

PARECER TÉCNICO Nº 3964/2014

Processo nº: 01200.002919/2013-77

Requerente: Oxitec do Brasil Participações Ltda.

CQB: 357/13

Próton: 28300/13

Assunto: Solicitação de Parecer para Liberação Comercial de Organismo Geneticamente Modificado

Extrato Prévio: 3676/13 publicado em 15/07/13

Reunião: 171ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 10 de abril de 2014

Decisão: DEFERIDO

A CTNBio, após apreciação do processo de pedido de Parecer Técnico referente à biossegurança de produto para liberação comercial, concluiu pelo deferimento, nos termos deste Parecer Técnico.

No âmbito das competências dispostas na Lei 11.105/05 e seu decreto 5.591/05, a Comissão concluiu que o presente pedido atende às normas da CTNBio e à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal.

PARECER TÉCNICO

EMENTA: O responsável legal da instituição solicitou à CTNBio parecer técnico referente à biossegurança para liberação comercial da linhagem OX513A de *Aedes aegypti*, geneticamente modificada para expressar um traço letal condicional e um gene marcador fluorescente com a finalidade de controle do *Aedes aegypti*, o mosquito vetor do vírus da dengue. A Oxitec do Brasil Participações Ltda. afirma ainda que o presente pedido não contém informações confidenciais. Os dados aportados pela solicitante, aliados à literatura pertinente, permitem definir claramente o contexto da liberação, delinear os perigos e caracterizar eventuais riscos.

1. Informação Geral

Os documentos constantes do processo trazem todos os subsídios necessários à avaliação dos riscos que o mosquito geneticamente modificado OX513A pode representar para a saúde humana e animal. Como detalhado adiante, a proponente define adequadamente o problema, estabelecendo:

- a) elementos de proteção e pontos finais de avaliação para as metas de proteção definidas pela legislação brasileira;
- b) a biologia do organismo;
- c) as características dos ambientes receptores prováveis;
- d) a construção genética, a expressão do construto, as alterações fenotípicas e sua estabilidade;

e) a experiência anterior com a liberação desta variedade de mosquito GM.

A definição do contexto desta liberação leva à identificação de vários perigos, corretamente realizada pela proponente. Cada um destes perigos tem a seguir estudada sua probabilidade de concretizar-se em dano e classificada a magnitude do dano. De posse destas duas informações para cada perigo identificado, a proponente conclui, a nosso ver corretamente, que os riscos que esta variedade de mosquito representa ao meio ambiente, consideradas as condições de liberação previstas, são insignificantes.

A seguir consubstanciamos, com base nos dados fornecidos pela proponente e na literatura disponível, as afirmações e conclusões esboçadas acima.

2. Descrição do OGM

Dois genes foram introduzidos no mosquito OX513A. O primeiro é o **tTAV**, um sistema de ativação da transcrição controlado por tetraciclina constituído a partir de DNA sintético baseado em uma fusão de sequências da bactéria *Escherichia coli* e do vírus herpes simples (ativador transcricional do VP16) (Baron et al., 1997). Altos níveis de expressão deste fator de transcrição, que ocorre na ausência de tetraciclina, confere letalidade celular. Já na presença de tetraciclina, esta se liga ao repressor do operon de resistência à tetraciclina que faz parte do tTAV, impedindo a transcrição do VP16.

O segundo gene introduzido no mosquito é o gene **marcador DsRed2** da espécie de coral marinho *Discosoma*. Este é um marcador fluorescente que vem sendo amplamente utilizado em diferentes espécies animais e vegetais. A expressão deste gene produz uma proteína fluorescente vermelha, e no mosquito OX513A ocorre nos estágios de desenvolvimento (larvas e pupas).

A integração dos genes heterólogos ocorreu pelo uso do transposon *piggyBac* não autônomo, injetado concomitantemente com uma fonte não integradora de transposase de *piggyBac*. A transformação do *Ae. Aegypti* foi obtida por meio de microinjeção de embriões individuais. Foram coinjetados dois plasmídeos: o **513 PB Red teto-tTAV**, e o **256 piggyBac Helper**. O resultado foi a integração dos genes heterólogos em um único sítio. A única cópia inserida no genoma foi amplamente caracterizada e demonstrada ser estavelmente mantida.

