

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E
COMUNICAÇÕES

Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

Coordenação

PARECER Técnico: 6115/2018

Processo: 01250.082241/2017-36

Data de Protocolo: 18/12/2017

Requerente: Syngenta Proteção de Cultivos Ltda.

Assunto: Liberação comercial de milho (*Zea mays* L.) geneticamente modificado, evento MZIR098.

CQB: 001/96

CNPJ: 49.156.326/0001-00

Endereço: Rodovia BR-452, Km 142, Uberlândia/MG.

Presidente da CIBio: Cristhiane A. Bothona

Descrição do OGM: milho MZIR098 contém os genes *ecry3.1Ab* e *mcry3A*, que codificam as proteínas inseticidas *eCry3.1Ab* e *mCry3A*, e o gene *pat-08*, que codifica a enzima fosfinotricina-acetiltransferase (PAT).

Classificação: Classe de Risco I

Resolução Normativa: RN 09/2011

Extrato Prévio: 5928/2018, publicado em: 31/01/2018.

Decisão: DEFERIDO

Reunião: 216^a. Reunião Ordinária ocorrida em 04/10/2018

PARECER TÉCNICO

Identificação do OGM

- Designação do OGM: milho MZIR098.
- Espécie: *Zea mays* L.
- Característica Inserida: Tolerância a herbicidas e resistência a insetos.

- Método de introdução da característica: O milho MZIR098 foi desenvolvido por meio de transformação genética mediada por *Agrobacterium tumefaciens*.
- Uso proposto: a alimentação humana e animal apenas e não para cultivo, no que se refere à manipulação, transporte, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, consumo, liberação e descarte deste Organismo Geneticamente Modificado (OGM) e seus derivados, bem como suas progênes.

Fundamentação Técnica:

A Syngenta desenvolveu o evento MZIR098 com o objetivo de combinar molecularmente em um único evento os genes *ecry3.1Ab* e *mcry3A*, que são idênticos aos genes contidos nos eventos geneticamente modificados da Syngenta 5307 e MIR604, anteriormente aprovados pela CTNBio. O milho MZIR098 contém os genes *ecry3.1Ab* e *mcry3A* e *pat-08*. O gene *ecry3.1Ab* consiste de uma fusão entre o final 5' de um gene modificado *Cry3A* e o final 3' de um gene sintético de *Cry1Ab*. O gene *mcry3A* é uma sequência sintética baseada na proteína *Cry3A* natural de *B. thuringiensis* sub. *tenebrionis*. O gene *pat-08* foi derivado da bactéria do solo *Streptomyces viridochromogenes* e codifica a enzima fosfinotricina acetiltransferase (PAT) usada como marcador.

O “Relatório de Biossegurança Alimentar do Milho MON 87460” foi elaborado conforme a Resolução Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicações Comissão Técnica Nacional de Biossegurança Coordenação Geral 2 Normativa nº5 de 13/03/2008, que dispõe sobre normas para liberação comercial de organismos geneticamente modificados e seus derivados. A CIBio da Syngenta Proteção de Cultivos Ltda. levou em consideração os resultados de estudos realizados com o milho MZRI098 nos Estados Unidos. As informações e os resultados apresentados no “Relatório de Biossegurança Alimentar do Milho MZIR098” demonstram a segurança do referido evento, esse foi aprovado pela CIBio Syngenta Proteção de Cultivos Ltda, que considerou esse transgênico tão seguro quanto o milho convencional. No Brasil, o milho (*Zea mays* L.) é o segundo grão mais cultivado, ficando a soja em primeiro lugar. Na safra 2017/2018, a produção brasileira de milho tem média estimada em aproximadamente 87 milhões de toneladas, segundo o levantamento de abril/2018 da CONAB (CONAB, 2018).

