

**LIBERAÇÃO COMERCIAL do evento TC15Ø7 x MON81Ø x MIR162 x MON6Ø3
PARECER de PEDIDO DE VISTAS
Rubens Onofre Nodari**



1. IDENTIFICAÇÃO

Processo: 01200.000778/2013-58

Data de Protocolo: 13/03/2013

Requerente: Du Pont do Brasil S.A – Divisão Pioneer Sementes

CQB: 13/97

CNPJ: 61.064.929/0043-28

Endereço: SGAS 902, Lt. 74, Conjunto B, Salas 2221-224, Bl. A Ed. Athenas, Asa Sul, Brasília/DF

Presidente da CIBio: Goran Kuher Jezovsek

Título da Proposta: "Liberação comercial de híbridos de milho selecionados por cruzamento convencional resultante da combinação de eventos aprovados tecnicamente pela CTNBio - TC15Ø7 x MON81Ø x MIR162 x MON6Ø3"

Normas Legais: Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, Decreto nº 5.591, de 22 de novembro de 2005, Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança e Decreto nº 5.705, de 16 de fevereiro de 2006

Resolução Normativa: RN 05/2008

Finalidade deste parecer: Apresentar os resultados da análise do dossiê, bem como dos pareceres disponibilizados pela secretaria da CTNBio e na literatura científica relacionada.

A empresa proponente da tecnologia "requer que seja emitida Decisão Técnica relativa à biossegurança do milho TC15Ø7 x MON81Ø x MIR162 x MON6Ø3, tolerante ao glifosato, ao glufosinato de amônio e certos insetos, "bem como suas progênies, nas modalidades de cultivo, consumo animal e humano, manipulação, transporte, descarte, importação e exportação, bem como quaisquer outras atividades relacionadas, e para fim único e exclusivo de atividades relacionadas a produção e multiplicação de sementes das suas respectivas subcombinações DAS-01507-1 (TC1507) x SYN-IR162-4 (MIR162) x MON-00603-6 (NK603), DAS-01507-1 (TC1507) x SYN-IR162-4 (MIR162), SYN-IR162-4 (MIR162) x MON-00603-6 (NK603) e MON-00810-6 (MON810) x SYN-IR162-4 (MIR162), nos termos do Artigo 4º da Resolução Normativa Nº 5, de 12 de março de 2008". Assim, o objetivo deste parecer é demonstrar que os dados aportados e a literatura científica não permite determinar um nível e risco.

FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA

II. DAS IRREGULARIDADES DO CONTEUDO E DA TRAMITAÇÃO DO DOSSIE

1. A CTNBio não deveria ter aceito esta solicitação, uma vez que os membros desta comissão devem, por razão de ofício, cumprir as normas legais, pois:

a) Segundo o Parágrafo único do Art. 4 do Decreto 5.591, de 22 de novembro de 2005, "A CTNBio deverá acompanhar o desenvolvimento e o progresso técnico e científico nas áreas de biossegurança, biotecnologia, bioética e afins, com o objetivo de aumentar sua capacitação para a proteção da saúde humana, dos animais e das plantas e do meio ambiente."

b) Segundo o Art. 34 do mesmo Decreto: "O relator de parecer de subcomissões e do plenário deverá considerar, além dos relatórios dos proponentes, a literatura científica existente, bem como estudos e outros documentos protocolados em audiências públicas ou na CTNBio. Neste caso, o parecer da Dra Nance Beyer Nardi, de 14/08/2013, não contém nenhuma referência científica. O Parecer denominado de consolidado de Evanguedes Kalapothakis e Nance Beyer Nardi, difere do anterior por quatro parágrafos relacionados aos genes inseridos, a especificidade das toxinas, considerações e conclusão. Embora no parecer estejam incluídos quatro autores, as referências não foram inseridas no referido parecer.

Apesar de constar o nome da Dra. Nance Beyer Nardi na seção de Identificação dos Pareceiristas, no final do Parecer seu nome não consta. Tampouco há assinaturas em qualquer um dos dois pareceres a mim disponibilizados pela secretaria da CTNBio.

c) Além disso, no Art. 17 da Resolução Normativa Nº 05, de 12 de março de 2008, consta "Os relatores de parecer das subcomissões e do plenário deverão considerar, além dos relatórios dos requerentes, a literatura científica existente, bem como estudos e outros documentos protocolados em audiências públicas ou na CTNBio, até quinze dias após a realização da audiência pública, incluindo o eventual voto divergente, nos termos do artigo 34 do Regimento Interno da CTNBio."

Portanto, estes pareceres não seguiram as normas legais, o que por si só seria motivo suficiente para colocar este processo em diligência.

2 - Nos documentos da Monsanto que fazem parte do Dossiê ora em análise a empresa proponente das tecnologias MON810 e NK603 inclui a seguinte advertência: "a presente obra é protegida por direito autoral, conforme estabelecido na Lei nº 9.610/98 e é destinada exclusivamente aos membros da CTNBio, para análise, sendo proibida a reprodução total ou parcial, por qualquer meio ou processo, especialmente sistemas gráficos, microfílmicos, fotográficos e/ou reprográficos, para qualquer utilização por qualquer outra pessoa, física ou jurídica."

Esta advertência contraria os direitos fundamentais dos cidadãos deste país assegurados pela Constituição Federal e por leis, relacionados ao direito a informação. Consta, particularmente da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, a criação do Sistema de Informações em Biossegurança – SIB (Art. 19), destinado à gestão das informações decorrentes das atividades de análise, autorização, registro, monitoramento e acompanhamento das atividades que envolvam OGM e seus derivados. Por sua vez o Decreto nº 5.591 regulamentou o assunto por meio do Art. 59. "A CTNBio dará ampla publicidade a suas atividades por intermédio do SIB, entre as quais, sua agenda de trabalho, calendário de reuniões, processos em tramitação e seus respectivos relatores, relatórios anuais, atas das reuniões e demais informações sobre suas atividades, excluídas apenas as informações sigilosas, de interesse comercial, assim por ela consideradas."

Portanto, também por esta imposição descabida, o processo deve ser retornado a empresa proponente para retire esta advertência.

3 - Ausência da avaliação do risco do OGM milho TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603 na presença dos herbicidas glifosato, glufosinato de amônia ou de ambos, já que no seu cultivo qualquer uma destas três possibilidades poderá ocorrer. O presente Processo requerer à

Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, a emissão de um Parecer Técnico quanto ao uso comercial da combinação por cruzamento convencional, dos eventos de milho geneticamente modificados para resistência ao ataque de insetos e tolerância a herbicidas. Ou seja, o objeto do evento é também o uso dos herbicidas glifosato, glufosinato de amônio ou de ambos.

Entretanto, são explícitas na lei de biossegurança, bem como no decreto que regulamenta a referida lei, a necessidade da avaliação do risco zoofitossanitário à saúde humana e ao meio ambiente. E isto não se limita só aos transgenes, pois:

a) A Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, em seu Art. 10 estabelece:

A CTNBio, integrante do Ministério da Ciência e Tecnologia, é instância colegiada multidisciplinar de caráter consultivo e deliberativo, criada para prestar apoio técnico e de assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança de OGM e seus derivados, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e de pareceres técnicos referentes à autorização para atividades que envolvam pesquisa e uso comercial de OGM e seus derivados, com base na avaliação de seu risco zoofitossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente.

b) Segundo a mesma Lei de Biossegurança, no Art. 14, que se refere as competências da CTNBio, em particular os incisos XII e XX estabelecem que:

XII - emitir decisão técnica, caso a caso, sobre a biossegurança de OGM e seus derivados no âmbito das atividades de pesquisa e de uso comercial de OGM e seus derivados, inclusive a classificação quanto ao grau de risco e nível de biossegurança exigido, bem como medidas de segurança exigidas e restrições ao uso;

XX – identificar atividades e produtos decorrentes do uso de OGM e seus derivados potencialmente causadores de degradação do meio ambiente ou que possam causar riscos à saúde humana;

Desta forma, o inciso XII refere-se também aos derivados do OGM. Portanto, a farinha de milho, que é um derivado, poderá conter resíduos específicos ao metabolismo dos herbicidas glifosato e glufosinato de amônio, isolados ou combinados, em plantas GM tolerante ao herbicida, que por sua vez, são produtos decorrentes (e específicos) do uso do OGM, previsto no inciso XX, que também são potencialmente causadores de degradação do meio ambiente ou que possam causar riscos à saúde humana. Assim como a farinha, outras dezenas subprodutos do milho são parte de alimentos, em particular de crianças.

Do ponto de vista científico esta análise se justifica não só pelos resíduos do herbicidas aplicados mas pela alteração no metabolismo das plantas. Muller et al. (2001), por exemplo, observaram que “o principal metabólito em beterraba açucareira [transgênica] foi o N-acetyl L-glufosinate, além de traços de MPP e de ácido butanoico 4-(hydroxymethylphosphinyl) (MPB)”. Por outro lado, os autores observaram que “em beterraba açucareira não transgênica, o glufosinato foi transformado em quantidade



limitada de MPP e traços de MPB". Outro estudo, feito por Droge-Laser et al. (1994), constatou que "em plantas transgênicas que expressam o gene Pt-N-acetyltransferase (pat) - plantas Pt-resistentes - i-Pt foi acetilado, resultando em duas formas de N-acetyl-Pt (ac-Pt)". Os memos autores também verificaram que "em plantas transgênicas que expressam apenas uma baixa atividade de acetilação codificada pelo gene *pat*, bem como em plantas não modificadas geneticamente, três elementos de metabolismo foram identificados: ácido butanoico 4-methylphosphinico-2-OxO, ácido 3-methylphosphinopropanoico (MPP), e ácido butanoico 4-methylphosphinico-2-hydroxy (MHB)". Sendo metabólitos diferentes (tipos e/ou quantidades) de plantas não transgênicas, se tratam então de riscos toxicológicos diferentes e, por isso deveriam ter sido avaliadas.

A redução na fotossíntese observada em condições controladas, um dos efeitos comprovados do uso de glifosato, pode afetar a absorção de nutrientes e levar a uma menor produção de biomassa vegetal e, finalmente, reduzir o rendimento de grãos. Para testar esta hipótese, Zabiolo e colegas (2012) avaliaram a taxa fotossintética, acúmulo de nutrientes, a nodulação e produção de biomassa de soja recebendo diferentes doses de glifosato (0, 800, 1200, 2400 g ia ha⁻¹), aplicadas em fases de crescimento V2, V4 e V6. Os autores constataram que os danos nas plantas no estudo de campo foram semelhantes aos efeitos em casa de vegetação. Além disso, aumento das doses de glifosato e de aplicações em fases avançadas do crescimento diminuiu o acúmulo de nutrientes, a nodulação, a área foliar e a produção de biomassa aérea.

Este e outros estudos dão suporte a hipótese de que o glifosato se liga a moléculas que tem ions de S, Fe, Cu, Zn, Ca, Mg, Co, Mn, Mo, Se, entre outros, pois após aplicação do produto as plantas produzem menos nutrientes (minerais). Isto leva a postular, que por esta razão, a USDA diminuiu de 56 para 54 lbs/buschel de milho. A diferença de 2 lbs seria devida a diminuição de minerais? Além disso, os estudos de Zabiolo et al. (2012) e de outros autores se constituem também em suporte robusto contra o critério da equivalência substancial.

Entretanto, nos Pareceres da Dra. Nance Beyer Nardi e do Parecer consolidado dos membros Dr. Evanguedes Kalapothakis e Dra. Nance Beyer Nardi, os efeitos das proteínas recombinantes na presença do herbicida não foram objeto de suficiente escrutinização. Portanto, o fato desta avaliação não ter sido feita da maneira prevista legalmente se constitui em outra irregularidade gritante.