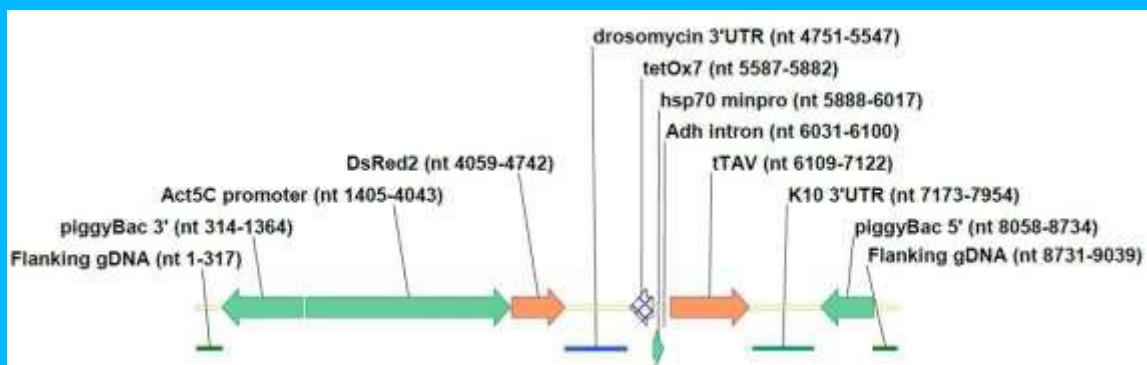


Figura 1: Os elementos da construção inseridos no genoma e confirmados por sequenciamento, estão mostrados na figura 19 do primeiro volume do dossiê de liberação comercial. A proteína DsRed, produzida constitutivamente, permite a detecção do evento com o uso de uma lâmpada UV. A proteína tTAV, letal quando em concentrações

celulares elevadas, está sob controle do sistema tTAV descrito no texto.

3. Biossegurança do Produto

Análise do OGM conforme Resolução Normativa Nº 5, de 12 de março de 2008 Anexo III

A construção genética do *Ae. aegypti* OX513A envolve a expressão condicional de um gene letal. A estabilidade da construção foi amplamente demonstrada na documentação e era esperada, dadas as características do vetor utilizado e do tipo de inserção. Os estudos apresentados pela empresa e parcialmente já publicados mostram que:

- A sequência do construto no *Ae. aegypti* OX513A é exatamente como pretendida.
- A linhagem não contém sequências da estrutura do plasmídeo utilizado para a transformação.
- Um elemento transponível não autônomo foi usado na transformação, e mostrou ser estável sob uma grande variedade de condições.
- A inserção é estável ao longo de muitas gerações, e segue as relações de herança mendeliana esperadas.

A expressão do gene parece ter flutuações discretas, provavelmente devido a uma penetrância parcial do transgene. Entretanto, esta característica não afeta o comportamento da população de mosquitos GM liberados, uma vez que a letalidade estará garantida para a maior parte da progênie dos eventuais escapes, levando a uma acentuada redução da população e sua eliminação por competição com os mosquitos não modificados, por predação e outros mecanismos inibitórios presentes no ambiente, inclusive antrópicos (Williams et al., 2010). De uma forma geral, a proponente não observou qualquer diferença biologicamente relevante entre o comportamento e o fenótipo de OX513A e da contrapartida não modificada, com a exceção da redução da sobrevivência das larvas e da longevidade de adultos do OX513A em relação ao comparador não modificado (o que é esperado pela modificação genética), tendo sido avaliados os seguintes parâmetros em diferentes condições de temperatura e umidade:

- Capacidade reprodutiva;
- Resposta a diferentes regimes de temperatura;
- Sobrevivência;
- Longevidade da linhagem com e sem tetraciclina;
- Penetrância do fenótipo de letalidade em uma faixa de doses de tetraciclina;
- Susceptibilidade a inseticidas químicos.

A proponente estudou a existência de diferenças relevantes nos comportamentos de acasalamento e na competitividade da linhagem OX513A com populações em campo ou do tipo selvagem de *Ae. aegypti* em âmbito mundial (Dossiê, livro 3, Seção 2.2.3). Foram apresentados dados sobre o acasalamento inter e intraespecífico também no Anexo II Seção 16.1.4. Não há parentes selvagens do *Ae. aegypti* no Brasil com os quais o OX513A possa trocar gametas.