Informações relativas ao OGM:

O Milho MZIR098 foi desenvolvido a partir do uso dos seguintes genes: gene *ecry3.1Ab*, que consiste de uma fusão entre o final 5' de um gene modificado *Cry3A* e o final 3' de um gene sintético de *Cry1Ab*; gene *mcry3A*, uma sequência sintética baseada na proteína *Cry3A* natural de *B.*

thuringiensis sub. *tenebrionis* (SEKAR et al., 1987), que uma vez otimizado para milho foi alterado para incorporar um sítio de reconhecimento consensual da protease G catépsina dentro da proteína expressa. A sequência de aminoácido da mCry3A codificada corresponde àquela da Cry3A natural. O gene pat-08 é expresso no evento MZIR098 usando o promotor 35S-04 do vírus do mosaico da couve-flor, que confere expressão constitutiva da proteína PAT, que confere tolerância ao herbicida glufosinato de amônio (fosfinotricina). Esse gene foi utilizado como um marcador de seleção no desenvolvimento do milho MZIR098.

A proteína Cry3A nativa da bactéria do solo *Bacillus thuringiensis* subsp. *tenebrionis* é ativa contra determinados coleópteros praga. A proteína modificada mCry3A produzida pelo milho MZIR098 melhorou a atividade contra a broca da raiz do milho (*Diabrotica virgifera virgifera*) e outros coleópteros praga da cultura do milho. A proteína modificada eCry3.1Ab é uma químera de Cry1Ab e mCry3A que é também ativa contra *D. virgifera virgifera* e outras pragas relacionadas à cultura do milho. A Cry1Ab nativa de *B. thuringiensis* sub. *kurstaki* é ativa contra determinados lepidópteros praga do milho; no entanto, a porção de Cry1Ab incluída na eCry3.1Ab não preservou a atividade de Cry1Ab contra lepidópteros. O gene pat-08 foi derivado da bactéria do solo *Streptomyces viridochromogenes*.

Os genes previamente descritos foram inseridos em planta de milho utilizando o método de transformação genética mediada por *Agrobacterium* spp. O primeiro cassete de expressão consiste da região codificadora de ecry3.1Ab regulada por um promotor CMP do vírus do enrolamento da folha amarela de cestrum (CMP-04) e a sequência do terminador da nopalina sintase (NOS) de *A. tumefaciens* (NOS-05-01), assim como a sequência do realçador NOS (NOS-02). O segundo cassete de expressão consiste da região codificadora de mcry3A regulada por um promotor da ubiquitina do milho (Ubi1-18) e o terminador NOS (NOS-20). O terceiro cassete de expressão consiste da região codificadora do gene pat-08 regulada por um promotor 35S do vírus do mosaico da couve-flor (35S-04) e o terminador NOS (NOS-05-01).

Caracterização molecular do inserto no organismo receptor:

Na caracterização molecular do milho MZIR098 apresentada pela empresa proponente, os resultados confirmaram que este evento possui as seguintes características: 1) presença de um único inserto com a sequência de interesse, e ausência do inserto em outras regiões do genoma; 2) ausência de sequências do plasmídeo; 3) o inserto demonstrou-se estável em várias gerações. A estabilidade do DNA integrado e a ausência de sequências do plasmídeo em três gerações testadas no milho MZIR098 foram também confirmadas.

A análise da sequência de nucleotídeos determinou que a inserção MZIR098 consiste da região do pSYN17629 T-DNA intacta, os resultados das análises de *Southern blot* são consistentes com os resultados da análise de sequência de nucleotídeos. As análises BLASTN e BLASTX comparando a sequência genômica do milho que flanqueia a inserção MZIR098 com sequências em bancos de dados públicos indicaram que a inserção não rompe qualquer gene endógeno conhecido do milho. As sequências genômicas das regiões flanqueadoras 5' e 3' do inserto MZIR098 foram examinadas por similaridade às sequências encontradas no genoma mapeado do milho, e indicaram que o inserto está no cromossomo 10. A análise de sequência do sítio de inserção MZIR098 demonstrou que 24 pares de bases da sequência genômica do milho foram deletados durante a integração da inserção MZIR098. A análise de bioinformática indicou uma ORF ≥ 30 aminoácidos na junção entre o genoma do milho e a inserção MZIR098, porém essa sequência da junção não compartilha semelhança de sequência de aminoácidos biologicamente relevante com proteínas toxinas conhecidas ou putativas.

