

O consumo de alimentos derivados de organismos geneticamente modificados e a saúde humana e animal

Autor: Prof. Marcelo Gravina de Moraes, PhD.

Resumo

A transformação genética de plantas é uma ferramenta extraordinária da biotecnologia, que permite o aumento da produtividade dos cultivos e a melhoria da qualidade nutricional dos alimentos. Ela também permite expandir o uso das plantas para áreas até hoje inexploradas, como a síntese de produtos em biofábricas. Muitos alimentos consumidos atualmente já são produzidos – totalmente ou em parte – a partir de plantas geneticamente modificadas (GM). Entretanto, a segurança alimentar de plantas GM é um assunto cercado de controvérsias. No presente artigo são abordados os conceitos e as estratégias de análise de alimentos GM e revisados trabalhos recentes que avaliaram possíveis alterações na qualidade nutricional, toxicidade, alergenicidade e transferência horizontal de genes em plantas e alimentos GM. Após a análise das publicações relevantes, é possível constatar a ausência de problemas envolvendo os alimentos GM testados. Os benefícios dos alimentos GM superam os improváveis riscos.

Introdução

A agricultura é uma atividade praticada pelo homem há milhares de anos. Durante esse tempo, as espécies vegetais têm continuamente sido selecionadas com o objetivo de aumentar a produtividade, obter um maior crescimento de determinados órgãos, alterar características alimentares e resistir às doenças, ao ataque de pragas e a fatores climáticos adversos. O melhoramento de espécies vegetais através de técnicas consideradas "convencionais" envolve a seleção para reprodução de determinadas plantas que expressem características desejadas pelo homem. Desse modo, os agricultores e os cientistas que trabalham com o melhoramento vegetal, têm explorado os mecanismos convencionais como a reprodução sexual e assexual para atingirem seus objetivos. No século XX, com o progresso da genética, foram incluídas novas ferramentas para desenvolver as variedades de plantas desejadas. Alguns exemplos notáveis são a tecnologia de produção de híbridos; o cruzamento entre diferentes espécies de plantas, muitas vezes mediada pelo resgate de embriões que sob condições naturais seriam inviáveis; além da mutagênese induzida por produtos químicos ou pelo uso da irradiação.

Mais recentemente, a tecnologia do DNA recombinante também passou a fazer parte desse arsenal de ferramentas disponíveis. Essa técnica, assim

como toda a área de biotecnologia, representa um dos maiores avanços da ciência na segunda metade do século XX. A tecnologia do DNA recombinante permite a modificação deliberada de material genético de organismos. Desse modo, as plantas geneticamente modificadas (GM) diferem das equivalentes convencionais, pois contêm a inserção deliberada de material genético específico através da tecnologia de DNA recombinante. O objetivo do uso dessa ferramenta é desenvolver novas variedades de plantas em um ritmo mais rápido que os métodos convencionais permitem.

Além disso, diferentemente de todas as ferramentas anteriores, a tecnologia do DNA recombinante permite a introdução de genes específicos de outras espécies, famílias ou mesmo reinos, uma estratégia impossível pelos métodos de melhoramento genético até então utilizados. A introdução de novos genes por meio da tecnologia do DNA recombinante possibilita a obtenção de variedades de plantas que mantenham alto potencial produtivo, mesmo sob condições ambientais adversas. A técnica do DNA recombinante também apresenta funções sem precedentes, tais como a produção de plantas para síntese de matérias primas industriais e medicamentos (biofábricas) e para reciclagem e/ou remoção de produtos tóxicos originários da atividade industrial. A biotecnologia é uma valiosa ferramenta que permitirá que o aumento da produção de alimentos, fibras e energia deixe de ser obtido às expensas da devastação de áreas dedicadas a preservação ambiental.

Outra grande oportunidade criada pela biotecnologia é o melhoramento da qualidade nutricional dos produtos agrícolas, que traz benefícios mais diretos aos consumidores. A qualidade nutricional é obtida através da maior durabilidade dos produtos vegetais após a colheita, melhoria das qualidades organolépticas e nutricionais e benefícios à saúde, por meio da produção de alimentos com maior teor de proteínas e carboidratos, além da melhoria da qualidade da gordura. A utilização de plantas GM também permite avanços na redução do custo e melhoria da qualidade da produção de rações para alimentação de animais, refletindo na qualidade e quantidade da carne e do aumento da produção de leite.

Possíveis implicações do uso de plantas GM para a produção de alimentos

Apesar dos claros benefícios já listados anteriormente, o uso de plantas GM na produção de alimentos é circundado de controvérsia. Qualquer alimento contendo alguma matéria-prima produzida a partir de plantas GM é considerado alimento GM ou alimentos contendo organismo GM. A preocupação sobre a segurança do uso de alimentos GM é compartilhada por cientistas e agências regulatórias preocupadas objetivamente com aspectos relacionados à saúde, tais como alterações da qualidade nutricional, possível toxicidade, alergenicidade e transferência de genes de resistência a

antibióticos. Também existem grupos ligados à defesa dos direitos dos consumidores que solicitam o direito à informação através da rotulagem dos alimentos que contém organismos GM; ambientalistas interessados em questões relacionadas ao risco para a diversidade genética das culturas, a possibilidade de transferência dos genes para outras espécies na natureza e a criação de novos vírus e toxinas; grupos que contestam uma possível limitação do acesso às sementes devido ao patenteamento por parte de corporações multinacionais; pessoas com interesses comerciais distintos como agricultores orgânicos e tradicionais. Por fim, somam-se protecionistas do comércio internacional de produtos agrícolas; grupos preocupados com questões religiosas, culturais e éticas; ou simplesmente pessoas com o medo do “desconhecido” (Uzogara, 2000).

Essa variedade de interesses, nem sempre ligados à ciência, tem produzido mais debates de caráter subjetivo do que respostas às questões objetivas sobre a segurança das plantas e alimentos GM. Não raramente, a própria comunidade científica tem contribuído para o debate improdutivo, por meio de estudos que jamais foram passíveis de reprodução e acabaram amplamente contestados. Um caso recente, que exemplifica esse problema, foi o estudo da neurocientista Irina Ermakova, no qual ela relatou que ratos alimentados com dietas contendo soja GM tolerante ao herbicida glifosato produziram filhotes com baixas taxas de sobrevivência ou baixo peso (Ermakova, 2005). Após uma revisão dos métodos utilizados e dos resultados alcançados pela autora, um painel de renomados cientistas da área concluiu que nenhuma inferência poderia ser extraída dos resultados daquele trabalho devido aos modelos experimentais falhos utilizados (Marshall, 2007). Claramente, os resultados não davam suporte às conclusões da autora. Verdades científicas são fruto do processo de publicação, crítica e revisão e acima de tudo, de resultados que se mantenham ao longo do tempo.