A biologia do *Aedes aegypti*, amplamente documentada, favorece a biossegurança deste produto: o inseto só cruza com insetos da mesma espécie e tem sua dispersão limitada aos ambientes urbanos, embora possa ser transportado por distâncias longas em veículos, embarcações e mesmo em aviões. No caso destes transportes fortuitos, o mosquito não modificado pode encontrar oportunidade de colonizar novos nichos urbanos, mas não invade jamais ambientes silvestres. Outro aspecto importante da biologia, ressaltado no dossiê e apoiado na literatura, é a origem desta espécie de mosquito: no Brasil ele é uma espécie exótica, restrita às cidades. Desta forma, concluímos que o ambiente de liberação provável não inclui espécies valorizadas (exceto o próprio homem) nem serviços ecossistêmicos que possam ser impactados pelo mosquito GM, uma vez que não há diferenças de comportamento entre os insetos GM e convencionais e que estes não impactam significativamente a fauna urbana.

A experiência anterior com a liberação desta variedade de mosquito GM

Embora ainda não exista uma experiência com a liberação comercial deste OGM, há um conjunto considerável de informações pertinentes advindas da liberação planejada deste mosquito em outros países (Lacroix et al., 2012 e dados do dossiê) *e no Brasil*. Os dados apresentados, distribuídos ao longo do dossiê entre os vários tópicos que foram tratados em atendimento à RN-05, confirmam o que a biologia do mosquito e as alterações fenotípicas advindas da transformação genética sugerem: não parece haver qualquer impacto do OX513A no ambiente. Em que pesem considerações sobre a não transportabilidade de dados gerados em outros ambientes, é muito claro que a característica sinantrópica e urbana das populações desta espécie de mosquito facilita a transferência de dados gerados em outros países.

Perigos identificados pela proponente

A Tabela 2 constante do item 2.1 (Identificação das metas de proteção e desfechos de avaliação) do Livro 2 – Anexo III lista os perigos inicialmente identificados pela proponente e mostra dados e as argumentações para concluir que os riscos são insignificantes. Os perigos para a saúde humana, a nosso ver corretamente identificados, foram:

- A modificação genética poderia ter introduzido proteínas tóxicas ou alergênicas no mosquito *Ae. aegypti* OX513A, em especial na saliva.
- A competência vetorial para transmissão de doenças ao ser humano poderia ter sido alterada para uma maior eficiência de transmissão.

Perigos identificados por outras instituições e organizações

Uma preocupação expressa por alguns círculos é a de que a introdução de uma linhagem nova de *Ae. aegypti* poderia levar à transmissão de outras doenças ou ainda à alteração do modo de transmissão.

Uma preocupação repetidamente trazida à CTNBio é a questão de resíduos de tetraciclina em águas servidas e a sensibilidade do evento OX513A à presença de tetraciclina. A sensibilidade à tetraciclina foi detalhadamente estudada pela proponente. A sobrevivência do evento OX513A fica reduzida a <5% na ausência da tetraciclina, em função da expressão do gene letal tTAV. A sobrevivência da progênie de acasalamentos do macho OX513A com fêmeas locais de *Ae. aegypti* fica igualmente reduzida, uma vez que a expressão do tTAV na larva permite a acumulação de proteína que interrompe os processos celulares (Gill & Ptashe, 1988; Lin et al., 2007). Para identificar a menor concentração de tetraciclina que permite maior sobrevivência dos *Ae. aegypti* heterozigotos OX513A do que quando criados na ausência de tetraciclina, a resposta da linhagem a diversas doses de tetraciclina foi avaliada. Como consta do dossiê, as larvas de OX513A criadas em concentrações de tetraciclina iguais ou inferiores a 1ng/ml não deram origem à porcentagem significativamente maior de adultos voadores do que larvas criadas na ausência de tet (0 µg /ml) (p=0,212). Uma revisão da literatura indicou que as concentrações máximas relatadas de tetraciclina a partir de amostras coletadas de locais em campo ao redor do mundo, foram registradas como sendo de 110 pg/mL a 970 pg/mL (p. ex., Brown et al., 2006; Le-Minh et al., 2010; Locatelli et al., 2011; Sarmah et al., 2006). Isso mostra ser improvável que larvas do evento OX513A encontrem concentrações de tetraciclina altas o suficiente no ambiente para aumentar o número de adultos funcionais acima de 5% (levando-se em conta uma característica de penetrância incompleta do traço de letalidade). Com base na literatura, conclui-se que é muito improvável encontrar concentrações de tetraciclina acima do nível de resgate de 1 ng/ml nos criadouros típicos do *Ae. aegypti* (Le-Minh et al., op.cit.). Uma vez que a presença de tetraciclina será sempre muito inferior àquela necessária para a supressão de letalidade, e que o *Ae. aegypti* prefere colocar seus ovos e desenvolver-se em águas limpas, esta questão torna-se irrelevante para a avaliação de risco do OGM, embora possa ser importante nas estratégias globais de controle. Ainda assim, deve-se lembrar de que a fase de monitoramento pós-comercial do processo incluirá o monitoramento deste antibiótico no ambiente.

