

COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
Parecer Técnico: 6363/2019

Processo: 01250.057492/2018-63

Data de Protocolo: 31/10/2018

Requerente: Dow AgroSciences Industrial Ltda.

Assunto: Liberação comercial milho MON-87427-7 x MON-89034-3 X DAS-01507-1 x MON-87411-9 X DAS-59122-7 x DAS-40278-9.

CQB: 107/99

CNPJ: 08.636.452/0001-76

Endereço: Av. Antônio Diederichsen, 400, 18º andar, Bairro Jd América, Ribeirão Preto (SP).

Presidente da CIBio: Luiz Henrique Telles

Descrição do OGM: milho geneticamente modificado para tolerância a herbicidas e resistência a insetos.

Classificação: Classe de Risco I

Resolução Normativa: RN 09/2011

Extrato Prévio: 6237/2018

Decisão: Deferido

Reunião: 221ª Reunião Ordinária, ocorrida em: 11/04/2019

1. Identificação do OGM

Designação do OGM: milho MON-87427-7 x MON-89034-3 X DAS-01507-1 x MON-87411-9 X DAS-59122-7 x DAS-40278-9.

Característica Inserida: resistência a insetos e tolerância aos herbicidas glufosinato de amônio, glifosato e 2,4-D.

Método de introdução da característica: O milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9 foi desenvolvido por melhoramento genético clássico, sendo resultado do cruzamento clássico entre os milhos MON-87427-7, MON-89034-3, DAS-01507-1, MON-87411-9, DAS-59122-7 e DAS-40278-9.

Uso proposto: manipulação, transporte, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, descarte e consumo dos grãos e de seus produtos ou derivados.

A Dow AgroSciences Industrial Ltda. requer, na forma da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, do Decreto 5.591, de 22 de novembro de 2005, e da Resolução Normativa Nº 5, de 12 de março de 2008, que seja emitido Parecer Técnico Prévio Conclusivo relativo à biossegurança do organismo geneticamente modificado (OGM) designado milho MON-87427-7 x MON-89034-3 X DAS-01507-1 x MON-87411-9 X DAS-59122-7 x DAS-40278-9 e seus Derivados, para Uso na Alimentação Humana e Animal.

2. Proteínas Expressas:

Cry1A.105 - confere resistência a inseto;

Cry2Ab2 - confere resistência a inseto;

Cry1F - confere resistência a inseto;

Cry34Ab1 - confere resistência a inseto;

Cry35Ab1 - confere resistência a inseto;

ADD-1 - confere tolerância ao herbicida 2,4-D;

CP4-EPSPS - confere tolerância ao herbicida glifosato;

PAT- confere tolerância ao herbicida glufosinato de amônio;

- 3. 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”.

4. Fundamentação Técnica:

Informações sobre os eventos:

O milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9, objeto desta solicitação à CTNBio para liberação comercial, é resultado de cruzamentos clássico entre variedades de milho que contêm cada um dos eventos isoladamente. Todos os eventos já foram individualmente liberados para uso comercial no Brasil além de participarem de outros eventos combinados, de menor complexidade que também já passaram por processos de liberação comercial e que estão em uso

no Brasil. Este evento composto foi liberado para cultivo e alimentação humana ou animal no Canadá em 2017; para consumo humano foi liberado no México em 2018.

O milho MON-87427-7 possui o gene cp4 epsps que codifica a proteína CP4 EPSPS, a qual promove tolerância ao herbicida glifosato. O método de introdução foi a transformação mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Liberado para alimentação humana em 21 países, alimentação animal em 18 e para cultivo em 8 países (ISAAA, consulta feita em fevereiro de 2019). Liberado para os três usos em sete países incluindo Brasil, Argentina, Canadá, Estados Unidos da América e Japão. Liberado para uso comercial no Brasil em 2016.

O milho MON-89034-3 possui os genes cry1A.105 e cry2Ab2 que codificam, respectivamente, as proteínas Cry1A.105 e Cry2Ab2, as quais promovem resistência a determinados insetos praga da ordem Lepidoptera. O método de introdução foi a transformação mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Liberado para alimentação humana em 21 países, alimentação animal em 18 e para cultivo em 10 países (ISAAA, consulta feita em fevereiro de 2019). Liberado para os três usos em oito países incluindo Brasil, Argentina, Canadá, Estados Unidos da América e Japão. Liberado para uso comercial no Brasil em 2017.

