

Avaliação de risco dos organismos geneticamente modificados

Risk assessment of genetically modified organisms

Thadeu Estevam Moreira Maramaldo Costa¹

Aline Peçanha Muzy Dias²

Érica Miranda Damasio Scheidegger³

Victor Augustus Marin⁴

Abstract *Since the commercial approve in 1996, the global area of transgenic crops has raised more than 50 times. In the last two decades, governments have been planning strategies and protocols for safety assessment of food and feed genetically modified (GM). Evaluation of food safety should be taken on a case-by-case analysis depending on the specific traits of the modified crops and the changes introduced by the genetic modification, using for this the concept of substantial equivalence. This work presents approaches for the risk assessment of GM food, as well as some problems related with the genetic construction or even with the expression of the inserted gene.*

Key words *Genetically modified organisms, Risk assessment, Food safety*

Resumo *Desde o começo de sua comercialização, em 1996, a área global de plantações transgênicas aumentou mais de cinquenta vezes. Nas duas últimas décadas, organizações governamentais e intergovernamentais têm planejado estratégias e protocolos para o estudo da segurança de alimentos derivados de cultivos geneticamente modificados. Os testes de segurança são realizados caso a caso e conduzidos de acordo com as características específicas das culturas modificadas e as mudanças introduzidas através da modificação genética, levando em conta o conceito de equivalência substancial. No presente trabalho, estão relatadas algumas abordagens de avaliação de risco de alimentos geneticamente modificados, assim como alguns problemas relacionados à construção genética ou mesmo à expressão do gene inserido.*

Palavras-chave *Organismos geneticamente modificados, Avaliação de risco, Segurança alimentar*

¹Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz. Av. Comandante Guarany 447, Jacarepaguá. 22775-903 Rio de Janeiro RJ. thadeucosta@far.fiocruz.br

²Universidade Federal Fluminense.

³Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz.

⁴Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz.

Organismos geneticamente modificados ou transgênicos

O progresso da ciência e da tecnologia introduziu com sucesso os resultados fundamentais de estudos em biologia molecular nas indústrias agrícolas, alimentares e farmacêuticas, entre outras¹.

A tecnologia do DNA recombinante ou engenharia genética permite a transferência de genes de um organismo para outro, mesmo se distantes na cadeia evolucionária, o que seria impossível através do cruzamento convencional. Como resultado, obtém-se um organismo geneticamente modificado (OGM), também denominado organismo transgênico, que irá conter uma ou mais características modificadas codificadas pelo gene ou pelos genes introduzidos. Entre os benefícios gerados por essa nova tecnologia para a agricultura mundial, se incluiria a possibilidade de se aumentar a produção de alimentos com maior teor nutricional².

A expectativa é de que essa tecnologia melhore tanto a tecnologia de reprodução quanto o desenvolvimento de novas variedades de plantas de alta qualidade e rendimento, como as tolerantes a pestes, a doenças, ao estresse ambiental, por exemplo. Muitos cultivos de plantas geneticamente modificadas têm sido aprovados no mundo inteiro desde 1994, dentre os quais podemos destacar o milho, a soja, a canola e o algodão, além do tomate e do mamão, em menor escala^{3,4}.

Plantas transgênicas com fins comerciais começaram a ser criadas nos anos 80, e testes de campo sob estritas condições de segurança se multiplicaram a partir de 1986, primeiramente com o tabaco nos Estados Unidos e na França. Em dez anos, alcançavam-se 56 diferentes plantas transgênicas testadas em campo⁵.

Desde o começo de sua comercialização, em 1996, a área global de plantações transgênicas aumentou mais de cinquenta vezes, passando de 1,7 milhão de hectares cultivados em seis países para 90 milhões de hectares em 21 países em 2005. Os 8,5 milhões de agricultores que efetuaram plantios transgênicos em 2005 também ajudaram na conquista da plantação do primeiro bilhão cumulativo de acres ou do 400º milhão de hectares⁶.

A soja e o milho geneticamente modificados são os OGM mais extensivamente cultivados, tendo como principais características introduzidas a tolerância ao herbicida e a resistência a insetos^{6,7}.

A liberação de lavouras geneticamente modificadas (GM) no ambiente e no mercado levantou diversas questões a respeito da segurança desses produtos⁸. A complexidade das discussões

é decorrente de dois fatores principais. Por um lado, nossa base de conhecimentos científicos sobre as implicações e os impactos da liberação em larga escala de plantas transgênicas para o cultivo comercial é ainda insuficiente. Por outro, a questão das plantas transgênicas enseja uma abordagem inter e multidisciplinar, uma vez que os impactos são diferenciados, os conflitos de interesses são múltiplos e o diálogo apenas recentemente vem se tornando público⁹.

A grande questão que vem sendo levantada é o quão seguras são essas tecnologias, se elas estão de acordo com o *Guia Internacional para Segurança em Biotecnologia* (IGSB) aceito pelo Programa Ambiental das Nações Unidas. Atualmente, os argumentos dos partidários do princípio da precaução forçam os governos de muitos países na União Europeia, Ásia e África a modificar suas políticas e desistir da produção de variedades GM¹.