Caracterização do risco

O primeiro perigo identificado envolve a eventual toxicidade ou alergenicidade da proteína recombinante na saliva do inseto. Embora o número de fêmeas liberadas seja relativamente pequeno em relação à população de mosquitos não GM do mesmo sexo, há uma pequena possibilidade de que pessoas possam ser picadas por diversas vezes pelos insetos GM ao longo do período de combate ao vetor. As reações alérgicas poderiam ser graves, dependendo do potencial alergênico da proteína. Entretanto, a proponente fez um minucioso estudo por bioinformática e concluiu acertadamente que a proteína não exibe potencial alergênico. Portanto, embora haja uma pequena probabilidade de que pessoas sejam picadas repetidamente pelas fêmeas de mosquitos GM, a proteína não é alergênica, portanto o dano é nulo.

Quanto ao perigo de transmissão de novas doenças ou alteração dos padrões de transmissão devido a modificações genéticas do vetor, considerando que:

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI

Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio

Secretaria Executiva

- a população de *Ae. aegypti* OX513A tende a reduzir-se rapidamente depois da liberação dos machos, o que impede que venham a adaptar-se a novas funções vetoriais;
- um percentual pequeno de fêmeas é liberado (o que poderá ser ainda mais reduzido, caso necessário, com a adoção de novas tecnologias – e.g., Marois et al., 2012);
- não há relatos na literatura da adaptação de vetores a novos agentes devido a alterações induzidas por modificações genéticas intencionais no vetor (embora alterações naturais das linhagens de vírus da dengue modulem a capacidade vetorial - Christofferson e Mores, 2011)

Concluimos que este perigo não dispõe de hipóteses que sustentem uma rota ao dano possível, sendo a probabilidade nula ou muito baixa de que venha a concretizar-se.

Classificação dos riscos

A classificação de riscos depende da existência de rotas concretas que levem dos perigos aos danos consequentes, uma vez que estas rotas definem probabilidades e magnitudes de danos. Neste caso, para o aspecto da segurança ambiental, não há concretamente elementos de proteção que possam ser definidos no contexto do problema que disponham minimamente de uma rota ao dano plausível. Logo, concluimos que os riscos podem ser classificados como insignificantes ou negligenciáveis em relação à presença do mesmo inseto não geneticamente modificado.

No caso dos três perigos identificados ou não há rota ao dano possível ou a probabilidade de dano é muito remota. Desta forma concluimos que os riscos representados pela ação direta do OGM e diferentes daqueles observados na espécie não geneticamente modificada são insignificantes ou nulos.

Segurança Ambiental

Metas de proteção nos ambientes receptores prováveis: a legislação brasileira determina de forma ampla que se deve proteger o ambiente, no qual se incluem o homem e seus animais de criação e companhia. A proponente adotou a estratégia metodológica de identificar os prováveis ambientes receptores e, através da análise de suas características, identificar alvos de proteção. Desta forma, a proponente corretamente identificou que este ambiente, no caso da liberação da variedade OX513A, está essencialmente restrito ao ambiente urbano e peri-urbano. De fato, todos os dados disponíveis na literatura apontam para um hábito sinantrópico do *Ae. aegypti*, restrito a ambientes urbanos e peri-urbanos, sem qualquer potencial de estabelecimento em ambientes silvestres ou agrícolas, nem capacidade vetorial para outras espécies a não ser o homem, ao menos no ambiente urbano.

