

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

Comissão Técnica Nacional de Biossegurança
Coordenação Geral

PARECER TÉCNICO Nº 5955/2018

Processo nº: 01200.001134/2016-20

Data de Protocolo: 05/04/2016

Próton: 18828/16 (ostensivo)

Requerente: Dow AgroSciences Sementes & Biotecnologia Brasil Ltda

Endereço: Av. Antônio Diederichsen, 400, 18º andar, 14.020-250, Ribeirão Preto, SP

CQB: 107/99

Título da proposta: Liberação comercial de algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYNIR102-7 para efeito de liberação planejada no meio ambiente, para cultivo, produção, manipulação, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, consumo da liberação e do descarte do organismo geneticamente modificado e de seus derivados para fins comerciais.

Descrição do OGM: algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7

Resolução Normativa: Resolução Normativa nº 5/2008

Finalidades (objetivos):

- (a) fornecer ao produtor uma alternativa simples, eficiente e ambientalmente favorável para o controle de importantes insetos pragas que infestam a cultura do algodão e para o controle de plantas daninhas com o uso de glufosinato de amônio.
- (b) para efeito de liberação planejada no meio ambiente, para cultivo, produção, manipulação, transferência, comercialização, importação, exportação, armazenamento, consumo da liberação e do descarte do organismo geneticamente modificado e de seus derivados para fins comerciais.

Extrato Prévio: 5086/2016 publicado em 25/04/2016

Reunião: 214ª Reunião ordinária, ocorrida em 02 de agosto de 2018.

Decisão: Deferido

PARECER TÉCNICO

I. Identificação do OGM

Designação do OGM: algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7

Requerente: Dow AgroSciences Sementes & Biotecnologia Brasil Ltda

Espécie: *Gossypium hirsutum* L.

Característica(s) inserida(s): O algodão DAS-21023-5 x DAS-24236-5 x SYN-IR102-7 é portador dos genes *cry1F*, *cry1Ac* e *vip3Aa19*, que codificam, respectivamente, as proteínas Cry1F, Cry1Ac e Vip3Aa19, as quais conferem resistência a lepidópteros praga da parte aérea da planta; do gene *pat*, que codifica a proteína PAT, a qual confere tolerância ao herbicida glufosinato de amônio (usado como marcador de seleção); e do gene *aph4*, que codifica a proteína APH4, a qual atua como marcador de seleção das plantas transformadas (higromicina B fosfotransferase).

Introdução

O algodoeiro é uma dicotiledônea da família das malváceas. O gênero *Gossypium* é constituído de 52 espécies distribuídas nos continentes: Ásia, África, Austrália e América, sendo que destas apenas 4 são cultivadas sendo que 90% da produção mundial de algodão é de *Gossypium hirsutum* L. e 8% de *Gossypium barbadense* L. O *Gossypium arboreum* L. é cultivado na Índia e Paquistão e o *Gossypium herbaceum* L. atualmente é plantado apenas em algumas regiões secas da África e Ásia (Lee, 1984).

No Brasil, a região Nordeste e a Centro-Oeste são as principais produtoras do país, sendo os Estados de Mato Grosso e Bahia responsáveis por 86% da produção de pluma no país, com cerca de 1,7 milhões de toneladas (Mton).

Em função da distribuição espacial dos algodoeiros nativos e silvestres no Brasil e do zoneamento agrícola de 2004/05 do MAPA, Barroso et al. (2005) publicaram a proposta de zonas de exclusão de algodoeiros geneticamente modificados no país. Nesse sentido excluem o cultivo de algodoeiros geneticamente modificados às regiões Amazônia (todos os Estados da região Norte e parte da Amazônia legal dos Estados do Mato Grosso e Maranhão), Pantanal (Municípios do Pantanal dos Estados do Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), Seridó (Rio Grande do Norte e Paraíba) e Norte da Bahia (Municípios de Macururé e Jaguarari). O zoneamento proposto foi implantado visando impedir a possibilidade de possíveis cruzamentos naturais de algodão GM com populações selvagens e ferais encontradas no Brasil.

