

COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA

Parecer Técnico 6516/2019

Processo: [01250.064045](#)/2018-61

Requerente: Monsanto do Brasil Ltda.

Documento de referência: Carta REG-876/18, de 24/10/18. (Doc SEI 3500326)

Data de protocolo: 25/10/18

CQB: 0003/96

CNPJ: 4.858.525/0001-45

Presidente da CIBio: Geraldo U. Berger

Endereço: Av. Nações Unidas, 12901, Torre Norte – 3º, 7º, 8º, 9º e 19º andares – São Paulo/SP

Extrato Prévio: 6277/2018, publicado em 27/11/18

Decisão: DEFERIDO

Reunião: 224ª. Reunião Ordinária ocorrida em 08/09/2019

Identificação do OGM: Milho geneticamente modificado tolerante ao herbicida glifosato e resistente a insetos – MON 87427 x MON 89034 x MIR162 x NK603

Espécie: *Zea mays* L.

Característica(s) inserida(s):

1. Proteína CP4 EPSPS – tolerância ao herbicida glifosato
2. Proteínas inseticidas: Cry1 A.1 05, Cry2Ab2 e Vip3Aa

Assunto: A Monsanto do Brasil Ltda., CNPJ 64.858.525/0001-45 e a sua Comissão Interna de Biossegurança – CIBio solicita a liberação comercial, com a dispensa de análise e da emissão pela CTNBio de Parecer Técnico

Conclusivo, do milho resistente a insetos e tolerante a herbicidas MON 87427 x MON 89034 x MIR162 x NK603, gerado pelo cruzamento dos respectivos eventos individuais (MON 87427, MON 89034, MIR162 e NK603) através de melhoramento genético clássico e que expressam, de modo respectivo, as proteínas de interesse agrônômico CP4 EPSPs (aroA:CP4); Cry1A.105 e Cry2Ab2; Vip3Aa20; CP4 EPSPs (aroA:CP4). A requerente informa que os eventos individuais supramencionados, assim como outras combinações desses eventos desenvolvidas pela Monsanto ou por outras requerentes, já foram aprovados pela CTNBio, conforme a Tabela 1 apresentada na solicitação da requerente.

Fundamentação: Resolução Normativa 05:

Art. 4º A critério da CTNBio, sob consulta, poderão ser dispensadas a análise e a emissão de novo parecer técnico sobre OGMs que contenham mais de um evento, combinados através de melhoramento genético clássico e que já tenham sido previamente aprovados para liberação comercial pela CTNBio.

Art. 4º -A. 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. (Inserido pela Resolução Normativa nº 15, de 13 de fevereiro de 2015 e alterado pela Resolução Normativa nº 20, de 23 de março de 2018).

Fundamentação: Comunicado nº 3 de 28/11/2007

“Dada a ausência de evidência cientificamente fundamentada da ocorrência de efeitos sinérgicos entre transgenes determinantes de tolerância a herbicidas e de resistência a insetos a partir de genes derivados de *Bacillus thuringiensis*, quanto a questões de biossegurança, quando reunidos em um só indivíduo por cruzamento sexual, a aprovação do uso deste OGM em pesquisa em contenção e em liberações planejadas seguirá a norma simplificada vigente, caso já tenha havido análise e aprovação de pesquisa ou liberação planejada com cada um dos eventos de forma independente”.

Análise da solicitação:

Plantas Geneticamente Modificadas, liberadas comercialmente para uso no Brasil passam pela análise de risco da CTNBio com base na Lei de Biossegurança, Lei 11.105. Nesta análise de risco é levada em conta uma série de avaliações sobre a segurança do gene inserido, seus efeitos no metabolismo da planta e os possíveis riscos a saúde humana, animal e ao meio ambiente. Durante o processo de avaliação, a caracterização molecular do evento é uma etapa importante deve ser apresentada em detalhe. Estas informações são correlacionadas com todas as outras avaliações fisiológicas, agrônômicas, de toxicidade, alergicidade, etc apresentadas nos processos. Na caracterização molecular a empresa proponente deve mostrar informações como o número de cópias inseridas do transgene, a sequência de DNA dos elementos introduzidos no genoma vegetal, sinalizando se ocorreram mutações/alterações de sequências durante o processo de transformação. A empresa proponente deve apresentar também informações sobre o local exato onde o inserto ocorreu no genoma vegetal, mostrando as sequências de DNA das regiões que flanqueiam o inserto em ambos os lados. Como é de conhecimento, a localização do inserto no genoma de uma planta transformada pode influenciar diretamente os níveis de expressão da característica inserida (Latham et al., 2006). Todas estas informações são relevantes, pois permitem avaliar se ocorreram alterações nas sequências inseridas ou se a inserção rompeu outras sequências codantes nativas do genoma da planta GM. A informação também é útil na análise de risco para que através de ferramentas de bioinformática sejam analisadas a possibilidade de criação de *ORFs* (*Open Reading Frames*) criando proteínas/peptídeos fusionados que tenham homologia a toxinas ou alérgenos. Também é demonstrado que construção gênica foi inserida de forma estável no genoma e de que se mantém nas gerações seguintes desta planta. Com estas informações é possível esperar que o transgene inserido passe a se comportar como qualquer outra sequência de DNA presente no genoma da planta, obedecendo a segunda lei de Mendel, que refere-se à segregação independente dos fatores.

