

PARECER DO RELATOR

Liberação Comercial de Organismo Geneticamente Modificado – RN5

Processo: 01200. 702479/2016-02

Data de Protocolo: 23/08/16

Requerente: Monsanto do Brasil Ltda.

CQB: 03/96

CNPJ: 64.858.525/0001-45

Endereço: Avenida Nações Unidas, nº 12901, 3º, 7º, 8º, 9º e 19º andares, São Paulo (SP)

Presidente da CIBio: Geraldo U. Berger

Extrato Prévio: 5273/2016, publicado no D.O.U. em 25 de agosto de 2016

Assunto: Liberação Comercial do Milho MON 87427 - geneticamente modificado para tolerância ao herbicida glifosato

I. Descrição do OGM: Milho geneticamente modificado tolerante ao herbicida glifosato

Classificação: Classe de Risco I

Resolução Normativa: RN 5/2008

1. Identificação do OGM

Designação do OGM: Milho MON 87460

Espécie: *Zea mays* L.

Característica Inserida: tolerância a estresse hídrico.

Método de introdução da característica:

2. Proteínas Expressas: proteína de choque frio de *Bacillus subtilis* (proteína CSPB)

3. Fundamentação Técnica:

Parecer

Monsanto do Brasil solicita liberação comercial do milho Mon87460 e seus derivados para uso de alimentação humana e animal.

Características do organismo.

Milho MON 87460 foi obtido por técnicas de transformação genética mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Um único inserto contendo o gene que codifica para uma proteína de choque térmico de *Bacillus subtilis* (proteína CSPB) foi introduzido na transformação deste milho. Essa modificação confere também resistência a estresses de outra natureza, inclusive a estresse hídrico. O milho MON 87460 possui também um gene que codifica para a proteína neomicina fosfotransferase, envolvido na seleção dos organismos transformados e elementos genéticos requeridos para a expressão adequada da proteína de interesse. Os segmentos de DNA introduzidos estão presentes como um único inserto no milho MON 87460 e são os seguintes (a partir da extremidade 5'): 1) promotor e sequência líder do gene de actina de arroz; 2) intron do gene de actina de arroz; 3) sequência intermediária utilizada na clonagem; 4) sequência da proteína CSPB de *Bacillus subtilis* que confere resistência ao estresse com códons otimizados para expressão em milho; 6) sequência intermediária utilizada na clonagem; 7) sequência não traduzida do gene de *A. tumefaciens* que direciona poliadenilação; 8) sequência intermediária utilizada na clonagem; 9) sequência do bacteriófago P1 para direcionar a recombinação em sítio reconhecido pela recombinase Cre; 10) promotor do NRA 35S do vírus do mosaico da couve-flor; 11) sequência intermediária utilizada na clonagem; 12) sequência codificadora da proteína NPTII de *Escherichia coli* que confere resistência a neomicina e canamicina; 13) sequência intermediária utilizada na clonagem; 14) região do gene da nopalina sintase (gene *nos*) que finaliza a transcrição e direciona a poliadenilação; 15) sequência intermediária utilizada na clonagem; 16) sequência do bacteriófago P1 para direcionar a recombinação em sítio reconhecido pela recombinase Cre; 17) sequência intermediária utilizada na clonagem e; 18) sequência de *A. tumefaciens* para a transferência do T-DNA. Análises de sequências de DNA, confirmaram as

características do inserto bem como sua estabilidade. Além disso, há evidências de que o milho MON 87460 não possui elementos adicionais do vetor de transformação. O milho MON 87460 expressa a proteína CSPB com a mesma sequência da proteína CSPB de *B. subtilis*, exceto pela substituição da leucina da posição 2 por valina, e também não é glicosilada. A documentação apresentada pela Empresa mostra todos os dados especificando detalhadamente as características descritas acima. São apresentados também mapas das construções de DNA e os resultados das análises comprobatórias. Os dados mostram integração da construção de DNA como cópia única que é segregados de acordo com a herança mendeliana.