Mas talvez o ponto mais negativo desse episódio seja que, embora as conclusões não tivessem sido publicadas em uma revista com comissão editorial, os resultados foram amplamente divulgados e discutidos através dos meios de comunicação – chegando a serem citados por mais de 500 organizações como prova da toxicidade dos produtos GM. Essa divulgação levou a Academia Americana de Medicina Ambiental a pedir mais estudos independentes sobre a segurança alimentar de cultivos GM; suscitou um debate no Parlamento Australiano que justificou um motivo para proibir o uso de culturas GM; e motivou agências reguladoras em vários países a reverem as suas aprovações de plantas GM (Marshall, 2007). Esse episódio ilustra as conseqüências negativas que decorrem da falha do processo de descoberta científica sem revisão apropriada pelos pares. Os prejuízos não só prejudicam a ciência, mas também a credibilidade da ciência aos olhos do público em geral. Assim, é importante considerar que o debate público sobre os alimentos GM deve levar em conta questões mais amplas que a ciência por si só, mas

deve ser salientada a importância de sempre informar com base em dados científicos sólidos.

Nos últimos anos, diversas revisões foram publicadas na literatura internacional abordando de forma ao mesmo tempo abrangente e aprofundada, questões importantes relativas à segurança alimentar dos organismos GM (Cockburn, 2002; König et al., 2004; Kuiper et al, 2001; Malarkey, 2003; van den Eede et al; 2004; Uzogara, 2000). Uma interessante publicação nacional sobre o tema foi publicada em 2002 (Watanabe & Nutti, 2002). O objetivo do presente artigo é o de reunir em único documento algumas conclusões das revisões mais relevantes, abordando conceitos importantes e internacionalmente aceitos, como o princípio da equivalência substancial e o histórico de uso seguro de alimentos. Serão apresentadas as metodologias utilizadas no estudo dos alimentos GM e listados os resultados experimentais que atestam a sua segurança. Os possíveis riscos como a transferência horizontal de genes, toxicidade, alergenicidade e a alteração nutricional de alimentos GM, serão abordados.

Os princípios da equivalência substancial e do histórico de uso seguro

Em 1993, antecipando a necessidade de desenvolver um meio de avaliar a segurança dos alimentos GM, a Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OCDE) publicou as conclusões de um grupo de trabalho, que introduziu o princípio da "equivalência substancial" (OCDE, 1993). A equivalência substancial baseia-se no princípio de que os alimentos GM podem ser avaliados quanto a sua segurança ao serem comparados com os seus análogos convencionais. Este princípio, que foi aprovado pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1996, também reconhece que os alimentos representam uma mistura altamente complexa de diferentes composições, e que seus valores nutricionais dependem, entre outras coisas, dos locais e das condições de manejo das culturas (FAO/OMS, 1996). Também há necessidade de reconhecer que os testes toxicológicos com alimentos têm limitações em comparação com as avaliações de aditivos alimentares ou medicamentos, devido ao volume necessário a ser ingerido. Possivelmente, a aplicação de avaliações tão rigorosas como as sugeridas para alimentos GM, resultaria que muitos alimentos convencionais com um "histórico de utilização segura", fossem definidos como inseguros. Em reconhecimento destas dificuldades, o princípio da equivalência substancial exige que as plantas (ou os alimentos) GM sejam avaliados através da comparação com os seus equivalentes convencionais, preferencialmente cuja única diferença seja o transgene inserido (Cockburn, 2002).

O princípio da equivalência substancial foi desenvolvido como parte da estratégia de avaliação de segurança. A aplicação deste conceito não é um

juízo de segurança por si, mas auxilia a identificação de similaridades e diferenças entre os alimentos já existentes e novos produtos, os quais são então sujeitos a mais avaliações toxicológicas. Equivalência substancial é um ponto de partida para a avaliação de segurança e não uma avaliação final. O relatório da FAO e OMS de 1996 identifica três possíveis resultados dessa avaliação, que são utilizados para estruturar a avaliação de segurança de um determinado produto GM.

Em primeiro lugar, o alimento GM pode ser considerado substancialmente equivalente ao seu correspondente convencional em termos toxicológicos e nutricionais. Um exemplo de alimentos substancialmente equivalentes aos seus homólogos são os óleos refinados derivados de milho ou de soja GM, onde sequer o DNA ou a proteína referente ao gene inserido são detectáveis. Quando for demonstrado que o produto é substancialmente equivalente, nenhuma outra avaliação específica de segurança é necessária.

Em um segundo caso, o alimento GM pode ser substancialmente equivalente, à exceção de certas diferenças claramente definidas – tais como os componentes deliberadamente introduzidos pela modificação genética. Neste caso, avaliação de segurança dos alimentos GM deverá incluir testes específicos de toxicidade, assim como avaliação da ocorrência de efeitos não intencionais, o potencial de transferência de genes GM para a flora intestinal humana e animal, a possibilidade de indução de alergenicidade pelas proteínas introduzidas e o papel do novo alimento na dieta. A avaliação é então limitada a examinar as implicações das diferenças, testando os novos componentes do produto GM de forma isolada.

Em terceiro lugar, o alimento GM poder ser considerado substancialmente distinto de seu equivalente convencional, ou porque as diferenças não podem ser claramente definidas ou pela inexistência de um alimento convencional equivalente. O produto terá então uma avaliação de segurança altamente detalhada e definida caso a caso.

Outro conceito que emerge da própria definição da equivalência substancial é o do histórico de utilização segura. Neste caso, considera-se que o alimento equivalente convencional ao GM possui um histórico de utilização segura. Aliás, é comum generalizar que os alimentos tradicionais possuem um histórico de utilização segura. Mesmo na ausência de análises toxicológicas e nutricionais sistemáticas, os alimentos tradicionais são geralmente considerados seguros para a alimentação devido à sua longa história de preparação e uso e à ausência de evidência de dano. No passado, os seres humanos desenvolveram seus hábitos alimentares baseados em tentativa e erro sobre os alimentos disponíveis. Com o passar do tempo, a descoberta de formas de preparação dos alimentos – como descascar as batatas e cozinhá-las, colocar os feijões imersos na água antes da cocção – ou de padrões de consumo – como o uso intermitente de bebidas estimulantes como o café – foram descobertas para evitar eventuais efeitos negativos. Muitos alimentos

contêm substâncias tóxicas naturais, anti-nutrientes ou alergênicas que causariam preocupação se estivessem presentes em níveis acima do tolerado ou se fossem consumidas por indivíduos sensíveis. Embora se considere que os alimentos tradicionais tenham um histórico de utilização segura, nenhum alimento pode ser considerado como absolutamente seguro em todas as circunstâncias (Constable, 2007).

O histórico de uso seguro de alimentos convencionais é um padrão para a avaliação de segurança comparativa dos alimentos derivados de organismos GM. Entretanto, o conceito de histórico de uso seguro é de difícil definição, uma vez que se relaciona a um corpo de informações existentes que descreve o perfil de segurança do alimento, ao invés de uma lista precisa de checagem de critérios. O termo deveria ser considerado como um conceito de trabalho usado para auxiliar na avaliação de segurança do alimento. É importante também estabelecer o período no qual o alimento tradicional tem sido consumido, a forma pela qual tem sido preparado e usado, sua composição, os resultados em estudos de dieta com animais e observações sobre a exposição humana ao mesmo.