No ambiente urbano o principal alvo de proteção é, evidentemente, o próprio ser humano, elemento indissociável do ambiente. Adicionalmente, os impactos em potencial sobre alguns organismos insetívoros foram também avaliados. Em nossa leitura, o ambiente urbano é bastante

restrito nestes aspectos e a população de insetos GM tende a se reduzir rapidamente; assim, o estudo realizado pela empresa na secção 2.9 do Livro 2, Anexo III do dossiê não se reveste de interesse ao avaliador de risco: os modelos estudados pela proponente são classicamente empregados em situações onde certos elementos da fauna podem ser impactados, mas não julgamos que sejam relevantes e apenas adicionam informação científica de interesse acadêmico. Entretanto, a avaliação destes parâmetros foi consequência do atendimento aos requisitos da Avaliação de saúde humana e animal, constantes da RN-05.

O *Ae. aegypti* é uma espécie tropical invasiva cosmopolita na faixa entre as latitudes 40° N a 40° S, sendo limitado por temperaturas inferiores a 15-10 °C, em que se torna incapaz de voar ou move seus membros apenas lentamente, desacelerando consideravelmente o tempo de desenvolvimento (Christophers, 1960). Clima, urbanização, armazenamento de água e a disponibilidade de criadouros são os principais fatores que influenciam a distribuição do *Ae. aegypti*. Consequentemente, a dispersão do mosquito é dependente de água armazenada ou da presença de água em recipientes artificiais, da presença de hospedeiros humanos e do transporte passivo mediado por humanos, bem como da disponibilidade de criadouros. Implicações para a biologia do inseto, decorrentes da inserção do transgenes foi estudada (diferenças relevantes nos comportamentos de acasalamento e na competitividade da linhagem OX513A com populações em campo ou do tipo selvagem de *Ae. aegypti*). Foram discutidos dados sobre o acasalamento inter e intraespecífico, constatando-se que não há parentes selvagens do *Ae. aegypti* no Brasil com os quais o OX513A possa trocar genes. *Ae. albopictus* (Skuse) e *Ae. aegypti* (L.) pertencem a divisões taxonômicas diferentes do grande subgênero *Stegomyia* e são nativos, respectivamente, da Ásia e da África. Todavia, ambas as espécies são invasivas e podem ser encontradas vivendo lado a lado em certos ambientes. Consequentemente, é provável que fêmeas virgens de ambas as espécies encontrem machos heteroespecíficos atraídos aos mesmos hospedeiros, e o acasalamento interespecífico poderia ser uma possibilidade.

Entretanto, o acasalamento do *Ae. aegypti* é extremamente específico à espécie, embora Tripet et al. (2011) tenham recentemente relatado o acasalamento interespecífico em populações de campo de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* na Flórida, mas em uma taxa muito reduzida (1,6%). Isso também foi relatado por Nasci et al., (1989). O comportamento de acasalamento está também discutido adiante neste parecer.

Embora não diretamente relacionado ao impacto do OGM no ambiente, o eventual aumento de populações de *Aedes albopictus* pela redução seletiva de *Aedes aegypti* tem sido comentado como uma desvantagem no processo de controle via RIDL (cf. relatório do Dr. José Maria Ferraz sobre visita à Moscamed). Embora as populações das duas espécies possam ser simpátricas, isso só ocorre em pequenas faixas de transição floresta/área urbana (Honório et al, 2009) e, mais raramente, no entorno de áreas densamente arborizadas nas cidades. Há, de fato, uma clara preferência espacial para uma ou outra espécie (Duncombe et al, 2013). Portanto, a

improvável e eventual flutuação de populações de *Ae. albopictus* devido à eliminação de *Ae. aegypti* é inteiramente irrelevante do ponto de vista do controle da dengue. De fato, o consenso indica que *Ae. albopictus* é essencialmente silvestre e está presente na cidade apenas nas proximidades de matas ou jardins extensos.