O milho DAS-01507-1 (TC 1507) possui os genes cry1F e pat codificando, respectivamente, as proteínas Cry1F e PAT, as quais promovem resistência a determinados insetos praga da ordem Lepidoptera e tolerância ao herbicida glufosinato de amônio, respectivamente. O milho DAS-01507-1 foi obtido por transformação genética via aceleração de micropartículas, com a inserção de um fragmento de restrição do plasmídeo PHP8999. Este fragmento possui uma construção gênica que contém o gene cry1F de *Bacillus thuringiensis* var. aizawai e o gene pat oriundo do microrganismo *Streptomyces viridochromogenes*. A expressão destes dois genes é controlada por promotores específicos, que regulam a transcrição do mRNA codificador das proteínas Cry1F e PAT. O hospedeiro do vetor PHP8999 é a bactéria *Escherichia coli*. Liberado para alimentação humana em 23 países, alimentação animal em 17 e para cultivo em 12 países (ISAAA, consulta feita em fevereiro de 2019). Liberado para os três usos em dez países incluindo Brasil, Argentina, Colômbia, Canadá, Estados Unidos da América e Japão. Liberado para uso comercial no Brasil em 2008.

O milho MON-87411-9 possui os genes cp4 epsps e cry3Bb1 que codificam, respectivamente, as proteínas CP4 EPSPS e Cry3Bb1, as quais promovem tolerância ao herbicida glifosato e resistência a determinados insetos praga da ordem Coleoptera, respectivamente. Além disso, possui a sequência codificadora do RNA dupla fita contendo um fragmento do gene DvSnf7 que

promove resistência à *Diabrotica virgifera*. O método de introdução foi a transformação mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Liberado para alimentação humana em 11 países, alimentação animal em 7 e para cultivo em 5 países (ISAAA, consulta feita em fevereiro de 2019). Liberado para os três usos no Brasil, Canadá e Estados Unidos da América. Liberado para uso comercial no Brasil em 2016.

O milho DAS-59122-7 possui os genes cry34Ab1, cry35Ab1 e pat que codificam, respectivamente, as proteínas Cry34Ab1 e Cry35Ab1, as quais promovem resistência a determinados insetos praga da ordem Coleoptera, e a proteína PAT, a qual promove tolerância ao herbicida glufosinato de amônio. O método de introdução foi a transformação mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Liberado para alimentação humana em 15 países, alimentação animal em 12 e para cultivo em 3 países (ISAAA, consulta feita em fevereiro de 2019). Liberado para os três usos no Brasil, Canadá, Japão e Estados Unidos da América. O evento TC1507 x DAS-59122-7 (Herculex XTRA™) foi liberado para uso comercial no Brasil em 2013. O evento MON89034 x MON88017 x TC1507 x DAS-59122-7 (Genuity® SmartStax™) foi liberado para uso comercial no Brasil em 2016.

O milho DAS-40278-9 possui o gene aad-1 (aryloxyalkanoate dioxygenase 1 de *Sphingobium herbicidovorans*), que codifica a proteína AAD-1, a qual confere tolerância ao herbicida 2,4-D (ácido 2,4-Diclorofenoxiacético) e a herbicidas do grupo dos ariloxifenoxipropionatos (AOPPs). O método de introdução foi a transformação mediada por whiskers. Liberado para alimentação humana em 15 países, alimentação animal em 10 e para cultivo em 4 países (ISAAA, consulta feita em fevereiro de 2019). Liberado para os três usos no Brasil, Argentina, Canadá e Estados Unidos da América. Em termos de resistência de plantas daninhas na cultura do milho, a resistência as ariloxifenoxipropionatos é mais relevante do que a resistência ao 2,4-D por permitir o uso seletivo de herbicidas com ação em gramíneas. É importante ressaltar que outros herbicidas gramínicidas de outros grupos químicos se manterão efetivos no controle do milho, sendo alternativa na eliminação de tigueras. A resistência aos ariloxifenoxipropionatos e ao 2,4-D, desde que racionalmente utilizada, pode contribuir para o manejo de plantas daninhas resistentes a outros herbicidas, como buva (*Conyza spp.*) e capim-amargoso (*Digitaria insularis*). Liberado para uso Comercial em 2015.