Método de introdução da(s) característica(s):

O algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 foi desenvolvido por meio de cruzamento convencional do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 com o algodão SYNIR102- 7. O algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 (algodão WideStrike) foi aprovado para liberação comercial em 19 de março de 2009, processo CTNBio 01200.005322/2006-55. O algodão Glytol x TwinLink x COT102 (SYN-IR-102-7) foi aprovado pela CTNBio em 09 de março de 2017, processo 01200.001059/2015-63.

O algodão DAS-21023-5 é portador do gene *cry1Ac* obtido de *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* cepa HD73, que codifica a proteína Cry1Ac, que confere resistência a insetos, e do gene *pat*, que codifica a proteína PAT, que confere tolerância ao herbicida glufosinato de amônio. O gene *Cry1Ac* (synpro) foram modificadas para uso otimizado de códons de plantas. A transcrição da sequência que codifica *Cry1Ac* (synpro) foi controlada pelo elemento regulador que consistia do promotor ubiquitina1 de milho, mais o exon 1 e intron 1 (ZmUbi1; (Christensen & Quail, 1996)). Sequências de poliadenilação foram derivadas do terminador bidirecional ORF25 de pTi15955 (Barker et al., 1983). O gene *pat* (Eckes et al., 1989), foi introduzido como um marcador de seleção para a identificação das plantas transformadas. A transcrição do gene *pat* é controlada pelo elemento regulador que consiste do promotor da manopina sintase de *Agrobacterium tumefaciens* pTi15955 (Barker et al., 1983) e quatro cópias do realçador da octopina sintase (4OCS) de pTiAch5 (Ellis et al., 1987). Do mesmo modo que as sequências codificadoras de *Cry1Ac* (synpro), as sequências de poliadenilação foram derivadas do terminador bidirecional ORF25 de pTi15955 (Barker et al., 1983). Os genes foram clonados no T-DNA do vetor binário pMYC3006.

O algodão DAS-24236-5 é portador do gene *cry1F* obtido de *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai* cepa PS811, que codifica a proteína Cry1F, que confere resistência aos insetos, e do gene *pat* que codifica a proteína PAT, que confere tolerância ao herbicida glufosinato de amônio. Nesta construção o gene *cry1F* está regulado pelo promotor da manopina sintase de *Agrobacterium tumefaciens* e o gene *pat* tem a ubiquitina de milho como elemento regulador. Os genes foram clonados no vetor binário pAGM281.

O algodão SYN-IR102-71 é portador do gene *vip3A19* obtido da cepa AB88 de *Bacillus thuringiensis*, que codifica a proteína Vip3Aa19 que confere resistência aos insetos praga, e do gene *aph4* de *Escherichia coli*, que codifica o marcador de seleção higromicina B fosfotransferase (APH4). Os genes foram clonados no plasmídeo pCOT1 onde o promotor da actina (*Act2*) confere expressão constitutiva de *Vip3Aa19* e o promotor da ubiquitina (*Ubiq3int*) de *Arabidopsis thaliana* confere expressão constitutiva do gene *aph4* como marcador seletivo. A transformação genética em plantas de algodão foi mediada por *Agrobacterium tumefaciens*.

Análise Southern blot: o algodão DAS-21023-5 demonstrou conter uma única integração do TDNA originado do vetor pMYC3006, incluindo uma cópia intacta do gene *cry1Ac*, uma

cópia intacta do gene *pat* e cópias únicas e intactas de cada um dos elementos reguladores (Ernest & Beavan, 2001). Além disso, também foi confirmado que o gene que codifica a resistência à eritromicina bacteriana (*eryR*) não foi integrado ao evento DAS-21023-5; o algodão DAS-24236-5 indica que há uma única integração do TDNA completo, a qual inclui os genes *cry1F* e *pat*, o promotor Ubi Zm1, o promotor (4OCS)"mas 2' e os elementos reguladores ORF25 poliA. Há evidência de uma segunda integração do fragmento *pat* e do fragmento de hibridização do promotor Ubi Zm1 (Ernest & Beavan, 2001), porém a sequência de tais fragmentos adicionais foi caracterizada e investigada para a expressão de proteína. Nenhuma expressão de proteína foi detectada como sendo originária do fragmento *pat* e, portanto, a presença de fragmentos adicionais não parece ter qualquer efeito no evento DAS-24236-5; o algodão SYN-IR102-7 contém uma única inserção de T-DNA intacta de pCOT1. Os dados também indicam ausência de qualquer sequência backbone do vetor. Análises de Southern blot realizadas com o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7, algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5, algodão DAS-24236-5, algodão DAS-21023-5 e algodão SYN-IR102-7, utilizando sondas específicas para os genes *cry1F*, *cry1Ac* e *pat*, além do T-DNA pCOT1. Todos os padrões de hibridização gerados por cada sonda para o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 foram idênticos aos dos correspondentes eventos individuais. Os resultados indicaram que as inserções de DNA no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 não foram afetadas pela combinação de eventos individuais através de melhoramento convencional.