4 - Ausências de conhecimento ou consenso científico

Durante a tramitação dos processos relativos aos eventos individuais TC1507, MON810, MIR162 e NK603 na CTNBio, não houve consenso científico entre os membros da CTNBio. Desta forma é relevante destacar, mesmo que resumidamente, aspectos de biossegurança que são importantes, mas que não excluem os demais igualmente apresentados nos diferentes pareceres emitidos anteriormente.

Milho TC1507 - Segundo a empresa proponente da tecnologia, o milho TC1507 expressa a proteína Cry1F truncada proveniente de *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai* e também a proteína Pat. O transgene cry1F é sintético e foi otimizado com códons para melhorar a expressão na transformação de plantas de milho. Por sua vez, o gene *pat*



também é uma versão sintética da sequência do gene *pat* natural da bactéria *Streptomyces viridochromogene*.

Milho MON810 - Da análise do pedido de liberação comercial, feita em 2006, destaco alguns tópicos que são relevantes. O gene exógeno recombinante expresso no Milho MON810 é o *cry1Ab*, que confere resistência a certos insetos. O gene *cry1Ab* foi isolado da bactéria *Bacillus thuringiensis* (Bt) e codifica a proteína Cry1Ab, que possui propriedades inseticidas. Neste evento de transformação genética foram também introduzidas as seguintes sequências: promotor E35S, o intron *hsp70*. A empresa proponente, forneceu a CTNBio a sequência do plasmídeo, mas nunca do inserto. Portanto, agora com o pedido de liberação do TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603, ainda não se conhece oficialmente a sequência do inserto do evento simple MON 810.

Por ocasião da apresentação do pedido de liberação comercial do evento MON810, parte da documentação técnica está em inglês, contrariando a legislação atualmente vigente (Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002), mais especificamente no artigo 224 do Código Civil Brasileiro, que diz textualmente: "Os documentos redigidos em língua estrangeira serão traduzidos para o português para ter efeitos legais no país".

No Dossiê original, a grande parte dos dados foi gerada com organismos e em condições ambientais distintas dos ecossistemas brasileiros. Não cumpriu assim, as normas vigentes no país, em particular o Anexo III do Protocolo de Cartagena e as leis Brasileiras. Por outro lado, o processo foi objeto de diligência.

Na construção transgênica, a empresa usou o promotor e o terminador 35S, derivado do CaMV, o Vírus do Mosaico da Couve-flor. Como o próprio nome diz, o CaMV é um patógeno de plantas e causa doenças em espécies da família Brassicaceae. Neste caso há a necessidade de se estudar em profundidade pela possibilidade de que esses elementos virais se recombinem com outros vírus e gerem novos elementos infecciosos. Intrigantemente, não há menção de vários artigos científicos sobre os possíveis efeitos do promotor 35S, alguns publicados ainda nos anos 90. O promotor 35S é ativo não só em plantas, como também na bactéria *Escherichia coli* (Assaad & Signer (1990), presente no intestino humano, em fungos (Pobjecky et al., 1990) e em extratos de linhagens de células humanas cancerosas (Burke et al., 1990). Também já foi demonstrado (Lewin et al., 1998) que o promotor é ativo em outras bactérias patogênicas (ex: *Yersinia enterocolitica*) e em bactérias do solo (*Agrobacterium rhizogenes*). Posteriormente, houve confirmação da atividade do promotor em células de hamsters (Tepfer et al., 2004) e em culturas de células de fibroblasto (tecido conjuntivo) humano (Wlasak et al., 2003) em estudos que foram publicadas em revistas especializadas. Apesar disso, até o momento nenhum estudo foi aportado pela empresa proponente desta tecnologia relacionado aos resultados de pesquisas sobre o efeito do CaMV in vivo.

Dentre os estudos ambientais relacionados a organismos não alvo, somente dois foram realizados no Brasil. Além disso, os resultados de um deles são discrepantes daqueles obtidos por Hilbeck et al. (1998). Estes autores verificaram uma mortalidade significativamente maior neste predador quando alimentado com a toxina recombinante Cry1Ab em comparação a dieta controle. O ensaio com abelhas envolveu 40 delas em cada tratamento com até 3 repetições, e foi de curta duração, apenas 9 dias. Afirmou-se que até



20 ppm não foi observado efeito negativo sobre os indivíduos testados. Entretanto, estudos feitos por pesquisadores independentes demonstraram sim a existência de efeitos adversos da toxina recombinante Cry1Ab em abelhas (Ramirez-Romero, 2008). Outros estudos em organismos não alvo (ex: em himenópteros parasíticos - *Brachymeria intermedia*; joaninhas (*Hippodamia convergens*), envolveram duas a três repetições de poucos insetos e durante um tempo curto que não permite obter conclusões robustas. O estudo com codornas foi de apenas 5 dias sob alimentação com ração a base do OGM. Certos estudos foram realizados com outros OGM. Exemplo disso o estudo com peixes foi feito com o MON801. Nenhum estudo feito com a proteína purificada foi feita com aquela produzida pelo milho BT e sim aquela expressa em bactéria. Testes de toxicidade crônica e aguda dos produtos de expressão do gene cry1Ab e com o extrato do milho MON 810 em espécies representativas dos vertebrados, além do teste de toxicidade oral aguda em camundongos não foram realizados.

A Monsanto, à época, não apresentou propostas para evitar a contaminação de plantios tradicionais de variedades locais ("landraces") de milho no Brasil com o gene recombinante da toxina Cry1Ab, alegando que existem barreiras naturais existentes. Porém, apesar da reduzida capacidade de sobrevivência, conforme relatado pela Monsanto no documento, a possibilidade de híbridos resultantes do cruzamento do milho MON810 com variedades locais existe.

As questões mais relevantes na análise das respostas com a diligência efetuada podem assim ser resumidas: (i) descaso para com a biossegurança e para com o Brasil, pois a empresa considera importante o que outros países solicitaram em termos de dados e estudos e não o que as normas legais (Lei nº 11.105/ de 24 de março de 2005; Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança, entre outros) e a CTNBio vem apregoando; (ii) ausência quase completa de estudos sobre possíveis efeitos adversos à saúde humana ou ao meio ambiente com as variedades brasileiras descendentes do MON 810; (iii) inexistência de estudos com o núcleo inseticida da toxina Cry1Ab extraída de plantas MON 810; (iv) insistência em não fornecer informações básicas como a seqüência nucleotídica presente nas plantas transgênicas MON 810 de variedades brasileiras; (v) ausência quase sistemática de literatura contraditória, embora fartamente disponível em grande parte dos assuntos de biossegurança; (vi) ausência de robustez experimental e estatística para a maioria dos estudos com organismos não alvos (poucas repetições, poucos indivíduos por repetição, curtíssima duração, entre outros); (vii) desleixo da empresa em não realizar os estudos para atender o que a CTNBio vem solicitando desde 1999; (viii) utilização dos mesmos argumentos para justificar fatos contraditórios; (ix) inexistência de um plano efetivo de assegurar a coexistência com outras variedades não transgênicas sem contaminação e sem causar prejuízos; (x) desconsideração pelo patrimônio genético e cultural dos povos e comunidades tradicionais deste país, que têm no milho, um dos seus principais elementos; (xi) desconsideração com o princípio da precaução.

Milho MIR162 - Este evento contém os transgenes *vip3Aa20* e *manA*. O milho MIR162 contém duas cópias do promotor ZmUbilnt (o promotor e o primeiro intron do gene da poliubiquitina de milho - *Z. mays*) e como terminador sequências do gene da Nopalina sintase (NOS) de *Agrobacterium tumefaciens*. A toxina *vip3Aa20* é uma variante da toxina



Vip3Aa1 de ocorrência natural na cepa AB88 de *Bacillus thuringiensis*. Durante a tramitação do evento simples, o relator Prof Dr. Paulo Yoshio Kageyama (da Subcomissão Setorial Permanente Ambiental [representante MMA na época]), emitiu parecer contrário à aprovação deste evento por considerar que as medidas de biossegurança do processo não eram adequadas e por considerar que as respostas fornecidas pela requerente a respeito da diligência não foram adequadas aos seus questionamentos.

O milho MIR 162 também foi parte de outros processos de liberação comercial de eventos empilhados ou esqueados como o milho Bt11xGA21xMIR162 milho Bt11xGA21xMIR162xMIR604. No primeiro, o relato do Prof. Dr. Paulo Kageyama [representante MMA na época], emitiu parecer contrário a liberação comercial sob a alegação que "O Processo está muito mal instruído, com muitas falhas grosseiras em termos experimentais, que vieram desde os processos de liberação planejada e comercial dos eventos independentes, assim como dúvidas científicas que foram também questionadas nos processos anteriores e neste presente, e que não foram consideradas e respondidas", destacando também as questões referentes ao estaqueamento de transgenes. Não foi muito diferente, do acima mencionado, a análise e conclusão sobre o milho Bt11xGA21xMIR162xMIR604 feita pelos membros Relatores Prof. Dr. Antônio Inácio Andrioli, Dra. Daniela Sanches Frozi e Profa. Dra. Suzi Barletto Cavalli, como já mencionado no início desse parecer.

O Plano de Monitoramento Pós-Liberação Comercial (Processo nº: 01200.004553/2012-90) do evento estaqueado Bt11xMIR604xMIR162xGA21, que contém, portanto o evento simples MIR 162, igualmente parte do objeto do presente processo, após análise criteriosa, o meu parecer solicitou DILIGÊNCIA da proposta de plano de monitoramento geral do evento Bt11xMIR604xMIR162xGA21, determinando que a empresa requerente apresente nova proposta, com base no parecer efetuado e na literatura apresentada e outros artigos pertinentes. As razões do encaminhamento foram: pobreza científica da proposta como um todo, ausência de estudos sobre os efeitos pleiotrópicos ou epigenéticos da inserção de sequências exógenas nos genomas hospedeiros, ausência de estudos com a aplicação de herbicidas, de dados sobre a expressão quantitativa dos transgenes a campo, em comparação com os eventos simples, ausência de estudos de longo prazo sobre a ocorrência de resistência de insetos alvos e em particular ausência de estudos robustos sobre efeitos em organismos não alvos.

Milho NK603 - O milho NK603 foi liberado comercialmente no Brasil no ano de 2008, apesar de dois pareceres contrários à sua liberação comercial (um membro da subcomissão ambiental e um parecerista Ad-hoc). Além disto, sofreu votos contrários dos representantes do Ministério do Desenvolvimento Agrário, do Ministério da Saúde e dos representantes do meio ambiente e da saúde para a sociedade civil. A maioria dos pontos críticos apontava para deficiências relacionadas à ausência de provas científicas sustentando a hipótese de inocuidade para o meio ambiente e a saúde pública O teor do dossiê apresentado também não cumpriu vários itens estabelecidos na legislação em vigor (RN5). De maneira geral, no dossiê apresentado pela empresa requerente à CTNBio, entre outros:

- (i) não havia dados científicos sólidos que permitissem comprovar a equivalência entre a proteína usada nos testes de toxicidade/alergenicidade (produzida em *E. coli*) e a

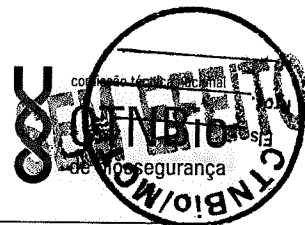
- proteína realmente produzida pelo milho NK603;
- (ii) o perfil proteômico do milho NK603, além da síntese da proteína recombinante CP4EPSPS, apresentou também a síntese de uma nova proteína EPSPS L214P que não foi avaliada corretamente (do ponto de vista da biossegurança);
 - (iii) boa parte dos estudos apresentados no dossiê se apoia em proteínas sintetizadas em micro-organismos, que não carregam a totalidade das informações relativas ao conjunto de interações associadas às proteínas incorporadas no milho NK603 (portanto, não permitem sustentar as conclusões pretendidas pelo proponente da tecnologia, que são relativas às proteínas sintetizadas pelo milho);
 - (iv) a equivalência substancial não foi cientificamente comprovada naquela época.