Estratégia de análise de risco do consumo de alimentos GM

Os genes são continuamente alterados por mutações naturais e recombinação, permitindo que o homem selecione e cruze as plantas cultivadas a fim de obter características desejadas, tais como maior produtividade ou melhor sabor. Da mesma forma, a engenharia genética e a transformação de plantas permite que genes sejam identificados, isolados, copiados e inseridos em plantas com alto nível de especificidade. Portanto, de um modo geral, as considerações sobre a segurança de alimentos GM são basicamente as mesmas das convencionais.

Como ponto de partida, é fundamental caracterizar as fontes potenciais de perigo envolvidas no processo de transformar uma planta. Elas podem ser classificadas nos seguintes grupos de análise: (I) a planta hospedeira do processo de transformação (equivalente convencional); (II) o gene inserido, o organismo doador do gene e o processo de transformação; (III) os produtos dos genes inseridos e novos metabólitos resultantes; (IV) a análise da planta GM e dos alimentos produzidos (Cockburn, 2002).

Os princípios gerais para a análise de risco foram estabelecidos primeiramente para a avaliação dos efeitos de produtos químicos potencialmente tóxicos na saúde humana. Risco é definido como a probabilidade que, em determinadas condições de exposição, uma substância perigosa irá representar uma ameaça para a saúde humana. Risco é, portanto, uma função da periculosidade e da exposição ao produto em estudo, onde a exposição é quantificada em termos de dose, intensidade e duração, e a periculosidade é definida como o potencial intrínseco de um material de causar

efeitos adversos para a saúde. A periculosidade é avaliada em relação à presença de toxicidade; alergenicidade; alterações nutricionais; efeitos anti-nutricionais e possibilidade de transferência de genes para bactérias ou células de mamíferos (Cockburn, 2002).

Testes rigorosos foram desenvolvidos para alimentos GM, os quais utilizam uma estratégia sistemática, passo a passo e holística. De um modo geral, a avaliação da segurança parte do conceito da conhecida equivalência substancial, que fornece uma estratégia comparativa para identificar as similaridades e diferenças entre produtos GM e seus pares com uma história de uso seguro (Cockburn, 2002; König et al, 2004). Através da construção de um perfil detalhado do processo de transformação, dos genes, das proteínas e dos organismos envolvidos, uma avaliação cuidadosa é desenvolvida para avaliar qualquer diferença que possa ser detectada. Essa matriz de informação abrangente permite que se conclua que uma determinada variedade de planta GM – ou os alimentos ou rações derivados dessa planta – é tão segura quanto a equivalente convencional.

Até o momento, as avaliações de mais de 50 cultivos GM aprovados em diversos países permitem concluir que alimentos e rações derivadas de cultivos GM são tão seguros e nutritivos como aqueles derivados de cultivos tradicionais. A ausência de qualquer problema de segurança alimentar resultante do consumo de alimentos produzidos a partir de mais de 114 milhões de hectares de plantas GM cultivadas em 12 anos de adoção da tecnologia dão suporte para esta conclusão (James, 2008).

Análise comparativa da planta GM e da homóloga convencional

Um dos possíveis perigos citados sobre as plantas GM é o potencial de geração de efeitos não-intencionais. Isso poderia ocorrer devido a efeitos pleiotrópicos e mutagênicos. Os primeiros se referem à situação em que um único gene causa múltiplas alterações no hospedeiro e os segundos sobre a ocasião em que a inserção do novo gene induz alterações da expressão de outros genes. Ambos são inerentes ao processo aleatório de inserção do DNA durante a transformação genética. Essas alterações poderiam causar o silenciamento de genes, modificando o nível de expressão desses, ou a ativação de genes existentes, porém normalmente não expressados (Malarkey, 2003). Embora essas alterações sejam possíveis de ocorrer, é provável que esses casos sejam descobertos antes da comercialização, devido ao rigoroso processo seletivo. Esse processo envolve caracterizações agrônômicas e moleculares muito sensíveis na detecção de pequenas mudanças fisiológicas nas plantas GM.

A primeira etapa da estratégia de análise compreende a caracterização detalhada da espécie de planta. A descrição da espécie cultivada deve incluir informações sobre origem, genótipo, fenótipo, diversidade e histórico de

utilização segura da espécie. A caracterização da espécie permite a escolha dos parâmetros de ensaio para comparação entre variedades GM e convencionais da mesma espécie. As comparações entre essas variedades devem incluir parâmetros como desenvolvimento, características fenotípicas, desempenho agrônomico, assim como seus principais nutrientes endógenos e potenciais fatores anti-nutricionais, toxinas ou alérgenos alimentares. Um entendimento da variação natural das principais características agrônomicas e da composição de características da cultura em diferentes locais e sob diferentes condições de cultivo é essencial para interpretar dados comparativos entre variedades GM e não-GM.

Análise dos novos genes inseridos

O gene doador contribui como um elemento novo e pode expressar novas proteínas ou alterar a expressão de proteínas já existentes, tanto para uma maior como para menor expressão. Estudos de casos de análises sobre a possibilidade de transferência horizontal de genes para bactérias e células de mamíferos são relevantes para avaliar o perigo da presença de seqüências virais e de resistência a antibióticos em organismos GM.

Estima-se que a dieta humana contenha um teor diário 0,1 a 1,0 grama de DNA e RNA. Considerando os níveis de DNA transgênico nas plantas GM, que ficam entre 1:10.000 e 1:100.000 do DNA total da planta, e a alta digestibilidade do DNA no trato digestivo, a probabilidade de transferência genética a partir de plantas GM para células de mamíferos é extremamente baixa (Cockburn, 2002). Não existe qualquer dado científico que indique que o DNA transgênico é mais facilmente transferível do que qualquer outro DNA. Além disso, as análises do DNA do projeto genoma humano mostram que não existe uma prova de transferência de DNA de bactérias ou de DNA de plantas para o homem. Uma vez que DNAs de várias origens, (de plantas, animais, microorganismos, vírus), estiveram presentes na alimentação humana e de animais ao longo da história, a ausência de evidência de integração desses DNAs no genoma humano indica que o evento é raro, se for possível.

A transferência de DNA de plantas para mamíferos ou células microbianas, em circunstâncias normais de exposição, exigiria que todos os seguintes eventos de ocorressem em conjunto: o gene relevante na planta teria que ser liberado na forma de fragmentos lineares; o gene teria de sobreviver às nucleases da planta e do trato gastrointestinal; o gene teria de competir pela captação com o DNA da dieta; a célula receptora (bacteriana ou de mamíferos) teria que ser competente para ser transformada e o gene teria de sobreviver à ação das enzimas de restrição dessa célula. Finalmente, o gene teria que ser inserido no DNA do hospedeiro por raros eventos de reparação ou recombinação (Malarkey, 2003). É evidente que, caso essa transformação ocorresse no caso dos mamíferos, ela seria mais provável nas células

somáticas – especialmente nas mucosas do intestino – do que em células embrionárias. Uma vez que as células do tecido epitelial intestinal são constantemente eliminadas, o destino mais provável das células modificadas é serem perdidas nas fezes.

