivo do algodão TLC não apresenta efeito sobre a comunidade microbiana do solo quando comparado com o cultivo de sua isolinha convencional NM.

V - Parecer

O Relatório de Biossegurança Ambiental e Alimentar do algodão TLC atendeu aos preceitos da Resolução Normativa N.5 da CTNBio, que trata da Liberação Comercial de Organismos Geneticamente modificados e seus derivados. Os resultados dos estudos realizados no Brasil e em outros países e de informações referenciadas pela literatura científica, abrangendo: a caracterização do inserto sendo herdado como um caráter monogênico; avaliação agrônômica, expressão das proteínas exógenas, composição química e nutricional; estabilidade à digestão e ao processamento industrial; digestibilidade e termoestabilidade das proteínas expressas; avaliações de degradação de biomassa; de abundância de microrganismos de solo, de morfologia e viabilidade de pólen; de plantas voluntárias; de interações ecológicas e simbióticas; de vigor e germinação de semente; de eficácia no controle de insetos; de características físico-químicas de solo; de degradação das proteínas em solos brasileiros demonstraram que o algodão TLC, não possui maior potencial para causar significativa degradação do meio ambiente, ou para apresentar efeitos adversos à saúde humana e animal quando comparada com o algodão convencional. Considera-se que o algodão TLC não é potencialmente causador de significativa degradação do meio ambiente ou de agravos à saúde humana e animal, guardando com a biota relação idêntica ao algodão convencional. As restrições ao uso do OGM em análise e seus derivados estão condicionadas ao disposto na Lei 11.460, de 21 de março de 2007.

VI - Restrições ao uso do OGM e seus derivados

Conforme estabelecido no art. 1º da Lei 11.460, de 21 de março de 2007, “*ficam vedados a pesquisa e o cultivo de organismos geneticamente modificados nas terras indígenas e áreas de unidades de conservação*”.

Não há diferença entre a performance agrônômica das plantas transgênicas e convencionais, bem como como há equivalência substancial entre as mesmas. Assim, as informações indicam que as plantas transgênicas não diferem fundamentalmente dos genótipos de algodão não transformado, com exceção da tolerância aos herbicidas glufosinato e resistência a insetos da ordem Lepidóptera. Não há também evidência de reações adversas ao uso do algodão TLC. Por essa razão, não existem restrições ao uso deste algodão GM ou de seus derivados, seja para alimentação humana ou de animais.

Não há riscos adicionais para o meio ambiente com o plantio do algodão TLC além daqueles já ocasionados pelas diferentes variedades de algodão convencional em uso no país e não se verificou interação entre os insertos presentes no algodão.

VII - Considerações sobre particularidades das diferentes regiões do País (subsídios aos órgãos de fiscalização)

Conforme estabelecido no art. 1º da Lei 11.460, de 21 de março de 2007, “*ficam vedados a pesquisa e o cultivo de organismos geneticamente modificados nas terras indígenas e áreas de unidades de conservação*”.

VIII - Conclusão

Diante do exposto e considerando os critérios internacionalmente aceitos no processo de análise de risco de matérias-primas geneticamente modificadas é possível concluir que o algodão TLC, é tão seguro quanto seus equivalentes convencionais. Os dados apresentados na solicitação atendem às normas e às legislações vigentes que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal, e permitem concluir que o algodão TLC é substancialmente equivalente ao algodão convencional, sendo seu consumo seguro para a saúde humana e animal. No tocante ao meio ambiente, pode-se concluir que este algodão GM não é potencialmente causador de significativa degradação do meio ambiente, guardando com a biota relação idêntica à do algodão convencional.

IX- Monitoramento

Com relação ao plano de monitoramento pós-liberação comercial, determina-se que sejam seguidas as instruções e executadas as ações técnicas de monitoramento constantes na Resolução Normativa 09 da CTNBio, de 02 de dezembro de 2011.

Assim, de acordo com o Art. 3º. da Resolução Normativa 09, “A requerente deverá submeter o plano de monitoramento pós-liberação comercial, ou solicitar sua isenção, no prazo de 30 (trinta) dias, contados a partir da publicação do deferimento do pedido de liberação comercial do OGM, em consonância com a avaliação de risco da CTNBio, bem como com o parecer contido na sua decisão técnica”.

X - Referências Bibliográficas

ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. Official methods of analysis of AOAC International. 16th ed. Arlington, 1995. v.2.

BARTHOLOMAEUS, A.; PARROTT, W.; BONDY, G.; WALKER, K. The use of whole animal studies in the safety assessment of genetically modified crops: limitations and recommendations. Crit. Rev. Toxicol., v.43, p. 1-24, 2013. Batista, R.,

Nunes, B., Carmo, M., Cardoso, C., Jose, H.S., de Almeida, A.B., Manique, A., Bento, L., Ricardo, C.P., Oliveira, M.M., 2005. Lack of detectable allergenicity of transgenic maize and soya samples. J Allergy Clin Immun 116, 403-410.