Além disto, no que diz respeito aos riscos para a saúde humana e animal, foi constatado que:

- (i) o potencial alergênico em mamíferos do milho NK603 (cultivado com uso de produto formulado a base de glifosato nas doses recomendadas) não foi suficientemente qualificado nem quantificado;
- (ii) nenhuma informação no dossiê que diz respeito aos possíveis efeitos deletérios deste OGM sobre animais em fase de gestação ou prenhez, e ou seu potencial teratogênico (os itens 4 e 6 do Anexo III da RN5 foram simplesmente desconsiderados pela maioria do colegiado, que, aprovou a liberação comercial do milho NK603, contrariando as próprias regras estabelecidas pela CTNBio nessa resolução, podendo-se assim assinalar que essa autorização não observou os parâmetros mínimos dos estudos requeridos para a liberação comercial desse OGM);
- (iii) os estudos de toxicidade realizados em ratos alimentados com milho NK603 (ex: Hammond et al., 2004) mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação a parâmetros de bioquímica clínica do sistema renal, e também em relação ao peso do fígado.

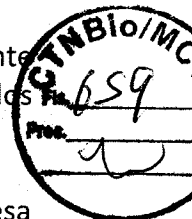
As fragilidades associadas à biossegurança ambiental do evento também foram várias, tal como a escassa -quase nula- informação sobre a reação das diferentes comunidades faunísticas e florísticas à cultura do milho NK603, nos diferentes ecossistemas contidos nos vários biomas nacionais. Neste se somam mais outros 20 itens de biossegurança não cumpridos pelo dossiê, explicitados no voto divergente que consta no parecer técnico da CTNBio que concedeu autorização de uso comercial para esse evento.

Adicionalmente, a ausência de consenso científico ou a falta de conhecimentos científicos, segundo o Anexo III do Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança (Decreto nº 5.705, de 16 de fevereiro de 2006), não será necessariamente interpretada como indicativo de um nível determinado de risco, uma ausência de risco ou de um risco aceitável. Portanto, os pareceres da CTNBio aprovados para uso comercial do evento milho TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603 não levaram em conta o dispositivo legal acima referido, podendo assim, ser justificadamente questionado no âmbito do poder judiciário, caso a CTNBio não observe o referido dispositivo. Intrigantemente, o Decreto nº 5.705, de 16 de fevereiro de 2006, que Promulga o Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança da Convenção sobre Diversidade



Biológica, não se encontra dentre as normas a serem observadas pelos membros desta comissão, conforme recomendação na página da CTNBio.

Desta forma, não é razoável do ponto de vista científico tomar como absolutamente seguro os eventos simples, diante de ausência de consenso científico, resultados de estudos publicados por pesquisadores independentes demonstram efeitos adversos dos mesmos.



5 – Considerando que a Lei de Biossegurança determina a análise caso a caso, a empresa proponente da tecnologia TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603 não atendeu a dispositivos constantes da Resolução Normativa nº 5. A ausência de estudos importantes para a compreensão dos riscos envolvidos é grave e está mais bem detalhada na Seção IV deste Parecer.

Constatado isso, não há porque aprovar este evento, nem tampouco prosseguir liberando via RN 8 ensaios com os referidos transgenes, sob pena da Lei de Biossegurança não estar sendo respeitada no que tange as finalidades que justificaram sua criação, qual seja, "... a proteção à vida e à saúde humana, animal e vegetal, e a observância do princípio da precaução para a proteção do meio ambiente".

III - DAS CONTRADIÇÕES E OMISSÕES DOS PARECERES CONSOLIDADOS

1 - Referente ao parecer consolidado das Subcomissões Setoriais Humana e Animal

A principal característica do parecer consolidado das Subcomissões Setoriais Humana e Animal é a brevidade com que trata um tema de tamanha relevância para o país. Ignorando a ausência de estudos relevantes que não foram feitos pela empresa proponente da tecnologia, o avanço científico, o parecer se limita a indicar os genes recombinantes presentes no evento, a lista de estudos feitos, pouquíssimas linhas sobre a toxina produzida pelas plantas, nada sobre os resíduos de herbicidas e a discussão sobre os impactos causados pelos eventos simples ou piramidados que são parte do milho TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603.

A terceira consideração feita antes da conclusão "as informações fornecidas neste processo a respeito do milho TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603, a partir de análises de caracterização molecular, expressão de proteínas heterólogas, controle de insetos alvos e tolerância a herbicidas, não evidenciam a existência de interações entre os quatro eventos que tornem necessárias análises de risco adicionais as já realizadas para os eventos individualizados, nos aspectos de humana e animal", não está baseada em estudos científicos suficientes e robustos.

O teor do Parecer é simplificado, pouco descreve o milho TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603, assim, pouco informa ao tomador de decisão sobre a enorme complexidade do referido evento de transformação genética, que contem seis genes recombinantes. Além disso, também contém cópia de 24 linhas das páginas 11 e 12 do Dossiê da empresa proponente da tecnologia. Entretanto os autores mencionados nestas 24 linhas, que estão referenciadas no Dossiê, não estão do Parecer Consolidado das Subcomissões Saúde Humana e Animal.

A expressão humana e animal, além de estar contida nesta frase, aparecer outra vez apenas como indicação de uso. Dito de outra forma, nenhuma abordagem científica



relacionada à saúde humana ou animal que fundamente tanto a referida consideração ou a conclusão.

2 - Referente ao parecer consolidado das Subcomissões Setoriais Vegetal e Ambiental

A versão contida no GED do parecer consolidado das Subcomissões Setoriais Vegetal e Ambiental, feito pela Dra. Luciana Pimenta Ambrozevicius, concluiu que "Além dos dados de literatura que demonstram os distintos modos de ação das proteínas Cry1Ab, Cry1F e Vip3Aa que conferem resistência a insetos, análises em laboratório e testes de campo evidenciam a ausência de efeitos não esperados corroborando a hipótese de que não existe interação entre as proteínas Cry1F, Cry1Ab, Vip3Aa, PAT, CP4 EPSPS e PMI." Entretanto, os poucos dados não dão este suporte. Por exemplo os dados moleculares do próprio Dossiê, ao contrário, indicam a existência de interações, pois a expressão das proteínas recombinantes, em vários ensaios, é distinta quando se compara distintos eventos simples e o evento estaqueado. Por sua vez a análise composicional, além de ser feita sem a aplicação de herbicida analisou somente 16 variáveis. Por último, desenhos experimentais robustos que possam detectar efeitos pleiotrópicos não foram feitos ou não estão relatados no Dossiê.

Assim como no Dossiê da proponente da tecnologia milho TC1507 x MON810 x MIR162 x NK603. Não estão presentes no parecer da Relatora estudos sobre possíveis riscos associados aos eventos simples e pramidados que envolvem dois ou mais destes eventos simples.

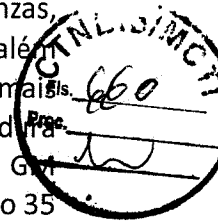
As contradições entre o conteúdo do parecer consolidado das Subcomissões Setoriais Vegetal e Ambiental e a literatura científica serão apresentadas na Seção IV do presente Parecer, pois são muito similares àquelas identificadas na documentação apresentada pela empresa proponente da tecnologia.

IV - DA QUALIDADE DO DOSSIE FRENTE AS NORMAS LEGAIS E A LITERATURA CIENTIFICA

a) Na página 12 do Dossiê consta "Estudos realizados nos EUA, na Argentina e recentemente no Brasil pela Dow AgroSciences e Pioneer Sementes, produziram dados conclusivos mostrando que o milho TC1507 não difere do milho convencional em características agrônômicas, morfológicas, reprodutivas, composição química e nutricional à exceção das características de resistência a insetos lepidópteros considerados pragas e de tolerância ao herbicida glufosinato de amônio introduzidos pelos genes *cry1F* e *pat*". Sendo dados de variedades com background de milho americano, cultivado em seis locais nos Estados Unidos, não necessariamente representa as variedades brasileiras.

A questão da equivalência substancial, embora polêmica, vem sendo objetos de estudos científicos, cada vez mais robustos. Em um deles, Bohn et al. (2014) investigaram a equivalência substancial de soja produzida sob diferentes práticas agrícolas (soja GM cultivada com o uso de herbicidas/pesticidas, soja convencional cultivada com o uso de herbicidas/pesticidas e soja orgânica cultivada sem o uso de herbicidas/pesticidas) em relação ao conteúdo nutricional, características elementares e resíduos de herbicidas/pesticidas. Todas as amostras individuais de soja (n=31) foram analisadas quanto

ao seu teor nutricional, incluindo proteína total, gordura total, matéria seca, amido, cinzas, minerais, oligoelementos, vitamina B6, composição de aminoácidos e de ácidos graxos, além dos pesticidas relevantes. Os autores constataram que a soja orgânica apresentou mais proteínas, cinzas, aminoácidos essenciais, açúcares, zinco e selênio e menos gordura saturada total, ácido palmítico, ácido linoleico (w-6) e fibras em comparação com soja GM tolerante ao glifosato e convencional cultivada com herbicida a base de glifosato. Usando 35 variáveis nutricionais e de composição os autores foram capazes de discriminar as variedades GM, convencionais e orgânicas, sem exceção, demonstrando a não equivalência substancial para as sojas amostradas no mercado.



b) Na página 13 do Dossiê, consta a realização de estudos agudos com as proteínas expressas pelos genes recombinantes *cry1F* e *pat*. Entretanto nenhum estudo de longa duração ou intergeracional foi aportado, tanto para os eventos simples, como para o estaqueado quadruplo, o que contraria a Resolução Normativa nº 5.

c) Consta da página 13 do dossiê que as informações referentes ao evento MON810 foram disponibilizadas a CTNBio pela Monsanto do Brasil Ltda. Entretanto as mesmas não estão no Dossiê a mim disponibilizadas. Uma busca na literatura rende dezenas de artigos que relatam a variação na expressão genica em termos de tamanho e quantidade de produto gênico, além de efeitos pleiotrópicos e adversos a organismos não alvos, que não foram aportados pela Monsanto do Brasil Ltda, conforme informou a proponente desta solicitação.

Em breve e com base na literatura científica, o milho MON810 tem inserido no seu genoma o gene recombinante *cry1Ab* oriundo da bactéria gram positiva *Bacillus thuringiensis*, visando apresentar resistência a insetos da ordem Lepidoptera. No processo de transformação não foi inserido todo o cassete de expressão no genoma de milho, pois houve a integração do promotor constitutivo 35S e uma parte do gene *cry1Ab*; entretanto, o terminador, quem determina o final do processo de transcrição do gene, não foi inserido (Hernandez et al., 2003).

De acordo com o tamanho do gene recombinante *cry1ab* truncado inserido no genoma do milho, esse deveria expressar uma proteína truncada de 91 kDa (CERA, 2014). Mas nos estudos realizados com a proteína Cry1Ab de milho MON810 a referida proteína de 91 kDa não foi reportada na literatura. Porém, foi revelada a presença da proteína Cry1Ab de 69 kDa (Mekawi, 2009), que corresponderia à toxina Cry1Ab ativa, bem como de moléculas com massas moleculares menores a essa, com 65kDa, 42 kDa, 34 kDa e 17 kDa (Gruber et al., 2011; Paul et al., 2010) ou variando de 17kDa a 70kDa (De Luis et al., 2010).

