DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

OFÍCIO: 0012/2022/GDM

Cambé-PR, 09 de fevereiro de 2022

Dr. Paulo Augusto Viana Barroso
Presidente da CTNBio
Setor Policial Sul, Área 5, Quadra 3, Bloco B, Térreo, Salas 10-14
70610-200 Brasília-DF

Ref: Consulta sobre atendimento à Resolução Normativa nº16 (RN16), de 15 de janeiro de 2018, da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio).

Prezado Presidente,

A GDM Genética do Brasil S.A. (CQB 367/13), estabelecida à Rua Antônio Rasteiro Filho, nº 2700, Parque Industrial José Garcia Gimenes, Cambé, Paraná, vêm a presença da CTNBio, aprovado pela nossa Comissão Interna de Biossegurança (CIBio), respeitosamente apresentar "*Consulta sobre o status regulatório da soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil*", em atendimento à Resolução Normativa nº16, de 15 de janeiro de 2018.

A soja com baixa rafinose é uma soja criada com a edição precisa de genomas através do uso do sistema CRISPR-Cas, originando-se portanto, através de Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) e está enquadrada no Artigo 1º, parágrafo 1º e parágrafo 3º inciso III, da Resolução Normativa 16, cujo *"produto obtido por técnica que introduz mutações sítio dirigidas, gerando ganho ou perda de função gênica, com a ausência comprovada de ADN/ARN recombinante no produto".*

À seguir, encaminhamos todas as informações solicitadas no "Anexo II" da Resolução Normativa nº16 de 15 de janeiro de 2018. Adicionalmente, informamos que existem informações confidenciais ao referido processo, o qual está solicitado e descrito em volume separado.

Assim sendo, apresentamos esta Carta Consulta à CTNBio na expectativa de obter um parecer favorável em relação ao enquadramento da soja com baixa rafinose obtida por CRISPR-Cas como não-OGM e seus derivados, nos termos do Artigo 3º

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

da Lei nº11.105 de 24 de março de 2005, baseado nos requisitos estabelecidos na Resolução Normativa nº18 de 15 de janeiro de 2018.

Sendo o que tínhamos a apresentar, colocamo-nos à disposição para quaisquer outros esclarecimentos. Agradecendo a colaboração de V.Sa. nessa particularidade, aproveitamos a oportunidade para reiterar os nossos protestos de alto respeito e consideração.

Atenciosamente,

DocuSigned by:
Gaspar Malone
1AD2DAE9C3174DC...

Gaspar Malone
Presidente da CIBIO
GDM Genética do Brasil S.A.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

Consulta sobre o status regulatório da soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil, seguindo a Resolução Normativa nº16 (RN16) de 15 de janeiro de 2018

Proponente: GDM Genética do Brasil S.A.

Cambé-PR¸ fevereiro de 2022.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

Consulta sobre o status regulatório da soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil

Introdução

Em atendimento à Resolução Normativa N° 16, de 15 de janeiro de 2018, a GDM Genética do Brasil S.A. submete à CTNBio o Anexo II desta mesma Resolução Normativa com as informações sobre a criação da soja com baixo conteúdo de rafinose, através do uso de mutações dirigidas, com a utilização de Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP).

O desenvolvimento desta soja com o uso do sistema CRISPR-Cas, remoção de qualquer sequência ou vetor usado no processo e verificação de ausência de eventuais alterações em outras regiões do genoma, similares às sequências alvo (*off-target*), são descritas em detalhe neste documento. Resumidamente, o sistema CRISPR-Cas foi utilizado para gerar mutações no ADN dos genes FAD2-1A e FAD2-1B (*Fatty acid desaturase 2-1A* e *1B*) para resultar no maior acúmulo do ácido graxo oleico, em detrimento dos ácidos graxos linoleico e linolênico, e do gene RS2 (*Raffinose synthase 2*) para resultar no menor acúmulo do tri-sacarídeo rafinose. Diferentes alelos foram obtidos para estes genes, resultando em uma planta com mutações nos genes FAD2-1A, FAD2-1B e RS2. O sequenciamento do DNA do genoma de uma planta obtida durante o processo e do genótipo original foi utilizado como teste molecular detalhado e de alta sensibilidade. Como resultado, a planta obtida por esta TIMP apresentou as mutações desejadas, o fenótipo desejado de baixo conteúdo de rafinose, não apresentou nenhuma mutação em sítios off-target e não apresentou sequências remanescentes do sistema CRISPR-Cas ou vetor, usados no processo. Finalmente, a GDM Genética do Brasil S.A decidiu avançar somente com o desenvolvimento de plantas de soja com baixo conteúdo de rafinose e seus derivados, mas não com plantas com alto conteúdo de oleico e baixo conteúdo de rafinose. A derivação das plantas com baixo conteúdo de rafinose foi realizada por segregação natural dos alelos editados de FAD2-1A, FAD2-1B e RS2, de tal forma que a planta com baixo conteúdo de rafinose resultante contém apenas a edição no gene RS2.

Através do uso da Resolução Normativa Nº 18 de 23 de março de 2018, os materiais, sequências de ADN utilizadas e plantas intermediárias geradas durante o processo de uso do sistema CRISPR-Cas como TIMP, são classificadas como Classe de Risco 1, com baixo risco individual e baixo risco para a coletividade. A planta de soja com baixa rafinose obtida ao final do processo e sem nenhum dos materiais ou elementos do sistema CRISPR-Cas, tem uma mutação no gene RS2 equivalente a mutações que poderiam ocorrer naturalmente ou serem induzidas por métodos tradicionais de mutagênese, que já são conhecidas no mercado e/ou na literatura científica.

De acordo com este processo de criação de plantas de soja com baixo conteúdo de rafinose usando TIMP e apresentação dos resultados moleculares, a GDM submete à CTNBio uma Consulta para confirmar que esta planta gerada e todas as possíveis linhagens ou variedades derivadas não se enquadram no escopo da Lei N° 11.105, de 24 de março de 2005.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

I. Com relação ao organismo original (Parentais), informar:

1. a identificação da tecnologia genética, objetivo e uso pretendido do organismo resultante e seus derivados:

A soja com baixa rafinose é uma soja criada com a edição precisa de genomas, através do uso do sistema CRISPR-Cas, em que o alelo selvagem de um gene foi mutado (editado) para resultar em plantas com baixo conteúdo de rafinose e que não contém outras mutações ou inserções transgênicas no seu genoma.

O sistema CRISPR-Cas é um complexo ribonucleo-proteico composto por uma enzima com capacidade para clivar o ADN em regiões específicas e complementares a uma sequência de ARN presente no complexo e formada por uma sequência de nucleotídeos variável e um sítio PAM (*protospacer adjacent motif*) de quatro bases (Hsu et al., 2014; Wu et al. 2014). Esta sequência de ARN capaz de identificar a sequência de ADN alvo para clivagem é chamada de gRNA, do inglês, *guide RNA*. Este complexo pode ser utilizado para realizar clivagens na dupla fita de ADN, do inglês *Double Strand Breaks* (DSB)s, que por consequência, dá início a processos intercelulares de reparo no ADN. Um desses processos é chamado de NHEJ, do inglês *Non-Homologous End-Joining*, e resulta na reconexão da dupla fita de ADN clivada. Tal processo de NHEJ é geralmente eficiente, mas ocasionalmente, pode fazer com que a sequência de ADN resultante na região de reparo tenha alguma diferença (mutação) de nucleotídeos em relação à sequência original ("sequência selvagem"). Tais modificações da sequência do ADN são identificadas e selecionadas como novos alelos, que podem resultar em novos fenótipos.

No caso específico da criação da soja com baixa rafinose, o sistema CRISPR-Cas foi utilizado para causar alterações na sequência de três genes de uma planta de soja intermediária durante o processo, que resultassem em enzimas (proteínas com atividade catalítica) não funcionais, através da terminação antecipada da sequência de amino ácidos das proteínas (proteínas truncadas) com a modificação de um dos aminoácidos para um códon de terminação. O sistema CRISPR-Cas foi inserido no genoma de uma variedade de soja e removido nas gerações seguintes, através de melhoramento clássico por cruzamentos genéticos naturais da soja (autofecundação). Ainda através destes cruzamentos naturais, a soja com baixa rafinose contendo apenas uma mutação num dos três genes foi obtida. Testes moleculares foram utilizados para identificar as plantas que não herdaram os elementos genéticos do sistema CRISPR-Cas, que herdaram o gene com a modificação desejada.