Beever, D.E., Glenn, K., Phipps, R.H., 2003. A safety evaluation of genetically modified feedstuffs for livestock production; the fate of transgenic DNA and proteins. Asian Austral J Anim 16, 764-772.

Betz, F.S., Hammond, B.G., Fuchs, R.L., 2000. Safety and advantages of Bacillus thuringiensis-protected plants to control insect pests. Regul Toxicol Pharmacol 32, 156-173.

Bondzio, A., Stumpff, F., Schon, J., Martens, H., Einspanier, R., 2008. Impact of Bacillus thuringiensis toxin Cry1Ab on rumen epithelial cells (REC) - a new in vitro model for safety assessment of recombinant food compounds. Food Chem Toxicol 46, 1976-1984.

Brake, J., Faust, M., Stein, J., 2005. Evaluation of transgenic hybrid corn (VIP3A) in broiler chickens. Poult Sci 84, 503-512.

BRASIL, 1991. Leis etc. Portaria nº 108 de 04 de setembro de 1991, Ministério da Agricultura e Reforma Agrária. Dispõe sobre a aprovação de métodos analíticos para controle de alimentos para uso animal e normas gerais de amostragem para análise de rotina. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 17 de setembro de 1991. Seção I, p. 19.813.

Bravo, A., Gill, S.S., Soberon, M., 2007. Mode of action of Bacillus thuringiensis Cry and Cyt toxins and their potential for insect control. Toxicon 49, 423-435.

Calsamiglia, S., Hernandez, B., Hartnell, G.F., Phipps, R., 2007. Effects of corn silage derived from a genetically modified variety containing two transgenes on feed intake, milk production, and composition, and the absence of detectable transgenic deoxyribonucleic acid in milk in Holstein dairy cows. J Dairy Sci 90, 4718-4723.

CELERES, 2013 - <http://celeres.com.br/wordpress/wp-content/uploads/2013/08/IB13011.pdf>. CELLINI, F. et al. Unintended effects and their detection in genetically modified crops. Food Chemistry Toxicology, v. 42, p. 1089-1123, 2004.

CHASSY, B. M. Can -omics inform a food safety assessment? Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 58, S62-S70, 2010. Dankocsik, C., Donovan, W.P., Jany, C.S., 1990. Activation of a cryptic crystal protein

gene of *Bacillus thuringiensis* subspecies *kurstaki* by gene fusion and determination of the crystal protein insecticidal specificity. *Mol Microbiol* 4, 2087-2094.

De Schrijver, A., Devos, Y., Van den Bulcke, M., Cadot, P., De Loose, M., Reheul, D., Sneyers, M., 2007. Risk assessment of GM stacked events obtained from crosses between GM events. *Trends Food Sci Tech* 18, 101-109.

Estruch, J.J., Warren, G.W., Mullins, M.A., Nye, G.J., Craig, J.A., Koziel, M.G., 1996. Vip3A, a novel *Bacillus thuringiensis* vegetative insecticidal protein with a wide spectrum of activities against lepidopteran insects. *P Natl Acad Sci USA* 93, 5389-5394.

FERREIRA, R. B.; MONTEIRO, S.; FREITAS, R.; SANTOS, C. N.; CHEN, Z.; BATISTA, L. M.; DUARTE, J.; BORGES, A.; TEIXEIRA, A. R. The role of plant defense proteins in fungal pathogenesis. *Mol. Plant Pathol.* v. 8, p. 677-700, 2007.

FRIEDRICH, L., MOYER, M., WARD, E., RYALS, J. Pathogenesis-related protein 4 is structurally homologous to the carboxy-terminal domains of hevein, Win-1 and Win-2. *Mol Gen Genet.* v. 230, p. 113-119, 1991. Goodman, R.E., Vieths, S., Sampson, H.A., Hill, D., Ebisawa, M., Taylor, S.L., van Ree, R., 2008.

Allergenicity assessment of genetically modified crops--what makes sense? *Nat Biotechnol* 26, 73-81. Hammond, B., Lemen, J., Dudek, R., Ward, D., Jiang, C., Nemeth, M., Burns, J., 2006.

Results of a 90- day safety assurance study with rats fed grain from corn rootworm-protected corn. *Food and Chemical Toxicology* 44, 147-160.

Hammond, B.G., Hileman, R.E., Astwood, J.D., Fuchs, R.L., 2001. Safety and advantages of Bt. (Cry) proteins. *Abstr Pap Am Chem S* 222, U66-U67.