A expressão da proteína Cry1Ab no milho MON810 é variável e depende do background genético e condições ambientais, principalmente. Estudos constaram concentrações de 316 a 72.000 ng de proteína Cry1Ab por g de massa fresca (Abel & Adamczyk, 2004; Nguyen & Jehle, 2007; Székács et al., 2010a; Székács et al., 2010b; Székács et al., 2012; Then & Lorch, 2008).

Abelhas (*Apis mellifera*) expostas a diferentes concentrações da proteína recombinante Cry1Ab (3 e 5000 ppb) mostraram comportamento alterado depois de expostas a maior concentração de proteína Cry1Ab e levavam mais tempo para absorver o xarope contaminado com a proteína Cry1Ab (Ramirez-Romero et al., 2008). O estudo

ecotoxicológico com *Daphnia magna* alimentada com milho MON810 demonstrou que esta sofre uma redução significativa do valor adaptativo (*fitness*) comparado com as alimentadas com o milho isogênico. A mortalidade dela foi maior, a proporção de fêmeas que alcançaram a maturação sexual foi menor e a proporção de ovos foi menor em comparação a *D. magna* alimentada com milho isogênico (Bøhn et al., 2008). Posteriormente, Bøhn e colaboradores (2010) realizaram outro estudo com a mesma espécie alimentada com milho MON810. Os autores observaram que nas populações de *D. magna* alimentadas com ração contendo milho GM a taxa de crescimento, sobrevivência e a fecundação nos primeiros estágios de vida foram desfavorecidas.

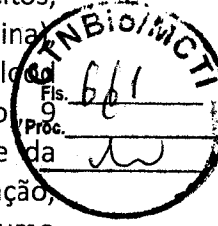
Sagstad et al. (2007) constataram que salmões alimentados com o milho MON810 (que expressa a proteína CRY1Ab) obtiveram uma maior proporção de granulócitos e monócitos, menor proporção de linfócitos, além de mudanças nas atividades das proteínas de estresse e alterações nas populações de leucócitos associados à resposta imune.

Impactos em organismos não alvo não é só privilégio das toxinas frecombinantes Cry1Ab, mas também de outras. Estudo com camundongos alimentados com milho MON863, que contém o gene recombinante *cry3Bb1*, constatou que eles mostraram-se fracos, com sinais de toxicidade hepatorenal, com 24-40% de aumento dos triglicerídeos nas fêmeas e diminuição de 31-35% da excreção de sódio e fósforo na urina em machos (Seralini et al., 2007).

O milho NK603 expressa duas proteínas CP4 EPSPS tolerantes ao glifosato, quase idênticas, denominadas de CP4 EPSPS e CP4 EPSPS L214P. Segundo a empresa proponente deste evento simples, a sequência de DNA que codifica esta segunda enzima, tem uma mutação na posição 214, codificando então para o aminoácido Prolina ao invés de Leucina como na CP4 EPSPS. Ainda segundo o Dossiê, a enzima CP4 EPSPS L214P é estrutural e funcionalmente equivalente à CP4 EPSPS. Entretanto, nenhum estudo foi aportado sobre a presença simultânea dos transgenes que codificam para as três enzimas, em um hospedeiro. Sobre o NK603 também existem estudos na literatura comprovando efeitos adversos a organismos não alvos. Embora seja um dos mais controversos estudos já publicados sobre o assunto é necessário levar em conta os novos avanços no conhecimento científico sobre os efeitos adversos do milho transgênico evento NK603. Trata-se dos estudos que foram publicados, e depois de retirados e, posteriormente republicados, por pesquisadores da Universidade de Caen, na revista científica Food and Chemical Toxicology. Séralini et al. (2012 retirado e depois republicado em 2014) que comprovaram alterações metabólicas em ratos, decorrentes do consumo do milho geneticamente modificado NK603, com ou sem aplicação do herbicida Roundup. O estudo é considerado inédito por ter avaliado mais de 100 parâmetros ao longo de dois anos com 200 ratos de laboratório e por ter sido o primeiro estudo de longa duração sobre consumo de OGMs. Os resultados revelaram uma mortalidade mais alta e frequente quando foram consumidos esses dois produtos (milho NK603 e Roundup), com efeitos hormonais não lineares e específicos aos machos ou fêmeas. As fêmeas desenvolveram numerosos e significantes tumores mamários, além de problemas hipofisários e renais. Os machos morreram, em sua maioria, de graves deficiências crônicas hepato-renais (Séralini et al., 2012 e republicado em 2014).

Até hoje, nenhum outro estudo além de Seralini et al. (2014) veio refutar as cerca de 70 diferenças estatísticas significativas observadas e relatadas pela empresa requerente: 12

relativas aos parâmetros hematológicos (hematócrito, plaquetas, neutrófilos, linfócitos, monócitos, volume corpuscular médio, concentração corpuscular média de hemoglobina), 18 relativas aos parâmetros químicos clínicos (albumina, nitrogênio ureico do sangue [blood urea nitrogen], creatinina, fósforo, sódio, cloreto, fosfatase alcalina, cálcio, potássio), 18 relativas aos parâmetros químicos urinários (creatinina, fósforo, potássio, clearance da creatinina [creatinine clearance], pH, cálcio), 6 relativas ao peso dos órgãos (coração, cérebro, fígado), 14 nos pesos corporais e modificação de peso, e 8 relativas ao consumo alimentar dos animais.



Assim, espera-se um olhar crítico sobre assunto – exigindo da empresa requerente os dados brutos de Hammond et al. (2004) ou exigindo novo estudo para comparação. Por isso, a CTNBio não pode se satisfazer com as conclusões dos interessados pela liberação comercial da tecnologia, legitimando o desconhecido como responsável pela distribuição estatística das diferenças observadas.

d) Os estudos de expressão das proteínas heterólogas em vários tecidos das plantas estão apresentados nas páginas 18 a 24. As tabelas são o resumo de seis ensaios, o que dificulta a compreensão da organização da variação. Tampouco é informado se algum teste estatístico foi aplicado. Mesmo assim, é possível constatar que há uma enorme amplitude para a concentração das diversas proteínas recombinantes avaliadas no mesmo tecido. Além disso, a proteína Cry1F teve sua maior expressão no polen, 25 ng/mg de MS no TC1507 (Amplitude 20-29) e no 29 ng/mg de MS no estaqueado (amplitude 25 a 36). Na raiz, a proteína Pat foi de 0,41 no TC1507 e de 1,4 no estaqueado media 1,4 (3,4 vezes mais). A proteína V9 Vip3A20 teve concentração na folha de 120 ng/mg de MS no MI162 e de 98 no estaqueado. Esta mesma proteína, quando medida no polen apresentou-se em 91 ng/mg de MS e 130 ng/mg de MS no estaqueado. Estes dados por si só, exigem uma escrutinização mais profunda, pois há inversões nos teores de proteínas entre o evento GM e a isolinha para as diversas proteínas recombinantes. Desta forma, a alegada falta de efeito pleiotrópico ou interações entre eles não pode ser aceita sem estudos adicionais e de base científica robusta. Mesmo assim, a empresa proponente é taxativa quando afirma que não existe interação entre as proteínas CP4 EPSPS, CP4 EPSPS L214P, Vip3Aa, Cry1Ab, Cry1F, PMI e PAT, sem referenciar estudos ou literatura científica.

A propósito do assunto, um dos primeiros artigos a comparar eventos estaqueados (ou empilhados) com eventos GM simples e sua isolinha não GM, além de outro controle não GM (uma variedade crioula), foi o estudo publicado em 2014, por Agapito-Tenfen e colaboradores. Neste estudo, foram constatados, entre outros, que houve (i) uma nítida redução de níveis de transcrição para todos os três transgenes empilhados (EPSPS, Cry1A.105 e cry2Ab2) e (ii) alteração na expressão de 17 proteínas, sendo cinco presentes em um ou dois dos genomas estudados. No entanto, as alterações nos níveis de expressão dos transgenes de um evento empilhado podem afetar a sua segurança e utilidade.

f) Nas páginas 25 a 27, consta a análise de composição. Mesmo na presença de comparações estatisticamente significativas com a isolinha, o Dossiê não discute as



implicações. por outro lado, os testes realizados são muito insuficientes comparativamente a inferências sobre segurança alimentar ou riscos a humanos e animais.

g) Nada sobre os resíduos ou impactos do uso de herbicidas na planta consta do processo. No sistema agrícola em que esta tecnologia é utilizada o uso de um ou os dois herbicidas associados ao evento estaqueado poderão ser utilizados. Esta ausência de estudos impede realizar inferências sobre equivalência dos estudos aqui apresentados com aqueles que são feitos com os grãos de mercado e, também, contraria o inciso XX do Art. 14 da lei de biossegurança. Mais do isso escode um risco diretamente vinculado ao uso do evento proposto neste processo, pois tanto na sua produção quanto nos alimentos, resíduos de glifosato ou glufositaio de amônio ou de ambos, estarão presentes no uso de grãos comerciais. E isto é um risco do OGM.

Moléculas precursoras do glifosato, como os ácidos amino metil N-fosfonicos e seus derivados, foram usadas para outras finalidades. Solicitada em 1961 pela Stauffer Chemical Company, a patente foi concedida em 1964 (US Patent 3160632). A razão do pedido tinha como base os novos compostos que possuem uma vasta variedade de utilizações, tais como agentes quelantes, agentes biologicamente activos, compostos e intermediários para a produção de ácidos amino metil N-fosfonicos e seus derivados. Na petição consta que molécula (aminomethylenephosphinic acid), tinha também a propriedade de fungicida de solo, pois na concentração de 110 ppm controlava 100% em plantas de feijão variedade Pinto, infectadas de *Fusarium solani*.

Tais moléculas foram usadas então como um agente *descaling* ou quelante, produto químico que se liga a um iom metal. Pode ser utilizada para remover metais de superfícies metálicas em contato com a água quente, como em caldeiras e aquecedores de água, entre outros. Assim, o primeiro uso foi como um poderoso limpador, de espectro amplo para remover depósitos de menatis ou minerais em tiubulações ou caldeiras.

Quando a solução de limpeza era jogada sobre a superfície do solo, matava plantas, todas as plantas. Foi então que a Monsanto solicitou patente para o *Glycine methyl phosphonate acid* como herbicida em 1969 (US Patent 3455675). Desta vez, esta "invenção" refere-se a um novo processo para inibir o crescimento de plantas indesejadas. A invenção é particularmente dirigida à utilização de uma classe de compostos que têm fitotoxicidade selectiva a gramineas e outras ervas daninhas. No pedido a proponente informa que o processo é particularmente eficaz na destruição de ervas daninhas estabelecidas. Em realação ao termo *Glyphosate*, o nome comercial resultou da combinação de letras de seu nome químico *Glycine methyl phosphonate acid*, que se liga a ions ou átomos metais. Um de seus novos usos desde 1996 é como herbicida em plantas transgenicas, as denominadas Roundup Ready, que portam um gene recombinante cuja proteína é tolerante ao glifosato. Na rota do shikimato são produzidos os amino ácidos aromaticos como triptofano, tirosina e fenilalanina, entre outras moléculas. A presença de glifosato desintegra esta rota para de funcionar, resultando na interrupção da formação dos referidos aminoácidos. Desta forma, as plantas afetadas, morrem por falta destes amino ácidos na formação das proteínas.