A análise de Southern blot foi realizada com amostras de milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9 utilizando sondas específicas para os genes promotor e35s (Sonda 1), intron Hsp70 (Sonda 1), cp4 epsps (Sonda 2), cry1A.105, cry2Ab2, cry1F, pat, cry3Bb1, cry34Ab1, cry35Ab1 e aad-1. Todos os padrões de hibridação gerados por cada sonda para o milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9 foram idênticos

aos dos eventos individuais correspondentes. Os resultados indicam que a estrutura dos genes, oriundos dos eventos individuais, não foi afetada pela combinação dos genes por melhoramento clássico, no milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9.

Quanto ao Produto da expressão e quantificação da expressão das proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1 e AAD-1 no milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9, ficou demonstrada a demonstração de estabilidade genotípica e fenotípica para cada um dos seis eventos singulares (MON-87427-7, MON-89034-3, DAS-01507-1, MON-87411-9, DAS-59122-7 e DAS-40278-9), e o fato dos genes exógenos introduzidos apresentarem segregação mendeliana, permite a conclusão de que os genes exógenos inseridos no genoma de milho atuam como se fossem genes naturais da espécie. Como o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 foi obtido por melhoramento genético clássico, e as evidências da estabilidade dos genes no evento combinado pelas análises por Southern blot (item 10.7.8), pode-se inferir que os descendentes e as futuras gerações do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 apresentarão também segregação mendeliana dos genes inseridos nos eventos singulares, assim como deverão mostrar igualmente estabilidade fenotípica e genotípica.

Não foram observados efeitos pleiotrópicos ou epistáticos dos genes inseridos no milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, em ensaios a campo conduzidos em 2015 em oito regiões produtoras de milho dos Estados Unidos, com práticas agrônômicas adequadas e condições ambientais variadas. Os testes foram realizados com o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, com seu milho controle convencional correspondente (Iso-híbrido), e com milhos híbridos de referência, em locais nos Estados de Illinois, Iowa, Indiana, Missouri, Nebraska e Pensilvânia.

Classificação de Risco do Organismo:

O organismo objeto desta solicitação enquadra-se na Classe de Risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade), de acordo com o Artigo 8 da Resolução Normativa n1/4 2, de 27 de novembro de 2006 da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança: “Classe de Risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade): O OGM que contém sequências de ADN/ARN de organismo doador e receptor que não causem agravos à saúde humana e animal e efeitos adversos aos vegetais e ao meio ambiente.

Comparações de características agronômicas:

Um total de 19 características agronômicas foram avaliadas neste estudo (população inicial, vigor de plântulas, altura da planta, florescimento masculino, florescimento feminino, altura da espiga, stay green, acamamento, quebramento, espigas caídas, dias até a maturidade fisiológica, população final, contagem de espigas, umidade de grãos, peso de 100 sementes, produtividade, incidência de doenças, danos de inseto e estresses abióticos).

Os resultados para avaliações agronômicas do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 foram estatisticamente indistinguíveis do milho convencional Iso-híbrido ou estiveram dentro do intervalo de valores observados no milho convencional utilizado como referência. Os resultados deste estudo demonstram equivalência agrônômica entre o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 e o milho convencional, indicando que a presença dos genes exógenos não acarretou efeitos pleiotrópicos ou epistáticos nas características das plantas geneticamente modificadas (Tabela 42 na Página 163).

Os estudos realizados com o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 indicaram que a presença dos genes cp4 epsps, cry1A.105, cry2Ab2, cry1F, pat, cry3Bb1, DvSnJ7, cry34Ab1, cry35Ab1 e aad-1 não produziu alterações na composição química e nutricional dos grãos e da forragem (Anexo III), indicando ausência de interações dos genes exógenos introduzidos e os genes endógenos do genoma receptor.

Os diversos estudos que representam esta análise de risco, associados ao grande número de características avaliadas, mostram que nenhuma evidência de efeito pleiotrópico ou epistático foi observada no milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, associado à combinação de transgenes com genes nativos do milho, após a seleção artificial do programa de melhoramento genético realizado.