Portanto, é necessária uma avaliação de riscos alimentares com base científica para que os alimentos GM¹ ou derivados possam ser utilizados como alimento convencional. Os perigos potenciais dos OGM podem estar associados com toxicidade, alergenicidade, alterações nutricionais e efeitos antinutrientes e a possibilidade remota de transferência horizontal de genes¹⁰.

Nas duas últimas décadas, organizações governamentais e intergovernamentais têm planejado estratégias e protocolos para o estudo da segurança de alimentos derivados de cultivos geneticamente modificados¹¹. Os testes de segurança são conduzidos caso a caso e modelados para as características específicas das culturas modificadas e as mudanças introduzidas através da modificação genética¹¹.

O maior problema na análise de risco de OGM é que seus efeitos não podem ser previstos na sua totalidade. Os riscos à saúde humana incluem aqueles inesperados, alergias, toxicidade e intolerância. No ambiente, as consequências são a transferência lateral (horizontal) de genes, a poluição genética e os efeitos prejudiciais aos organismos não alvo¹².

O objetivo do presente trabalho é apresentar algumas abordagens para a avaliação de risco de alimento GM, assim como possíveis problemas relacionados à construção genética ou mesmo à expressão do gene inserido.

Princípios gerais da avaliação de risco

Risco é definido como a probabilidade de uma condição particular de exposição, um perigo in-

trínseco, representar uma ameaça à saúde humana. O risco é então uma função entre perigo e exposição. Perigo é definido como potencial intrínseco de um material causar efeitos adversos; implícito na definição está o conceito de severidade e adversidade do efeito¹¹.

Avaliação de risco, portanto, é definida como sendo o processo com base científica que consiste na identificação e na caracterização do perigo, da avaliação da exposição e da caracterização dos efeitos do risco⁹.

O primeiro estágio em uma avaliação de risco é identificar o perigo de uma substância, pelo estabelecimento de uma relação causa-efeito entre o perigo e o produto ou processo usando experimentos, modelos toxicológicos e/ou métodos epidemiológicos¹¹. A caracterização do perigo tem como objetivo avaliar em termos qualitativo e/ou quantitativo a natureza do perigo intrínseco identificado. Normalmente, envolve uma análise da relação dose-resposta de efeitos nocivos no organismo-alvo ou a caracterização da severidade do efeito. O propósito desses estudos é o de estabelecer a maior dose possível na qual efeitos adversos não são observados¹¹.

As medições e as estimativas da exposição de seres humanos em contato com substâncias químicas, associadas com as apropriadas suposições acerca dos efeitos à saúde, constituem método padrão utilizado para determinar os níveis de exposições de determinadas populações sob determinadas condições. A exposição é definida como o contato que uma pessoa tem ao(s) agente(s) (químicos, físicos ou biológicos) no nível dos limites exteriores do seu organismo durante determinado período de tempo. A avaliação da exposição envolve a determinação ou estimativa da magnitude, da frequência, da duração, da quantidade de pessoas expostas e a identificação das vias de exposição. Seu objetivo é fornecer subsídios para a proteção e a promoção da saúde pública¹³.

A caracterização do risco é definida como a estimativa qualitativa e/ou quantitativa, incluindo as incertezas, da probabilidade da ocorrência da severidade de um potencial ou conhecido efeito adverso à saúde em uma população, baseada na identificação e caracterização do perigo e avaliação da exposição¹⁴.

Classificação dos riscos

A inserção de novas construções no genoma de um organismo supõe a melhora de suas pro-

priedades, úteis ao ser humano, e a redução nos custos da produção. No entanto, junto com as novas características, os organismos adquirem um conjunto de novas qualidades devido às atividades pleiotrópicas da nova proteína e às propriedades da própria construção, incluindo instabilidade e seus efeitos regulatórios sobre os genes vizinhos. Todos os fenômenos e eventos indesejáveis resultantes do crescimento e consumo dos OGM podem ser classificados em três grupos de risco: alimentares, ecológicos e agrotecnológicos¹.

1. Riscos alimentares

- a) Efeitos imediatos de proteínas tóxicas ou alergênicas do OGM;
- b) Riscos causados por efeitos pleiotrópicos das proteínas transgênicas no metabolismo da planta;
- c) Riscos mediados pela acumulação de herbicidas e seus metabólitos nas variedades e espécies resistentes;
- d) Risco de transferência horizontal das construções transgênicas, para o genoma de bactérias simbióticas tanto de humanos quanto de animais.

2. Riscos ecológicos

- a) Erosão da diversidade das variedades de culturas em razão da ampla introdução de plantas GM derivadas de um grupo limitado de variedades parentais;
- b) Transferência não controlada de construções, especialmente daquelas que conferem resistência a pesticidas e pragas e doenças, em razão da polinização cruzada com plantas selvagens de ancestrais e espécies relacionadas. Os possíveis resultados são o declínio na biodiversidade das formas selvagens do ancestral;
- c) Risco de transferência horizontal não controlada das construções para a microbiota da rizosfera;
- d) Efeitos adversos na biodiversidade em razão de proteínas transgênicas tóxicas, afetando insetos não alvo, assim como a microbiota do solo, rompendo desta forma a cadeia trófica;
- e) Risco de rápido desenvolvimento de resistência às toxinas implantadas no transgênico por insetos fitófagos, bactérias, fungos e outras pragas devido à pesada pressão seletiva;
- f) Riscos de cepas altamente patogênicas de fitovírus emergirem em razão da interação do vírus com a construção transgênica que é instável no genoma dos organismos receptores e, portanto, são alvos mais prováveis para recombinação com DNA viral.