Segundo a Resolução Normativa nº 16 de 15 de janeiro de 2018, este é um exemplo do use de Mutagênese Sítio Dirigida, descrita no Anexo I, em que o complexo proteico CRISPR-Cas foi utilizado para causar mutagênese sítio dirigidas em genes de plantas

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

de soja. O objetivo final foi editar precisamente o genoma da soja, modificando um alelo selvagem sem resultar em plantas com mutações em outros genes ou inserções transgênicas no seu genoma.

As plantas e sementes de soja resultantes do cultivo desta variedade de soja, que contém a edição do gene RS2 no seu genoma, ou variedades de soja derivadas desta serão destinadas ao uso tradicional da soja.

2. a classificação taxonômica, a partir de família, até o nível mais detalhado do organismo a ser liberado, incluindo, quando apropriado, subespécie, cultivar, patovar, estirpe e sorotipo:

- Nome da família: Fabaceae (leguminosas);
- Gênero: *Glycine*
- Nome da espécie: *Glycine max* (L.) Merr. (soja)
- Variedade: 8473 RSF

3. a classificação de risco do organismo geneticamente modificado de acordo com a Resolução Normativa n.o 2, de 27 de novembro de 2006:

A variedade 8473 RSF é uma variedade de soja transgênica resistente ao herbicida glifosato (Round-Up Ready®), que contém o evento GTS-40-3-2 ("Soja geneticamente modificada tolerante ao herbicida glifosato (Soja Roundup Ready)"), atualmente liberado para plantio comercial no Brasil.

A seleção deste genótipo como planta original para este projeto seguiu o conteúdo da Resolução Normativa nº 16 de 15 de Janeiro de 2018, Artigo 1º, § 3º, Parágrafo único, em que se lê "*No caso de um produto obtido a partir de um OGM com parecer favorável da CTNBio para liberação comercial, as condições descritas serão aplicáveis somente à característica introduzida por TIMP"*. Adicionalmente, a incorporação de uma mutação dirigida sobre uma variedade amplamente cultivada no Brasil e com característica transgênica que favorece o manejo dos agricultores pela sua resistência a um herbicida eficaz, diminuiu as necessidades de cruzamentos adicionais para criação desta soja com baixo conteúdo de rafinose.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

Os elementos genéticos e suas sequências de ADN usadas no desenvolvimento da soja com baixa rafinose não estão presentes no genoma da planta selecionada. Além disso, são elementos com baixo risco individual e baixo risco para a coletividade por não conterem genes ou elementos genéticos patogênicos, com potencial de recombinação ou alergênicos.

De acordo com estas características, a soja com baixa rafinose é classificada na *Classe de Risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade): O OGM que contém sequências de ADN/ARN que não causem agravos à saúde humana e animal e efeitos adversos aos vegetais e ao meio ambiente*, de acordo com a Resolução Normativa nº 18, de 23 de março de 2018, Art. 8º do Capítulo IV.

4. o(s) gene(s) e/ou elemento(s) genético(s) manipulado(s), organismo(s) de origem e suas funções específicas, quando aplicável:

Os genes utilizados como alvo para a indução de mutagênese dirigida durante o processo de criação da soja com baixa rafinose foram dois genes chamados *Fatty Acid Desaturase-2* (FAD2-1A e FAD2-1B) e um gene chamado *Raffinose Synthase* (RS2), mesmo que o objetivo final de desenvolvimento de um produto comercial foi uma soja com baixo conteúdo de rafinose e que contém uma mutação somente no gene RS2. Seus locos no genoma de soja de acordo com a anotação Wm82.a2.v1 do sítio https://phytozome.jgi.doe.gov/ são descritos na Tabela 1.

Tabela 1: *Cópias dos genes Fatty Acid Desaturase-2 e Raffinose synthase-2 no genoma da soja (adaptado de Lakhssassi et al., 2017).*

Parálogos de FAD2 e RS2	FAD2/RS2	Gene (Wm82.a2v1)	Cromossomo
FAD2-1	FAD2-1A	Glyma.10G278000	10
	FAD2-1B	Glyma.20G111000	20
FAD2-2	FAD2-2A	Glyma.19G147300	19
	FAD2-2B	Glyma.19G147400	19
	FAD2-2C	Glyma.03G144500	3
	FAD2-2D	Glyma.09G111900	9
	FAD2-2E	Glyma.15G195200	15
RS2	RS2	Glyma.06G179200	6

Os genes *Fatty Acid Desaturate*-2 constituem uma família gênica no genoma da soja com ao menos sete cópias (Tabela 1; Schlueter et al., 2017a; Schlueter et al. 2007b; Lakhssassi et al., 2017). Destes, os genes com expressão relevante nas sementes

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 8

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

são os genes FAD2-1A e FAD2-1B, e por isso geralmente são alvos de mutações induzidas ou transgênese para a criação de soja com maior conteúdo de oleico. Estes dois genes FAD2 (FAD2-1A e FAD2-1B) representam também os menores riscos para o metabolismo de ácidos graxos em outros tecidos das plantas de soja. De fato, vários trabalhos demonstram o acúmulo de oleico e aumento proporcional do seu conteúdo quando mutantes ou transgenia são usados (Pham et al., 2010; Demorest et al., 2016; Lakhssassi et al., 2017).

O gene RS2 é o principal gene na produção de rafinose e o uso de mutantes deste gene fazem com que haja mínima produção deste açúcar com propriedades anti-nutricionais na semente de soja (Dierking e Bilyeu, 2008; Dierking e Bilyeu, 2009; Valentine et al., 2017). Quatro genes de *Raffinose Synthase* são descritos no genoma da soja, chamados RS1, RS2, RS3 e RS4, entretanto, o gene RS2 é o gene com acumulada evidência de maior contribuição na produção da rafinose nas sementes (Dierking e Bilyeu, 2008; Thapa et al. 2019). O gene RS3 é conhecido como Glyma.05G003900 enquanto os genes RS1 e RS4 são descritos por similaridade ao RS2, sem terem estudos aprofundados (Thapa et al., 2019). Apesar de estes genes terem como descrição a mesma função, há pouca similaridade entre suas sequências de ADN, o que nos permitiu induzir mutações no gene RS2 com baixo risco de edição nos demais.

5. a(s) estratégia(s) genética(s) utilizada(s) para produzir a(s) modificação(ões) desejada(s); o(s) mapa(s) genético(s) da(s) construção(ões) utilizado(s) no processo indicando, com todos os elementos genéticos presentes

Um sistema CRISPR-Cas foi desenhado para expressar a enzima Cas9, um gRNA para guiar o corte do ADN dos dois genes FAD2 (1A e 1B) e um gRNA para guiar o corte do gene RS2. Estes elementos genéticos foram clonados num plasmídeo binário, para multiplicação em *E. coli* e *Agrobacterium tumefasciens* (Figura 1).

[INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

A inserção do sistema CRISPR-Cas em soja foi realizada através de transformação genética por *Agrobacterium tumefasciens.* Após a transformação, os tecidos foram cultivados em meio de cultura suplementados com hormônios vegetais para regenerar plantas de soja (T0). Estas plantas comumente apresentaram inserção do vetor num dos cromossomos, gerando plantas hemizigotas para o vetor. Este estado genotípico foi utilizado para selecionar plantas com cromossomos sem a inserção do vetor ao final do processo, garantindo que nenhum resíduo do vetor de transformação estava presente nas plantas. Uma planta com edições nos genes alvo FAD2-1A, FAD2-1B e RS2 foi selecionada (planta #3) e utilizada para a criação da planta final e denominada soja com baixa rafinose, que continha somente uma edição no gene RS2.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