Análise de possíveis evidências de interações entre os genes:

As proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1 e AAD-1, além do dsRNA DvSnJ7, possuem ação específica sob seus respectivos substratos/receptores. Os resultados dos estudos conduzidos com o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, em conjunto com o seu correspondente convencional, mostram que a presença dos genes cp4 epsps, cry1A.105, cry2Ab2, cry1F, pat, cry3Bb1, DvSnJ7, cry34Ab1, cry35Ab1 e aad-1 não produziu alterações em características das plantas

hospedeiras, incluindo características morfológicas, agronômicas, nutricionais e reprodutivas, indicando ausência de interações negativas entre estes genes e com os genes endógenos do milho. Os estudos de expressão das proteínas demonstram um padrão consistente de expressão das proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1 e AAD-1, além do dsRNA DvSnJ7, em diversos tecidos e locais distintos de cultivo, quando comparado o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 com seus componentes individuais (Anexo II). As análises de composição nutricional do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 em comparação com o milho convencional mostram semelhança entre os dois produtos com relação ao teor de proteínas, fibras, carboidratos, óleos, cinzas, minerais, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas e componentes bioativos.

A análise dos dados agronômicos obtidos mostra que não há diferença morfológica, agronômica ou reprodutiva entre o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 e o seu correspondente convencional. Dessa forma, analisando os diferentes tipos de dados obtidos, pode-se concluir que não há qualquer indício que os genes cp4 epsps, cry1A.105, cry2Ab2, cry1F, pat, cry3Bb1, DvSnJ7, cry34Ab1, cry35Ab1 e aad-1, presentes no milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, mostrem interações que possam ocasionar efeitos adversos à saúde humana ou animal.

Análise da segurança para consumidores:

Os níveis médios de expressão das proteínas codificadas pelos genes inseridos estiveram entre 0,20 E 46,73ppm como apresentado na Tabela abaixo que correspondem à Tabela 44 da página 181 da proposta.

Proteína/dsRNA	Valor Máximo do Nível da Expressão de Proteína/dsRNA no grão (ng/mg)
Proteína CP4 EPSPS	19,85
Proteína Cry1A.105	1,73
Proteína Cry2Ab2	8,78
Proteína Cry1F	5,39
Proteína PAT	0,20
Proteína Cry3Bb1	8,70
Proteína Cry34Ab1	46,73
Proteína Cry35Ab1	5,28

Proteína AAD-1	8,13
dsRNA DvSnf7	1,26

Análises de composição nutricional do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, em comparação ao milho convencional, mostram semelhança entre os dois produtos com relação ao teor de proteínas, fibras, carboidratos, óleos, umidade, cinzas, minerais, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas e bioativos (item 3 deste Anexo III). As modificações genéticas do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 não alteram as condições de processamento utilizadas para o milho comum, as quais são amplamente conhecidas, adquiridas ao longo do tempo.

As proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1 e AAD-1, além do dsRNA *DvSnJ7*, são digeridos e/ou desnaturados durante a digestão e processamento industrial, respectivamente (item 5 do Anexo III).

Nenhuma homologia significativa foi observada entre as proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, PAT, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1 e AAD-1, além do dsRNA *DvSnJ7*, com relação a compostos conhecidos como alergênicos ou tóxicos (itens 10 e 8 do Anexo III, respectivamente). Com base nestes resultados, foi possível demonstrar que o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 não expressa qualquer proteína/RNA tóxico ou alergênico conhecido, de forma que o consumo dos seus grãos e/ou de seus produtos é tão seguro quanto o consumo do milho convencional e/ou de seus produtos, com relação aos efeitos na cadeia alimentar humana e/ou animal pela ingestão deste OGM e seus derivados. De modo mais objetivo, as proteínas Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT, CP4 EPSPS e AAD-1, do milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9 não são originárias de fontes alergênicas, não tem similaridade estrutural de conhecidas substâncias alergênicas, são rapidamente digeridas em fluido gástrico simulado e representam uma quantidade muito pequena do total de proteína do grão do milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9. Conclui-se destas evidências que é improvável que as proteínas Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1F, Cry3Bb1, Cry34Ab1, Cry35Ab1, PAT, CP4 EPSPS e AAD-1 tenham qualquer potencial de alergenicidade, e que, portanto, o milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9, é tão seguro quanto o milho convencional não transgênico, em relação a risco de ser alergênico.

A transferência de material genético proveniente de grãos de milho, ou de produtos feitos à partir de milho, para microrganismos no sistema gastrointestinal humano é remota. Não existe nenhum mecanismo conhecido, ou demonstração definitiva de que o DNA poderia se transferir de plantas para microrganismos.