A análise de estabilidade de gerações demonstrou que a assinatura esperada de Southern blot do milho MZIR098 foi mantida ao longo de cinco gerações de cruzamento, confirmando, assim, a estabilidade do inserto de DNA ao longo de múltiplas gerações. Também foi possível mostrar que essas gerações não continham qualquer sequência da matriz do plasmídeo.

Efeitos pleiotrópicos e epistáticos dos genes inseridos:

Não foram observados efeitos pleiotrópicos e epistáticos ocasionados pela presença do evento MZIR098. Uma extensiva caracterização agrônômica conduzida em condições de campo nos EUA no ano de 2015 e 2016 e com resultados dos estudos de biossegurança à saúde humana e animal para o milho MZIR098 corroboram com a afirmação de que a inserção dos transgenes no referido milho não gerou, ampliou ou modificou a expressão de outros genes de forma relevante ou observável.

O potencial de interações sinérgicas e antagônicas entre eCry3.1Ab e mCry3A foram testadas em *L. decemlineata*, organismo sensível ao efeito tóxico de ambas as proteínas (SEASTRUM, 2010). Os dados destes estudos foram utilizados para avaliar o potencial de interações proteicas em avaliações de segurança de mamíferos. Os resultados corroboram a hipótese de que não existe sinergia entre eCry3.1Ab e mCry3A. Os resultados sugerem que os efeitos de eCry3.1Ab e mCry3A em organismos não alvo não serão maiores do que os efeitos adicionais destas proteínas quando testados separadamente (RAYBOULD, 2011). A segurança das proteínas transgênicas co-expressas também pode ser avaliada por modelos toxicológicos que consideram as proteínas equivalentes aos produtos químicos em uma mistura

Segurança alimentar para humano e animal:

Ensaio com o organismo *Leptinotarsa decemlineata*, também conhecido como besouro-da-batata, coleóptero sensível ao efeito tóxico das proteínas eCry3.1Ab e mCry3A, foram realizados para avaliar o potencial de interações sinérgicas e antagônicas dessas proteínas como modelo de avaliações de segurança de mamíferos. A baixa mortalidade das larvas do inseto reforça a hipótese inicial de ausência de sinergia entre a eCry3.1Ab e mCry3A, e que os efeitos em organismos não-alvo não devem ser maiores do que os efeitos adicionais destas proteínas quando testados separadamente.

As proteínas do milho MZIR098 são idênticas às produzidas por outros eventos de milho Syngenta aprovados pela CTNBio, como a Cry3.1Ab produzida pelo milho evento 5307, a mCry3A pelo milho do evento MIR604, e PAT pelo milho do evento Bt11. As proteínas inseticidas produzidas no milho MZIR098 estão disponíveis comercialmente em produtos combinados oferecidos aos produtores nos Estados Unidos e Canadá, com aprovações para utilização em alimentação humana e animal.

Os resultados apresentados sobre a composição das plantas, grãos e forragem dela obtidos mostra que o milho MZIR098 é substancialmente equivalente aos milhos convencionais. A presença dessas proteínas nas plantas ou em suas partes foi inferior a 2,2 mg por grama para a proteína Cry1Ab, inferior a 0,1 mg por grama para a proteína Cry3A e inferior a 10 micrograma por grama para a proteína fosfinotricina-acetiltransferase.