Em referência a caracterização das proteínas, a proteína Cry1Ac foi produzida em *Pseudomonas fluorescens* cepa MR1620, através de técnica de DNA recombinante. A identidade molecular e bioquímica de Cry1Ac expressa in planta no evento DAS-21023-5 e no sistema microbiano de expressão foram examinadas por (Gao et al., 2002a; Gao et al., 2002b). A proteína Cry1Ac purificada do algodão foi caracterizada, incluindo a detecção de glicosilação, sequenciamento Nterminal e mapeamento de peptídeos. Verificou-se que a proteína Cry1Ac expressa in planta e obtida por via microbiana foram bioquimicamente equivalentes.

A protoxina Cry1F sintética é uma proteína inseticida cristalizada também referida como delta endotoxina, originalmente identificada em *Bacillus thuringiensis* var. aizawai cepa PS811. A identidade molecular e características bioquímicas da Cry1F expressa no algodão DAS-24236-5 e no sistema de expressão microbiano foram examinadas usando vários métodos bioquímicos, tais como sequenciamento N-terminal, determinação de peso molecular, imunoreatividade, glicosilação e espectrometria de massa MALDI-TOF (Gao et al., 2001; Gao et al., 2002c). Verificou-se que as proteínas Cry1F expressas in planta e por via microbiana, foram bioquimicamente equivalentes.

A equivalência da proteína Vip3Aa19 produzida em plantas de algodão SYN-IR102-7 realizado por um estudo de bridging demonstrou a equivalência substancial de Vip3Aa19 contida em substâncias teste usadas em estudos de segurança de Vip3Aa19 e a proteína Vip3Aa19 produzida em plantas de algodão SYN-IR102-7. Proteínas Vip3Aa19 das duas fontes, recombinante de *E.coli* e Vip3Aa19 do evento de algodão, foram avaliadas para confirmar que contém o peso molecular previsto de aproximadamente 89.000 Da e que reagem imunologicamente com o mesmo anticorpo anti-Vip3Aa19.

Análises de expressão de proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4 em tecidos de algodão DAS-24236-5, algodão DAS-21023-5, algodão SYN-IR102-7, algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 e no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7, demonstram que a expressão dos genes *cry1F*, *cry1Ac*, *pat*, *vip3Aa19* e *aph4* ocorre de maneira independente, uma vez que combinações dos eventos DAS-24236-5, DAS-21023-5 e SYN-IR102-7 realizados no Brasil e nos EUA não resultam em interferência significativa na expressão gênica dos genes analisados. Testes de campo demonstraram que para o algodão DAS-21023-5 os níveis médios de expressão de Cry1Ac variaram de não detectáveis a 3,5 ng/mg de peso de amostra e para a proteína PAT variaram de ND a 0,23 ng/mg enquanto que para o algodão DAS-24236-5 variou de ND a 38,4 ng/mg para o gene Cry1F e de ND a 1,02

ng.mg para a proteína PAT. As concentrações das proteínas Vip3Aa19 e APH4 foram determinadas por ELISA em plantas de algodão SYB-IR102-7. A proteína Vip3Aa19 apresentou concentrações médias de 1 a 73 micrograma/g de peso seco. APH4 não foi detectável na maioria dos tecidos. Não foi detectado proteína Cry1Ac, Cry1F, PAT, Vip3Aa19 e APHA no néctar, em farelo torrado e óleo.