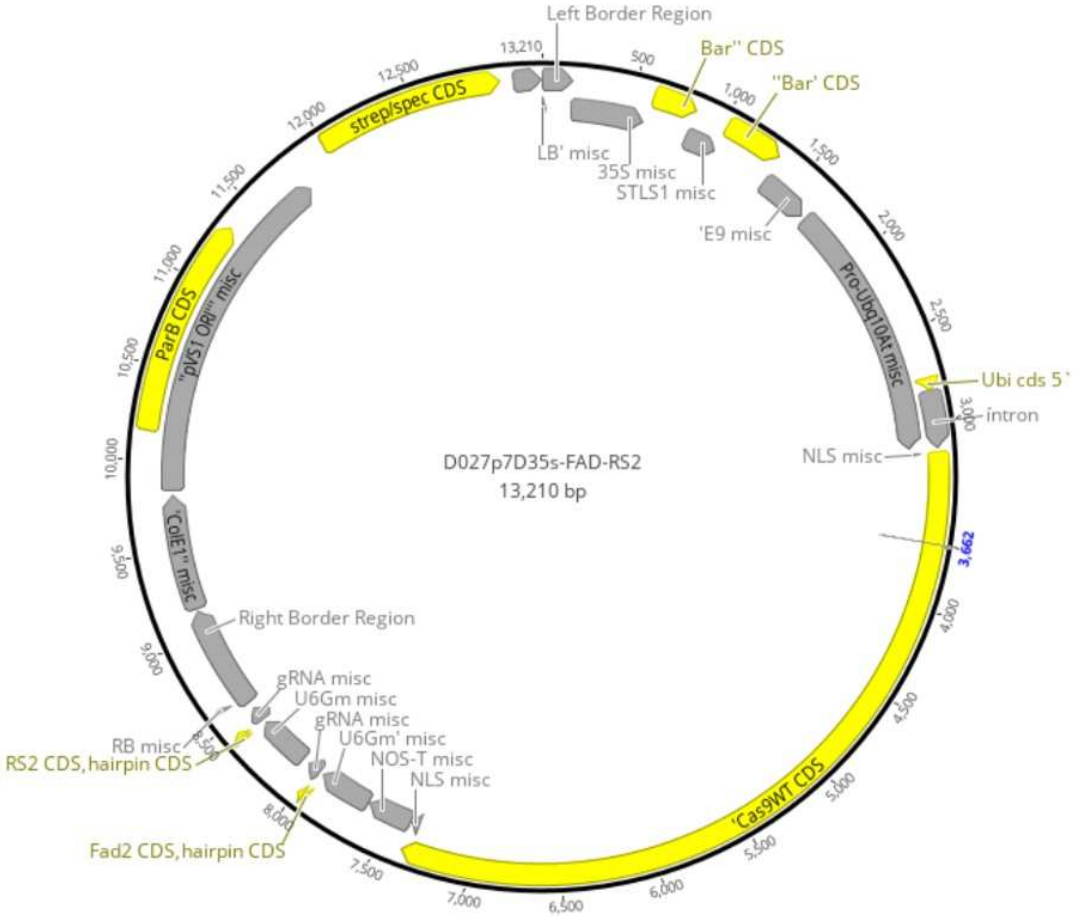

Figura 1: *Mapa do plasmídeo usado para criação da soja com baixa rafinose e seus elementos genéticos.*

6. a caracterização molecular do resultado da manipulação no organismo receptor (parentais e produto final), quando aplicável, fornecendo informações relacionadas a:

(1) número de cópias manipuladas (e.g. número de sequências genômicas, número de alelos, etc):

Como resultado da edição destes três genes, foram encontradas um total de três edições nas sequências de ADN dos genes FAD2-1A, FAD2-1B e RS2, originando um novo alelo para cada gene/locus (Tabela 2).

TABELA 2 - [INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

Estas diferentes alterações em cada gene na planta selecionada (planta #3 na Tabela 2) resultaram na alteração da sequência proteica traduzida após os locais de edição (*frame-shift*) e na criação de códons de terminação das sequências proteicas para os três genes (Tabela 3-5).

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 10

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

TABELA 3 – [INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

TABELA 4 – [INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

TABELA 5 – [INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

(2) localização no genoma da região manipulada, quando possível:

Os três genes alvo de mutagênese induzida pelo sistema CRISPR-Cas estão localizados em diferentes locos do genoma da soja (Tabela 6).

***Tabela 6**: Localização dos três genes alvo de mutagênese induzida para criação da soja com baixa rafinose.*

Objetivo	Nome	Gene	Cromossomo
acúmulo de oleico	FAD2-1A	Glyma.10G278000	10
acúmulo de oleico	FAD2-1B	Glyma.20G111000	20
redução da síntese de rafinose	RS2	Glyma.06G179200	6

(3) identificar a presença de modificações genéticas não intencionais (off-target), quando aplicável:

Durante o processo de criação da soja com baixa rafinose, uma amostra de tecido de uma planta gerada (planta #3) foi coletada para sequenciamento do genoma completo para (i) confirmação das edições que encontramos em nosso laboratório, (ii) verificação de ausência de edições *off-target* e (iii) checagem da presença de qualquer sequência usada no processo de edição. Este sequenciamento e análise dos resultados foi realizado como prestação de serviço por um laboratório externo, de forma independente dos processos e análises que usamos em nossos laboratórios.

Os resultados são apresentados no Anexo 1 e indicam que nenhuma mutação foi induzida em 10 sequências similares aos genes FAD2 ou RS2 que poderiam ser editados não intencionalmente (sequências *off-target*) de um total de 10 analisadas.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

7. O produto da expressão da(s) região(ões) genômica(s) manipulada(s), descrito em detalhes, quando aplicável.

Como os genes FAD2-1A e FAD2-1B são responsáveis pela transformação do ácido graxo oleico em linoleico, o fenótipo esperado pela indução dirigida de mutações nestes genes é o acúmulo oleico com a diminuição das proporções de linoleico e outros ácidos graxos sintetizados posteriormente nesta rota metabólica. De fato, vários trabalhos citam o aumento do conteúdo de oleico em soja de aproximadamente 25% para mais de 65% e chegando a até 80% quando mutantes naturais, induzidos ou características transgênicas são usadas para diminuir a eficiência ou atividade das enzimas criadas por estes dois genes (Pham et al., 2010; Haun et al., 2014; Demorest et al., 2016).

Não se esperam outros fenótipos ou características em plantas com mutações nestes genes porque as mutações são dirigidas aos dois genes da família com expressão na semente e com a manutenção da atividade dos demais genes FAD nos outros tecidos (Tabela 1 e item I.6 acima).

Adicionalmente, as descrições dos possíveis efeitos fenotípicos e características dos genes FAD2 são apresentadas como material de suporte à análise de risco, entretanto, como mencionado acima e como resultado das segregações naturais, o objetivo final foi selecionar plantas de soja somente com a edição no gene RS2 para criar plantas com baixa rafinose.

As sementes de soja também contêm vários fatores anti-nutricionais que são tóxicos tanto para humanos quanto para animais. A rafinose é um tri-sacarídeo sintetizado pela enzima *Raffinose Synthase-2* (RS2) e que não pode ser digerido por animais monogástricos (Sengupta et al., 2015). Como grãos de soja com quantidades reduzidas de rafinose podem ser obtidas com a utilização de mutantes do gene RS2 (Valentine et al., 2017), alimentos à base de soja também podem ser obtidos com mutações dirigidas deste gene.

Pela indução da mutação dirigida no gene RS2, o fenótipo obtido foi a diminuição da quantidade do tri-sacarídeo rafinose e outros sacarídeos derivados deste, como a estaquiose e verbascose (Tabela 7 e Anexos 2 e 3). Além dos resultados que obtivemos, há diversos exemplos de que o uso de mutantes naturais, induzidos ou transgênicos que reduzem a expressão ou atividade desta enzima resultam na diminuição do conteúdo de rafinose e estaquiose nas sementes de soja (Valentine et al., 2017; Thapa et al., 2019).

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

Tabela 7. *Resultados fenotípicos do conteúdo do açúcar rafinose e seus derivados, estaquiose e verbascose na soja com baixa rafinose.*

Amostra	Açucar	% (peso/peso)
Controle não editado	rafinose	0,8
	estaquiose	3,6
	verbascose	<0,2*
Soja com baixa rafinose	rafinose	<0,2*
	estaquiose	1,8
	verbascose	0,2

A presença de outros fenótipos ou características indesejáveis pela diminuição da rafinose na semente tem sido revista na literatura científica e o entendimento recente é que há baixo risco de características agronômicas indesejáveis (Dierking e Bilyeu, 2008; Sengupta et al., 2015). Por outro lado, os benefícios pela redução dos fatores anti-nutricionais rafinose e estaquiose apresentam aumento relevante na digestibilidade e característica nutricional destes alimentos ou ração, chegando a um aumento na taxa de conversão de aproximadamente 12% (Valentine et al., 2017).