Protocolos muito sensíveis de detecção de DNA através da reação em cadeia da polimerase (PCR) foram otimizados para determinar se traços de fragmentos de DNA de plantas ou de transgenes são detectáveis em amostras de leite bovino e de músculo de frango, suíno e bovino (Nemeth et al, 2004). O ensaio detectou fragmentos pequenos de DNA de cloroplasto em 86% das amostras de leite e em 5%, 15%, e 53% das amostras de músculo bovino, de frangos e de suíno, respectivamente. Porém, não ocorreu detecção de DNA transgênico em nenhuma amostra. Estes resultados devem-se ao elevado número de cópias do DNA de cloroplasto, comparativamente com o que tipicamente ocorre com um transgene.

Resultados similares foram também obtidos em um trabalho com frangos que avaliou a presença de DNA GM e endógeno de soja e farelo de milho na carne. Somente foi detectada a presença de pequenos fragmentos do DNA GM na luz intestinal, mas não nos tecidos. Por outro lado, o DNA endógeno foi detectado em diversos tecidos (Aeschbacher et al, 2005; Deaville & Maddison, 2005; Tony et al, 2003). Em estudo com vacas em lactação, foi verificado que genes de cópia única, como no caso dos transgenes, são normalmente detectáveis no trato intestinal, enquanto genes de elevado número de cópias podem estar presentes nas fases sólidas do rumem, no duodeno e no leite, mas raramente no sangue das vacas (Phipps, 2003). Também em estudo realizado com bezerros (Chowdhury et al, 2004) e em suínos (Chowdhury et al, 2003) foi verificado que o DNA do transgene é detectável no trato intestinal, mas não é transferido para os tecidos.

Somente um estudo relata tanto a presença de DNA GM no trato intestinal, como um pequeno fragmento do gene codificante da enzima EPSPS (transgene) encontrado no fígado e no pulmão de dois suínos, porém sem evidência de integração no genoma desses animais (Sharma et al, 2006).

A transferência horizontal de genes em microorganismos é um processo natural e, juntamente com mutações, é parte integral do processo evolucionário microbiano. O impacto de eventos de transferência horizontal de genes irá depender da vantagem seletiva proporcionada pelo evento para a população bacteriana. Transferência horizontal de marcadores de resistência a antibióticos é um exemplo importante nesse sentido. A utilização de genes de resistência a antibióticos como marcadores para seleção de plantas GM implica no risco de que genes sejam transferidos para as bactérias presentes no trato digestivo de humanos e animais, o que poderia tornar essas bactérias resistentes aos antibióticos.

No entanto, a probabilidade do DNA de plantas GM ser transferido para bactérias através do processo de transformação é pequena (Malarkey, 2003). A

recombinação homóloga é o principal mecanismo pelo qual o DNA é incorporado nos hospedeiros bacterianos durante transformação. Porém, para ocorrer essa recombinação haveria necessidade de existir regiões de homologia entre o DNA a ser introduzido e o genoma bacteriano. Alterações fenotípicas significativas só podem ocorrer se genes completos fossem adquiridos, o que significa a necessidade da existência de fragmento de DNA de centenas de pares de bases, o que é improvável ocorrer em um ambiente como o trato intestinal de mamíferos, onde o DNA é rapidamente degradado. Porém, apenas uma pequena percentagem do montante do DNA atinge o cólon, que contém um elevado número de bactérias.

Ainda assim, é importante ter em mente que o evento de transferência horizontal, a integração de um gene e a sua expressão, não são suficientes para propagação de genes em populações bacterianas. É a pressão seletiva o mecanismo que impulsiona a dispersão de genes. A coexistência natural entre bactérias contendo genes de resistência a antibióticos e bactérias que não contêm esses genes possivelmente representa um risco muito maior de transferência horizontal de genes do que um alimento GM que inclua o gene dessa resistência. Todas essas evidências implicam que a aquisição de novos genes por bactérias do trato intestinal a partir de alimentos, tais como genes de resistência aos antibióticos, é provavelmente de um evento muito raro.

Outro tema de controvérsia é a utilização do promotor 35S, que faz parte da construção gênica usada na maioria das plantas GM em uso atualmente. O uso do promotor 35S permite elevados níveis de acumulação de produtos gênicos (RNA e proteína) em quase todos os tecidos da planta transformada. É precisamente este elevado nível de expressão a razão para a utilização generalizada deste promotor. Entretanto, Ho et al. (1999) indicaram que existem perigos associados ao uso do promotor 35S do vírus do mosaico da couve-flor (CaMV), uma vez que esse uso poderia conduzir à reativação de vírus inativos, ou à criação de novos vírus nas plantas, acarretando danos à saúde humana e animal. É verdade que a infecção viral em plantas transgênicas contendo seqüências virais pode resultar na geração de vírus com propriedades biológicas distintas do vírus parental infectante. Contudo, não existem registros de nenhum efeito adverso causado por recombinação de CaMV, mesmo que esse vírus seja freqüentemente consumido por seres humanos, pois o mesmo infecta naturalmente um grande número de plantas crucíferas (Cockburn, 2002). Em suma, não há provas científicas plausíveis de que o consumo de alimentos GM que contenham o promotor 35S possa conduzir a efeitos adversos para a saúde de animais ou seres humanos (Chen et al, 2003).

Por fim, a transformação resulta em métodos aleatórios de integração e pode levar à reorganização do DNA inserido. O conhecimento sobre o local de inserção do transgene no genoma vegetal pode ajudar a caracterizar se o gene endógeno da planta foi alterado pelo evento de inserção. De um modo geral,

ainda que aleatória em termos de inserção no genoma, a transformação genética de plantas é um mecanismo que causa menos “desarranjos” no genoma que os métodos anteriormente desenvolvidos, como alteração de ploidia, variação somaclonal, resgate de embriões, cultivo de anteras, indução de mutação utilizando produtos químicos ou radiação. Esses comprovadamente resultam em extensas e imprevisíveis alterações genéticas.

Análise do potencial tóxico das novas proteínas

Outro ponto importante é conhecer se o gene a ser inserido, ou o organismo de origem do mesmo, estão associados à produção de alguma substância tóxica ou alergênica, que poderia ser transferida durante o processo de transformação. Se for o caso, a análise deve indicar que a transformação genética seja abortada.

O potencial tóxico de um produto transgênico deve ser analisado caso a caso. Atenção particular deve ser empregada caso o transgene produza uma toxina conhecida. Por definição, uma proteína tem potencial de produzir efeitos na saúde se não for digerida no trato digestivo e se for absorvida sistemicamente. Toxinas protéicas são conhecidas por atuar através de mecanismos agudos e sob baixas doses. Portanto, quando uma proteína não apresenta toxicidade oral aguda em altas doses usando um teste laboratorial padrão para espécies de mamíferos, os resultados indicam que as proteínas serão também atóxicas para humanos e outros mamíferos, e não apresentarão perigo sob nenhum cenário de exposição, incluindo aqueles de longo período. A toxicidade aguda da proteína presente em um alimento GM é um componente essencial para a avaliação da segurança do alimento (Köenig et al, 2004).