3. Riscos agrotecnológicos

a) Riscos de mudanças imprevisíveis em propriedades e características não alvo das variedades GM e em razão dos efeitos pleiotrópicos de um gene introduzido;

b) Riscos de mudanças transferidas nas propriedades de variedade GM que deveriam emergir depois de muitas gerações em razão da adaptação do novo gene ao genoma, com manifestação da nova propriedade pleiotrópica e as mudanças já citadas;

c) Perda da eficiência do transgênico resistente a pragas em razão do cultivo extensivo das variedades GM por muitos anos;

d) Possível manipulação da produção de sementes pelos donos da tecnologia “terminator”.

A avaliação de risco de alimentos geneticamente modificados

A avaliação de novos alimentos, incluindo os OGM, é realizada através da comparação destes com seu análogo convencional com histórico de uso seguro num estudo denominado de equivalência substancial¹⁵. A aplicação desse estudo é feita através da observação de características agrônomicas, morfológicas e de composição química, incluindo macro e micronutrientes, toxinas, antinutrientes, permitindo a identificação de diferenças entre as cultivares GM e os análogos convencionais, que são normalmente as cultivares parentais das GM. Além disso, verifica-se se há alterações nos parâmetros composicionais e também as principais etapas do processo metabólico^{11,16}. Entretanto, as novas variedades de plantas normalmente não são submetidas a extensivos testes de segurança alimentar como estudos em animais, que são típicos em estudos de aditivos químicos e resíduos de pesticidas em alimentos¹⁶.

Mudanças significativas nesses parâmetros são indicativas de alterações na cultivar, que precisam ser avaliadas devido ao potencial de terem efeitos adversos na saúde humana¹¹.

A avaliação da segurança deve ser baseada nos riscos potenciais impostos pelo produto obtido. Assim, a avaliação deve levar em consideração as características do doador, do recipiente ou, quando apropriado, do organismo parental. Devem ainda ser avaliadas as características e a utilização pretendida do OGM, incluindo escala e frequência das introduções e considerações ambientais e de saúde⁹.

Para os alimentos derivados de plantas geneticamente modificadas, a avaliação de risco deve seguir os seguintes critérios, que incluem¹⁶:

a) Descrição da planta geneticamente modificada;

b) Descrição da planta hospedeira e seu histórico de uso seguro;

c) Descrição do organismo doador do gene de interesse;

d) Descrição da modificação genética;

e) Caracterização da modificação genética;

f) Avaliação da segurança: substâncias expressas, análise dos componentes, avaliação dos metabólitos, modificações nutricionais e processamento do alimento.

A seguir, é abordado cada um desses critérios para a avaliação de risco.

a) Descrição da planta geneticamente modificada

Esta etapa visa identificar a cultivar, os eventos de transformação, o tipo e o propósito da modificação. A descrição deve ser suficiente para esclarecer a natureza do alimento que será submetida à avaliação de segurança¹⁶.

b) Descrição da planta parental e seu histórico de uso seguro

A descrição da cultivar parental deve incluir informações sobre a origem, genótipo, fenótipo, diversidade e histórico de uso seguro do parental. A caracterização da cultivar parental, que normalmente não é geneticamente modificada, serve de guia para a escolha dos parâmetros a serem analisados por comparação com a cultivar GM. Os parâmetros testados devem incluir indicadores do desenvolvimento da cultivar, fenótipo, *performance* agrônômica, bem como seus nutrientes endógenos e seus potenciais antinutrientes ou substâncias biologicamente ativas, toxinas e alérgenos alimentares. Um entendimento da variação natural das principais características agrônomicas e composicionais da cultivar em diferentes regiões geográficas e sob diferentes condições de cultivo é essencial para interpretar a comparação da cultivar GM com a cultivar de comparação^{11,15}.

c) Descrição do organismo doador do gene de interesse

A descrição do organismo doador deve incluir a classificação e a taxonomia nos padrões internacionais e deve também remeter qualquer evidência de potencial toxicidade, alergenicidade ou patogenicidade. Uma lista de toxinas, alérgenos, substâncias bioativas e antinutrientes de origem natural contidas no organismo doador deve ser descrita¹¹. Documentação sobre o histórico de uso seguro e exposição ao organismo doador deve

ser citada, quando possível. Essa informação, juntamente com o entendimento da função de qualquer sequência de DNA recombinante usada no processo de transformação, facilita a identificação do perigo de “novos elementos” que são transferidos para a cultivar. O DNA introduzido deveria mostrar-se não prejudicial à saúde humana. Se o doador for alergênico conhecido, supõe-se que os genes transferidos codificam alérgenos até que o contrário seja provado¹¹.