Os dados de NOAEL, IDA e Ingestão aparente são apresentados na tabela abaixo que corresponde à Tabela 46 da página 183 da proposta.

Proteína/dsRNA	NOAEL (mg/kg peso corporal)	IDA mg/kg/dia	Ingestão Aparente (IA) (mg/kg/dia)	100*IA/IDA
Proteína CP4 EPSPS	572	5,72	0,0122	0,2133
Proteína Cry1A.105	2072	20,72	0,0011	0,0053
Proteína Cry2Ab2	2198	21,98	0,0054	0,02457
Proteína Cry1F	576	5,76	0,0033	0,0573
Proteína PAT	5000	50,00	0,0012	0,0024
Proteína Cry3Bb1	1930	19,30	0,0054	0,0280
Proteína Cry34Ab1	2700	27,00	0,0287	0,1063
Proteína Cry35Ab1	1850	18,50	0,0032	0,0173
Proteína AAD-1	2000	20,00	0,0050	0,0250
dsRNA <i>DvSnJ7</i>	100	1,00	0,0008	0,0800

Os resultados da análise composicional do grão e forragem do milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9, incluindo análise centesimal, fibras, minerais, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas, anti-nutrientes e metabólitos secundários, foram todos estatisticamente indistinguíveis dos resultados do Iso-híbrido, e com valores dentro do intervalo de valores dos híbridos não transgênicos usados como referência e dos valores reportados na literatura. Os resultados deste estudo demonstram equivalência composicional entre o milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9 e o milho não transgênico convencional.

Quanto aos possíveis efeitos sobre o desempenho animal, avaliou-se os impactos do milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9 no desenvolvimento e na saúde de frangos de corte foi avaliado por meio da análise comparativa do milho transgênico e seu Iso-híbrido convencional, em um estudo de alimentação de

aves de corte com dietas preparadas com farinhas de dois tipos de milho, MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 e seu Iso-híbrido convencional. Nesse estudo nenhuma diferença significativa foi observada no peso corporal, ganho de peso, consumo da dieta, taxa de conversão e tecidos processados de aves, ao longo de 42 dias de idade dos animais. Diferenças estatísticas ocorreram no peso das aves e no ganho de peso entre os dias 15 e 28, com valores maiores no milho transgênico, bem como na taxa de conversão. Entretanto, houve ausência de diferenças entre as aves alimentadas com milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 e qualquer um dos milhos não transgênicos usados como referência comercial. Baseado nesses resultados, com um elevado número de indivíduos avaliados e um volumoso número de variáveis estudadas, pode-se concluir que o milho transgênico MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 é nutricionalmente equivalente ao milho não transgênico Iso-híbrido convencional.

A biossegurança alimentar do milho MON-87427-7 x MON-89034-3 x DAS-01507-1 x MON-87411-9 x DAS-59122-7 x DAS-40278-9, foi demonstrada pelos estudos realizados e pela ausência de efeitos adversos dos eventos singulares na saúde humana e animal indicou que não há a necessidade de se testar hipóteses de existência de efeitos deletérios ou potencial teratogênico em animais prenhes.

5. Parecer:

A Dow AgroSciences Industrial Ltda. requer, na forma da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, do Decreto 5.591, de 22 de novembro de 2005, e da Resolução Normativa Nº 5, de 12 de março de 2008, que seja emitido Parecer Técnico Prévio Conclusivo relativo à biossegurança do organismo geneticamente modificado (OGM) designado milho MON-87427-7 x MON-89034-3 X DAS-01507-1 x MON-87411-9 X DAS-59122-7 x DAS-40278-9 e seus Derivados, para Uso na Alimentação Humana e Animal incluindo as atividades de manipulação, transporte, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, descarte e consumo dos grãos e de seus produtos ou derivados. Todos os eventos já foram individualmente liberados para uso comercial no Brasil além de participarem de outros eventos combinados, de menor complexidade que também já passaram por processos de liberação comercial e que estão em uso no Brasil, tendo sido considerados tão seguros para o meio ambiente e para a saúde humana e animal quanto as variedades convencionais de milho que são cultivadas, conforme pode ser observado nos pareceres de liberação comercial dos referidos eventos individuais ou de menor complexidade emitidos pela CTNBio.