Um exemplo de toxina conhecida e bastante utilizada em plantas GM é aquela codificada pelo gene Bt (da bactéria *Bacillus thuringiensis*) que codifica para uma proteína inseticida (Cockburn, 2002). A segurança da maioria das toxinas Bt é garantida pela sua fácil digestibilidade, assim como pela ausência de sua atividade intrínseca no sistema digestivo de mamíferos. O bom entendimento sobre os mecanismos de ação das toxinas Bt e a natureza seletiva dessas toxinas no sistema digestivo de insetos aumenta o grau de certeza sobre a segurança do sistema de avaliação. O gene Bt foi inserido em diversas variedades de milho para torná-los resistentes ao ataque de insetos-praga. Cepas de *B. thuringiensis* são encontradas em quase todos os solos. Além disso, culturas microbianas contendo Bt têm sido amplamente utilizadas como inseticidas biológicos há mais de 40 anos sem histórico de efeitos adversos (Betz et al, 2000; Huang et al, 2005; Kuiper et al, 2001).

Um segundo exemplo é o gene codificante da enzima 5-enolpiruvilshiquimato-3-fosfato sintase (EPSPS) que confere resistência ao herbicida glifosato (Cockburn, 2002). Essa enzima está presente nas plantas e

microorganismos e é essencial para a biossíntese dos aminoácidos aromáticos. A inibição de EPSPS por glifosato conduz a uma deficiência na produção de aminoácidos aromáticos e impede o crescimento das plantas. A via biossintética de aminoácidos aromáticos não está presente em mamíferos, aves e peixes, o que explica a atividade seletiva do glifosato nas plantas. O gene inserido nas plantas é proveniente de um microorganismo e apresenta uma EPSPS tolerante ao glifosato. Esta proteína é 99,3% similar à proteína análoga do milho convencional e faz parte de uma família gênica bastante conservada entre plantas e microrganismos.

Em determinados casos, o gene inserido resulta na diminuição da expressão de uma proteína da planta. A princípio, isto representaria um problema menor, pois haverá menor quantidade de um produto gênico presente. No entanto, se essa substância afetada desempenha um papel como o de co-fator ou antioxidante, sua redução teria um efeito no valor nutritivo. Tal consequência poderia resultar em um efeito inesperado da inserção de um gene, como, por exemplo, a alteração do conteúdo de vitaminas ou outros nutrientes. Análises da composição desses metabólitos devem ser usadas para determinar se os níveis permanecem em intervalos normais. Um exemplo é a soja GM com alto teor do ácido graxo oléico que foi desenvolvida pela inserção do gene GmFad 2 -1 (Cockburn, 2002). Neste caso, a técnica denominada de “antisense” foi usada para reduzir a expressão gênica. Mesmo nesse caso, embora seja um gene que normalmente só leva à produção de RNA – que é considerado intrinsecamente não-tóxico – há a possibilidade de que o gene inserido possa traduzir uma nova proteína. A análise molecular pode definir se existe a possibilidade de que uma possível proteína de potencial tóxico seja codificada.

Diversos estudos com animais atestam a ausência de efeitos tóxicos dos alimentos GM analisados. Em um desses estudos, batatas da variedade Spunta (geneticamente modificada para apresentar resistência a insetos) e equivalentes convencionais apresentaram características bioquímicas e de composição similares e não produziram efeitos no peso de órgãos como fígado, baço, coração, rins e testículos de ratos (El Sanhoty et al, 2004). Em outros estudos, análises atestaram a ausência de efeitos tóxicos em ratos após o consumo de milho GM (Mackenzie et al, 2007) e a ausência de efeitos adversos em ratos após o consumo de longo prazo de soja GM em um nível de 30% da dieta (Sakamoto et al, 2007).

Análise de possíveis respostas alergênicas às novas proteínas

A maioria das plantas GM envolve a síntese de novas proteínas. Embora poucas proteínas sejam alergênicas, a maioria dos alergênicos são proteínas, e representam um perigo aos seres humanos que não tenham sido anteriormente expostos (Metcalf, 2005). A maioria das alergias alimentares envolve uma

reação do sistema imunológico iniciada pela interação entre proteínas alergênicas dos alimentos e imunoglobulinas IgE específicas. Essa interação faz com que mastócitos e células basófilas distribuídas ao longo do corpo liberem histamina em um indivíduo sensibilizado em questão de minutos ou horas. As conseqüências podem variar desde irritação e asma até o choque anafilático. No entanto, sob condições normais, proteínas ingeridas durante a alimentação não são alergênicas e, assim, não elicitam respostas imunes alérgicas. Esta ausência de reatividade poderia dever-se a uma supressão da imunidade ou tolerância. Entretanto, uma deficiência de tais processos em alguns indivíduos resulta em reconhecimento imune de proteínas exógenas como alergênicos, levando a reações alérgicas induzidas por alimentos.

Proteínas alergênicas são normalmente glicoproteínas, possuem uma massa molecular entre 10.000 e 70.000 Da e são estáveis à ação de proteases e ao calor. O percentual de proteínas alergênicas é muito pequeno. Não mais que 200, entre as centenas de milhares de proteínas que os seres humanos consomem nos alimentos, são alergênicas. Os 180 alimentos que possuem registros de alergenicidade podem ser divididos em oito grupos (amendoim, soja, crustáceos, peixe, leite de vaca, ovos, nozes e trigo) e são responsáveis por 90% de toda alergia alimentar conhecida no mundo (Malarkey, 2003).

Os produtos da biotecnologia agrícola são sujeitos a uma cuidadosa e completa avaliação quanto ao potencial alergênico antes de serem comercializados. Poucos produtos da biotecnologia agrícola, e nenhum dos atuais produtos envolvem a transferência de genes a partir de fontes conhecidas de substâncias alergênicas. Aplicando esses critérios, criam-se garantias suficientes de que a nova proteína tem limitada capacidade para se tornar um alergênico (Taylor & Hefle, 2001). O potencial de alergenicidade das proteínas introduzidas em plantas GM deve ser avaliado focando, além do organismo doador do gene, a homologia de seqüência entre as novas proteínas introduzidas e substâncias reconhecidamente alergênicas; o nível de expressão da nova proteína na planta GM; a classificação funcional da nova proteína; a reatividade da nova proteína com o IgE do soro de indivíduos com alergias conhecidas ao organismo doador do material genético; e diversas propriedades físico-químicas da proteína introduzida, tais como a estabilidade ao calor e a estabilidade digestiva (Taylor & Hefle, 2001).

Não existe uma estratégia única para avaliar o potencial alergênico. A combinação da informação genética e de bioinformática disponíveis sobre os alimentos alergênicos aplicada aos alimentos desenvolvidos de cultivos GM evitam a introdução inadvertida de substâncias alergênicas (Helm, 2003). Atualmente, a reatividade ao IgE em pacientes humanos permanece como uma estratégia disponível para a avaliação direta do reconhecimento imune. O teste de reatividade com IgE necessita de amostras de soro apropriadas e clinicamente bem definidas de pessoas expostas às proteínas alergênicas. Embora o desenvolvimento de um banco de soro completo seja

freqüentemente discutido, a coleção, caracterização e manutenção de tal banco representa um uso de recursos substancial. No futuro, nenhuma proteína homóloga às alergênicas será incluída no desenvolvimento de plantas GM após análises de bioinformática, que envolve comparações de seqüência de aminoácidos. Entretanto, a homologia de aminoácidos é conduzida no início do desenvolvimento do produto e deve ser apenas o início do processo de análise do perigo de alergenicidade, porém deve ser também incluída para a análise de risco a exposição (Metcalf, 2005).