A mutação dirigida nos genes FAD2 e RS2, com posterior seleção de uma planta somente com mutação no gene RS2 permitiu a GDM criar uma planta com menor conteúdo de rafinose.

II. Com relação ao produto (descendência, linhagem ou o produto final) informar:

1. a comprovação da ausência de moléculas de ADN/ARN recombinantes, através da utilização de métodos moleculares.

Durante o processo de criação da soja com baixa rafinose, uma amostra de tecido de uma planta gerada (planta #3) foi coletada para sequenciamento do genoma completo para (i) confirmação das edições que encontramos em nosso laboratório, (ii) verificação de ausência de edições *off-target* e (iii) checagem da presença de qualquer sequência usada no processo de edição. Este sequenciamento e análise dos resultados foi realizado como prestação de serviço por um laboratório externo, de forma independente dos processos e análises que usamos em nossos laboratórios.

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 13

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

Os resultados são apresentados no Anexo 1 e indicam que nenhuma sequência do vetor utilizado (Figura 1 do Item I.5, acima) foi encontrado nas sequências do genoma da planta editada para baixa rafinose.

Houve alinhamento de algumas sequências obtidas e com homologia ao promotor 35S e terminador NOS, mas estas sequências foram originadas pelo sequenciamento do evento transgênico presente no genótipo selvagem e usado neste projeto. O fato de que as mesmas sequências foram obtidas no genótipo original e na planta editada comprovam que são independentes das atividades de criação da soja com baixa rafinose.

Houve ainda alinhamento de algumas sequências contra os genomas (i) referência de soja, (ii) do genótipo selvagem usado no projeto e (iii) da planta de baixa rafinose que são complementares a promotores nativos de soja presentes no vetor que usamos para expressar os gRNAs. Neste caso, também se exclui a possibilidade de presença de sequências residuais porque foram alinhadas contra genomas não editados (controles negativos) e nenhum outro alinhamento de sequência foi mapeado para outros fragmentos ou elementos do vetor.

2. se o produto contendo moléculas de ADN/ARN para uso tópico/sistêmico tem capacidade recombinatória de se inserir na espécie alvo e/ou em espécies não alvo.

Não aplicável.

4. se o produto objeto da solicitação encontra-se aprovado comercialmente em outros países

O uso de mutantes ou transgênicos que anulam a função do gene RS2 é uma prática comum na genética de plantas e na agricultura (Valentine et al., 2017).

Nos Estados Unidos, há relatos de patentes sobre a criação de mutantes do gene RS2 que conferem baixo conteúdo de rafinose na soja (Schillinger et al. 2013; Schillinger et al. 2018) e que deveriam resultar no mesmo fenótipo de plantas editadas pelo sistema CRISPR-Cas. Entretanto não encontramos relatos comerciais de soja com baixo conteúdo de rafinose criado por TIMP.

5. se o produto utilizar o princípio de direcionamento gênico (do inglês gene drive) que pode permitir que a alteração fenotípica conferida tenha o potencial

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

de se disseminar em toda população do organismo receptor, explicitar os cuidados para monitorar o organismo, utilizando pelo menos duas estratégias diferentes.

Não aplicável.

6. como foi avaliada a possibilidade de eventuais efeitos não intencionais (off-target) da tecnologia que possam estar presentes no produto.

A possível edição de regiões não alvo (*off-targets*) foi avaliada pela homologia de sequência de outras regiões do genoma em relação à região alvo das clivagens pretendidas pelo serviço "CCTop - CRISPR/Cas9 target online predictor", disponibilizado no sítio https://crispr.cos.uni-heidelberg.de/.

A sequência de ADN alvo para a edição dos dois genes FAD2 foi encontrada e representam similaridade em todas as bases de ADN, como esperado (Figura 2). Algumas outras regiões do genoma apresentaram alguma homologia, entretanto, apresentaram no mínimo três bases de diferença, o que teoricamente limita muito a possibilidade de clivagem pelo sistema CRISPR-Cas (Figura 2). Destas, apenas uma está localizada num éxon de um gene descrito como proteína hipotética no NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/; GenBank: KRG89896.1; Glyma.20G054700).

FIGURA 2 – [INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

Mesmo com a presença de vários homólogos de FAD2, o gRNA desenhado para induzir a mutação dos genes FAD2-1A e FAD2-1B não apresentaram homologia de sequência com os demais genes da família. Isso reduz dramaticamente o risco de outros efeitos indesejáveis nas plantas.

A sequência de ADN alvo para a edição do gene RS2 foi encontrada, de acordo com o esperado (Figura 3). Além da sequência alvo, somente uma outra sequência com quatro bases de diferença foi encontrada e se encontra no íntron do gene Glyma.16G219200. Esta diferença de quatro bases, reduz dramaticamente as probabilidades de uma edição nesta região. Adicionalmente, como a região se encontra num íntron, qualquer edição ou mutação que é normalmente induzida pelo sistema CRISPR-Cas apresenta muito baixas chances de alterar a sequência da proteína resultante (Figura 3).

FIGURA 3 – [INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

Além desta avaliação de sequências em outros loci do genoma que poderiam resultar em edições não intencionais, a planta de soja criada (planta #3) foi submetida a um teste molecular de sequenciamento genômico para comparação das sequências, como descrito acima no item I.6.(3).

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

III. Referências

Demorest, Zachary L., Andrew Coffman, Nicholas J. Baltes, Thomas J. Stoddard, Benjamin M. Clasen, Song Luo, Adam Retterath, et al. 2016. "Direct Stacking of Sequence-Specific Nuclease-Induced Mutations to Produce High Oleic and Low Linolenic Soybean Oil." *BMC Plant Biology* 16 (1): 225. https://doi.org/10.1186/s12870-016-0906-1.

Dierking, Emily C., and Kristin D. Bilyeu. 2008. "Association of a Soybean Raffinose Synthase Gene with Low Raffinose and Stachyose Seed Phenotype." *The Plant Genome* 1 (2): 135–45. https://doi.org/10.3835/plantgenome2008.06.0321.

Dierking, Emily C., and Kristin D. Bilyeu. 2009. "New Sources of Soybean Seed Meal and Oil Composition Traits Identified through TILLING." *BMC Plant Biology* 9 (1): 89. https://doi.org/10.1186/1471-2229-9-89.

Haun, William, Andrew Coffman, Benjamin M. Clasen, Zachary L. Demorest, Anita Lowy, Erin Ray, Adam Retterath, et al. 2014. "Improved Soybean Oil Quality by Targeted Mutagenesis of the Fatty Acid Desaturase 2 Gene Family." *Plant Biotechnology Journal* 12 (7): 934–40. https://doi.org/10.1111/pbi.12201.

Hsu, Patrick D., Eric S. Lander, and Feng Zhang. 2014. "Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering." Cell 157 (6): 1262–78. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010.

Lakhssassi, Naoufal, Zhou Zhou, Shiming Liu, Vincent Colantonio, Amer AbuGhazaleh, and Khalid Meksem. 2017. "Characterization of the FAD2 Gene Family in Soybean Reveals the Limitations of Gel-Based TILLING in Genes with High Copy Number." *Frontiers in Plant Science* 8 (March). https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00324.

Pham, Anh-Tung, Jeong-Dong Lee, J. Grover Shannon, and Kristin D. Bilyeu. 2010. "Mutant Alleles of FAD2-1A and FAD2-1B combine to Produce Soybeans with the High Oleic Acid Seed Oil Trait." BMC Plant Biology 10 (1): 195. https://doi.org/10.1186/1471-2229-10-195.

Schillinger, John A., Emily C. Dierking, and Kristin D. Bilyeu. 2013. Soybeans having high germination rates and ultra-low raffinose and stachyose content. United States US8471107B2, filed April 16, 2010, and issued June 25, 2013. https://patents.google.com/patent/US8471107/en.

Schillinger, John A., Emily C. Dierking, and Kristin D. Bilyeu. 2018. Soybeans having high germination rates and ultra-low raffinose and stachyose content. United States

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 17

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

US10081814B2, filed June 21, 2013, and issued September 25, 2018. https://patents.google.com/patent/US10081814B2/en.