As informações e dados experimentais presentes neste documento demonstram que o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 é equivalente ao milho convencional em todas as suas características fenotípicas, agronômicas, reprodutivas (Tabela 42) e nutricionais (Anexo III), com a única diferença representada pelas características específicas aportadas pelos genes inseridos.

O fenótipo das plantas de milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 é equivalente ao fenótipo da planta original, no que se refere aos órgãos reprodutivos, à duração do período de desenvolvimento da planta e ao seu método de propagação. Além disso, o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, assim como o milho convencional, não são espécies invasivas em ecossistemas naturais e não apresentam tendência a proliferar-se como planta daninha.

As modificações genéticas inseridas no milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, descritas em detalhe neste Anexo II, não possuem qualquer ação ou relação com os processos naturais de reprodução, disseminação e sobrevivência da espécie receptora.

O Relatório de Biossegurança 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 permitem concluir que o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 não possui maior potencial para apresentar efeitos adversos à saúde humana e animal quando comparada com o milho convencional. Considera-se que o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 não é potencialmente causador de agravos à saúde humana e animal, sendo tão seguro para esses fins quanto o milho 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. 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 riscos adicionais para os humanos e animais que possam resultar do consumo do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 além daqueles já ocasionados pelas diferentes variedades de milho convencional em uso no país.

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*”. Todos os eventos presentes no milho o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 já foram liberados para uso comercial em todas as regiões do Brasil, quando individualmente avaliados ou quando presentes em combinações com números menores de eventos.

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 o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9, é tão seguro quanto seus equivalentes convencionais para a alimentação humana ou animal não devendo haver restrições para os seguintes usos dos seus grãos ou de seus derivados: manipulação, transporte, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, consumo e descarte. Os dados apresentados na solicitação atendem às normas e às legislações vigentes permitem concluir que o milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 é substancialmente equivalente ao milho convencional, sendo seu consumo seguro para a saúde humana e animal.

Esse parecer é pelo deferimento da solicitação de Liberação Comercial do milho MON-87427-7 × MON-89034-3 × DAS-01507-1 × MON-87411-9 × DAS-59122-7 × DAS-40278-9 estando autorizado o uso de seus grãos, produtos e derivados para em processos de manipulação, transporte, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, descarte e consumo humano e consumo animal.

O Artigo 4º da Resolução Normativa 05 da CTNBio, que foi alterado pela Resolução Normativa 20 dessa comissão, estabelece que "A decisão favorável à liberação comercial de Organismo Geneticamente Modificado - OGM que contenha mais de um evento, combinados através de melhoramento genético clássico, cujos eventos individuais tenham sido previamente aprovados para liberação comercial pela CTNBio, aplicar-se-á às combinações possíveis dos eventos individuais".

6. Referências Bibliográficas

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.

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.,

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.

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. 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.

Embrey SK, Korjagin VA, 2008. In Vitro Simulated Gastric Fluid Digestibility of Aryloxyalkanoate Dioxygenase-1 (abbreviation AAD-1). In. Indianapolis, IN: Dow AgroSciences LLC.

Guttikonda,S.2017. Sequence Similarity Assessment of AAD-1 to Known Allergens and ProteinToxins by Bioinformatics Analysis In. Indianapolis, IN, Dow AgroSciences LLC.

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.

ISAAA: <http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/translations/portugueseweb/newsletter/default.asp>. Acessado em 09/03/2019.

KOK, E. J.; KUIPER, H. A. Comparative safety assement 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.

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.

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

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.

Song P, 2010a. Potential Allergenicity Assessment of AAD-1 Protein Expressed in Maize Event DAS-40278-9 by Bioinformatics Analysis (Update: March, 2010). In. Indianapolis, IN: Dow AgroSciences LLC.

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*

Stagg NJ, Thomas J, Herman RA, Juberg DR, 2012. Acute and 28-day repeated dose toxicology studies in mice with aryloxyalkanoate dioxygenase (AAD-1) protein expressed in 2,4-D tolerant DAS-40278-9 maize. *Regul Toxicol Pharmacol* 62, 363-70.

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.

O processo foi aprovado com 19 votos favoráveis e 01 (uma) abstenção (Dr. João Dagoberto dos Santos).

Data: 27/06/2019

Maria Sueli Soares Feipe
Presidente da CTNBio