Um exemplo de proteínas com o potencial de alergenicidade é o caso da introdução da subunidade 2S-albumina da castanha-do-Brasil (*Bertholettia excelsa*), para ser expressa em soja. O objetivo da transformação era produzir uma soja com maiores níveis de metionina, aumentando o valor nutricional do produto, que seria utilizado como ração animal. No entanto, muitos consumidores apresentam reações alérgicas à castanha. O soro desses consumidores alérgicos apresentou reatividade com a proteína. Dessa forma, o desenvolvimento da soja rica em metionina foi cancelado. Esse cancelamento foi devido à alergenicidade apresentada pela castanha e não ao gene que codifica para a proteína alergênica¹⁷.

d) Descrição da modificação genética

A descrição do processo de transformação deve incluir informação sobre o método de transformação; sobre o DNA utilizado para modificar a planta, incluindo a fonte (bactéria, vírus, planta etc.), a identidade e a função; sobre organismos hospedeiros intermediários utilizados para produzir ou processar o DNA para a transformação do organismo receptor. Além disso, devem ser fornecidas informações sobre o DNA a ser introduzido, incluindo a caracterização de todos os componentes genéticos como genes marcadores, regulatórios e outros elementos que afetem a função do DNA; tamanho e identidade, localização e orientação da sequência no vetor e na construção final, e a função¹⁶.

Uma descrição passo a passo da construção do vetor deve fornecer detalhes sobre todos os organismos utilizados para a amplificação do DNA vetor. Deve também fornecer informações sobre a função de todos os elementos genéticos dos vetores de transformação, incluindo a sequência codificadora, sinais promotores e de terminação. Um mapa de restrição com as enzimas mais relevantes deve também estar disponível. Provas de ausência de fragmentos não intencionais no vetor devem ser solicitadas¹¹.

Normalmente, a transformação é feita ou por infecção por *Agrobacterium tumefaciens*, ou pela

biobalística. Na utilização da bactéria *Agrobacterium*, o risco de transferência do fragmento desejado ser ao acaso é relativamente baixo, mas deve ser descrita a cepa doadora, assim como os plasmídeos da cepa, além de se avaliar o risco da presença de outras sequências. Na utilização de transformação direta como a biobalística, a preparação do DNA usado para a transformação deve ser verificada quanto a sequências contaminantes de DNA cromossômicos e plasmidiais de bactérias¹¹.

e) Caracterização da modificação genética

A caracterização molecular do DNA recombinante em cultivares GM normalmente é feita de acordo com as normas internacionais sobre a avaliação de segurança. As informações e os dados devem ser fornecidos para haver a identificação e a caracterização do perigo potencial resultante da transformação da planta¹¹.

Para a caracterização da modificação genética, deve ser determinado o número de inserções e de cópias das sequências de DNA introduzidas, além de se pesquisar quais os sítios de inserção dos transgenes¹⁸, utilizando técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase (PCR), **Southern blot**, **Northern blot**, entre outras. A estabilidade da inserção deve ser verificada por mais de cinco gerações¹¹.

Além disso, devem ser obtidas informações sobre a sequência de DNA da junção entre o genoma da planta e o inserto, quando existem **open reading frames** (ORFs) ou promotores incompletos dentro do DNA inserido que podem provocar o aparecimento de proteínas fundidas¹⁵.

Rang *et al.*¹⁹ caracterizaram regiões de flaqueamento do gene EPSPS (enolpiruvilchiquimato-3-fosfato-sintase), que confere resistência ao herbicida glifosato, demonstrando a formação de um fragmento de DNA com mais de 250 pares de bases. Este fragmento estaria localizado na região **downstream** do terminador nos (nopalina sintase) do gene introduzido. Uma análise quanto à importância funcional desse fragmento adicional foi realizada apontando que pelo menos 150 pares de base dessa região do DNA são transcritos na soja Roundup Ready. Os produtos transcritos são processados resultando em quatro variantes de RNA, oriundos de DNA cujo terminador nos foi completamente deletado. A deleção resulta na geração de ORFs que podem codificar proteínas EPSPS fundidas com região N-terminal que não apresentam homologia com as proteínas do banco de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI). A partir

do momento em que o terminador nos foi introduzido como região reguladora em vários outros OGM, os produtos e as variantes de RNA podem ser transcritos nessas safras transgênicas.

f) Avaliação da segurança: substâncias expressas, análise dos componentes, avaliação dos metabólitos, modificações nutricionais e processamento do alimento

Os efeitos provocados por alimentos GM sobre a saúde são geralmente comparáveis aos riscos conhecidos associados aos alimentos convencionais e incluem, por exemplo, o potencial de alergenicidade e toxicidade de componentes presentes, a qualidade nutricional e segurança microbiológica do alimento, e os possíveis efeitos secundários da expressão do gene ou o rompimento do material genético do receptor ou de suas vias metabólicas, incluindo composição de macronutrientes, micronutrientes, antinutrientes, toxinas endógenas, alérgenos e substâncias fisiologicamente ativas²⁰.