A equivalência substancial entre o milho MZIR098 e o milho convencional foi demonstrada por meio de análises quantitativas de 73 componentes nutricionais do grão e nove componentes na forragem, incluindo nutrientes-chave da alimentação humana e de animais, metabólitos vegetais secundários e anti-nutrientes. Os resultados são apresentados em tabelas comparando os valores obtidos de plantas do milho MZIR098 e da variedade convencional de referência com as médias, desvio padrão das médias e ANOVA, além de valores de tabelas de composição do ILSI – International Life Sciences Institute. Os resultados demonstram a equivalência substancial do milho MZIR098 com seu híbrido de referência convencional, porém significativamente maior no teor de β -caroteno. Análises de composição foram conduzidas também em amostras da forragem em ensaios de campo com repetições plantados em oito locais dos Estados Unidos em 2013. Seis variedades de milho comercial não transgênico foram incluídas no delineamento do estudo como entradas de referência para estabelecer uma faixa de variação natural de germoplasma com uma história de produção na área de cultivo.

Após analisar o conjunto de nutrientes e de fatores antinutricionais, a requerente afirma que:

- a) Nenhum impacto relevante no status nutricional e biológico da forragem e do grão originário do milho evento MZIR098 resultou do processo de transformação ou da expressão dos transgenes no milho MZIR098 e;
- b) A forragem e o grão do milho MZIR098 não eram materialmente diferentes na composição nutricional da forragem e do grão do milho em comparação não transgênico ou do milho comum convencional.

Vale ainda relatar que foram realizados ensaios de desempenho de animais quando alimentados com o milho MZIR098. Foi conduzido um estudo de 42 dias para comparar a resposta ao crescimento e a saúde de frangos de corte (*Gallus gallus domesticus*) alimentados com dietas preparadas com milho MZIR098, com o milho não transgênico como "controle", e dietas preparadas com três variedades de milho não transgênico de referência. Foram avaliados parâmetros de saúde geral, mortalidade, ganho de peso, eficiência em conversões alimentares e peso de carcaças prontas para o mercado, músculos (peito, sobrecoxa, coxa e asa) e camadas de gordura abdominal. Em resumo, não houve diferenças estatísticas entre o milho MZIR098 e o grupo controle não GM, em termos de mortalidade, consumo total de alimento, taxa de conversão alimentar, peso corporal final médio, pesos absolutos de tecidos e pesos relativos de tecidos. Tais resultados são muito consistentes para garantir a segurança e a inocuidade do presente evento de transformação milho MZIR098.

Outros tópicos relativos à saúde também foram abordados, como a digestibilidade *in vitro* e potencial de alergenicidade das três proteínas, ambos resultados negativos, corroborando a condição de inocuidade as proteínas eCry3.1Ab, mCry3A e PAT no milho MZIR098.

Área de Restrição Ambiental: 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”. Também fica proibido o plantio comercial do MZIR098 no Brasil, sendo seu uso restrito na alimentação animal e humana.

Parecer:

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 milho MZIR098 é tão seguro quanto seus equivalentes convencionais. No âmbito das competências que lhe são atribuídas pelo art. 14 da Lei 11.105/05, a CTNBio considerou que o pedido atende às normas e às

legislações vigentes que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal, e concluiu que o milho MZIR098 é substancialmente equivalente ao milho convencional, sendo seu consumo seguro para a saúde humana e animal. No tocante ao meio ambiente, a CTNBio concluiu que o milho MZIR098 não é potencialmente causadora de significativa degradação do meio ambiente, guardando com a biota relação idêntica à do milho convencional.

A CTNBio considera que essa atividade não é potencialmente causadora de significativa degradação do meio ambiente ou de agravos à saúde humana e animal. 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.

A análise da CTNBio considerou os pareceres emitidos pelos membros da Comissão; documentos aportados na Secretaria Executiva da CTNBio pela requerente; resultados de liberações planejadas no meio ambiente e textos relacionados. Foram também considerados e consultados estudos e publicações científicas independentes da requerente e realizados por terceiros, bem como as análises já realizadas em outros países pelos respectivos órgãos de regulamentação de organismos geneticamente modificados.

Com base no acima citado, a CTNBio DEFERIU o pedido da empresa Syngenta Proteção de cultivos Ltda que solicita a Liberação comercial do milho MZIR098 e seus derivados para uso exclusivo na alimentação Humana e Animal incluindo as finalidades de manipulação, transporte, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, consumo e descarte deste Milho GM e de seus derivados.