O comportamento de acasalamento de machos do evento OX513A foi estudado em comparação a sua contraparte do tipo selvagem não modificada (Bargielowski et al., 2011) e foi verificado que durante um ciclo de vida os machos GM inseminavam menos fêmeas, mas o número de fêmeas inseminadas durante os primeiros três dias foi semelhante entre os machos da linhagem GM e não-GM. A preocupação quanto à preferência de cópula e à poliandria, ressaltada como importante no relatório de visita à Moscamed por José Maria Ferraz, mas que não pareceu relevante aos relatores para a questão de risco do OGM, é a possibilidade de que as fêmeas realizem mais de uma cópula. De toda a forma, esta questão está adequadamente respondida pela literatura: pode haver mais de uma cópula, embora as fêmeas virgens busquem seus parceiros mais rápida e mais eficientemente; além disso, não parece haver retenção eficiente de sêmen na segunda cópula, como demonstrado há quase meia década por Spielman e cols. (1967). O consenso atual é de que o potencial de poliandria entre fêmeas de *Aedes aegypti* é muito baixo (Helinski et al., 2012). Adicionalmente, os resultados obtidos de redução significativa da população nativa após liberações preliminares com OX513A, juntamente com outros estudos recentes, corroboram o baixo potencial de poliandria e indicam que a aptidão de acasalamento de mosquitos GM em comparação com o tipo selvagem são similares, o que comprova o potencial de controle da estratégia proposta (Harris et al, 2012, Massonett-Brunnel, et al, 2013, Lee e cols.2013).

Do ponto de vista de avaliação de risco ambiental, a presente solicitação não apresenta qualquer desafio particular, sendo na verdade notavelmente mais simples do que aquelas relativas à maioria das plantas transgênicas, preponderantemente devido ao caráter letal condicional dos *Aedes aegypti* OX513A e de sua biologia, sendo uma espécie exótica, reprodutivamente isolada e com exclusiva distribuição urbana no Brasil. Ainda assim, todas as preocupações cabíveis em relação aos riscos diretos da introdução do OGM no ambiente e trazidas à luz por documentos encaminhados à CTNBio, por busca ativa de publicações e pela proponente, foram tratadas nos pareceres anteriores e consolidados neste parecer.

4. Plano de Monitoramento Pós-liberação Comercial

Após a liberação comercial, o monitoramento será feito nos locais de liberação da linhagem OX513A, em três pontos representativos, usando armadilhas para avaliar a população de *Ae. aegypti* e a proporção da população portadora do transgene OX513 (marcador fluorescente). As armadilhas serão monitoradas mensalmente. Depois de 12 meses pós liberação, e posteriormente, a cada ano, serão realizados monitoramentos para avaliar a estabilidade do marcador genético.

Também será monitorada a utilização de tetraciclina no Brasil, através da análise da literatura e de relatórios de pesquisas provenientes de usinas de tratamentos de águas residuais, permitindo que sejam analisadas quaisquer mudanças no uso ou nos níveis de tetraciclina ambiental.

Essa comissão decidiu que deverá ser incluído neste plano o monitoramento dos níveis populacionais do mosquito *Aedes albopictus*.

5. Parecer Final

Como determina a lei 11.105 e a RN-05, cabe à CTNBio a avaliação de risco, que envolve exclusivamente os riscos biológicos diretos advindos da liberação de um OGM no ambiente. Assim, neste parecer não nos atemos às questões da eficácia da tecnologia, seus custos e vantagens/desvantagens sobre outras tecnologias de controle de populações de *Ae. aegypti*.

Por fim, as questões ligadas diretamente ao controle da dengue não dizem respeito à CTNBio, mas ao Ministério da Saúde e às Secretarias de Saúde que decidirem adotar a tecnologia para o controle desta endemia. Além disso, as ferramentas estatísticas e os experimentos para avaliação do impacto da tecnologia no controle da dengue são completamente distintas daquelas necessárias à avaliação de risco e, portanto, os dados apresentados, seguramente suficientes para a análise de risco do impacto do OGM pela CTNBio, não podem ser estendidos nem empregados em análises de controle da dengue. Deve-se manter em mente que especialistas sempre buscaram e ainda buscam novos e efetivos mecanismos de controle do vetor como a forma mais factível de controle da doença, até que uma vacina eficaz se torne realidade. O controle do vetor é buscado atualmente com a eliminação/redução de criadouros e aplicação de inseticidas. Assim, nesse contexto, a tecnologia apresentada aqui estaria colocada como uma alternativa para a redução da população do vetor.