Posteriormente, em 2010, o glifosato foi objeto de uma nova patente (US Patent 7771736). A empresa proponente advoga que o processo de tratamento de infecção

patogênica animal, em que o agente patogênico contém a enzima 5-enol-piruvil-shikimato-3-fosfato sintase, sendo a referida enzima susceptível a inibição da sua actividade enzimática pelo agente herbicida glifosato, compreendendo o processo de fornecer ao referido animal uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz de uma fonte de glifosato e de uma fonte de ácido dicarboxílico. Surge então um novo uso, novamente de amplo espectro.

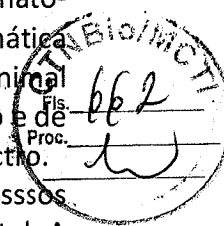
Uma das propriedades do glifosato é se ligar a metaloenzimas. Todos os processos vitais dependem de metaloproteínas, que são enzimas que tem no centro um ion metal. A molécula do glifosato se liga no ion metal das metaloproteínas.

O uso de glifosato modifica o ambiente que estressa os microorganismos vivos. Shehata et al. (2012) obtiveram evidências de que bactérias altamente patogênicas, como *Salmonella enteritidis*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium perfringens* e *Clostridium botulinum* são altamente resistentes ao glifosato. No entanto, a maioria das bactérias benéficas como *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus badius*, *Bifidobacterium adolescentis* e *Lactobacillus* spp. foi moderada a altamente suscetíveis. Também *Campylobacter* spp. foi suscetível ao glyphosate. Os autores concluíram que a redução de bactérias benéficas da microbiota no trato gastrointestinal por ingestão de glifosato poderia perturbar a comunidade bacteriana intestinal normal. Além disso, segundo os mesmos autores, a toxicidade do glifosato para *Enterococcus* spp. mais prevalentes poderia ser um fator de predisposição significativo, que está associado com o aumento de doenças mediadas por *C. Botulinum*, através da supressão do efeito antagonista destas bactérias em clostrídios.

Assim, pequenas concentrações podem descaracterizar completamente o microbioma dos animais, em particular dos mamíferos. O microbioma é considerado atualmente como um novo órgão de grande importância como os demais. Nele existem bilhões de bactérias que atuam interdependentemente das células animais. Desta forma, as implicações do uso de grãos com resíduos de glifosato devem ser mais bem estudadas pelas empresas proponentes de tecnologias que incluem o uso do referido produto.

Os efeitos dos herbicidas 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) e MCPA (ácido 4-cloro-2-metil fenoxiacético), clofibrato e glifosato sobre as atividades enzimáticas intestinais e hepáticas no metabolismo de drogas foram estudados, em ratos expostos por via intragástrica por duas semanas (Hietanen et al, 2003). Tomando-se apenas os resultados com o uso do glifosato, os autores constataram que o herbicida diminuiu o nível hepático da atividade do citocromo P-450 e da monooxigenase no fígado e da atividade de hidroxilase de hidrocarboneto aromático intestinal. O glifosato, não é quimicamente relacionado ao grupo fenoxi ácidos, mas parecem inibir as monooxigenases. Para os autores, se essas mudanças estão relacionadas com a toxicidade desses xenobióticos ainda precisa ser esclarecido em novos estudos.

A inibição do citocromo P450 (CYP) pelo glifosato é um componente esquecido da sua toxicidade para os mamíferos. Na revisão feita por Samsel & Seneff (2013) consta que enzimas CYP desempenham um papel crucial na biologia, um dos quais é a desintoxicar xenobióticos. Assim, o glifosato aumenta os efeitos danosos de resíduos químicos de outra origem alimentar e toxinas ambientais. Impacto negativo sobre o corpo é insidioso e manifesta-se lentamente ao longo do tempo como danos decorrentes de inflamação em sistemas celulares de todo o corpo. Nesta revisão, os autores mostram também como a



interferência nas enzimas CYP atua sinergicamente no rompimento da biossíntese dos aminoácidos aromáticos por bactérias intestinais, bem como prejuízo no transporte de soro de sulfato. Como consequência, similar a maior parte das doenças e condições associadas com a dieta ocidental, que incluem distúrbios gastrointestinais, obesidade, diabetes, doença cardíaca, depressão, autismo, infertilidade, cancro e doença de Alzheimer. Os autores explicam, nesta revisão, os efeitos já cientificamente documentados, do glifosato e sua capacidade de induzir a doenças, e que o glifosato é o "exemplo clássico" da entropia semiótica exógena: o rompimento da homeostase por toxinas ambientais.

Em outra revisão do mesmo ano, os mesmos autores Samsel & Seneff, com base em 218 publicações, propuseram que o ingrediente ativo do herbicida Roundup®, o glifosato é o fator causal mais importante na epidemia da doença celíaca. Para tanto, buscaram na literatura as razões, a seguir resumidamente explicitadas. Os peixes expostos ao glifosato desenvolveram problemas digestivos que são uma reminiscência de doença celíaca. A doença celíaca é associada com desequilíbrios em bactérias do intestino, que podem ser totalmente explicados pelos efeitos conhecidos do glifosato em bactérias intestinais. Características da doença celíaca aponta para a imparidade em muitas enzimas do citocromo P450, que estão envolvidas em desintoxicar toxinas ambientais, ativando a vitamina D3, catabolizando a vitamina A, e mantendo a produção de ácidos biliares e suprimento de sulfato para o intestino. O glifosato também é conhecido por inibir enzimas do citocromo P450. As deficiências em ferro, cobalto, molibdênio, cobre, entre outros metais raros, associados com a doença celíaca pode ser atribuído à forte capacidade de glifosato para quelar estes elementos. As deficiências em triptofano, tirosina, metionina e seleno metionina associada a doença celíaca combina muito bem com a conhecida depleção destes aminoácidos causada pelo glifosato. Pacientes com doença celíaca têm risco aumentado de linfoma não-Hodgkin, que também é uma das implicações à exposição ao glifosato. Questões reprodutivas associadas com a doença celíaca, tais como infertilidade, abortos e defeitos de nascimento, também podem ser explicadas pelo glifosato. Resíduos de glifosato em trigo e outros cultivos são propensos a aumentar devido à crescente prática da dessecação de culturas, com o uso do glifosato, pouco antes da colheita. Os autores ainda levantaram a hipótese de que a prática de forçar e uniformizar a maturação de cana-de-açúcar com glifosato pode explicar o recente surto de insuficiência renal entre os trabalhadores agrícolas na América Central. No final, os autores apelam aos governos para reconsiderar as políticas sobre a segurança dos resíduos de glifosato em alimentos, apelo este que deve ser considerado pela CTNBio.

Dentre os artigos incluídos na revisão acima citada, cabe destacar ainda dois deles. O primeiro refere-se a uma das propriedades do glifosato de há muito tempo levantada, que é a capacidade de ser desregulador endócrino (Gasnier et al., 2009). Neste estudo, foram constatados, entre outros: disfunção endócrina em células humanas com 0,5 ppm em receptores de células MDA-MB453-KB2; atividades de transcrição de ambos os receptores de estrogênio também foram inibidas em HepG2 a partir de 2 ppm de glifosato e interrupção da atividade e da transcrição da aromatase a partir de 10 ppm de glifosato.

A presença de glifosato em animais e humanos vem sendo detectado. No ano passado um dos artigos (Kruger et al., 2014a) constatou que vacas mantidas em área livre de OGMs tiveram significativamente concentrações mais baixas de glifosato na urina do que

vacas em criação convencional. Os autores também verificaram que o glifosato foi detectado em diferentes órgãos de vacas abatidas como intestino, fígado, músculos, baço e rim. Além disso, o glifosato foi significativamente mais elevado na urina de seres humanos com alimentação convencional.

As mas formações congênitas, ou efeitos teratogênicos, associadas ao glifosato vem sendo relatados há tempos. Neste caso dois artigos são relevantes. Em 2010, o estudo sob a supervisão do Prof. Carrasco, da Universidad de Buenos Aires, Argentina, constatou a associação do glifosato com defeitos de nascimento em *Xenopus laevis* (Paganelli et al., 2010). Quatro anos depois Kruger et al. (2014b) constataram a presença de glifosato em diversos órgãos de leitões mal formados. Resíduos de glifosato foram encontrados em diferentes órgãos e tecidos como pulmão, fígado, rim, cérebro, parede do intestino e do coração de leitões de um dia de idade, que apresentavam malformações. Segundo os autores, a detecção de glifosato nestes leitões malformados poderia ser uma alusão à causa dessas anomalias congênitas. No entanto, sugeriram que investigações adicionais são urgentemente necessárias para provar ou excluir o papel de glifosato em malformações em leitões e outros animais.

Na página da Environmental Protection Agency (EPA)¹, consta que a concentração limite do glifosato na água é de 0,7 mg/L, ou seja de 700 ppb. Esta informação está acompanhada de que "algumas pessoas que tomam água contendo glifosato em excesso ao máximo estabelecido, por vários anos, podem ter problemas com os rins e dificuldades reprodutivas."

Publicado *on line* na Revista Lancet, em 20 de março de 2015, com o título "Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate"², especialistas se reuniram no International Agency for Research on Cancer (IARC; Lyon, France), a pedido da Organização Mundial da Saúde, e decidiram, com base em estudos científicos, classificar o glifosato como "provavelmente carcinogênico aos humanos humanos".

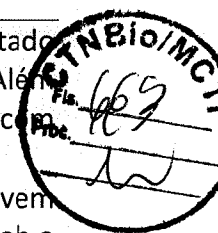
Desta forma, é momento de interromper as autorizações comerciais de novos eventos que usam o glifosato como parte da tecnologia. Também, é extremamente importante que esta comissão solicite a ANVISA que reavalie imediatamente o uso e os limites de resíduos do glifosato permitidos para os alimentos, bem como ao IBAMA para avaliar os efeitos na cadeia trófica.

No caso do glufosinato de amônio, também são várias as pesquisas que constataram toxicidades diversas associadas ao herbicida, tais como neurotoxicidade e teratogenicidade (Watanabe & Iwase, 1996; Fujii, 1997; Koyama et al., 1997; Matsumura et al., 2001).

Cabe ressaltar que na prática as populações humanas e o meio ambiente estão expostas a misturas de vários agrotóxicos e seus contaminantes químicos, cujos efeitos sinérgicos (ou de potencialização) são desconhecidos ou não são levados em consideração (Carneiro et al., 2012; Augusto et al., 2012; Friedrich, 2013). Essa questão é de suma importância para a saúde das populações rurais e dos agricultores, que entram em contato com vários agrotóxicos no mesmo dia/semana. Mais além, essas preocupações devem ser

¹ <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/glyphosate.cfm>

² [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)



estendidas aos consumidores, que ingerem diariamente resíduos de dezenas de agrotóxicos. Nesse sentido, Graillot *et al.* (2012), estudando efeitos sinérgicos de agrotóxicos na dieta da população francesa, concluíram que “essas informações sugerem um efeito genotóxico combinado da mistura de agrotóxicos em baixas doses, onde se observa um efeito significativamente maior dessa mistura do que o esperado com a resposta dos componentes individualmente”. No caso do evento em avaliação, quais são os riscos toxicológicos associados ao uso conjunto ou em sequência do glufosinato de amônio e do glifosato? Cabe a empresa proponente responder a esta pergunta antes da CTNBio tomar a decisão de liberação comercial.

h) As empresas proponentes dos diversos eventos simples falharam em atender as normas legais ao não aportar os estudos nas solicitações anteriores. Tampouco há estudos para comprovar a ausência, ou não, de interação entre as proteínas recombinantes ou outras expressas neste milho estaqueado. Portanto, todas as afirmativas que se baseiam neste pressuposto de que não há interação entre os eventos são suposições que implicam em também não analisar a biossegurança do produto em questão. Esta questão por si só já seria motivo para diligência.

i) No Dossiê nada consta sobre coexistência, fluxo gênico e distâncias percorridas pelo polen do TC15Ø7 x MON81Ø x MIR162 x MON6Ø3.