Este DEFERIMENTO NÃO INCLUI autorização para plantios comerciais do Milho MZIR098. Com o objetivo de evitar o fluxo gênico dos grãos, considerando que o uso proposto é apenas para alimentação humana e animal, deverão ser adotadas as seguintes medidas de biossegurança:

(i) Notificar previamente o MAPA (os órgãos de registro e fiscalização) sobre o local de internalização dos grãos de milho, data, quantidade e local de destino;

(ii) Durante as operações de carga e descarga, todo o material derramado, se houver, deverá ser coletado e depositado nos veículos de transporte ou destruído, sob a responsabilidade do importador;

(iii) O transporte do ponto de ingresso para o estabelecimento de destino deverá ser feito em "transportadores" que assegurem a cuidadosa contenção do produto, de maneira a evitar dispersão dos grãos de milho geneticamente modificado no meio ambiente;

- (iv) Apenas produtos derivados de milho não contendo formas viáveis e obtidos após o processamento poderão ser utilizados para a alimentação;
- (v) Nas unidades de processamento, toda a movimentação do milho importado deverá ser registrada e executada com acompanhamento de responsável técnico, de forma a evitar a dispersão no meio ambiente;
- (vi) Os grãos de milho derramados inadvertidamente nas áreas próximas às unidades de armazenamento e/ou moega deverão ser coletados e juntados ao montante original ou destruídos, sob a responsabilidade do responsável técnico do estabelecimento;
- (vii) Os resíduos provenientes da limpeza de equipamentos, silos ou armazéns de estocagem deverão ser obrigatoriamente destruídos;
- (viii) Todas as fases de movimentação dos grãos deverão ser registradas de forma a se ter a rastreabilidade do produto. Toda a documentação deverá ser mantida à disposição da fiscalização;
- (ix) Liberações acidentais no meio ambiente do grão de milho geneticamente modificado deverão ser imediatamente comunicados à CTNBio e aos órgãos e entidades de registro e fiscalização. Os procedimentos e demais medidas complementares deverão ser estabelecidas pelos órgãos de fiscalização e controle.

Plano de Monitoramento:

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

Bibliografia:

ALBO, A. G. et al. Proteomic analysis of a genetically modified maize flour carrying Cry1Ab gene and comparison to the corresponding wild-type. *Maydica*, v. 52, n. 4, p. 443-455, 2007.

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

BÁLSAMO, G.M.; CANGAHUALA-INOCENTE, G.C.; BERTOLDO, J.B.; TERNZI, H.; ARISI, A.C.M. Proteomic analysis of four Brazilian MON810

maize varieties and their four non-genetically-modified isogenic varieties. *J. Agric. Food Chem.*, v.59, p.11553-11559, 2011.

BANIASADI, H.; VLAHAKIS, C.; HAZEBROEK, J.; ZHONG, C.; ASIAGO, V. Effect of Environment and Genotype on Commercial Maize Hybrids Using LC/MS-Based Metabolomics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 62, p. 1412–1422, 2014.

BARROS, E.; LEZAR, S.; ANTONEN, M. J.; VAN DIJK, J. P.; RÖHLIG, R. M.; KOK, E. J.; ENGEL, K. H. Comparison of two GM maize varieties with a near isogenic non-GM variety using transcriptomics, proteomics and metabolomics. *Plant Biotechnology Journal*, v. 8, p. 436–451, 2010.

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.

BRAKE, D.G., THALER, R., EVENSON, D.P., 2004. Evaluation of Bt (*Bacillus thuringiensis*) corn on mouse testicular development by dual parameter flow cytometry. *J Agric Food Chem* 52, 2097-2102.

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.

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.

COLL, A.; NADAL, A.; ROSSIGNOL, M.; PUIGDOMÈNECH, P.; PLA, M. Proteomic analysis of MON810 and comparable non-GM maize varieties grown in agricultural fields. *Transgenic Res.*, v. 20, p.939-949, 2011.