Ensaio de campo foram conduzidos na linhagem de algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYNIR102-7 (substância teste) e na linhagem de algodão isolinha convencional correspondente (substância controle). O algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 foi incluído no estudo como substância referência na safra de 2014/2015 em três localidades representativas do cultivo de algodão no Brasil: Montividiu (GO), Indianópolis (MG) e Conchal (SP), as quais representam regiões com práticas agronômicas e condições ambientais variadas. As concentrações foram demonstradas serem de ND a 239,65 microgramas/g dependendo do tecido. As análises demonstraram que a expressão dos genes ocorre de maneira independente, sendo que as combinações dos eventos não apresentam interferência significativa na expressão gênica dos genes *cry1F*, *cry1Ac*, *pat*, *vip3Aa19* e *aph4*.

A metodologia de PCR pode ser utilizada para detecção do OGM utilizando os iniciadores específicos apresentados e por fitas de teste de fluxo lateral para detecção das proteínas Cry1Ac, Cry1F, PAT e Vip3Aa19.

Herança Genética dos genes inseridos: Plantas de cinco gerações sucessivas de cruzamentos foram analisadas e segregaram para um único local de inserção no algodão SYN-IR102-7. A presença dos genes *cry1F*, *cry1Ac*, *pat*, *aph4* e *vip3Aa19* não acarretou em efeitos pleiotrópicos e epistáticos quando combinados com os endógenos do algodão convencional. Uma evidência de ausência de efeitos pleiotrópicos e epistáticos no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 foi dado por Brune (2012), onde foi estudada a possibilidade de interação entre os genes *cry1F*, *cry1Ac* e *vip3Aa19* no controle de insetos pragas. Esse estudo foi conduzido para determinar o potencial de sinergismo ou antagonismo das proteínas Cry1F, Cry1Ac e Vip3Aa19 quando expressas no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYNIR102-7, que também não apresenta diferença em sua composição nutricional e alterações em características das plantas hospedeiras, incluindo características morfológicas, agronômicas e reprodutivas, indicando ausência de interações entre estes genes e com os genes endógenos do algodão quando comparado com o algodão convencional e referências comerciais.

A caracterização molecular da estabilidade do algodão DAS-21023-5, DAS-24236-5 e DAS-21023-5 × DAS-24236-5 através das gerações demonstraram integração estável de uma única integração de T-DNA por *Southern blot*. A análise das fibras do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5, comparativamente à isolinha convencional, foi feita com material proveniente do ensaio de Indianópolis-MG e foram avaliadas as seguintes características: micronaire, comprimento, uniformidade, resistência e alongamento das fibras. Desta análise pode-se concluir que o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 não apresenta alterações significativas nas características têxteis estudadas que pudessem diferenciar do seu correspondente convencional, demonstrando a equivalência dos dois produtos.

As informações e dados experimentais demonstram que o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 é equivalente ao algodão convencional em suas características morfológicas e agronômicas e composição nutricional, com a única diferença representada pelas características específicas aportadas pelos genes inseridos *cry1F*, *cry1Ac*, *pat*, *aph4* e *vip3Aa19*.

O fenótipo do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 é equivalente ao fenótipo da planta original no que se refere aos órgãos reprodutivos, à duração do período de desenvolvimento da planta e ao seu método de propagação. Além disso, o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7, assim como o algodão convencional, não é uma espécie invasiva em ecossistemas naturais e não apresenta tendência de proliferar-se como planta daninha.

Avaliação de risco ao meio ambiente:

Características Agronômicas e fenotípicas: Experimentos foram realizados nas regiões produtoras de algodão dos EUA para o algodão DAS-21023-5, DAS-24236-5 e DAS-21023-5 × DAS-24236-5. Resultados foram comparados com a linhagem PSC355 original a qual foi introgridida com eventos transformados. Teste de campo em 16 localidades monitoraram a resistência a doenças e a pragas das linhagens de algodão geneticamente modificadas e da linhagem de algodão convencional (parental PSC355). Não houve diferenças na severidade de sintomas das doenças ou dos danos por insetos não-alvos entre as plantas dos algodões geneticamente modificados. O algodão SYN-IR 102-7 foi avaliado em 51 ensaios de campo conduzidos em 12 estados americanos. Poucas diferenças significativas foram observadas no desempenho agrônomico quando o algodão SYNIR102-7 foi comparado com o seu homólogo convencional parental, o algodão Coker 312. O algodão SYN-IR102-7 produziu um aumento significativo no rendimento da pluma resultante da alta proteção das plantas contra os insetos pragas. A avaliação das características agronômicas do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 em relação ao algodão controle convencional e algodão comercial (referência comercial) foram realizados em regiões produtoras de algodão no Brasil (Montividiu (GO), Indianópolis (MG) e Conchal (SP)). Segundo a requerente foram coletados dados em 32 componentes agrônomicos comparados com o comercial WideStrike (DAS-21023-5 × DAS-24236-5), cuja liberação comercial foi aprovada no Brasil em 2009. Baseado no resultado deste estudo, conclui-se que o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 é agronomicamente equivalente à variedade de algodão convencional.