Podemos concluir, portanto, com base em todas as evidências apresentadas pela proponente, na literatura pertinente e em nossa avaliação de risco que o mosquito *Ae. aegypti* OX513A não apresenta riscos adicionais ao meio ambiente, aos seres humanos e aos animais quando comparado à mesma espécie não geneticamente modificada. Somos, portanto, de parecer favorável à sua liberação.

6. Parecer Contrário (Pedido de Vistas)

Na 170ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 13 de março de 2014, os Drs. Leonardo Melgarejo e Antônio Inácio Andrioli solicitaram vistas ao processo e apresentaram parecer na 171ª Reunião Ordinária da CTNBio realizada em 10 de abril de 2014 onde concluem:

*“Enfim, contrariamente aos pareceristas favoráveis à solicitação de liberação comercial do OX513A, examinamos uma rota de dano provável, não tratada adequadamente no processo. Trata-se de dano que poderá ser concretizado através da reemergência de epidemias virais humanas e/ou animais, de origem zoonótica (ou não), preexistentes (ou não) à liberação em larga escala do OX513A, com degradação significativa da saúde pública nessas áreas e potenciais consequências socioeconômicas negativas para os municípios atingidos. A rota será concretizada pela ocupação do nicho ecológico de *A. aegypti* por *A. albopictus* – resultado da liberação em larga escala do OX513A – associada a mudanças no perfil epidemiológico de vírus animais, humanos e zoonóticos, fornecendo a estes maior infectividade, por meio da troca de vetor e/ou contorno das barreiras imunológicas de vetores secundários. Neste contexto, em circunstância agravada pelo não cumprimento da legislação vigente; pela inexistência de protocolos de avaliação adequados à análise de riscos envolvendo insetos voadores; pela insuficiência dos estudos apresentados, pela não inclusão de resultados finais de estudos de campo aprovados pela CTNBio, e considerando que a liberação comercial do OX513A, nestas condições, apresenta riscos relevantes e irreversíveis para a saúde e o ambiente, cuja probabilidade de ocorrência nos parece alta a moderada, recomendamos que o processo seja colocado em DILIGÊNCIA para complementação, e que retorne à análise em conformidade com normativas a serem estabelecidas pela CTNBio.”*

Esse parecer foi vencido pela maioria de votos.

7. Bibliografia

- Baron U, Gossen M, and Bujard H. (1997). Tetracycline-controlled transcription in eukaryotes: novel transactivators with graded transactivation potential. *Nucleic Acids Research* 25, 2723-2729.
- Christofferson RC, Mores CN. Estimating the magnitude and direction of altered arbovirus transmission due to viral phenotype. *PLoS One*. 2011 Jan 27;6(1):e16298.
- Lacroix R, McKemey AR, Raduan N, Kwee Wee L, Hong Ming W, Guat Ney T, Rahidah A A S, Salman S, Subramaniam S, Nordin O, Hanum A T N, Angamuthu C, Marlina Mansor S, Lees RS, Naish N, Scaife S, Gray P, Labbé G, Beech C, Nimmo D, Alphey L, Vasan SS, Han Lim L, Wasi A N, Murad S. Open field release of genetically engineered sterile male *Aedes aegypti* in Malaysia. *PLoS One*. 2012;7(8):e42771.
- Marois E, Scali C, Soichot J, Kappler C, Levashina EA, Catteruccia F. High-throughput sorting of mosquito larvae for laboratory studies and for future vector control interventions. *Malar J*. 2012 Aug 28;11:302. doi: 10.1186/1475-2875-11-302.
- Williams CR, Bader CA, Kearney MR, Ritchie SA, Russell RC. The extinction of dengue through natural vulnerability of its vectors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Dec 21;4(12)

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - MCTI
Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio
Secretaria Executiva

DR. EDIVALDO DOMINGUES VELINI
Presidente da CTNBio