As quantidades de proteínas CSPB e NPTII produzidas no milho Mon87460 são extremamente baixas, (ambas apresentam quantidades de no máximo 3 microgramas por grama de tecido). Os estudos de biossegurança foram realizados com as proteínas produzidas em *Escherichia coli* após constatação de que estas proteínas são equivalentes às produzidas no milho MON 87460. Além disso, a análise da composição do milho MON 87460 mostra que ele é nutricionalmente equivalente ao milho convencional .

Biossegurança do organismo.

O milho Mon87460 foi aprovado pelos órgãos regulatórios de vários países (Estados Unidos, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Colômbia, Japão, China, Coreia do Sul, México, Filipinas, Taiwan, Singapura, África do Sul, Vietnã e União Europeia. A proteína NPTII foi usada como marcador de seleção para o melhoramento de várias espécies de plantas e apesar do histórico de amplo cultivo e consumo animal e humano e de favorecer a seleção direta de organismos resistentes à canamicina, não há relato de problemas de toxicidade aguda ou crônica. O contato de homens e animais com as duas proteínas introduzidas no milho Mon87460 não se restringem ao manuseio ou ao consumo desse milho pois elas são proteínas de microrganismos encontrados amplamente no solo.

As proteínas CSP estão também presentes em microrganismos dos gêneros *Lactobacillus* e *Lactococcus* usados na produção de alimentos. Hipóteses de que plantas contendo as proteínas CSPB e NPTII sejam danosas ao homem e animais não se sustentam com base no conhecimento de seus mecanismos de ação e do histórico de ampla exposição e consumo. Não há também

relato de que qualquer destas proteínas, tenham sido produzidas em organismos geneticamente modificado ou em organismos não modificado, tenha causado doenças alérgicas corroborando a ausência de sequências de aminoácidos que conferem propriedades alergênicas as proteínas. A análise de experimentos com animais alimentados com as proteínas CSPB e NPTII bem como o consumo delas nos países indicados acima mostram que estas proteínas não causam toxicidade aguda ou qualquer dano a saúde animal ou humana.

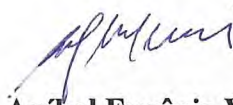
Conclusão

Com base nos dados apresentados e na literatura pertinente concluímos que o milho MON 87460 é seguro para alimentação humana e animal e, portanto, recomendamos que a presente solicitação seja deferida.

Data:



Dr. Carlos Termignoni
Membro da CTNBio



Dr. Aníbal Eugênio Vercesi
Membro da CTNBio

Assessoria: Rubens José do Nascimento

Referências

- Astwood, J.D., Fuchs, R.L., 1996. Allergenicity of foods derived from transgenic plants. Monogr Allergy 32, 105-120.
- Astwood, J.D., Leach, J.N., Fuchs, R.L., 1996. Stability of food allergens to digestion in vitro. Nat Biotechnol 14, 1269-1273.

- 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.
- Caplice, E., Fitzgerald, G.F., 1999. Food fermentations: role of microorganisms in food production and preservation. *Int J Food Microbiol* 50, 131-149.
- Fu, T.T., Abbott, U.R., Hatzos, C., 2002. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid - A comparative study. *J Agr Food Chem* 50, 7154-7160.
- 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.
- Henschler, D., Bolt, H.M., Jonker, D., Pieters, M.N., Groten, J.P., 1996. Experimental designs and risk assessment in combination toxicology: panel discussion. *Food Chem Toxicol* 34, 1183-1185.
- Hileman, R.E., Silvanovich, A., Goodman, R.E., Rice, E.A., Holleschak, G., Astwood, J.D., Hefle, S.L., 2002. Bioinformatic methods for allergenicity assessment using a comprehensive allergen database. *Int Arch Allergy Imm* 128, 280-291.
- 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.
- 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.

Report of the, E.G.M.O.P.W.G.o.A.F.T., 2008. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: The role of animal feeding trials. Food and Chemical Toxicology 46, Supplement 1, S2-S70.

Thomas, K., Bannon, G., Hefle, S., Herouet, C., Holsapple, M., Ladics, G., MacIntosh, S., Privalle, L., 2005. In silico methods for evaluating human allergenicity to novel proteins: International Bioinformatics Workshop Meeting Report, 23-24 February 2005. Toxicol Sci 88, 307-310.