Efeito em organismos indicadores relevantes: Os experimentos foram realizados em condições de laboratório e de campo. Análise dos efeitos das proteínas Cry1F e Cry1Ac presentes no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 foi mostrado nos organismos não-alvo como minhoca, Collembola (invertebrado de solo), organismos aquáticos, artrópodos não alvo (abelha, crisopa, vespa parasita, joaninha, borboleta monarca e outros. Experimentos de campo foram realizados no Brasil. Os estudos referentes a proteína Vip3Aa19 presente no algodão SYN-IR102-7 também foi avaliado quanto a segurança ambiental da proteína em espécies como aves, organismos aquáticos, insetos e espécies de invertebrados do solo, que demonstrou que a proteína é uma toxina específica de lepidópteros apresentando que as evidências disponíveis indicam que nenhuma espécie de não-lepidópteros será diretamente impactada por plantas de algodão que expressam a proteína Vip3Aa19.

Conforme apresentado pela requerente, as avaliações de risco nas condições brasileiras foram analisadas nas principais regiões produtoras de algodão (Indianópolis-MG, Jardinópolis-SP, Mogi-Mirim-SP, Rio Verde-GO, Palotina-PR, Primavera do Leste-MT, Montividiu-GO e Conchal-SP. As regiões de cultivo com algodão não apresentam plantas daninhas que sejam sexualmente compatíveis com as espécies de *Gossypium* cultivadas. A possibilidade de fluxo gênico com o algodão seria muito baixa devido ao isolamento espacial prevista para cultivos comerciais. Considerando os estudos de LPMA não houve evidência de efeito de risco aos organismos não-alvo, sendo o efeito efetivo sobre lepidópteros.

Uso proposto: O algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYNIR102-7 foi desenvolvido com o objetivo de fornecer ao agricultor o controle de importantes lepidópteros pragas que infestam a cultura do algodão, além de expressar o gene *pat* que codifica a proteína PAT, a qual confere tolerância ao herbicida glufosinato de amônio.

II – Informações Gerais

As informações e dados experimentais demonstram que o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 é equivalente ao algodão convencional em suas características morfológicas e agronômicas e composição nutricional, com a única diferença representada pelas características específicas aportadas pelos genes inseridos *cry1F*, *cry1Ac*, *pat*, *aph4* e *vip3A19*.

III - Aspectos relacionados à saúde humana e dos animais

Conforme apresentado em detalhes no Anexo III do pedido de liberação comercial, o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 é equivalente em composição ao algodão isolinha convencional, indicando que a única diferença que ocorre é decorrente da presença dos genes cry1F, cry1Ac, pat, vip3Aa19 e aph4, que foram introduzidos via transformação genética. As proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4 são rapidamente degradadas decorrente do aumento de temperatura e são facilmente digeridas em condições gástricas. A análise da sequência de amino ácidos das proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4 e de toxinas ou compostos alergênicos conhecidos não resulta em qualquer similaridade.

O produto principal do algodoeiro é a fibra, sendo a semente usada para se extrair o óleo comestível e proteína, principalmente, para a alimentação animal. No processamento do algodão, após a separação da fibra, o principal subproduto é o óleo comestível. Na extração do óleo obtém-se subprodutos primários que são o linter, a casca e a amêndoa, além de produtos secundários como a farinha integral, óleo bruto, torta e farelo, e terciários como óleo refinado, borra e farinha desengordurada.