Qualquer alteração inesperada nos níveis de substâncias detectadas durante a análise composicional requer identificação, caracterização e avaliação de risco. Em todos os casos, os níveis de expressão precisam ser estabelecidos para assegurar que os níveis de exposição não sejam prejudiciais à saúde. Além disso, as avaliações de toxicidade devem ser feitas caso a caso, dependendo da substância a ser avaliada, verificando a exposição humana à substância ou a similares, bem como o histórico de uso seguro. Em caso de novas proteínas ou se os dados disponíveis sugerem a existência de qualquer causa para preocupação, um estudo deve ser feito utilizando animais de laboratórios¹¹.

Efeitos não intencionais de alimentos GM sobre a saúde humana

Quando os OGMs são desenvolvidos, algumas características existentes nos organismos podem ser alteradas não intencionalmente, afetando a expressão de componentes constitutivos. O transgene pode integrar dentro ou em regiões adjacentes dos genes da planta e perturbar sua expressão, pelo aumento ou diminuição dessa expressão. O transgene pode ser expresso de uma maneira tardia através da ação dos promotores em genes adjacentes da planta ou pela alteração das ORFs do gene da planta. O rearranjo durante a integração pode criar ORFs alteradas que permitem ao transgene sintetizar produtos não intencionais²¹.

Efeitos não intencionais, como a elevação dos níveis de constituintes antinutricionais ou tóxicos em alimentos, já foram caracterizados em organismos obtidos através de métodos convencionais de reprodução. Estes podem ter possibilidades de melhoramento genético (e epigenético – alterações induzidas pelo ambiente que podem afetar a expressão do gene, sem mudar a sequência de DNA) e de instabilidades, como o silenciamento de genes²².

Esses efeitos podem aumentar a probabilidade de efeitos pleiotrópicos não intencionais (afetando mais de uma característica fenotípica), assim como de efeitos epistáticos (interação do gene inserido com os outros genes)²⁰.

Os efeitos não intencionais podem ser classificados como efeitos inseridos, ou seja, relacionados à posição de inserção do gene de interesse, ou como efeitos secundários, associados com a interação entre os produtos expressos do gene introduzido e as proteínas endógenas e metabólitos. Métodos adequados para a avaliação de efeitos não intencionais precisam ser estudados caso a caso, considerando fatores tóxicos e antinutricionais não intencionais, através de uma análise dos constituintes e de características GM²⁰.

Modificações do metabolismo e efeitos pleiotrópicos de proteínas transgênicas

Riscos alimentares podem surgir de efeitos pleiotrópicos de proteínas transgênicas e através dos efeitos regulatórios das construções inseridas. Por mais rigorosos que sejam os guias para validação das variedades transgênicas, não é fácil distinguir alterações não desejáveis no metabolismo e a atividade de várias proteínas, pois os pesquisadores não sabem exatamente quais características devem ser investigadas. Essas alterações podem ser quantitativas ao invés de qualitativas. Por exemplo, em algumas plantas tolerantes ao estresse ambiental, são inseridos genes para a expressão da arginina descarboxilase. Devido à superexpressão desta enzima, o tabaco transgênico e algumas cultivares de arroz acumulam altos níveis de agmatina, um metabólito imediato da arginina, e, em alguns casos, metabólitos secundários da arginina, como putreína, espermidina e espermina. A agmatina e seus derivados são substâncias biologicamente ativas que podem interagir com receptores adrenérgicos, medazolínicos e de glutamato; dessa forma, eles funcionam como neuromediadores, ativando mitoses e facilitando a formação de tumores. Como não são proteínas, esses compostos po-

dem ser assimilados facilmente pelo organismo humano¹.

Para avaliar a segurança da utilização de plantas geneticamente modificadas como fonte alimentícia, é vital estabelecer sua capacidade de acumular substâncias tóxicas para humanos e animais e reconhecer se os efeitos pleiotrópicos e as construções transgênicas podem levar ao acúmulo de outros metabólitos nocivos e alergênicos. Considere que a maioria dos pesticidas é tóxica para humanos, como por exemplo o glifosato, que é carcinogênico e provoca linfoma¹.

Recentemente, estudos sobre o efeito da ingestão de soja Roundup Ready em ratos demonstraram, em análises ultraestrutural e imunocitoquímica, alterações em células acinares do pâncreas (redução de fatores de *splicing* do núcleo e do nucléolo e acúmulo de grânulos de pericromatina); em testículos de ratos (aumento do número de grânulos de pericromatina, diminuição da densidade de poros nucleares, alargamento do retículo endoplasmático liso das células de Sertoli), havendo a possibilidade de tais efeitos estarem relacionados ao acúmulo de herbicida presente na soja resistente, além de alterações em hepatócitos (modificações na forma do núcleo, aumento do número de poros na membrana nuclear, alterações na forma arredondada do nucléolo, indicando aumento do metabolismo), sendo potencialmente reversíveis neste último grupo de células²³⁻²⁷.

Transferência horizontal

A transferência horizontal de genes é bem conhecida entre as bactérias. No curso da evolução, as bactérias trocavam facilmente fragmentos de seu genoma com outras bactérias e com eucariotos, mantendo esta capacidade até os dias atuais. Essa propriedade da bactéria é relevante para o estudo de risco alimentar e ecológico utilizando OGM¹.