Schlueter, Jessica A, Jer-Young Lin, Shannon D Schlueter, Iryna F Vasylenko-Sanders, Shweta Deshpande, Jing Yi, Majesta O'Bleness, et al. 2007. "Gene Duplication and Paleopolyploidy in Soybean and the Implications for Whole Genome Sequencing." *BMC Genomics* 8 (1): 330. https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-330.

Schlueter, Jessica A., Iryna F. Vasylenko-Sanders, Shweta Deshpande, Jing Yi, Majesta Siegfried, Bruce A. Roe, Shannon D. Schlueter, Brian E. Scheffler, and Randy C. Shoemaker. 2007. "The FAD2 Gene Family of Soybean: Insights into the Structural and Functional Divergence of a Paleopolyploid Genome." *Crop Science* 47 (S1): S-14-S-26. https://doi.org/10.2135/cropsci2006.06.0382tpg.

Sengupta, Sonali, Sritama Mukherjee, Papri Basak, and Arun L. Majumder. 2015. "Significance of Galactinol and Raffinose Family Oligosaccharide Synthesis in Plants." *Frontiers in Plant Science* 6 (August). https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00656.

Thapa, Rima, Militza Carrero-Colón, Katy M. Rainey, and Karen Hudson. 2019. "TILLING by Sequencing: A Successful Approach to Identify Rare Alleles in Soybean Populations." *Genes* 10 (12): 1003. https://doi.org/10.3390/genes10121003.

Valentine, Michelle F., Joann R. De Tar, Muruganantham Mookkan, Jeffre D. Firman, and Zhanyuan J. Zhang. 2017. "Silencing of Soybean Raffinose Synthase Gene Reduced Raffinose Family Oligosaccharides and Increased True Metabolizable Energy of Poultry Feed." *Frontiers in Plant Science* 8 (May): 692. https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00692.

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 18

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

IV. Anexos

Anexo 1. Reporte de análise de sequenciamento genômico da planta selvagem (variedade 8473 RSF) e da planta criada (planta #3) para edição dos genes FAD2 e RS2 (*on-target*), verificação de eventuais edições não intencionais (*off-target*) e comprovação da ausência de qualquer sequência utilizada durante as etapas de criação da soja com baixa rafinose.

[INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL DESCRITA EM VOLUME SEPARADO]

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

Anexo 2. Teste bioquímico composicional da soja controle.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

eurofins

Relatório de ensaio	**AR-21-GB-194546-01-N**	**Data**	**20/08/2021**
Código da amostra	**691-2021-00187586**		**Página 1/3**

GDM GENETICA DO BRASIL LTDA
Polyana Martins
pmartins@gdmseeds.com
Rodovia Celso Garcia Cid, Km 88
Bairro Gleba Ribeirão Jacutinga
86.180-970 CAMBE/PR
BRASIL

Dados da amostra:	Grãos de soja HO0004 - WT
Embalagem:	Embalagem plástica
Data do pedido:	22/07/2021
Data de recebimento:	29/07/2021
Início da Análise:	02/08/2021
Término da Análise:	20/08/2021
Quantidade de Amostra	901g

Resultados de ensaio

Parâmetro	Resultado	Unidade
GR094 GR Fibra Alimentar Total		
Fibra alimentar total	15,44	g/100 g
DHF25 DH Perfil de ácidos graxos, % ácido graxo		
Ác. Octadecatetraenoico (cis cis-6,9,12,15) n3 C18	ND	% FA
Ácido behenico	0,48	% FA
Ácido butírico C4: 0	ND	% FA
Ácido caprílico C8: 0	ND	% FA
Ácido Miristoleico (n5)Cis C14:1	ND	% FA
Ácidos graxos	0,11	% FA
Ácidos graxos Ômega-6 / Omega-3	53,3	% FA
Ácidos graxos saturados (%produto)	16,5	% FA
C 10:0 (Ácido Cáprico)	ND	% FA
C 12:0 (Ácido Láurico)	ND	% FA
C 12:1 (Ácido Dodecenóico)	ND	% FA
C 13:0 (Ácido Tridecanoico)	ND	% FA
C 14:0 (Ácido Mirístico)	<0,1 (LOQ)*	% FA
C 15:1 Ácido cis-10-Pentadecenoico	ND	% FA
C 16:0 (Ácido Palmítico)	11,33	% FA
C 17:0 Ácido margárico (%produto)	0,10	% FA
C 18:3 (Ácido Linolênico)	ND	% FA
C 20:0 (Ácido Araquídico)	0,38	% FA
C 20:1 (Ácido Gadoléico)	ND	% FA
C 20:1n9 Ácido cis-11-Eicosenoico	0,20	% FA
C 20:3n3 (Ácido cis-11,14,17-Eicosatrienóico)	ND	% FA
C 20:3n6 cis-8,11,14-Ácido Eicosatrienoico	ND	% FA
C 20:4 (Ácido Araquidônico)	ND	% FA
C 20:5n3 (cis-5,8,11,14,17-Eicosapentae)	ND	% FA
C 21:0 (Ácido Heneicosanoico)	<0,1 (LOQ)*	% FA
C 23:0 (Ácido Tricosanóico)	<0,1 (LOQ)*	% FA
C 24:0 (Ácido lignocérico)	0,17	% FA
C 6:0 (Ácido Capróico)	ND	% FA
C15 Ácido Pentadecanóico	ND	% FA
C16:1n-7 Palmitoleico	<0,1 (LOQ)*	% FA
C17:1 9-Ácido Heptadecenoico	<0,1 (LOQ)*	% FA
C18:1 9c	22,59	% FA
C18:1(n7)c11 [Ácido cis-Vacenico]	1,43	% FA
C18:2,Omega-6 Ácido Linoleico	53,21	% FA

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 21

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

eurofins

Relatório de ensaio	**AR-21-GB-194546-01-N**	**Data**	**20/08/2021**
Código da amostra	**691-2021-00187586**		**Página 2/3**

Resultados de ensaio

Parâmetro	Resultado	Unidade
DHF25 DH Perfil de ácidos graxos, % ácido graxo		
C18:3	5,81	% FA
C18-0 Ácido Esteárico (%produto)	3,92	% FA
C20:2,Omega-6 Ácido Eicosadienoico	<0,1 (LOQ)*	% FA
C20:4 Eicosatetraenoico Ômega 3	ND	% FA
C21:5 Heneicosapentaenoico Ômega 3	ND	% FA
C22:1 Ácido Docosenoico	ND	% FA
C22:2 Docosadienóico Ômega 6	ND	% FA
C22:3 Docosatrienoico, Ômega 3	ND	% FA
C22:4 Docosatetraenoico Ômega 6	ND	% FA
C22:5 Docosapentaenoico Ômega 3	ND	% FA
C22:5 Docosapentaenoico Ômega 6	ND	% FA
C22-1 Ácido Erucico (%produto)	ND	% FA
C24:1	ND	% FA
DHA - Ácido Docosahexaenóico C22:6	ND	% FA
Dos quais ácidos graxos poliunsaturados	59,1	% FA
Ômega 9	22,8	% FA
Outros ácidos graxos	0,34	% FA
Parâmetro Observado	24,3	% FA
Razão ácidos graxos Ômega-3:Ômega-6	5,8	% FA
AA480 AA Perfil de Açúcares		
Açúcares redutores	<0,20*	g/100 g
Frutose	<0,20*	g/100 g
Glicose	<0,20*	g/100 g
Lactose	<0,20*	g/100 g
Maltose	<0,20*	g/100 g
Sacarose	3,5	g/100 g
Soma de açúcares	3,5	g/100 g
HEC1K HE Rafinose, Estaquiose,Verbascose		
Estaquiose	3,6	% (w/w)
Rafinose	0,8	% (w/w)
Verbascose	<0,20*	% (w/w)

Físico-Química

Parâmetro	Resultado	Unidade
GR139 GR Lipídios totais		
Lipídios totais	24,6	g/100 g
GR174 GR Cinzas (Resíduo mineral fixo)		
Resíduo mineral fixo (Cinzas)	5,34	g/100 g
GR263 GR Proteína (N x 6,25)		
Proteína	34,41	g/100 g
GR674 GR Umidade e Substâncias Voláteis		
Umidade e voláteis	7,73	g/100 g