Embora o teosinto é nativo do México e Guatemala, segundo a literatura científica, espécies de teosinto já estão no sul do Brasil há muito tempo. Muitas populações de teosinto ocorrem e se reproduzem naturalmente no sul do país. Assim, o teosinto já naturalizado foi objeto de dissertações de mestrado e de estudos de genética, bem como de espécie forrageira (ex: Almeida, 2003, Terra, 2004; 2009; Terra et al., 2011; Orth et al., 2012; Souza et al., 1992, entre outros). Outros estudos estão em andamento, particularmente na Universidade Federal de Santa Catarina. O conjunto de estudos disponíveis indica que o teosinto está no Brasil há muito tempo, já está naturalizado, se reproduz naturalmente, é parte prática de troca de sementes entre pequenos agricultores e é utilizado como forragem. A não menção da ocorrência do teosinto no sul do país é um fato grave de não atendimento as normas legais. Além disso, a não menção aos referidos estudos, tanto no Dossiê, quanto nos pareceres existentes, encobre a realidade dos fatos e compromete a avaliação de biossegurança que está sendo conduzida.

Uma compilação de vários estudos de fluxo gênico realizados em milho, via polinização cruzada, foi feita por Breckling et al. (2008). Os autores constataram que de nos 100 primeiros metros a taxa de polinização pode alcançar bem mais do que 10%. No entanto, quatro dos 11 artigos constataram polinização cruzada a uma distância acima de 100 m, chegando em alguns casos a mais de 6 km. O intrigante é que todos estes estudos foram publicados antes de 2007, antes mesmo de a CTNBio baixar a Resolução Normativa nº 4, em 2007. Embora disponíveis à época, estes e outros estudos não foram levados em conta na normativa acima referida. Entretanto é nossa obrigação dos membros da CTNBio acompanhar os avanços científicos (Art. 10, parágrafo único).

No ano passado, Hofmann et al. (2014) analisaram dados sobre a deposição de pólen de milho, em 216 sítios da Alemanha, Suíça e Bélgica, coletados no período entre 2001-2010.

Os autores constataram que a deposição de pólen de milho foi negativamente correlacionada com a distância da fonte de pólen mais próximo. Embora a deposição maior do pólen estava dentro do campo, a deposição de vários milhares de grãos de pólen por metro quadrado foram registrados em toda a extensão de pelo menos um quilômetro. Coletores de polen permitiram identificar distâncias de deposição de até 3.300 m de distância da fonte. Os autores desenvolveram um modelo de previsão de deposição de polen que alcança 22.500 e 14.700 grãos de polen a 1000 e 2000 m de distância, respectivamente da fonte. A grande variação na deposição de pólen, segundo os autores, a uma determinada distância reflete as influências da direção do vento e outras condições meteorológicas e do local de cultivo.

Desta forma, seria oportuno e necessária a revisão da Resolução Normativa n. 4 da CTNBio, que dispõe sobre regras de coexistência entre milho GM e milho não GM

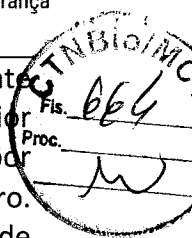
V- DAS LIBERAÇÕES PLANEJADAS NO MEIO AMBIENTE - LPMA

Do ponto de vista geral, o monitoramento em todos os casos se resume a (i) isolamento temporal (40 dias) e 10 metros de distancia de outros plantios, assumindo pressuposto de inexistência de milho crioulo em volta, (ii) trituração de plantas e incorporação ao solo e (iii) monitoramento e eliminação de plantas voluntárias por 40 dias com irrigação e sessenta sem irrigação. Nada sobre Organismos não alvo.

Afirma que os objetivos foram alcançados em todas as LPMAs. A rigor isso pode ser aceito em dois casos: processo 01200.0003621/2012-01, que pretendia a multiplicação de linhagens, em Palmas (TO) e 01200.003006/2011-14 (em Brasília, DF) onde foram avaliados os danos causados pela de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa zea*, constatando-se danos maiores nos híbridos controle que nos OGMs. Entretanto, este resultado não foi o mesmo encontrado nos experimentos 01200.0001224/2011-14 (Brasília, DF e Palmas, TO); 01200.001221/2011-55 (Palmas, TO e Brasília, DF) e 01200.000113/2013-44 (Itumbiara, GO e Passo Fundo, RS).

Processo 01200.001221/2011-55 (Palmas, TO e Brasília, DF) – Avaliação da eficácia sob infestação natural de *Helicoverpa zea*. A infestação foi irrelevante, o que não permitiu verificar a eficácia dos eventos. Mesmo assim, a empresa proponente concluiu que “os objetivos esperados foram alcançados”. Não houve dano nas PGMs, no controle o dano foi de 0,3 cm por planta (*Helicoverpa zea*, no estádio R5) e 0,5 cm/planta (*Diatraea saccharalis*, estádio R2). O monitoramento foi encerrado em setembro de 2014, mas o pedido de Liberação comercial foi feito em 13/03/2013, portanto 18 meses antes da conclusão da LPMA. Cabe refletir sobre este fato, pois o tempo da comissão em avaliar o processo e o relatório, sendo que seu objetivo é avaliar a biossegurança do evento transgênico.

Processo 01200.0001224/2011-14 (Brasília, DF e Palmas, TO) – Avaliação da eficácia sob infestação natural no controle e forçada nas PGMs, de *Spodoptera frugiperda*, *Diatraea saccharalis* e *Helicoverpa zea*. As tabelas incluem um controle denominado Base Genética e OUTRO, denominado Híbrido Controle. Este outro tem performance semelhante ao das PGMs e não é incluído em todas as avaliações, permitindo suspeitar dos resultados. Cabe destacar que em ralação aos danos causados pela *Spodoptera frugiperda* em Palmas, TO, (Gráfico 1 A, p.7) a base genética foi afetada mas o Híbrido controle tem performance



idêntica as PGMs DAS-01507-1 x MIR 162 x MON 00603 (chamado **HVR**, e contendo os genes cp4epsps, VIP3Aa, cry1F e pat); **HV** (DAS-01507-1 Cry1F e pat x SYN-IR 162-4 Vip3Aa), **V** (SYN-IR 162-4, contendo Vip3Aa) e **YV** (SYN-IR 162-4 Vip3Aa x MON 810-6 Cry1Ab). Portanto, os transgenes VIP3Aa, cry1F e Cry1Ab não fizeram diferença, nestas combinações. Em certas situações, o controle teve performance superior as PGMs **H** (DAS 1507-7, Cry1F e pat), **Y** (Mon 810-6 - Cry1Ab) e **YH** (DAS1507 Cry1F x Mon 810-6 Cry1Ab). Neste caso, os transgenes cry1F e Cry1Ab, não atingiram o alvo planejado.

Resultados similares foram obtidos em outras localidades

Além disso, os rendimentos obtidos são de relevância socioeconômica, comparando controle com híbridos, (da ordem de 1.100 kg/ha no DF e 560 kg/ha em GO – tabela 3 LPMA 01200.000222/2011-55) (da ordem de 1.100 kg /ha no MT e RS, e de 700 kg /ha em GO na LPMA 01200.000221/2011-55).

Os Relatórios das setes liberações planejadas no meio ambiente, nenhuma continha algum teste com o o evento estaqueado quádruplo, mas com combinações simples ou triplas.

V - ANÁLISE DAS RESPOSTAS FORNECIDAS PELA MONSANTO SOBRE A DILIGÊNCIA

A primeira pergunta é porque a revisão foi feita apenas nos anos 2012-2013, enquanto o MON810 não foi analisado desde 2007 e o NK603 desde 2008? Cabe mencionar que nas análises de pedidos de Liberação Comerciais de eventos estaqueados contendo esses eventos simples, não são feitas tais revisões bibliográficas, resumindo a argumentação em “a segurança do produto já foi comprovada no processo de Liberação Comerciais daquele evento”, ou “a segurança do produto é baseada no longo histórico de uso seguro daquele evento”, entre outros. Essas afirmações constam em todos, ou maioria, os pareceres técnicos da CTNBio emitidos esses últimos anos.

Os estudos sobre o MON810, mencionados pela Monsanto, na resposta a diligência, foram analisados por esse parecerista, tal como explicitado de modo sucinto abaixo. Os esforços se concentraram nos impactos toxicológicos e imunológicos do consumo da tecnologia salientados nesses artigos, e não sobre a persistência (ou não) do DNA e proteína recombinante em órgãos e sangue (tema também tratado na maioria dos artigos apresentados).

Ao alimentar porcos com milho MON810, de modo contínuo ou com alternância de dieta, Buzoianu et al. (2012a) observaram várias diferenças significativas (inclusive a interação tempo-tratamento) em indicadores de saúde dos rins (creatinina, serum urea) e do fígado (aspartate aminotransferase) de porcos. Por não haver observações histológicas de danos nesses órgãos, os autores concluíram ausência de relevância biológica. Em outro estudo com porcos Buzoianu et a. (2012d) encontraram ausência de impactos sobre microbiota do sistema digestivo. Walsh et al. (2012) ao analisar resposta imunológica periférica a tratamento de médio prazo em porcos alimentados com milho MON810, de modo contínuo ou em alternância, os autores observaram diferenças estatisticamente significativas em relação a indicadores imunológicos importantes (linfócitos, leucócitos). Por não observar resposta específica anti-Cry1Ab nem alterações estatisticamente significativas nas células T os autores concluíram em ausência de risco. Entretanto, células B não foram

analisadas e alterações em eritrócitos foram observadas pelos autores em estudos anteriores. Buzoianu et al. (2012b) analisaram a resposta imunológica em porcos (em gestação e prole recém-nascida) alimentados com milho MON810. Os autores observaram várias diferenças estatisticamente significativas em indicadores imunológicos (linfócitos, monocitos, leucócitos, granulócitos, CD4+ e CD8+) e hematológicos. Por não caracterizarem resposta inflamatória/imunológica específica, os autores concluíram que essas diferenças "são improváveis de serem de grande importância". Walsh et al. (2013) ao comparar porcos (adultos e prole) alimentados com milho MON810 durante 20 semanas, os autores observaram várias diferenças entre os grupos de animais sobre indicadores de saúde geral (pesos lactantes e proles), de bioquímica do sêrum (proteína total, creatinina, urea) e hematológicos (mean corpuscular Hb concentration MCHC, plaquetas). Os autores afirmaram que "houve um efeito mínimo da alimentação do milho GM na prole durante a gestação e lactação no sêrum bioquímico e hematológico materno e da prole no nascimento e peso corporal". Cabe mencionar que a maior parte dessas variáveis são envolvidas em mecanismos bioquímicos das funções renais. Pelas variações se encontrarem dentro dos níveis aceitáveis de variação desses indicadores, os autores consideram como pouco provável a relevância biológica dessas alterações. Concluem que pesquisas adicionais deverão estabelecer se as mudanças observadas pelo milho GM no nascimento, para compreender a relevância biológica destas mudanças. Guetler et al. (2012) não observaram alterações na expressão gênica de marcadores de apoptose, inflamação ou ciclo celular. Estes autores mencionados neste parágrafo estão referenciados da Resposta da Monsanto à Diligência da CTNBio.