Dito isto, quando do cruzamento natural entre duas plantas GM contendo diferentes construções gênicas, é de se esperar que estes transgenes irão se recombinar da mesma forma que os outros milhares de genes presentes na planta. Portanto, mantendo a princípio, na nova planta híbrida, as mesmas características fenotípicas encontradas nas plantas contendo o transgene de forma individual.

A piramidação de diferentes construções gênicas em uma mesma Planta Geneticamente Modificadas (PGM) pode ser feita de várias formas. Utilizando na transformação, cassetes de expressão construídos em continuidade (*tandem*) numa mesma fita de DNA; através da co-transformação (por *Agrobacterium tumefaciens*, Biobalística, ou outro método) em fitas de DNA separadas; pela re-transformação de um evento já

GM com outra construção; ou simplesmente pelo cruzamento natural entre duas Plantas Geneticamente Modificadas (PGM) com construções gênicas independentes. O presente parecer refere-se especificamente ao último caso. O evento em análise (MON 87427 x MON 89034 x MIR162 x NK603) resulta do cruzamento entre progenitores que contêm os eventos isoladamente.

Os quatro eventos, que já foram individualmente analisados e aprovados pela CTNBio, sendo que o amplo uso comercial dos mesmos tenha resultado em riscos para o ambiente e para a saúde animal ou humana. Os quatro eventos podem ser divididos em dois grupos: a) eventos que conferem resistência ao herbicida glyphosate (MON 87427 e NK603); b) eventos que conferem resistência a insetos (MON 89034 e MIR162).

Merece destaque que os dois eventos que relacionados à resistência ao glyphosate, codificam exatamente a mesma proteína expressa, a CP4 EPSPs (aroA:CP4). A modificação fenotípica obtida com a inserção dos eventos é a mesma, a produção de configuração específica da enzima CP4 EPSPs com baixa afinidade ao herbicida glyphosate. As informações apresentadas pela solicitante, coerentes com o banco de informações disponível na página da CTNBio, indica que os dois eventos, além de individualmente avaliados, já foram incluídos em pelo menos 12 eventos combinados já analisados pela CTNBio e considerados seguros para o meio ambiente e para a saúde humana e animal estando liberados para cultivo em todas as regiões do Brasil. Em resumo, os dois eventos ligados à resistência ao glyphosate codificam a mesma proteína não sendo esperados, portanto, efeitos sinérgicos ou antagônicos entre os eventos em termos de efeitos à saúde humana, animal e meio ambiente.

Quanto aos eventos que conferem resistência a insetos as proteínas codificadas são Cry1A.105 e Cry2Ab2 (MON 89034); Vip3Aa20 (MIR162). Esta combinação binária de eventos já foi avaliada e considerada segura pela CTNBio e está presente em pelo menos quatro eventos de maior complexidade com liberação comercial aprovada por essa comissão técnica: Bt11 x MIR162 x MON 89034 x GA21; Bt11 x MIR162 x MON 89034; MON 89034 x TC1507 x NK603 x MIR162; MON 87427 x MON 89034 x MIR162 x MON 87411. Os quatro eventos de maior complexidade citados contam, ainda, com outras toxinas para o controle de insetos e mesmo assim foram considerados seguros para consumo e cultivo em todo o território nacional.

O último ponto a ser discutido refere-se à interação entre os eventos que codificam proteínas relacionadas à resistência ao herbicida glyphosate e a insetos. Mas neste caso o Comunicado 3 é conclusivo sobre a ausência de evidência cientificamente fundamentada da ocorrência de efeitos sinérgicos entre transgenes determinantes de resistência a herbicidas e de resistência a

insetos a partir de genes derivados de *Bacillus thuringiensis*, quanto a questões de biossegurança, quando reunidos em um só indivíduo por cruzamento sexual. As dezenas de avaliações de eventos que combinam resistência a herbicidas e resistência a insetos, seguindo diferentes normativas da CTNBio, evidencia a correção técnica e científica e a atualidade do Comunicado 3.

O requerimento de dispensa da análise e emissão de novo parecer técnico para o milho MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × NK603 é fundamentado nessas aprovações prévias e encontra-se previsto no artigo 4º da Resolução Normativa nº 05/2008. O produto combina quatro eventos individuais previamente aprovados pela CTNBio por meio de melhoramento genético clássico.