A probabilidade da inserção de construções transgênicas de plantas em genomas de mamíferos ou humanos é muito pequena, e os eucariotos superiores possuem muitas barreiras que evitam eficientemente a transferência horizontal de genes. Mesmo quando ocorre a transferência, a célula transformada, no estágio terminal de diferenciação, não se prolifera. A transferência da construção do transgênico para gametas é praticamente impossível devido à barreira hematotesticular impenetrável a grandes moléculas. No entanto, deve-se ter em mente que a microbiota intestinal é formada por bactérias endossimbi-

ontes que podem adquirir genes através da transferência horizontal. De acordo com os protocolos de rotina, a seleção dos transgênicos é feita através da inserção de fragmentos de DNA contendo genes de resistência a antibióticos (genes marcadores). A transformação de uma bactéria simbiótica e patogênica por recombinação pode resultar no desenvolvimento de uma microbiota resistente a antibióticos¹.

Tecnologias de transformação alternativa que não resultam em genes marcadores com resistência a antibióticos devem ser usadas para o desenvolvimento de plantas recombinantes para que essas tecnologias estejam disponíveis e demonstrem-se seguras¹⁶. A transferência de genes de plantas e seus produtos alimentícios para os microrganismos intestinais ou para as células humanas é considerada uma possibilidade rara, pois muitos eventos complexos e improváveis teriam que ocorrer consecutivamente. No entanto, a possibilidade de esses eventos ocorrerem não pode ser completamente descartada^{16,20}. Então o conceito de equivalência substancial é o ponto inicial e conceito guia para a avaliação de segurança alimentar, e não seu ponto final. Críticos do conceito de equivalência substancial reclamam que os testes em curso não são suficientes para se fazer suposições sobre efeitos não intencionais ou não esperados e não pode excluir a ocorrência de efeitos a longo prazo que resultam da exposição humana prolongada a essas culturas que podem ter alterações composicionais súbitas que podem ser difíceis de detectar¹¹.

Discussão

Devido a contextos históricos, políticos e econômicos da biotecnologia, seria apropriado questionar o que vem sendo praticado em termos de avaliação de risco. As agências regulatórias não têm utilizado critérios ecologicamente compreensíveis para avaliar os riscos de um organismo transgênico⁹.

As plantas transgênicas, aprovadas para cultivo comercial nos Estados Unidos, tiveram sua liberação baseada no princípio da equivalência substancial. Assim, a soja Roundup Ready foi considerada “equivalente” à soja convencional, porque não difere dela nos aspectos de cor, textura, teor de óleo, composição e teor de aminoácidos essenciais, e de nenhuma outra qualidade bioquímica. Desta forma, não foram submetidas à rotulagem pela agência americana encarregada de sua liberação, a Food and Drug Admi-

nistration (FDA). Este conceito de equivalência substancial tem sido alvo de críticas, entre outras, porque a falta de critérios mais rigorosos pode ser útil à indústria, mas é inaceitável do ponto de vista do consumidor e da saúde pública. Equivalência se refere sempre à quantidade ou algo mensurável a que corresponde em sentido tecnicamente comparável. A rigor, em termos de genoma, uma planta transgênica e sua convencional não são equivalentes nem iguais. Só seriam iguais se uma fosse originária da outra por multiplicação vegetativa ou micropropagação. A construção genética inserida na planta contém elementos bastante distintos daqueles encontrados nas plantas, que proporcionam novos produtos gênicos e que podem desencadear efeitos pleiotrópicos substanciais, para que sejam considerados desprezíveis⁹.

No Brasil, que é o segundo maior produtor de grãos de soja do mundo e um dos poucos que ainda têm algumas restrições quanto à venda de sementes e alimentos geneticamente modificados⁴, a utilização e o comércio de organismos geneticamente modificados têm sido objetos de discussões legais e vêm sendo regulamentados pelo Conselho Técnico Nacional de Biossegurança (CTNBio), órgão criado pela Lei de Biossegurança (Lei nº 8.974, de 5 janeiro de 1995) e reestruturado pela nova Lei de Biossegurança (Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005²⁸), que revoga a antiga lei e tem por função prestar apoio técnico e de assessoramento ao governo federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança (PNB), bem como estabelecer 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 zootossanitário, à saúde humana e ao meio ambiente. A nova Lei de Biossegurança estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização sobre a construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e descarte de OGM e seus derivados, tendo como diretrizes o estímulo ao avanço científico na área de biossegurança e biotecnologia, a proteção à vida e à saúde humana, animal e vegetal, e a observância do princípio da precaução para proteção do meio ambiente. Além disso, ela cria o Conselho Nacional de Biossegurança, órgão de assessoramento superior do presidente da República para formulação e implementação da PNB²⁸.

A CTNBio tem a tarefa de avaliar os riscos dos organismos geneticamente modificados, para a saúde humana e o meio ambiente. Para pesquisas em que são desenvolvidos novos OGMs, é requerido dos interessados um certificado de qualidade em biossegurança, dado pela CTNBio, sendo também necessária a formação de uma Comissão Interna de Biossegurança. Se um proponente pretende lançar um vegetal geneticamente modificado no Brasil, ele deverá realizar testes de campo no país, com permissão prévia da CTNBio. Esta avalia os dados sobre a segurança do vegetal em questão e exige que os testes de campo sejam realizados segundo critérios de controles estipulados, incluindo procedimento para evitar qualquer dispersão do material geneticamente modificado. Após uma fase de testes de campo, que não tem prazo estipulado, o proponente poderá requerer aprovação para comercialização do seu produto⁵.