Lista de Métodos

AA480 - Perfil de Açúcares: Interno, IC-PAD
DHF25 - Perfil de ácidos graxos, % ácido graxo: AOCS 1f-96 (2009)
GR094 - Fibra Alimentar Total: AOAC 991.43
GR139 - Lipídios totais: Método Interno, Gravimetria
GR174 - Cinzas (Resíduo mineral fixo): Método 018/IV do Instituto Adolfo Lutz:2008
GR263 - Proteína (N x 6,25): ISO 1871:2009
GR674 - Umidade e Substâncias Voláteis: Método 012/IV do Instituto Adolfo Lutz:2008
HEC1K - Rafinose, Estaquiose,Verbascose: Internal Method 5, HPAEC-PAD

Eurofins do Brasil Análises de Alimentos Ltda
Rod. Eng. Ermênio O. Penteado, Km 57,7 s/n
Condomínio Industriale -Prédio 1
Bairro Tombadouro
CEP 13337-300
Indaiatuba/São Paulo
BRASIL
Fone+55 19 2107 5500
comercial@eurofins.com
www.eurofins.com.br

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

eurofins

Relatório de ensaio	**AR-21-GB-194546-01-N**	**Data**	**20/08/2021**
Código da amostra	**691-2021-00187586**		**Página 3/3**

Informações Adicionais
* = Menor que o Limite de Quantificação
NA = Não se aplica **ND** = Não detectado **LQ** = Limite de Quantificação
Este documento só deve ser reproduzido por completo, a reprodução parcial requer aprovação escrita do laboratório. Os resultados referem-se apenas à amostra recebida.
Resultados foram obtidos e reportados de acordo com as condições gerais de venda acordadas no momento da requisição.
Os testes identificados pelo código de duas letras AA são analisados no laboratório Eurofins Analytics France (Nantes).
Os testes identificados pelo código de duas letras DH são analisados no laboratório Eurofins Steins Laboratorium (Vejen - Food).
Os testes identificados pelo código de duas letras GR são analisados no laboratório Eurofins ALAC (Garibaldi).
Os testes identificados pelo código de duas letras HE são analisados no laboratório Eurofins Food Testing Netherlands (Heerenveen).
Apenas a versão original assinada eletronicamente é autêntica.

Laudo emitido por Isabella Santos
Suporte técnico: analises@eurofins.com

Assinatura

Assinado eletrônicamente conforme "Medida Provisória 2.200-2" de 24/8/2001.
Visite http://www.eurofins.com.br/assinaturadigital para baixar uma chave de verificação.

Lia Mara Palermi do Prado de Carvalho
Gerente Técnico - Biologia

e/ou

Gustavo Salerno
Gerente Técnico - Química

Verificação de autenticidade: C7A0EF39-B884-4212-B735-171F17EFBAC6
Verifique a autenticidade do seu relatório de ensaio em: https://arverification.eurofins.com.br e acesse o seu relatório on line digitando o código de segurança no campo indicado.

Eurofins do Brasil Análises de Alimentos Ltda
Rod. Eng. Ermênio O. Penteado, Km 57,7 s/n
Condomínio Industriale -Prédio 1
Bairro Tombadouro
CEP 13337-300
Indaiatuba/São Paulo
BRASIL
Fone+55 19 2107 5500
comercial@eurofins.com
www.eurofins.com.br

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

GDM

Anexo 3. Teste bioquímico composicional da soja com baixa rafinose.

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

eurofins

Relatório de ensaio	**AR-21-GB-294282-01-N**	**Data**	**23/12/2021**
Código da amostra	**691-2021-00283683**		**Página 1/2**

GDM GENETICA DO BRASIL LTDA
Polyana Martins
pmartins@gdmseeds.com
Rodovia Celso Garcia Cid, Km 88
Bairro Gleba Ribeirão Jacutinga
86.180-970 CAMBE/PR
BRASIL

Referência do cliente:	**LRED03**		
Dados da amostra:	005-30463-0001078919 LR semente soja		
Embalagem:	Embalagem plástica		
Data do pedido:	03/11/2021		
Data de recebimento:	18/11/2021		
Início da Análise:	23/11/2021		
Término da Análise:	13/12/2021		
Data de Fabricação	03/11/2021	**Data e Hora da Coleta**	03/11/2021
Data de validade	08/11/2021	**Quantidade de Amostra**	124g
Lote	003		

Resultados de ensaio

Parâmetro	Resultado	Unidade
HEC1K HE Rafinose, Estaquiose,Verbascose		
Estaquiose	1,8	% (w/w)
Rafinose	<0,20*	% (w/w)
Verbascose	0,2	% (w/w)

Lista de Métodos

HEC1K - Rafinose, Estaquiose,Verbascose: Internal Method 5, HPAEC-PAD

Comentários e Conclusões:

Análises OGM: Os seguintes resultados foram obtidos através da detecção qualitativa (presença/ausência) e/ou percentual (análise quantitativa) de seqüências de DNA características de Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) utilizando a técnica da Reação da Polimerase em Cadeia (PCR ou PCR em Tempo Real). O resultado percentual representa a relação entre o número de genomas modificados em relação ao número total de genomas da espécie. LOD: Limite de detecção do método é de 0,01% determinado com material proveniente de DNA de farinha pura e não processada. LOQ: Limite de Quantificação específica para cada amostra.
GBB22 : O método de screening detecta simultaneamente uma, duas ou três sequências presentes na maioria dos vegetais geneticamente modificados comercializados. Estas sequências são o chamado promotor 35S (sequência derivada do vírus do mosaico da couve-flor), o chamado terminador NOS (sequência derivada da bactéria Agrobacterium tumefaciens) e também o alvo Agroborder II (sequência genética presente nos eventos da linha “MON”). Estas sequências têm sido utilizadas na engenharia genética como reguladores para novos genes inseridos. Além de variedades de soja e milho, dezenas de outras plantas geneticamente modificadas produzem sinais positivos em testes de screening, como por exemplo, canola, batata, abóbora, tomate, mamão, tabaco, radicchio e feijão.

Consulta carta consulta (9421695) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 25

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

eurofins

Relatório de ensaio	**AR-21-GB-294282-01-N**	**Data**	**23/12/2021**
Código da amostra	**691-2021-00283683**		**Página 2/2**

Informações Adicionais
* = Menor que o Limite de Quantificação
NA = Não se aplica **ND** = Não detectado **LQ** = Limite de Quantificação
Este documento só deve ser reproduzido por completo, a reprodução parcial requer aprovação escrita do laboratório. Os resultados referem-se apenas à amostra recebida.
Resultados foram obtidos e reportados de acordo com as condições gerais de venda acordadas no momento da requisição.
Os testes identificados pelo código de duas letras HE são analisados no laboratório Eurofins Food Testing Netherlands (Heerenveen).
Apenas a versão original assinada eletronicamente é autêntica.

Laudo emitido por Natasha Medeiros
Suporte técnico: analises@eurofins.com

Assinatura

Assinado eletrônicamente conforme "Medida Provisória 2.200-2" de 24/8/2001.
Visite http://www.eurofins.com.br/assinaturadigital para baixar uma chave de verificação.

Lia Mara Palermi do Prado de Carvalho
Gerente Técnico - Biologia

e/ou

Gustavo Salerno
Gerente Técnico - Química

Verificação de autenticidade: 90EF0137-7E49-42DE-95E1-CCBC90181A5C
Verifique a autenticidade do seu relatório de ensaio em: https://arverification.eurofins.com.br e acesse o seu relatório on line digitando o código de segurança no campo indicado.

Eurofins do Brasil Análises de Alimentos Ltda
Rod. Eng. Ermênio O. Penteado, Km 57,7 s/n
Condomínio Industriale -Prédio 1
Bairro Tombadouro
CEP 13337-300
Indaiatuba/São Paulo
BRASIL
Fone+55 19 2107 5500
comercial@eurofins.com
www.eurofins.com.br

DocuSign Envelope ID: 13C4CDEB-F797-49B4-84BD-79D663A05179

OFÍCIO Nº: 0014/2022/GDM

Cambé-PR, 09 de fevereiro de 2022

Dr. Paulo Augusto Viana Barroso
Presidente da CTNBio
Setor Policial Sul
Área 5, Quadra 3, Bloco B Térreo, Salas 10-14
70610-200 Brasília-DF

Ref: Solicitação de caráter de urgência na Consulta sobre atendimento à Resolução Normativa nº16 (RN16), de 15 de janeiro de 2018 (Ofício: 0012/2022/GDM) com informações confidenciais da GDM Genética do Brasil S.A.