Em um estudo bastante abrangente, 27 crianças e 57 adultos alérgicos a alimentos foram submetidos a testes de alergenicidade por meio do monitoramento das respostas sensitivas alérgicas a amostras de uma variedade de soja tolerante a herbicida e a variedades de milho contendo distintos genes Bt (que conferem resistência a insetos) e genes de tolerância a herbicidas (Batista et al., 2005). Todos os indivíduos consumiram os alimentos preparados para o teste, que consistiu em milho e soja geneticamente modificados e milho e soja convencionais (controles). Foram realizados diversos testes de alergenicidade com a pele, de detecção de IgE por meio de ensaios laboratoriais e de reatividade do soro dos pacientes. Os resultados indicaram que nenhum dos indivíduos testados reagiu diferentemente aos produtos GM e convencionais em todos os testes. A conclusão desse estudo é que os alimentos transgênicos que estão no mercado, resistentes a insetos e tolerantes a herbicidas, não são mais alergênicos que os equivalentes convencionais.

Em outubro de 2000, o U.S. Food and Drug Administration (FDA) solicitou assistência técnica do Center for Disease Control and Prevention (CDC) a fim de investigar registros de eventos adversos – no caso, doenças – em seres humanos possivelmente associados com o consumo de milho GM da variedade StarLink™ (CDC, 2001). O CDC conduziu uma investigação epidemiológica que incluiu a revisão dos registros de eventos adversos associados ao consumo de milho GM, entrevista com todas as pessoas que experimentaram os eventos adversos e que manifestaram sintomas consistentes com reações alérgicas, obtenção de dados médicos relevantes e a coleção de um banco de soro temporário. A investigação conclui que as 28 pessoas analisadas realmente haviam experimentado uma aparente reação alérgica. Estas pessoas haviam consumido milho contendo uma determinada proteína Bt (Cry9c) do milho GM. O banco de soro foi avaliado para verificar se continha evidência de uma resposta alérgica à proteína Cry9c. Os exames indicaram que nenhuma das amostras submetidas ao CDC reagiu de maneira consistente com uma resposta à proteína Cry9c. Essas evidências não fornecem nenhuma indicação de que as reações que as pessoas afetadas experimentaram foram associadas com hipersensibilidade à proteína Cry9c.

Anticorpos contra diversas proteínas expressas em plantas GM não foram encontrados no soro de pessoas com alergias alimentares no Japão (Nakajima

et al, 2007; Takagi et al, 2006). Outros estudos sugerem que a sensibilização alérgica em extratos de soja GM e convencionais (Kim et al, 2006) e em batatas GM e não-GM (Lee et al, 2006) são similares, ou seja, o fato de serem GM não agregou alergenicidade ao alimento.

Análise da qualidade nutricional dos alimentos GM em estudos com animais

Estudos com animais são necessários para avaliar o risco de uso de alimentos GM. Para avaliar a segurança de longo prazo, é considerado necessário o consumo de alimentos na dieta de animais de laboratório durante um período de 90 dias. Deve-se expor o animal às doses mais elevadas possíveis do alimento sem causar desequilíbrio nutricional e doses baixas comparáveis ao previsto para o consumo humano. A margem de segurança pode ser calculada com base na ausência de efeitos. Estudos de longo prazo para testar possíveis efeitos da exposição humana devem ser considerados caso a caso, tendo em conta a necessidade de testes toxicológicos adicionais. Por exemplo, as alterações nos tecidos dos animais durante o estudo de 90 dias pode indicar a necessidade de estudo de toxicidade de longo prazo. Outro tipo de estudo é a verificação da segurança da carne, leite, ovos e derivados de animais que consomem alimentos GM. A equivalência nutricional entre alimentos GM e similares convencionais pode ser estabelecida através de análise de composição de nutrientes, performance de crescimento e indicadores de saúde do animal.

Estudos com ratos sugerem que os alimentos GM não possuem efeitos adversos sobre a capacidade reprodutiva e de desenvolvimento durante diversas gerações (Rhee et al, 2005). A inexistência de efeitos adversos de farelo de soja tolerante a glifosato em ratos foi observada mesmo em níveis tão elevados como 90% da dieta (Zhu et al, 2004). Outros estudos com milho GM resistente a insetos (Hamond et al, 2006) e com milho GM tolerante a herbicidas produziram resultados similares (Hamond et al, 2004).

Um estudo com vacas Holstein foi utilizado para avaliar os efeitos da dieta com alimentos GM sobre o desempenho da alimentação animal (Ipharraguerre et al, 2003). Tanto a planta inteira como a silagem de grãos de uma variedade de milho tolerante a glifosato, (milho híbrido evento NK603), de um milho híbrido controle não-transgênico e de dois híbridos comerciais não-transgênicos (DK647 e RX740) foram comparados. A silagem de grãos e os quatro milhos híbridos foram produzidos utilizando os mesmos procedimentos. A composição química dos grãos e silagens produzidas a partir dos diferentes alimentos foi substancialmente equivalente. Resultados similares foram obtidos com outras variedades de milho GM resistentes a insetos (Donkin et al, 2003) e tolerantes a herbicidas (Phipps et al, 2005).

Em uma série de trabalhos com frangos alimentados com rações contendo milho GM com genes Bt para resistência a insetos e o gene EPSPS para tolerância a herbicida glifosato, em comparação com as rações contendo milho equivalente não-transgênico, indicaram que os animais tiveram rendimentos similares de carcaça e composição da carne (Taylor et al, 2003a; Taylor et al, 2003b; Taylor et al, 2003c; Taylor et al, 2005a; Taylor et al, 2005b).

Com suínos, os animais alimentados com soja GM tolerante a glifosato e aqueles nutridos com soja equivalente convencional não diferiram quanto ao crescimento e terminação (Cromwell et al, 2002). Resultados similares foram obtidos com suínos alimentados com arroz GM tolerante ao herbicida glufosinato de amônio (Cromwell et al, 2005) e com milho GM contendo o gene Bt (Hyun et al, 2005).

Conclusão

Uma das áreas de maior progresso científico nas últimas décadas é a elucidação de vias biossintéticas das plantas, que possibilitam o desenvolvimento de variedades GM com maiores quantidades de vitaminas e minerais essenciais, produzindo os alimentos "nutracêuticos". A maior parte dessas pesquisas se concentra na geração de novas variedades de plantas GM para melhorar a dieta das populações de países em desenvolvimento. Exemplos notáveis são as novas variedades de arroz com maior quantidade de provitamina A e de ferro. Outros casos importantes são a produção de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa em espécies oleaginosas e o aumento da quantidade de flavonóides e carotenóides em tomate e batata (Davies, 2007). Por fim, mesmo as variedades já em uso comercial, como o milho Bt, apresentam benefícios diretos à saúde devido à diminuição da contaminação por micotoxinas produzidas por fungos. Esta redução é devida ao menor ataque de insetos no milho Bt do que no equivalente convencional (Wu, 2006).