Mesmo que muita experiência tenha sido adquirida no que se refere à análise de produtos desenvolvidos e comercializados em outros países, é necessário que os protocolos de segurança sejam desenvolvidos e/ou adaptados para condições locais. No que se refere à segurança ambiental, esse desenvolvimento e/ou adaptação é imperativo, uma vez que os resultados podem ser diferentes daqueles já obtidos em outras regiões do mundo¹⁷.

Conclusão

Embora sejam sugeridos vários tópicos bastante detalhados discriminando cada etapa de avaliação de risco a ser realizada em alimentos geneticamente modificados, os dados obtidos até a presente data das avaliações de risco já processadas não indicam nenhuma alteração ocasionada pelo gene inserido propriamente dito. O que se observa são relatos sobre os efeitos não intencionais, sejam eles pleiotrópicos, sejam provocados pela característica em evidência (resistência a insetos e tolerância a herbicidas) atuando sobre a saúde humana.

Apesar de não haver evidências sobre essa ação direta do gene, não se deve descartar maiores estudos sobre os OGMs e os seus riscos diretos e indiretos sobre a saúde da população, já que a liberação destes para a comercialização e o consumo provocou um grande aumento na produção mundial de OGM, estando estes presentes como ingredientes em parte representativa dos alimentos disponíveis no mercado para consu-

mo humano e animal. Deve-se lembrar que as avaliações de riscos de alimentos GM somente ocorreram depois de sua liberação comercial, e que é necessário agir cautelosamente confrontando a necessidade das empresas multinacionais em expor seus produtos e o princípio da precaução, visando sempre proporcionar o bem-estar social até que os impactos dessa nova tecnologia sobre a saúde humana e o meio ambiente sejam devidamente avaliados.

A CTNBio, instância criada com a finalidade de prestar apoio técnico consultivo e de assessoramento ao governo federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança relativa aos OGMs – bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e pareceres técnicos conclusivos referentes

à proteção da saúde humana, dos organismos vivos e do meio ambiente, para atividades que envolvam construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte de OGM e derivados²⁹ –, deveria tomar medidas mais enérgicas e cobrar, de toda e qualquer empresa ou instituição que desejasse produzir e/ou reproduzir transgênicos, estudos de análise de risco tanto para a saúde humana quanto para o ambiente, fazendo valer também o Código de Defesa do Consumidor e o Decreto nº 4.680, de 24 de abril de 2003³⁰, atuando rigorosamente sobre a rotulagem de produtos que contenham OGMs ou seus derivados, dando ao menos o direito de escolha aos consumidores sobre os produtos que estão comprando.

Colaboradores

TEMM Costa, APM Dias, EMD Scheidegger e VAMarin participaram igualmente de todas as etapas da elaboração do artigo.

Referências

1. Kulikov AM. Genetically modified organisms and risk of their introduction. *Russ J Plant Physiol* 2005; 52(1):99-111.
2. Batista R, Nunes D, Carmo M, Cardoso C, São José H, Almeida AB, Manique A, Bento L, Ricardo CP, Oliveira MM. Lack of detectable allergenicity of transgenic maize and soya samples. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(2):403-410.
3. Germini A, Zanetti A, Salati C, Rossi S, Forré C, Schmid S, Marchelli R. Development of a seven-target Multiplex PCR for the simultaneous detection of transgenic soybean and maize in feeds and foods. *J Agric Food Chem* 2004; 52(11):3275-3280.
4. Cardarelli P, Branquinho MR, Ferreira RTB, Cruz FP, Gemal AL. Detection of GMO in food products in Brazil: the INCQS experience. *Food Control* 2005; 16:859-866.
5. Kleba JB. Riscos e benefícios de plantas transgênicas resistentes a herbicidas: o caso da soja RR da Monsanto. *CC&T* 1998; 15(3):9-42.
6. James C. Situação global da comercialização das lavouras GM: 2005. *Sumário Executivo 34 International Service for the Acquisition of Agro-Biotech Applications (ISAAA)*. [periódico na Internet]. 2005 [acessado 2007 abr 27]: [cerca de 12 p.]. Disponível em: <http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/34/executivesummary/pdf/Brief%2034%20-%20Executive%20Summary%20-%20Portuguese.pdf>
7. Shehata MM. Genetically modified organisms (GMOs), food and feed: current status and detection. *J Food Agric Environ* 2005; 3(2):43-55.
8. Mazza R, Soave M, Morlacchini M, Piva G, Marocco A. Assessing the transfer of genetically modified DNA from feed to animal tissues. *Transgenic Res* 2005; 14:775-784.
9. Nodari RO, Guerra MP. Avaliação de riscos ambientais de plantas transgênicas. *CC&T* 2001; 18(1):81-116.