Prezado Presidente,

A GDM Genética do Brasil S.A. (CQB 367/13), CNPJ de nº. 07.007.165/0001-34, submeteu sob "Ofício nº0012/2022/GDM", a consulta sobre atendimento à Resolução Normativa nº16 (RN16), de 15 de janeiro de 2018, com informações confidenciais, intitulada como "*Consulta sobre o status regulatório da soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil*" (Consulta).

Solicitamos caráter de urgência na avaliação desta Consulta, para realização de todas as atividades científicas de validação fenotípica a campo das plantas editadas na safra de inverno 2022. Enviamos esta requisição de urgência neste momento porque aguardávamos a finalização do sequenciamento genômico dos genótipos editados para baixa rafinose. Consideramos que se os genótipos submetidos na Consulta não forem classificados como Organismos Geneticamente Modificados (OGM), será possível continuar com a execução das atividades de pesquisa, aproveitando a safra de inverno 2022, e sem apresentar nenhum risco à saúde ou meio ambiente.

Agradecendo a colaboração de V.Sa. nessa particularidade, aproveitamos a oportunidade para reiterar os nossos protestos de alto respeito e consideração.

Atenciosamente,

DocuSigned by:
Gaspar Malone
1AD2DAE9C3174DC...

Gaspar Malone
Presidente da CIBio
GDM Genética do Brasil S.A.

COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
Presidência da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

NOTA TÉCNICA Nº 5/2022/SEI-CTNBio - Membros

Nº do Processo**:**	**01245.002127/2022-77**
Documento de Referência**:**	**SEI 9421659**
Interessado:	**GDM Genética do Brasil Ltda.**
Nº de Referência**:**	**Processo Relacionado 01245.002129/2022-66**
Assunto**:**	**Análise de sigilo**

SUMÁRIO EXECUTIVO

Trata-se de solicitação de carta consulta sobre enquadramento de produto quanto aos requisitos da Resolução Normativa16 da CTNBio. A requerente solicita sigilo para volume apartado que contém as sequências nucleotídicas, construções genética empregadas para obtenção do produto.

ANÁLISE

O pedido é justificado pelo fato de que tais informações caiam em domínio público, prejudicariam a competitividade da requerente. Assim, entende-se que o objeto de sigilo está de acordo com o disposto no § 1º do art. 41 da Portaria MCT nº 146/2006, no qual o sigilo deve ser concedido para “proteger novidades, atos inventivos, processos metodológicos e sequências e construções gênicas, que constituam segredo industrial ou tenham interesse patenteável pelo proponente

IMPACTO DA NÃO-IMPLEMENTAÇÃO

1. Não se aplica

CONCLUSÃO

Os documentos apresentados atendem o disposto nos § 1º e 2º do art. 38 e no § 1º do art. 41 da Portaria MCT nº 146/2006 e as orientações contidas no Parecer CONJUR/ MCTI nº 570/2013. Recomendo ao Presidente da CTNBio a análise do mérito sobre a concessão do sigilo, conforme determina o § 1º do art. 35 do Decreto nº 5.591/ 2005 e os arts. 12 e 38 da Portaria MCT nº 146/ 2006.

DESPACHO DO PRESIDENTE

No uso das atribuições conferidas pelo art. 12 da Portaria MCT nº 146/ 2006 e tendo em vista os artigos 38 e 41 desta mesma portaria, defiro o sigilo solicitado para o Anexo I do processo em epígrafe, cujo processo relacionado de sigilo é 01245.002129/2022-66

(assinado eletronicamente)
Paulo Augusto Vianna Barroso
Presidente da CTNBio

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Augusto Vianna Barroso**, **Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**, em 15/02/2022, às 10:10 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mctic.gov.br/verifica.html, informando o código verificador **9473368** e o código CRC **CE7CA799**.

Minutas e Anexos

Não Possui.

Referência: Processo nº 01245.002127/2022-77 SEI nº 9473368

EXTRATO PRÉVIO Nº 8116/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; Art. 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e Portaria n° 1, de 22 de março de 2019, torna público que encontra-se em análise na Comissão o processo a seguir discriminado:

Processo SEI nº: 01245.002127/2022-77
Requerente: GDM Genética do Brasil S.A
CQB: 367/13
Assunto: Consulta Prévia - Resolução Normativa 16

Ementa: Requerimento de Consulta Prévia a respeito do Enquadramento Regulatório de soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil.

Conforme determina a Portaria 146/2006, o Presidente da CTNBio concedeu sigilo de informações para o processo relacionado 01245.002129/2022-66.

A CTNBio esclarece que este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

A CTNBio informa que o público terá trinta dias para se manifestar sobre o presente pleito, a partir da data de sua publicação. Informações complementares poderão ser solicitadas por meio do Serviço de Informação ao Cidadão - SIC, pelo sítio eletrônico https://esic.cgu.gov.br/.

Rubens José do Nascimento
Coordenador da CTNBio

Documento assinado eletronicamente por **Rubens Jose Nascimento**, **Coordenador da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**, em 15/02/2022, às 10:46 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mctic.gov.br/verifica.html, informando o código verificador **9473583** e o código CRC **6BCDDA99**.

Referência: Processo nº 01245.002127/2022-77 SEI nº 9473583

r$ 27.583,25 (vinte e sete mil quinhentos e oitenta e três reais e vinte e cinco centavos), perfazendo um aumento de aproximadamente r$ 2.521,09 (dois mil quinhentos e vinte e um reais e nove centavos) , sendo que, nos termos da cláusula sexta do contrato originário, será aplicado um desconto de 7,0209% na respectiva nota fiscal, perfazendo um valor total de r$ 25.646,66 (vinte e cinco mil seiscentos e quarenta e seis reais e sessenta e seis centavos), com efeitos financeiros a partir de janeiro de 2022..

(COMPRASNET 4.0 - 15/02/2022).'

EXTRATO DE TERMO APOSTILAMENTO

Processo nº 01200.001414/2016-38. Espécie: Termo de apostilamento nº 01/2022 ao Contrato nº 02.0010.00/2017 firmado pelo Ministério da Ciência , Tecnologia e Inovações e a empresa Anderson Macedo da Rocha-ME . Objeto: Reajustar em 10,672670% o valor dos itens do contrato nº 02.0010.00/2017, o qual, dessa forma, o valor anual passará de R$ 91.370,40 (noventa e um mil trezentos e setenta reais e quarenta centavos) para R$ 101.122,75 (cento e um mil cento e vinte e dois reais e setenta e cinco centavos), com efeitos a partir de 28 de novembro de 2021, observado o disposto na cláusula sexta do referido contrato.

(COMPRASNET 4.0 - 15/02/2022).'

EXTRATO DE TERMO APOSTILAMENTO

Processo nº 01200.001414/2016-38. Espécie: Termo de apostilamento nº 01/2022 ao Contrato nº 02.0010.00/2017 firmado pelo Ministério da Ciência , Tecnologia e Inovações e a empresa Anderson Macedo da Rocha-ME . Objeto: Reajustar em 10,672670% o valor dos itens do contrato nº 02.0010.00/2017, o qual, dessa forma, o valor anual passará de R$ 91.370,40 (noventa e um mil trezentos e setenta reais e quarenta centavos) para R$ 101.122,75 (cento e um mil cento e vinte e dois reais e setenta e cinco centavos), com efeitos a partir de 28 de novembro de 2021, observado o disposto na cláusula sexta do referido contrato.

(COMPRASNET 4.0 - 15/02/2022).'