Knight, P.J.K., Crickmore, N., Ellar, D.J., 1994. The Receptor for *Bacillus-Thuringiensis* CryIa(C) DeltaEndotoxin in the Brush-Border Membrane of the Lepidopteran *Manduca-Sexta* Is Aminopeptidase-N. *Mol Microbiol* 11, 429-436.

KOK, E. J.; KUIPER, H. A. Comparative safety assessment for biotech crops. *Trends in Biotechnology*, v. 21, n. 10, p. 439-444, 2003.

KÖNIG, A. et al. Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food and Chemical Toxicology*, v. 42, n. 7, p. 1047-1088, 2004.

König, A., Cockburn, A., Crevel, R.W.R., Debruyne, E., Grafstroem, R., Hammerling, U., Kimber, I., Knudsen, I., Kuiper, H.A., Peijnenburg, A.A.C.M., Penninks, A.H., Poulsen, M., Schauzu, M., Wal, J.M., 2004. Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food and Chemical Toxicology* 42, 1047-1088.

Ladics, G.S., 2008. Current codex guidelines for assessment of potential protein allergenicity. *Food and Chemical Toxicology* 46, S20-S23.

Lone, S.A., Yadav, R., Malik, A., Padaria, J.C., 2016. Molecular and insecticidal characterization of Vip3A protein producing *Bacillus thuringiensis* strains toxic against *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Can J Microbiol* 62, 179-190.

Mishra, A., Gaur, S.N., Singh, B.P., Arora, N., 2012. In silico assessment of the potential allergenicity of transgenes used for the development of GM food crops. *Food and Chemical Toxicology* 50, 1334- 1339.

Naranjo, S.E., 2005. Long-term assessment of the effects of transgenic Bt cotton on the abundance of nontarget arthropod natural enemies. *Environ Entomol* 34, 1193-1210.

Parrott, W., Chassy, B., Ligon, J., Meyer, L., Petrick, J., Zhou, J., Herman, R., Delaney, B., Levine, M., 2010. Application of food and feed safety assessment principles to evaluate transgenic approaches to gene

modulation in crops. Food and Chemical Toxicology 48, 1773-1790.

Randhawa, G.J., Singh, M., Grover, M., 2011. Bioinformatic analysis for allergenicity assessment of *Bacillus thuringiensis* Cry proteins expressed in insect-resistant food crops. Food and Chemical Toxicology 49, 356-362.

RICROCH, A. E. Assessment of GE food safety using “-omics” techniques and long-term animal feeding studies. New Biotechnology, v. 30, p. 349-354, 2013.

RUEBELT, M. C. et al. Application of two-dimensional gel electrophoresis to interrogate alterations in the proteome of genetically modified crops. 1. Assessing analytical validation. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 54, n. 6, p. 2154-2161, 2006

SATCHITHANANDAM, S., FRITSCH, J., RADER, J. I. Gas chromatographic analysis of infant formulas for total fatty acids, including trans fatty acids. J AOAC Int. 2002; 85:86-94.

Scheideler, S.E., Hileman, R.E., Weber, T., Robeson, L., Hartnell, G.F., 2008. The in vivo digestive fate of the Cry3Bb1 protein in laying hens fed diets containing MON 863 corn. Poultry Sci 87, 1089-1097.

Shimada, N., Kim, Y.S., Miyamoto, K., Yoshioka, M., Murata, H., 2003. Effects of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin on mammalian cells. J Vet Med Sci 65, 187-191.

Stadler, M.B., Stadler, B.M., 2003. Allergenicity prediction by protein sequence. FASEB J 17, 1141- 1143. WANG, E. H.; YU, Z.; HU, J.; XU, H. B. Effects of 90-day feeding of transgenic Bt rice TT51 on the reproductive system in male rats. Food and Chemical

Toxicology, v. 62, p. 390–396, 2013. Xu, W., Cao, S., He, X., Luo, Y., Guo, X., Yuan, Y., Huang, K., 2009. Safety assessment of Cry1Ab/Ac fusion protein. Food and Chemical Toxicology 47, 1459-1465.

ISAAA: <http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/translations/portugueseweb/newsletter/default.asp>. Acessado em 30/09/2018

XI – Votos Contrários

Votou pelo indeferimento da Proposta:

Dr. Mohamed Habib – Especialista em Meio Ambiente

Data: 09/11/2018

Maria Sueli Soares Felipe

Presidente da CTNBio

Assessor: Gutemberg D. Sousa



Documento assinado eletronicamente por **Maria Sueli Soares Felipe, Pesquisador**, em 22/11/2018, às 14:02, conforme art. 3º, III, "b", das Portarias MC nº 89/2014 e MCTIC nº 34/2016.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <http://sei.mctic.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **3549366** e o código CRC **B51222FA**.

Referência: Processo nº 01250.024542/2018-26

SEI nº 3549366