É impossível não reconhecermos o valioso potencial e o impacto atual da biotecnologia vegetal para o desenvolvimento de novas variedades e na melhoria da qualidade dos alimentos. Os resultados das diversas avaliações em todos os alimentos GM até hoje estudados apontam para o uso com segurança. Porém, isto não significa que as preocupações manifestadas em relação à tecnologia não devam continuar a serem abordadas por meio da colaboração e do diálogo entre indústria, setor público, cientistas, agências reguladoras e organizações não-governamentais. É importante que o debate público sobre os alimentos geneticamente modificados leve em conta questões mais amplas do que a ciência por si só, mas não devemos nos esquecer que será a ciência, somente quando realizada dentro de padrões aceitáveis e reproduzíveis, que responderá às questões sobre a segurança dos alimentos GM.

Literatura citada

Aeschbacher K, Messikommer R, Meile L, Wenk C. (2005) Bt176 corn in poultry nutrition: physiological characteristics and fate of recombinant plant DNA in chickens. *Poult Sci.* 84:385-394.

Batista R, Nunes B, Carmo M, Cardoso C, José HS, de Almeida AB, Manique A, Bento L, Ricardo CP, Oliveira MM. (2005) Lack of detectable allergenicity of transgenic maize and soya samples. *J Allergy Clin Immunol.* 116:403-410.

Betz FS, Hammond BG, Fuchs RL (2000) Safety and Advantages of *Bacillus thuringiensis*-Protected Plants to Control Insect Pests . *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32:156–173.

Brookes G, Barfoot P (2006) GM Crops: The First Ten Years - Global Socio-Economic and Environmental Impacts. ISAAA Brief No. 36. ISAAA: Ithaca, NY.

CDC, National Center for Environmental Health. (2001) Investigation of human health effects associated with potential exposure to genetically modified corn: a report to the U.S. Food and Drug Administration from the Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, EUA.

Chen ZL, Gu H, Li Y, Su Y, Wu P, Jiang Z, Ming X, Tian J, Pan N, Qu LJ. (2003) Safety assessment for genetically modified sweet pepper and tomato. *Toxicology.* 188:297-307.

Chowdhury EH, Mikami O, Murata H, Sultana P, Shimada N, Yoshioka M, Guruge KS, Yamamoto S, Miyazaki S, Yamanaka N, Nakajima Y. (2004) Fate of maize intrinsic and recombinant genes in calves fed genetically modified maize Bt11. *J Food Prot.* 67:365-370.

Chowdhury EH, Kuribara H, Hino A, Sultana P, Mikami O, Shimada N, Guruge KS, Saito M, Nakajima Y. (2003) Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *J Anim Sci.* 81:2546-2551.

Cockburn A. (2002) Assuring the safety of genetically modified (GM) foods: the importance of an holistic, integrative approach. *Journal of Biotechnology* 98: 79–106.

Constable AA, Jonas DB, Cockburn AC, Davi AD, Edwards GE, Hepburn PF. (2007) History of safe use as applied to the safety assessment of novel foods and foods derived from genetically modified organisms. *Food and Chemical Toxicology* 45: 2513–2525.

Cromwell GL, Lindemann MD, Randolph JH, Parker GR, Coffey RD, Laurent KM, Armstrong CL, Mikel WB, Stanisiewski EP, Hartnell GF. (2002) Soybean meal from roundup ready or conventional soybeans in diets for growing-finishing swine. *J Anim Sci.* 80:708-715.

Cromwell GL, Henry BJ, Scott AL, Gerngross MF, Dusek DL, Fletcher DW. (2005) Glufosinate herbicide-tolerant (LibertyLink) rice vs. conventional rice in diets for growing-finishing swine. *J Anim Sci.* 83:1068-1074.

Davies KM (2007) Genetic modification of plant metabolism for human health benefits *Mutation Research* 622:122-137.

Deaville ER, Maddison BC. (2005) Detection of transgenic and endogenous plant DNA fragments in the blood, tissues, and digesta of broilers. *J Agric Food Chem.* 28:10268-10275.

Donkin SS, Velez JC, Totten AK, Stanisiewski EP, Hartnell GF. (2003) Effects of feeding silage and grain from glyphosate-tolerant or insect-protected corn hybrids on feed intake, ruminal digestion, and milk production in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 86:1780-1788.

El Sanhoty R, El Rahman AA, Bögl KW. (2004) Quality and safety evaluation of genetically modified potatoes spunta with Cry V gene: compositional analysis, determination of some toxins, antinutrients compounds and feeding study in rats. *Nahrung.* 48:13-18.

Ermakova, IV. (2005) Influence of genetically modified soya on the birth-weight and survival of rat pups. In *Proceedings of the Conference Epigenetics, Transgenic Plants and Risk Assessment, Frankfurt am Main, Alemanha, 2005.*

FAO/WHO (1996) *Biotechnology and food safety. Report of a joint FAO/WHO consultation, FAO Food and Nutrition Paper 61, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome.*

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

Hammond B, Lemen J, Dudek R, Ward D, Jiang C, Nemeth M, Burns J. (2006) Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn rootworm-protected corn. *Food Chem Toxicol.* 44:147-160.

Helm RM. (2003) Food biotechnology: is this good or bad? Implications to allergic diseases. *Annals of allergy, asthma & Immunology* 90: 91-98.

Ho, M.-W., Ryan, A., Cummins, J., 1999. Cauliflower mosaic viral promoter - a recipe for disaster? *Microbial Ecology in Health and Disease* 11:194–197.

Huang J, Hu R, Rozelle S, Pray C. (2005) Insect-Resistant GM Rice in Farmers' Fields: Assessing Productivity and Health Effects in China. *Science* 308:688-690.

Hyun Y, Bressner GE, Fischer RL, Miller PS, Ellis M, Peterson BA, Stanisiewski EP, Hartnell GF. (2005) Performance of growing-finishing pigs fed diets

containing YieldGard Rootworm corn (MON 863), a nontransgenic genetically similar corn, or conventional corn hybrids. *J Anim Sci.* 83:1581-90.

Ipharraguerre IR, Younker RS, Clark JH, Stanisiewski EP, Hartnell GF. (2003) Performance of Lactating Dairy Cows Fed Corn as Whole Plant Silage and Grain Produced from a Glyphosate-Tolerant Hybrid (event NK603). *J. Dairy Sci.* 86:1734–1741.

James C. (2006) Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2006. ISAAA Brief No. 35. ISAAA: Ithaca, NY.

James C. (2008) Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2007. ISAAA Brief No. 37. ISAAA: Ithaca, NY.

Kim SH, Kim HM, Ye YM, Kim SH, Nahm DH, Park HS, Ryu SR, Lee BO. (2006) Evaluating the allergic risk of genetically modified soybean. *Yonsei Med J.* 47:505-512.