O milho NK603 já foi avaliado e aprovado pela CTNBio em 13 produtos, o milho MON 89034 em 11 produtos, o milho MIR162 em 16 produtos e o milho MON 87427 em 2 produtos. O conjunto de avaliações e aprovações de cada um dos componentes do milho MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × NK603, sustenta o histórico seguro de uso das proteínas neles expressas e sustenta o pedido de enquadramento de aprovação comercial deste produto combinado no artigo 4º da Resolução Normativa nº 5/2008.

A requerente considera que o presente pedido se fundamenta em virtude:

- a. As informações científicas apresentadas anteriormente à CTNBio demonstram que não há interação entre as proteínas exógenas expressas no produto combinado milho MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × NK603, com enfoque nas proteínas derivadas de *Bacillus thuringiensis* que conferem a característica de resistência a pragas alvo da cultura do milho;
- b. Existe um longo histórico de uso seguro das proteínas exógenas em questão, seja em eventos de milho geneticamente modificados, em produtos combinados de milho ou ainda em outras culturas geneticamente modificadas que também as expressem;
- c. As proteínas exógenas nos eventos individuais que foram combinados para gerar o produto em questão são codificadas por genes oriundos de organismos bem conhecidos e caracterizados, com amplo histórico de uso seguro, e que ocorrem de maneira ubíqua na natureza, sendo que a exposição a eles foi bem estudada ao longo dos 22 anos de uso de OGMs no mundo;
- d. Os estudos apresentados anteriormente à CTNBio para a aprovação dos eventos individuais que compõem o produto combinado em questão e de produtos contendo outras combinações desses eventos mostram que eles são

tão seguros quanto suas versões convencionais para o meio ambiente e para a saúde humana e animal;

e. Os estudos de biossegurança ambiental e alimentar que avaliaram os referidos eventos individuais concluíram que eles são tão seguros quanto o milho convencional, não apenas no Brasil, mas também nos demais países onde esses eventos individuais se encontram aprovados;

f. Ao combinar dois ou mais eventos geneticamente modificados por melhoramento genético clássico, não se produz um novo evento de transformação genética que precisaria passar novamente por todo o processo de avaliação de risco.

g. Os guias de avaliação de risco para produtos combinados de OGMs convergem para a premissa principal dessa discussão, ou seja, de que não existem evidências científicas, com base nos mecanismos de ação, nas vias metabólicas e nos locais onde ocorrem, de interação entre as proteínas exógenas ou de interesse nos produtos que foram combinados por cruzamento sexual utilizando técnicas de melhoramento genético clássico.

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 a aplicação do fundamento normativo exarado pela própria CTNBio em sua Resolução Normativa 05 que o produto é seguro. No âmbito das competências que lhe são atribuídas pelo art. 14 da Lei 11.105/05, Bem como o disposto na Resolução Normativa 20 que alterou o Art. 4 da Resolução Normativa 05, a CTNBio considerou que o pedido atende às normas e as legislações vigentes que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal. Este parecer está em pleno acordo com as Agências Internacionais European Food Safety, World Health Organization, FAO e outras.

Restrições ao uso do OGM e seus derivados

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

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

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

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.

Bibliografias Consultadas:

De-Schrijver_et_al - 2007 - Risk assessment of GM stacked events obtained from crosses between GM events - Trends in Food Science & Technology 18: 101-109.

Dill et al. - 2008 - Glyphosate-resistant crops: adoption, use and future considerations. Pest Manag Sci., 64(4):326-31.

De la Garza et al. - 2007- Folate biofortification of tomato fruit .PNAS 104(10): 4218–4222.

Estela et al - 2004 - Interaction of Bacillus thuringiensis Toxins with Larval Midgut Binding Sites of Helicoverpa armigera (Lepidoptera: Noctuidae) Applied and Environmental Microbiology, Mar., p. 1378–1384.

Halpin - 2005 - Gene stacking in transgenic plants – the challenge for 21st century plant biotechnology. Plant Biotechnology Journal, 3:141–155.

Jurat Fuentes et al - 2003 - Dual Resistance to Bacillus thuringiensis Cry1Ac and Cry2Aa Toxins in Heliothis virescens Suggests Multiple Mechanisms of Resistance. Applied and Environmental Microbiology, p. 5898–5906.

Taverniers et al - 2008 - Gene stacking in transgenic plants: towards compliance between definitions, terminology, and detection within the EU regulatory framework. Environ. Biosafety Res. 7:197–218.

Wu et al - 2009 - Susceptibility of Cry1Ab-resistant and –susceptible sugarcane borer (Lepidoptera: Crambidae) to four Bacillus thuringiensis toxins. Journal of Invertebrate Pathology 100:29–34.

Voto Divergente

Votou Contrário à proposta:

Dr. João Dagoberto Santos –Representante da Agricultura Familiar

Data: 12/08/2019

Maria Sueli S. Felipe

Presidente da CTNBio