A equivalência substancial do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 foi possível de ser verificada comparativamente ao algodão convencional, além disso a rápida desnaturação e degradação das proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4, por aquecimento durante o processamento, garantem a segurança do consumo do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 e/ou de seus produtos derivados. Estudos realizados no Brasil e nos Estados Unidos demonstraram que a análise de composição nutricional do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7, como seus componentes parentais, algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 e algodão SYN-IR102-7, bem como o algodão DAS-24236-5, algodão DAS-21023-5 e o algodão SYN-IR102-7, em comparação ao algodão convencional, não resultou em diferenças biológicas significativas dos analitos analisados, como teor de proteínas, fibras, carboidratos, óleos, cinzas, minerais, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas, metabólitos e anti-nutrientes (item 3 do Anexo III do Pedido).

A presença dos genes cry1Ac, cry1F, pat, vip3Aa19 e aph4 no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7, e das respectivas proteínas por eles codificadas (Cry1Ac, Cry1F, PAT, Vip3Aa19 e APH4), não causa alterações na composição nutricional e não tem potencial de provocar efeitos adversos na alimentação decorrentes da utilização dos produtos derivados do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7. Todas as proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4, presentes no algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 tem muito baixo potencial de risco.

Teste em animais como codornas, frangos de corte e ratos demonstraram que não houve alterações relativas ao desempenho animal quando alimentados com produtos derivados de plantas de algodão que continham as proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4. Não houve alterações fisiológicas ou morfológicas relacionadas ao tratamento, indicando ausência de efeitos na cadeia alimentar humana e animal (item 4 do Anexo III do Pedido).

Nenhuma homologia significativa foi observada entre as proteínas Cry1F, Cry1Ac, PAT, Vip3Aa19 e APH4 com relação às proteínas conhecidas como tóxicas (item 8 do Anexo III do Pedido) ou alergênicas (item 10 do Anexo III Do Pedido). Dessa forma, não há indícios que o algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7 apresente riscos de toxicidade ou alergenicidade, decorrente do consumo de produtos derivados do mesmo, à saúde humana ou animal.

Foram determinados os níveis de anti-nutrientes de ácidos graxos ciclopropenóides (estercúlico, malvático e dihidroestercúlico), aflatoxinas (AHB1, AHB2, AHG1 e AHG2) e

gossipol (total e livre) em amostras de sementes de algodão controle, farelos de algodão controle e amostras de óleo de algodão controle comparadas às dos algodão DAS-21023-5, algodão DAS-24236-5, algodão SYN-IR 102-7 e algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5.

Os resultados estiveram dentro do intervalo da literatura, ou estiveram próximos dos valores do algodão controle ou foram similares aos intervalos reportados na literatura e nenhuma diferença significativa foi encontrada, com poucas exceções que foram devidamente justificadas.

Os valores para os 113 analitos de algodão DAS-21023-5, algodão DAS-24236-5 e algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 e também de algodão SYN-IR102-7 comparados com os do algodão controle convencional foram, na quase totalidade, estatisticamente indistinguíveis do algodão controle ou estiveram dentro do intervalo de valores da literatura. Um número limitado de diferenças significativas entre o algodão DAS-21023-5, algodão DAS-24236-5 ou algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 e o algodão controle foram observadas, porém as diferenças não foram consideradas de relevância biológica, pois tais diferenças foram pequenas e/ou os resultados estiveram dentro da faixa encontrada para o algodão comercial.

IV - Aspectos Ambientais

O algodão está entre as dez principais culturas agrícolas do Brasil e ocupa também o sexto lugar mundial em superfície cultivada.

V – Conclusão

As conclusões sobre a segurança biológica da presente transformação genética do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYNIR102-7 levaram em consideração a biologia da cultura, as características genéticas introduzidas, a expressão das proteínas, as avaliações agrônômicas e fenotípicas, a análise composicional, a aptidão para o plantio do algodão nas regiões brasileiras, a literatura disponível e a integração entre estes fatores que fundamenta a avaliação de risco comparativa com o algodão convencional e comercial. A requerente, Dow AgroSciences Sementes & Biotecnologia Brasil Ltda, CQB 107/99 apresentou todas as informações conforme determinado na RN nº. 5/2008. Assim, manifesto meu parecer favorável à liberação comercial do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYNIR102-7. Este parecer levou em consideração os documentos apresentados pela proponente e a literatura científica disponível.