FONSECA, C.; PLANCHON, S.; PINHEIRO, C.; RENAULT, J.; RICARDO, C. P.; OLIVEIRA, M. M.; BATISTA, R. Maize IgE binding proteins: each plant a different profile? *Proteome Science*, v. 12, p. 17, 2014.

HERMAN, R.A., CHASSY, B.M., PARROTT, W., 2009. Compositional assessment of transgenic crops: an idea whose time has passed. *Trends Biotechnol* 27, 555-557.

HERMAN, R.A., EKMAI, R., 2014. Do whole-food animal feeding studies have any value in the safety assessment of GM crops? *Regul Toxicol Pharmacol* 68, 171-174.

HEROUET, C., ESDAILE, D.J., MALLYON, B.A., DEBRUYNE, E., SCHULZ, A., CURRIER, T., HENDRICKX, K., VAN DER KLIS, R.J., ROUAN, D., 2005. Safety evaluation of the phosphinothricin acetyltransferase proteins encoded by the pat and bar sequences that confer tolerance to glufosinate-ammonium herbicide in transgenic plants. *Regul Toxicol Pharmacol* 41, 134-149.

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.

KUIPER, H.A., KOK, E.J., DAVIES, H.V., 2013. New EU legislation for risk assessment of GM food: no scientific justification for mandatory animal feeding trials. *Plant Biotechnol J* 11, 781-784.

NESTLER, J.; SCHÜTZ, W.; HOCHHOLDINGER, F. Conserved and Unique Features of the Maize (*Zea mays* L.) Root Hair Proteome. *J. Proteome Res.* V. 10, p. 2525–2537, 2011.

OCAÑA, M. F. et al. Mass spectrometric detection of CP4 EPSPS in genetically modified soya and maize. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, v. 21, p. 319–328, 2007.

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.

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.

SCHMIDT, K., DOHRING, J., KOHL, C., PLA, M., KOK, E.J., GLANDORF, D.C., CUSTERS, R., VAN DER VOET, H., SHARBATI, J., EINSPANIER, R., ZELJENKOVA, D., TULINSKA, J., SPOK, A., ALISON, C., SCHRENK, D., POTING, A., WILHELM, R., SCHIEMANN, J., STEINBERG, P., 2016. Proposed criteria for the evaluation of the scientific quality of mandatory rat and mouse feeding trials with whole food/feed derived from genetically modified plants. *Arch Toxicol* 90, 2287-2291.

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.

SLOT, M.M., VAN DE WIEL, C.C.M., KLETER, G.A., VISSER, R.G.F., KOK, E.J., 2018. The assessment of field trials in GMO research around the world and their possible integration in field trials for variety registration. *Transgenic Res* 27, 321-329.

STADLER, M.B., STADLER, B.M., 2003. Allergenicity prediction by protein sequence. *FASEB J* 17, 1141-1143.

VASAL, S. K. Quality protein maize. Ciudad del México: CIMMYT, 1999. (Improving human nutrition through agriculture: The role of International agricultural Research).

WANG, L.; XU, C.; QU, M.; ZHANG, J. Kernel amino acid composition and protein content of introgression lines from *Zea mays* ssp. *mexicana* into cultivated maize. *Journal of Cereal Science*, v. 48, p. 387-393, 2008.

WANG, W.; TAI, F.; CHEN, S. Optimizing protein extraction from plant tissues for enhanced proteomics analysis. *Journal of Separation Science*, v. 31, p. 2032-2039, 2008.

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.

YAMAGATA, T.; KATO, H.; KURODA, S.; ABE, S.; DAVIES, E. Uncleaved legumin in developing maize endosperm: identification, accumulation and putative subcellular localization. *Journal of Experimental Botany*, v. 54, n. 384, p. 913-922, 2003.

MARIA SUELI SOARES FELIPE

Presidente da CTNBio