König A, Cockburn A, Crevel RWR, Debruyne E, Grafstroem R, Hammerling G, Kimber I, Knudsen I, Kuiper HA, Peijnenburg AACM, Penninks A, Poulsen M, Schauzu M, Wal JM. (2004) Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops *Food and Chemical Toxicology* 42: 1047–1088.

Kuiper HA, Kleter GA, Noteborn HPJM, Kok EJ (2001) Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *The Plant Journal* 27:503-528.

Lee SK, Ye YM, Yoon SH, Lee BO, Kim SH, Park HS. (2006) Evaluation of the sensitization rates and identification of IgE-binding components in wild and genetically modified potatoes in patients with allergic disorders. *Clin Mol Allergy.* 4:10.

Malarkey T (2003) Human health concerns with GM crops. *Mutation Research* 544 (2003) 217–221.

Marshall A (2007) GM soybeans and health safety - a controversy reexamined. *Nature Biotechnology.* 25:981-987.

Metcalfe DD (2005) Genetically modified crops and allergenicity. *Nature Immunology* 6: 857-860.

MacKenzie SA, Lamb I, Schmidt J, Deege L, Morrissey MJ, Harper M, Layton RJ, Prochaska LM, Sanders C, Locke M, Mattsson JL, Fuentes A, Delaney B. (2007) Thirteen week feeding study with transgenic maize grain containing event DAS-01507-1 in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.* 45:551-562.

Nakajima O, Teshima R, Takagi K, Okunuki H, Sawada J. (2007) ELISA method for monitoring human serum IgE specific for Cry1Ab introduced into genetically modified corn. *Regul Toxicol Pharmacol.* 47:90-95.

Nemeth A, Wurz A, Artim L, Charlton S, Dana G, Glenn K, Hunst P, Jennings J, Shilito R, Song P. (2004) Sensitive PCR analysis of animal tissue samples for fragments of endogenous and transgenic plant DNA. *J Agric Food Chem.* 6:6129-6135.

OECD (1993) Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, Concepts and Principles. Organization for Economic Cooperation and Development, Paris.

Phipps RH, Deaville ER, Maddison BC. (2003) Detection of transgenic and endogenous plant DNA in rumen fluid, duodenal digesta, milk, blood, and feces of lactating dairy cows. *J Dairy Sci.* 86:4070-1078.

Phipps RH, Jones AK, Tingey AP, Abeyasekera S (2005) Effect of corn silage from an herbicide-tolerant genetically modified variety on milk production and absence of transgenic dna in milk. *J. Dairy Sci.* 88:2870–2878.

Sakamoto Y, Tada Y, Fukumori N, Tayama K, Ando H, Takahashi H, Kubo Y, Nagasawa A, Yano N, Yuzawa K, Ogata A, Kamimura H *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* (2007) A 52-week feeding study of genetically modified soybeans in F344 rats. 48:41-50.

Sharma R, Damgaard D, Alexander TW, Dugan ME, Aalhus JL, Stanford K, McAllister TA. (2006) Detection of transgenic and endogenous plant DNA in digesta and tissues of sheep and pigs fed Roundup Ready canola meal. *J Agric Food Chem.* 54:1699-1709.

Takagi K, Teshima R, Nakajima O, Okunuki H, Sawada J. (2006) Improved ELISA method for screening human antigen-specific IgE and its application for monitoring specific IgE for novel proteins in genetically modified foods. *Regul Toxicol Pharmacol.* 44:182-188.

Taylor SL & Hefle SL (2001) Will genetically modified foods be allergenic? *J Allergy Clin Immunol* 107:765-771.

Taylor ML, Hartnell GF, Riordan SG, Nemeth MA, Karunanandaa K, George B, Astwood JD. (2003a) Comparison of broiler performance when fed diets containing grain from roundup ready (NK603), yieldgard x roundup ready (MON810 x NK603), non-transgenic control, or commercial corn. *Poult Sci.* 82:443-453.

Taylor ML, Hartnell G, Nemeth M, Karunanandaa K, George B. (2005a) Comparison of broiler performance when fed diets containing corn grain with insect-protected (corn rootworm and European corn borer) and herbicide-tolerant (glyphosate) traits, control corn, or commercial reference corn. *Poult Sci.* 84:1893-1899.

Taylor ML, Hartnell GF, Riordan SG, Nemeth MA, Karunanandaa K, George B, Astwood JD. (2003b) Comparison of broiler performance when fed diets

containing grain from YieldGard (MON810), YieldGard x Roundup Ready (GA21), nontransgenic control, or commercial corn. *Poult Sci.* 82:823-830.

Taylor ML, Hyun Y, Hartnell GF, Riordan SG, Nemeth MA, Karunanandaa K, George B, Astwood JD. (2003c) Comparison of broiler performance when fed diets containing grain from YieldGard Rootworm (MON863), YieldGard Plus (MON810 x MON863), nontransgenic control, or commercial reference corn hybrids. *Poult Sci.* 82:1948-1956.

Taylor ML, Hartnell G, Nemeth M, Karunanandaa K, George B. (2005b) Comparison of broiler performance when fed diets containing corn grain with insect-protected (corn rootworm and European corn borer) and herbicide-tolerant (glyphosate) traits, control corn, or commercial reference corn-revisited. *Poult Sci.* 2005 84:587-593.

Tony MA, Butschke A, Broll H, Grohmann L, Zagon J, Halle I, Dänicke S, Schauzu M, Hafez HM, Flachowsky G. (2003) Safety assessment of Bt 176 maize in broiler nutrition: degradation of maize-DNA and its metabolic fate. *Arch Tierernahr.* 57:235-252.

Rhee GS, Cho DH, Won YH, Seok JH, Kim SS, Kwack SJ, Lee RD, Chae SY, Kim JW, Lee BM, Park KL, Choi KS. (2005) Multigeneration reproductive and developmental toxicity study of bar gene inserted into genetically modified potato on rats.1) *J Toxicol Environ Health* 10:2263-2276.

Uzogara SG (2000) The impact of genetic modification of human foods in the 21st century: a review. *Biotechnology Advances* 18:179–206.

van den Eede G, Aarts H, Buhk HJ, Corthier G, Flint HJ, Hammes W, Jacobsen B, Midtvedt T, van der Vossen J, von Wright A, Wackernagel W, Wilcks A. (2004) The relevance of gene transfer to the safety of food and feed derived from genetically modified (GM) plants. *Food and Chemical Toxicology* 42:1127-1156.

Watanabe E, Nutti MR (2002) Alimentos geneticamente modificados: avaliação de segurança e melhorias de qualidade em desenvolvimento. *Revista Brasileira de Milho e Sorgo* 1:1-14.

Wu F (2006) Mycotoxin reduction in Bt corn: potential economic, health, and regulatory impacts. *Transgenic Res.* 15:277-289.

Zhu Y, Li D, Wang F, Yin J, Jin H. (2004) Nutritional assessment and fate of DNA of soybean meal from roundup ready or conventional soybeans using rats. *Arch Anim Nutr.* 58:295-310.

Marcelo Gravina de Moraes é Engenheiro Agrônomo, Ph.D. em Fitopatologia, professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e membro do Conselho de Informações sobre Biotecnologia (CIB).