A análise da CTNBio considerou os pareceres emitidos pelos membros da Comissão; por consultores *Ad Hoc*; documentos aportados na Secretaria Executiva da CTNBio pela requerente; resultados de liberações planejadas no meio ambiente; palestras, textos relacionados. Foram também considerados e consultados estudos e publicações científicas independentes da requerente e realizados por terceiros.

VI- Monitoramento

O plano de monitoramento pós-liberação comercial será submetido em até 30 (trinta) dias, contados a partir da publicação do deferimento do pedido de liberação comercial do algodão DAS-21023-5 × DAS-24236-5 × SYN-IR102-7, conforme o Artigo 3º da Resolução Normativa nº 9, de 2 de dezembro de 2011:

VII- Referências Bibliográficas

Barker, R.F., Idler, K.B., Thompson, D.V., & Kemp, J.D. (1983). Nucleotide-Sequence of the T-DNA Region from the *Agrobacterium tumefaciens* Octopine Ti Plasmid pTi15955. *Plant Molecular Biology* 2, 335 - 350.

Christensen, A.H., & Quail, P.H. (1996). Ubiquitin promoter-based vectors for high-level expression of selectable and/or screenable marker genes in monocotyledonous plants. *Transgenic Research* 5, 213-218.

Eckes, P., Uijtewaal, B., & Donn, G. (1989). A Synthetic Gene Confers Resistance Against the Broad Spectrum Herbicide L-Phosphinothricin in Plants. *Journal of Cellular Biochemistry* 41 Supplement: UCLA Symposia on Molecular & Cellular Biology 13D, 334.

Ellis, J.G., Llewellyn, D.J., Walker, J.C., Dennis, E.S., & Peacock, W.J. (1987). The ocs element: a 16 base pair palindrome essential for activity of the octopine synthase enhancer. *EMBO J.* 6, 3203-3208.

Ernest, A.D., & Beavan, C.K. (2001). Molecular Characterization of Cry1F (sympro)/Cry1Ac (sympro) Stacked Transgenic Cotton Events (Indianapolis/EUA: unpublished Dow AgroSciences LLC/Mycogen Corporation technical report).

Gao, Y., Gilbert, J.R., Schwedler, D.A., & Xu, X. (2001). Characterization of Cry1F(synpro) Delta-endotoxin derived from *Pseudomonas fluorescens* and transgenic cotton (Indianapolis, EUA:unpublished Dow AgroSciences technical report.).

Gao, Y., Phillips, A.M., Tagliane, A., Gilbert, J.R., Schwedler, D.A., Xu, X., Shan, G., & Embrey, S.K. (2002c). Characterization of Cry1F Protein in a Transgenic Cotton (Indianapolis, EUA: unpublished Dow AgroSciences technical report).

Lee, J.A. (1984). Cotton as a world crop. In *Cotton* (RJ Kohel, CF Lewis), pp. 1-25. Raybould, A. 2010. Reducing uncertainty in regulatory decision-making for transgenic crops. *GM Crops* 1: 1-7. Weber, N., Halpin, C., Hannah, L.C., Jez, J.M., Kough, J. e Parrott, W. 2012. Editor's choice: Crop genome plasticity and its relevance to food and feed safety of genetically engineered breeding stacks. *Plant Physiology* 160: 1842-1853. doi:10.1104/pp.112.204271.

WHO. 1995. Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Wolt, J., Keese, P., Raybould, A., Fitzpatrick, J., Burachik, M., Gray, A., Olin, S., Schiemann, J., Sears, M. e Wu, F. 2010. Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants. *Transgenic Research* 19: 425-436. doi:10.1007/s11248-009-9321-9

Brasília, 02 de agosto de 2018.

Maria Sueli Soares Felipe
Presidente da CTNBio

Deliberação

A CTNBio decidiu por dezessete votos favoráveis pela aprovação e um voto contrário do Dr. Mohamed Ezz El-Din Mostafa Habib e três abstenções (Dr. João Dagoberto dos Santos, Dr. Hur Bem Corrêa da Silva e Dr. Leandro Freitas).