10. Rhee GS, Cho DH, Won YH, Seok JH, Kim SS, Kwack SJ, Lee RD, Chae SY, Kim JW, Lee BM, Park KL, Choi KS. Multigeneration reproductive and developmental toxicity study of bar gene inserted into genetically modified potato on rats. *J Toxicol Environ Health* 2005; 68:2263-2276.
11. Konig A, Cockburn A, Crevel RWR, Debruyne E, Grafstroem R, Hammerling U, Kimber I, Knudsen I, Kuiper HA, Peijnenburg AACM, Penninks AH, Poulsen M, Schauzu M, Wal JM. Assessment of safety of foods derived from (GM) crops. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:1047-1088.
12. Nodari RO, Guerra MP. Plantas transgênicas e seus produtos: impactos, riscos e segurança alimentar. *Rev Nutr* 2003; 16(1):105-116.
13. Freitas CM. Avaliação de riscos como ferramenta para a vigilância ambiental em saúde. *Informe Epidemiológico do SUS* 2002; 11(4):227-239.
14. Joint Institute for Food Safety and Applied Nutrition. Risk characterization. *Food Safety Risk Analysis Clearinghouse* [acessado 2007 Abr 27]. Disponível em: http://www.foodrisk.org/risk_characterization.cfm
15. Codex Alimentarius Commission. Principles for the risk analysis of foods derived from modern biotechnology. *CAC/Guide Line 44* [periódico na Internet]. 2003 [acessado 2007 abr 27]: [cerca de 4 p.]. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/biotech/en/codex_biotech_principles.pdf
16. Codex Alimentarius Commission. Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants. *CAC/Guide Line 45* [periódico na Internet]. 2003 [acessado 2007 abr 27]: [cerca de 13 p.]. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/biotech/en/codex_guidelines_plants.pdf
17. Oliveira EMM, Watanabe E, Marin VA. Revisão: segurança alimentar de produtos derivados da biotecnologia moderna. *Braz J Food Technol* 2004; 7(2):201-213.
18. Hallerman EM. Hazards associated with transgenesis methods. *FAO-WHO: transgenesis hazards* [acessado 2007 mai 01]: [cerca de 12 p.]. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/GMtopic3.pdf>
19. Rang A, Linke B, Jansen B. Detection of RNA variants transcribed from the transgene in Roundup Ready soybean. *Eur Food Res Technol* 2005; 220:438-443.
20. Food Safety Department/World Health Organization. Modern food biotechnology, human health and development: an evidence-based study. *Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases*; 2005 [acessado 2006 out 28]: [cerca de 35 p.]. Disponível em: <http://www.who.int/foodsafety>
21. Haslberger AG. Need for an "integrated safety assessment" of GMOs, linking food safety and environmental considerations. *J Agric Food Chem* 2006; 54(9):3173-3180.
22. Food and Agriculture Organization of The United Nations/World Health Organization. *Safety assessment of foods derived from genetically modified animals, including fish, a joint FAO/WHO expert consultation on food derived from biotechnology*. 2003 nov [acessado 2007 mai 1°]: [cerca de 41 p.]. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/biotech/meetings/ec_nov2003/en/
23. Malatesta M, Caporaloni C, Gavaudan S, Rocchi MBL, Serafini S, Tiberi C, Gazzanelli G. Ultrastructural morphometrical and immunocytochemical analyses of hepatocyte nuclei from mice fed on genetically modified soybean. *Cell Struct Funct* 2002; 27:173-180.
24. Malatesta M, Caporaloni C, Rossi L, Battistelli S, Rocchi MBL, Tonucci F, Gazzanelli G. Ultrastructural analysis of pancreatic acinar cells from mice fed on genetically modified soybean. *J Anat* 2002; 201:409-415.
25. Malatesta M, Biggiogera M, Manuali E, Rocchi MBL, Baldelli B, Gazzanelli G. Fine structural analyses of pancreatic acinar cell nuclei from mice fed on genetically modified soybean. *Eur J Histochem* 2003; 47(4):385-388.
26. Malatesta M, Tiberi C, Baldelli B, Battistelli S, Manuali E, Biggiogera M. Reversibility of hepatocyte nuclear modifications in mice fed on genetically modified soybean. *Eur J Histochem* 2005; 49(3):237-242.
27. Vecchio L, Cisterna B, Malatesta M, Martin TE, Biggiogera M. Ultrastructural analysis of tests from mice fed on genetically modified soybean. *Eur J Histochem* 2004; 48(4):449-454.
28. Brasil. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados-OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança-CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança-CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança-PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2005; 28 mar. [acessado 2006 out 28]. Disponível em: <http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/1034.html>
29. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança. [acessado 2007 mai 1º]. Disponível em: <http://www.ctnbio.gov.br>
30. Brasil. Decreto nº 4.680, de 24 de abril de 2003. Regulamenta o direito à informação, assegurado pela Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990, quanto aos alimentos e ingredientes alimentares destinados ao consumo humano ou animal que contêm ou sejam produzidos a partir de organismos geneticamente modificados, sem prejuízo do cumprimento das demais normas aplicáveis. *Diário Oficial da União* 2003; 25 abr.

Artigo apresentado em 21/06/2007

Aprovado em 26/07/2007

Versão final apresentada em 15/08/2007