Apenas para mencionar um artigo que diverge do último acima citado, refere-se ao estudo conduzido por Mesnage et al. (2012) que constataram morte celular a partir de 100 ppm de Cry1Ab em células embrionárias de rins. Gu et al. (2013) alimentaram salmões com dieta contendo Cry1Ab durante 3 meses. Os autores observaram menor eficiência no uso da ração contendo milho transgênico, caracterizada pela menor retenção e digestibilidade dos nutrientes nos peixes. Os autores concluíram que experimentos de longa duração, sobre respostas fisiológicas intestinais e imunológicas, são necessárias para avaliar as implicações referidas.

Cabe salientar que o conjunto de estudos apresentados pela Monsanto sobre o MON810 focalizaram apenas sobre aspectos de saúde, apesar disto não ter sido expressamente solicitado na diligência. Porque tal revisão não foi feita sobre aspectos ambientais?

Além disto, é possível observar no conjunto de artigos apresentados pela Monsanto que ainda existem dúvidas e incertezas a respeito dos impactos para a saúde humana e animal associadas ao consumo no longo prazo do evento MON810. Os artigos relacionados na resposta a Diligência apresentam divergências diversas entre si, observando diferenças estatisticamente significativas em várias variáveis biológicas e a interpretação destas pode ser submetida a análises diversas. Por outro lado, a maioria desses artigos observaram diferenças entre grupos controles e testes a respeito de variáveis bioquímicas envolvidas nas funções hepático-renais, sem estas estarem sempre relacionadas com alterações em outros indicadores dessas funções, legitimando conclusões de não relevância biológica/toxicológica dessas variações. Se alguns desses estudos concluem em ausência de risco para a saúde,

outros não se pronunciam de modo conclusivo sobre o tema. Por outro lado, a maioria desses estudos apontam necessidades de verificar a relevância biológica de determinadas observações em novos estudos.

Entretanto, na revisão feita pela Monsanto, no período por ela focado, não foram mencionados os seguintes estudos, que apontam por danos hematológicos e citotóxicos das proteínas Cry1Ab:

a) Mezzomo et al. (2013) que detectaram uma redução significativa na proliferação de células da medulla ossea demonstrando efeitos citotóxicos, mas não genotóxicos. Estes efeitos persistiram em todo o tempo de exposição, sendo mais evidente aos 7 dias. Os autores sugeriram que estudos adicionais são requeridos para clarear o mecanismo envolvido na hemotoxicidade encontrada em ratos, para estabelecer os riscos toxicológicos aos organismos não-alvos, especialmente mamíferos, antes de concluir que agentes microbiológicos são seguros para mamíferos.

Cry1Ab causou morte celular a partir de 100 ppm (Mesnage et al., 2012). Os autores, também que para Cry1Ac, sob as mesmas condições, efeitos não foram detectados. Roundup testado individualmente é necrotico e apoptotico a partir de 50 ppm, concentração muito abaixo da diluição usada na agricultura, sendo a concentração letal 50% de 57,5 ppm. Com base neste estudo, os autores argumentam que as toxinas de Bt modificadas não são inertes em células humanas, que são não alvos, e que podem apresentar efeitos combinados com resíduos de pesticidas específicos a plantas GM.

Além disto, há muitos estudos a respeito dos riscos toxicológicos e alergênicos do evento MON810 em avaliação que nunca foram devidamente considerados comentados pela CTNBio e que foram publicados entre 2007 e 2011, mas que não inclui neste parecer.

A revisão bibliográfica feita pela Monsanto a respeito do evento NK603 nos anos 2012-2013 não é representativo do avanço do conhecimento científico feito nesse período, sobre riscos associados ao cultivo e consumo dessa tecnologia. De fato, foram levantados apenas dois estudos (Li et al., 2013 e Seralini et al., 2012); ambos apontam para não equivalência substancial do evento com milho convencional). Nesse sentido, são dezenas de artigos que envolvem impactos do glifosato sobre a saúde humana, animal e ao meio ambiente, que foram publicados na literatura científica e que apontam riscos graves para a saúde associados ao consumo de plantas tolerantes ao glifosato e a ingestão de resíduos do herbicida em doses permitidas pela legislação.

É necessário salientar que a revisão da literatura científica sobre riscos associados ao consumo de eventos MON810 e NK603 não foi devidamente realizada pela Monsanto. Entretanto, do que foi exposto, o mínimo que se pode inferir, que não é possível estabelecer um grau de risco de ambos a organismos não alvos, o que requer o aporte de novos estudos.

VII - DO ENCAMINHAMENTO

Da forma como está apresentado o Dossiê, ele não deve ser aprovado. Dentre as razões, de forma muito resumida, destaco:

a) o processo incorpora diversas irregularidades, conforme explicitadas na seção II, constituindo violação as normas da CTNBio, a Lei de Biossegurança, o Protocolo de Cartagne sobre Biossegurança e ao Princípio da Precaução;

b) o processo também se baseia na premissa de que os eventos individuais são seguros. Além de não haver consenso científico sobre esta premissa durante a tramitação CTNBio, há relatos na literatura que, além de não suportar, refutam esta premissa. Desta forma, este argumento é um argumento que não dá certeza da segurança advogada dos referidos eventos;

c) a maior parte das afirmativas apresentadas como indicadoras de inocuidade para a saúde e o ambiente não possui base científica relevante. O Dossiê não permite inferência de inocuidade para a saúde humana e o meio ambiente, necessárias à sua aprovação;

d) é grave a ausência de estudos no Dossiê exigidos pelas normas vigentes, bem como a não consideração de estudos publicados na literatura, parte dos quais estão explicitado no texto deste Parecer.

Afirmativas sem base científica aliado a ausência da pertinente literatura a respeito dos assuntos acima levantados, contraria o Anexo III do Protocolo de Cartagena, bem como o Art. 19 da RN nº 5 que explicita: "A avaliação de risco, conforme definida no art. 4º, inciso I, desta Resolução Normativa, deverá identificar e avaliar os efeitos adversos potenciais do OGM e seus derivados na saúde humana e animal, no ambiente e nos vegetais, mantendo a transparência, o método científico e o princípio da precaução."

Assim, a empresa proponente não apresentou estudos científicos adequados, não observando o Princípio da Precaução, mencionado no Art. 1 da Lei de Biossegurança e também vários dispositivos do Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança.

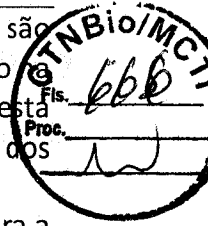
Nos artigos 10 e 11, do Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança, o Princípio da Precaução é mencionado como: "a ausência de certeza científica devida à insuficiência das informações e dos conhecimentos científicos relevantes sobre a dimensão dos efeitos adversos potenciais de um organismo vivo modificado na conservação e no uso sustentável da diversidade biológica na Parte importadora, levando também em conta os riscos para a saúde humana, não impedirá esta Parte, a fim de evitar ou minimizar esses efeitos adversos potenciais, de tomar uma decisão, conforme o caso, sobre a importação do organismo vivo modificado".

Desta forma, assume importância estratégica a biossegurança para a sociedade humana a adoção do Princípio da Precaução, estabelecido em acordos internacionais e nas normas nacionais, como um princípio ético que afirma que a responsabilidade pelas futuras gerações e pelo meio ambiente deve ser combinada com as necessidades antropocêntricas do presente. A adoção do Princípio da Precaução se constitui em alternativa concreta a ser adotada diante de tantas incertezas científicas.

Diante do exposto, encaminho recomendação de diligência. Assim, solicito que o processo seja devolvido à empresa proponente da tecnologia para que ela qualifique sua solicitação, incorporando ao processo as informações solicitadas e respondendo questionamentos mencionados nas diferentes seções deste Parecer.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abel, C.; Adamczyk, J. Relative Concentration of Cry1A in maize leaves and cotton bolls with diverse chlorophyll content and corresponding larval development of fall armyworm



(Lepidoptera: Noctuidae) and southwestern corn borer (Lepidoptera: Crambidae) on maize whorl leaf profiles. *Journal of Economic Entomology*, v.97, n.5, p.1737-1744, 2004.

Almeida, C.C.S. Análise Citogenética e Molecular em Milho (*Zea mays mays*), Teosinto (*Zea mays mexicana*) e em seus híbridos. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Fitotecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2003. 47p.

Agapito-Tenfen S.Z., Guerra M.P., Wikmark O.G., Nodari R.O., Comparative proteomic analysis of genetically modified maize grown under different agroecosystems conditions in Brazil. *Proteome Science*, 11(1): 46. 2013.

Agapito-Tenfen, S. ; Vilperte, V.; Benevenuto, R.; Rover, C.; Traavik, T.; Nodari, R. Effect of stacking insecticidal *cry* and herbicide tolerance *epsps* transgenes on transgenic maize proteome. *BMC Plant Biology*, 14: 346, 2014.

Assaad, F.F.; Signer, E.R. Cauliflower mosaic-virus p35S promoter activity in *Escherichia-coli*. *Molecular and General Genetics* 223(3): 517-520. 1990.

Augusto et al, Dossiê Abrasco - Um Alerta sobre os Impactos dos Efeitos dos Agrotóxicos na Saúde. *Agrotóxicos, saúde, ambiente e sustentabilidade*. 2012. [acesso em 25 out. 2013]. Disponível em: <http://greco.ppgi.ufri.br/DossieVirtual/pages/dossie>.

Bøhn, T.; Primicerio, R.; Hessen, D.; Traavik, T. Reduced fitness of *Daphnia magna* fed a Bt-transgenic maize variety. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 55, p. 584–592, 2008.

Bøhn, T.; Traavik, T.; Primicerio, R. Demographic responses of *Daphnia magna* fed transgenic Bt-maize. *Ecotoxicology*, v.19, n.2, p.419-430, 2010.

Bøhn, T., M. Cuhra, T. Traavik, M. Sanden, J. Fagan, R. Primicerio, Compositional differences in soybeans on the market: Glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *Food Chemistry* 153: 207–215. 2014.

Breckling, B., Reuter, H., Verhoeven, R. Implications of GM-crop cultivation at large spatial scales. Proceedings of the GMLS conference 2008 in Bremen. *Theorie in der Ökologie* 14. Peter Lang, Frankfurt, Basel. 2008.

Burke, C.; Yu, X-B.; Marchitelli, L.; Davis, E.A.; Ackerman, S. Transcription Factor IIA of wheat and human function similarly with plant and animal viral promoters. *Nucleic Acid Research* 18(12):3611-3620. 1990

Carneiro, F. F.; Pignati, W.; Rigotto, R. M.; Augusto, L.G.S.; Rizzolo, A.; Faria, N.M.X.; Alexandre, V. P.; Friedrich, K.; Mello, M.S.C. Dossiê ABRASCO - Associação Brasileira de

Saúde Coletiva – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Parte 1 Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Nutricional e Saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012.

CERA. GM Crop Database. Center for Environmental Risk Assessment (CERA), ILSI Research Foundation, Washington D.C. 2014

DE LUIS, R.; LAVILLA, M.; SÁNCHEZ, L.; CALVO, M.; PÉREZ, M. Pepsin Degradation of Cry1A(b) Protein Purified from Genetically Modified Maize (*Zea mays*). Journal of Agricultural and Food Chemistry, v.58, p.2548–2553, 2010.

Droge-Laser, W., Ulrich Siemeling, Alfred Pühler, and Inge Broer, The Metabolites of the Herbicide i-Phosphinothricin (Glufosinate). Plant Physiol., 105: 159-1 66. 1994

Friedrich, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. Vigilância Sanitária em Debate, 1 N. 2. p. 2-15. 2013. [acesso em 23 fev. 2014]. Disponível em: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/30/34>.

Fujii, T. Transgenerational effects of maternal exposure to chemicals on the functional development of the brain in the offspring. Cancer Causes and Control, 8: 524-528. 1997.

Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon M-C, Seralini G-E. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. Toxicology, 262: 184–191. 2009

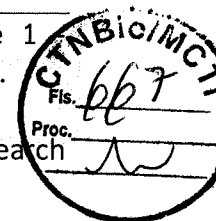
Graillot V., Takakura N., Le Hagarat, L., Fessard V., Audebert M. and Cravedi J-P. Genotoxicity of pesticide mixtures present in the diet of the French population. Environmental and Molecular Mutagenesis, 53:173-184. 2012.

Gruber, H.; Paul, V.; Guertler, P.; Spiekens, H.; Tichopad, A.; Meyer, H. H.; Mueller, M. Fate of Cry1Ab Protein in Agricultural Systems under Slurry Management of Cows Fed Genetically Modified Maize (*Zea mays* L.) MON810: A Quantitative Assessment. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v.59, n.13, p.7135-7144, 2011.

Guilley, H.; Dudley, R.K.; Jonard, G.; Balazs, E.; Richards, K.E. Transcription of Cauliflower Mosaic Virus DNA: Detection of promoter sequences, and characterization of transcripts. Cell 30:763-773. 1982

Hammond, B., Dudek, R., Lemen, J., Nemeth, M. Results of a 13 week safety assurance study with rats fed grain from glyphosate tolerant corn. Food Chem. Toxicol. 42, 1003–1014. 2004.

Hernández, M.; Pla, M.; Esteve, T.; Prat, S.; Puigdomènech, P.; Ferrando, A. A specific real-time quantitative PCR detection system for event MON810 in maize YieldGard® based on the 3-transgene integration sequence. Transgenic Research, v.12, p.179–189, 2003



Hietanen, E.; Linnainmaa, K.; Vainio, H. Effects of Phenoxyherbicides and Glyphosate on the Hepatic and Intestinal Biotransformation Activities in the Rat. *BCPT - Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology*, 53(2):103–112, 2003.

Hilbeck, A.; Moar, W.J.; Pusztai-Carey, M.; Filipini, A.; Bigler, F. Toxicity of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin to the predator *Chrysoperla carnea* (Neoptera: Chrysopidae). *Environmental Entomology*, 27(5):1255-1263. 1998.

Hofmann, F.; Otto, M.; Wosniok, W. Maize pollen deposition in relation to distance from the nearest pollen source under common cultivation - results of 10 years of monitoring (2001 to 2010). *Environmental Sciences Europe*, 26:24, 2014.

Koyama, K., Koyama, K., Goto, K. Cardiovascular Effects of a Herbicide Containing Glufosinate and a Surfactant: *In Vitro* and *in Vivo* Analyses in Rats. *Toxicology And Applied Pharmacology* 145, 409–414, 1997.

Kruger, M.; Schledorn, P.; Schrödl, W.; Hoppe, H-W.; Lutz, W.; Shehata. A.A. Detection of glyphosate residues in animals and humans. *Environmental & Analytical Toxicology*, 4:2. 2014a.

Kruger, M.; Schrödl, W.; Pedersen, I.; Shehata. A.A. Detection of Glyphosate in Malformed Piglets. *Environmental & Analytical Toxicology*, 4:5. 2014b.

Lewin, A.; Jacob, D.; Freytag, B.; Appel, B. Gene expression in bacteria directed by plant-specific regulatory sequences. *Transgenic Research* 7:403-411. 1998

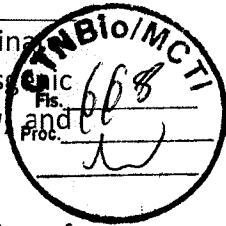
Matsumura, N., Takeuchi, C., Hishikawa, K., Fujii, T., Nakaki, T. Glufosinate ammonium induces convulsion through N-methyl-d-aspartate receptors in mice. *Neuroscience Letters* 304: 123±125. 2001.

Mekawi, E. Biochemical investigations on genetically modified crops. 2009. 83 f. Tese (Doutorado em Ciências Naturais) – Faculdade de Ciências Naturais, Universidade de Hohenheim, Hohenheim, 2009

Mesnage R, Clair E, Gress S, Then C, Székács A, Séralini G-E. (2012): Cytotoxicity on human cells of Cry1Ab and Cry1Ac Bt insecticidal toxins alone or with a glyphosate-based herbicide. *Journal of Applied Toxicology*. 15 Feb 2012. DOI: 10.1002/jat.2712.

Mezzomo BP, Miranda-Vilela AL, Freire IdS, Barbosa LCP, Portilho FA, et al. (2013) Hematotoxicity of *Bacillus thuringiensis* as Spore-crystal Strains Cry1Aa, Cry1Ab, Cry1Ac or Cry2Aa in Swiss Albino Mice. *J. Hematol. Thromb. Dis.* 1: 104. doi:10.4172/jhtd.1000104.

Muller, B.P., Zumdick, A., Schuphan, I. Schmidt, B.. Metabolism of the herbicide glufosina ammonium in plant cell cultures of transgenic (rhizomania-resistant) and non-transgenic sugarbeet (*Beta vulgaris*), carrot (*Daucus carota*), Purple foxglove (*Digitalis purpurea*) and thorn apple (*Datura stramonium*). *Pest. Manag. Sci.*, 57, 46-56. 2001.



Nguyes, H. & Jehle, J. Quantitative analysis of the seasonal and tissue-specific expression of Cry1Ab in transgenic maize Mon810. **Journal of Plant Disease and Protection**, v.114, n.2, p. 82-87, 2007.

Orth, R.; Fontaneli, R.S. ; Saccardo, S. Produção de forragem de gramíneas anuais semeadas no verão. *Ciência Rural*, v.42, n.9, p.1535-1540, 2012

Paganelli, A.; Gnazzo, V.; Acosta, H.; Lopez, S.L.; Carrasco, A.E. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chem Res Toxicol* 23(10): 1586–1595. 2010

Paul, V.; Guertler, P.; Wiedemann, S.; Meyer, H. Degradation of Cry1Ab protein from genetically modified maize (MON810) in relation to total dietary feed proteins in dairy cow digestion. *Transgenic research*, v.19, n.4, p.683-689, 2010.

Pobjecky N.; Rosenberg, GH.; Dintergottlieb, G.; Kaufer, N.F. Expression of the beta-glucuronidase gene under the control of the CaMV-35S promoter in *Schizosaccharomyces pombe*. *Molecular & General Genetics*, 220 (2): 314-316. 1990

Ramirez-Romero, R; Desneux, N.; Decourtye, A.; Chaffiol, A.; Pham-Delègue, M. Does Cry1Ab protein affect learning performances of the honey bee *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae)? *Ecotoxicology Environmental. Safety Journal*, v.70, n.2, p.327-333, 2008

Sagstad A., Sanden M., Haugland Ø., Hansen A.C., Olsvik P.A., Hemre G.I., Evaluation of stress and immune-response biomarkers in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., fed different levels of genetically modified maize (Bt maize), compared with its near-isogenic parental line and a commercial suprex maize. *Journal of Fish Diseases* 30, 201–212. 2007.

Samsel, A.; Seneff, S. Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. *Interdisciplinary Toxicology*, 6(4): 159–184, 2013.

Samsel, A.; Seneff, S. Glyphosate's Suppression of Cytochrome P450 Enzymes and Amino Acid Biosynthesis by the Gut Microbiome: Pathways to Modern Diseases. *Entropy*, 15, 1416-1463. 2013

Seralini, G.E., Cellier, D., Spiroux de Vendomois, J. New. New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Archives Environmental Contamination and Toxicology*, 52: 596-602, 2007.

A handwritten signature or mark, possibly initials, located in the bottom right corner of the page.

Séralini, G.E., Claire, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin, D., Vendômois, J.S. **RETRACTED: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize.** Food Chem Toxicol 50:4221–4231. 2012

Séralini, G. E., Claire, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin, D., Vendômois, J.S. "Republished Study: Long Term Toxicity of a Roundup Herbicide and a Roundup-Tolerant Genetically Modified Maize," Environmental Sciences Europe vol. 26:14. 2014. Available online: <http://www.enveurope.com/content/26/1/14> .

Shehata, A.A.; Schrödl, W.; Aldin, A.A.; Hafez, H.M.; Krüger, M. Effects of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. Current Microbiology, 66 (4): 350-358, 2013

Souza, J.M. De; Acosta, A.; Gieseler, P.; Guth, O. Rendimento de forragem de milho, sorgo-sudão e de introduções de teosinto. In: Carbonera, R.; Pereira, F.T.F.; Severo, J.L.P.; Yiau, L.V.M. (Eds.). Pesquisa no Centro de Treinamento Cotrijuí. Ijuí: Cotrijuí, 1992. Cap.4, p.162-164.

Then, C. & Lorch, A. A simple question in a complex environment: how much Bt toxin do genetically engineered MON810 maize plants actually produce?. In: Breckling, B; Reuter, H; Verhoeven, R. (Eds) Implications of GM-crop cultivation at large spatial scales. Theorie in der Ökologie 14. ed: Peter Lang, 2008. p.17-21.

Zobiolle, L.H.S.; Kremer, R.J.; Oliveira Jr, R.S.; Constantin, J. Glyphosate effects on photosynthesis, nutrient accumulation, and nodulation in glyphosate-resistant soybean. Pesticide Biochemistry and Physiology, 175 (2): 319-330, 2012.

Székács, A.; Lauber, E.; Takács, E.; Darvas, B. Detection of Cry1Ab toxin in the leaves of MON 810 transgenic maize. Analytical and Bioanalytical Chemistry, v.396, n.6, p.2203-2211, 2010a.

Székács, A.; Lauber, E.; Juracsek, J.; Darvas, B. Cry1Ab toxin production of MON810 transgenic maize. Environmental Toxicology and Chemistry, v.29, n. 1, p.182–190, 2010b.

Székács, A. & Darvas, B. Comparative aspects of Cry toxin usage in insect control. pp 195-230. In: ISHAAYA, I., PALLI, S. R. & HOROWITZ, A. R. (Eds) Advanced Technologies for Managing Insect Pests. ed: Springer, 2012. p.159.

Terra, T.F. Análises citogenéticas e moleculares em populações de milho (*Zea mays* L.), teosinto (*Zea mexicana* L.) e em híbridos entre as duas espécies. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Fitotecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2004, 67p.

Terra, T.F. Variabilidade genética em populações de teosinto (*Zea mays* subsp. mexicana) visando à contribuição para o melhoramento genético do milho (*Zea mays* subsp. *mays*) Tese de Doutorado. Programa de Pós-graduação em Fitotecnia, Universidade Federal do rio Grande do Sul, 2009, 175p.

Terra, T.F.; Wiethölter, P.; Almeida, C.C.S.; Anjos, S.D.; Bered, S.F.; Melo, M.J.C. Sereno, Barbosa Neto, J.F. Genetic variability in maize and teosinte populations estimated by microsatellites markers. *Ciencia Rural*, vol.41, n.2, pp. 205-211. 2011.



Tepfer, M.; Gaubert, S.; Leroux-Coyau, M.; Prince, S.; Houdebine, LM. Transient expression in mammalian cells of transgenes transcribed from the *Cauliflower mosaic virus* 35S promoter. *Environ. Biosafety Res.* 3, 91-97, 2004.

Watanabe, T., Iwase, T. Development and dymorphogenic effects of glufosinate ammonium on mouse embryos in culture. *Teratogenesis, carcinogenesis and mutagenesis* 16, 287-299. 1996.

Data: 08/04/2015.

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Rubens Onofre Nodari". The signature is written over a faint circular stamp.

Prof. Dr. Rubens Onofre Nodari
Membro da CTNBio