CENTRO NACIONAL DE MONITORAMENTO E ALERTAS DE DESASTRES NATURAIS

AVISO DE REABERTURA DE PRAZO
PREGÃO Nº 15/2021

Comunicamos a reabertura de prazo da licitação supracitada, processo Nº 01242000116202100. , publicada no D.O.U de 01/02/2022 . Objeto: Pregão Eletrônico - A escolha da proposta mais vantajosa para a contratação de empresa especializada na prestação de serviços de manutenção / mantenabilidade preventiva e corretiva das instalações elétricas / eletroeletrônicas, de segurança / CFTV, mecânicas e de ar condicionado / ventilação, hidrossanitárias, de prevenção e combate a incêndio e civis, com fornecimento de todos os materiais de consumo e peças de reposições, da unidade do CEMADEN de São José dos Campos/SP Novo Edital: 16/02/2022 das 08h00 às 12h00 e de13h30 às 16h00. Endereço: Rod. Presidente Dutra, S/n, Km 40 - Cachoeira Paulista CACHOEIRA PAULISTA - SPEntrega das Propostas: a partir de 16/02/2022 às 08h00 no site www.comprasnet.gov.br. Abertura das Propostas: 03/03/2022, às 09h00 no site www.comprasnet.gov.br.

DANIEL HONORATO GOMES
Pregoeiro

(SIDEC - 15/02/2022) 240224-00001-2022NE800001

COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA

EXTRATO PRÉVIO Nº 8.114/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; do Artigo 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e do Artigo 5º, inciso IV da Resolução Normativa Nº 1, de 20 de Junho de 2006 e Portaria Nº 4128/2020/SEI-MCTI de 30 de novembro de 2020, torna público que encontra-se em análise o processo a seguir discriminado:

Processo SEI nº: 01245.001797/2022-76

Requerente: Centro Mineiro de Pesquisa Ltda.

Endereço: Rua Delfim Moreira, 186 - Centro. Juiz de Fora - MG - CEP: 36010-570

CNPJ: 09.144.123/0001-70

Assunto: Solicitação de parecer técnico para Concessão de Certificado de Qualidade em Biossegurança para atividades com organismo geneticamente modificado da classe de risco 1.

Ementa: O responsável legal pelo Centro Mineiro de Pesquisa Ltda., Dr. Marcio Scoralick Goldner, solicita parecer técnico da CTNBio para concessão de Certificado de Qualidade em Biossegurança para atividades de estudos clínicos com organismo geneticamente modificado da classe de risco 1. O processo será examinado de acordo com as normas da CTNBio e um parecer será emitido.

Conforme despacho SEI 9420733, a CTNBio considerou o processo urgente.

A CTNBio esclarece que este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

Informações complementares poderão ser solicitadas por meio do Serviço de Informação ao Cidadão - SIC, pelo sítio eletrônico https://esic.cgu.gov.br/.

RUBENS JOSÉ DO NASCIMENTO
Coordenador da CTNBio

EXTRATO PRÉVIO Nº 8112/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; do Artigo 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e do Artigo 5º, inciso IV da Resolução Normativa Nº 1, de 20 de Junho de 2006 e Portaria Nº 4128/2020/SEI-MCTI de 30 de novembro de 2020, torna público que encontra-se em análise o processo a seguir discriminado:
Processo SEI nº: 01245.001947/2022-41
Requerente: Invitrocell Avaliação Molecular e Celular Ltda.
Endereço: Av. Prof. Benedicto Montenegro, 240, 2º andar, Betel, Paulínia, SP. CEP 13148-189
CNPJ: 20.932.396/0001-12
Assunto: Solicitação de parecer técnico para Concessão de Certificado de Qualidade em Biossegurança para atividades com organismo geneticamente modificado da classe de risco 1.
Ementa: O responsável legal pela Invitrocell Avaliação Molecular e Celular Ltda., Dr. Samuel dos Santos Guerra-Filho, solicita parecer técnico da CTNBio para concessão de Certificado de Qualidade em Biossegurança para atividades de pesquisa em regime de contenção, uso comercial, avaliação de produto e armazenamento com organismo geneticamente modificado da classe de risco 1. O processo será examinado de acordo com as normas da CTNBio e um parecer será emitido.
Conforme despacho SEI 9421091, a CTNBio considerou o processo urgente.
A CTNBio esclarece que este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.
Informações complementares poderão ser solicitadas por meio do Serviço de Informação ao Cidadão - SIC, pelo sítio eletrônico https://esic.cgu.gov.br/.

RUBENS JOSÉ DO NASCIMENTO
COORDENADOR DA CTNBio

EXTRATO PRÉVIO Nº 8115/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; do Artigo 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e do Artigo 5º, inciso IV da Resolução Normativa Nº 1, de 20 de Junho de 2006 e Portaria Nº 4128/2020/SEI-MCTI de 30 de novembro de 2020, torna público que encontra-se em análise o processo a seguir discriminado:

Processo SEI nº: 01245.001802/2022-41

Requerente: Bthek Biotecnologia ltda.

Endereço: Bthek Biotecnologia ltda. - União Química Farmacêutica Nacional S/A- Polo de Desenvolvimento JK, Trecho 01, Conjunto 04, Lote 02, CEP 72.549-520.

CQB: 0421/16

Assunto: Solicitação de parecer técnico para extensão de Certificado de Qualidade em Biossegurança para áreas com nível de biossegurança NBGE-2.

Ementa: A presidente da Comissão Interna de Biossegurança da Bthek Biotecnologia ltda, Dra. Natasha Kuniechick, solicita parecer técnico da CTNBio para extensão de Certificado de Qualidade em Biossegurança para áreas com nível de biossegurança NBGE-2. O processo será examinado de acordo com as normas da CTNBio e um parecer será emitido.

Conforme despacho SEI 9420529, a CTNBio considerou o processo urgente.

A CTNBio esclarece que este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

Informações complementares poderão ser solicitadas por meio do Serviço de Informação ao Cidadão - SIC, pelo sítio eletrônico https://esic.cgu.gov.br/.

RUBENS JOSÉ DO NASCIMENTO
COORDENADOR DA CTNBio

EXTRATO PRÉVIO Nº 8.110/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; do Artigo 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e do Artigo 5º, inciso IV da Resolução Normativa Nº 1, de 20 de Junho de 2006 e Portaria Nº 4128/2020/SEI-MCTI de 30 de novembro de 2020, torna público que encontra-se em análise a alteração da Comissão Interna de Biossegurança - CIBio, a seguir discriminada:

Processo SEI nº: 01245.002085/2022-74

Requerente: Ideelab Biotecnologia Ltda.

CQB: 535/20

Assunto: Alteração da Comissão Interna de Biossegurança - CIBio

Ementa: A requerente solicitou ao Presidente da CTNBio parecer técnico referente à nova composição da Comissão Interna de Biossegurança. Para tanto, o responsável legal da instituição emitiu ato formal de alteração da CIBio, nomeando Gabriela de Castro, para compor a CIBio local e excluindo Heros José Máximo.

Este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

O público terá trinta dias para se manifestar sobre o presente pleito, a partir da data de sua publicação. Maiores informações deverão ser solicitadas, por escrito, à Coordenação da CTNBio.

RUBENS JOSÉ DO NASCIMENTO
Coordenador

EXTRATO PRÉVIO Nº 8.116/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; Art. 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e Portaria n° 1, de 22 de março de 2019, torna público que encontra-se em análise na Comissão o processo a seguir discriminado:
Processo SEI nº: 01245.002127/2022-77
Requerente: GDM Genética do Brasil S.A
CQB: 367/13
Assunto: Consulta Prévia - Resolução Normativa 16
Ementa: Requerimento de Consulta Prévia a respeito do Enquadramento Regulatório de soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil.
Conforme determina a Portaria 146/2006, o Presidente da CTNBio concedeu sigilo de informações para o processo relacionado 01245.002129/2022-66.
A CTNBio esclarece que este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.
A CTNBio informa que o público terá trinta dias para se manifestar sobre o presente pleito, a partir da data de sua publicação. Informações complementares poderão ser solicitadas por meio do Serviço de Informação ao Cidadão - SIC, pelo sítio eletrônico https://esic.cgu.gov.br/.

EXTRATO PRÉVIO Nº 8.111/2022

A Coordenação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05; do Artigo 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05 e do Artigo 5º, inciso IV da Resolução Normativa Nº 1, de 20 de Junho de 2006 e Portaria Nº 4128/2020/SEI-MCTI de 30 de novembro de 2020, torna público que encontra-se em análise a alteração da Comissão Interna de Biossegurança - CIBio, a seguir discriminada:

Processo SEI nº: 01245.002077/2022-28

Requerente: Instituto SENAI de inovação Biomassa.

CQB: 463/18

Assunto: Alteração da Comissão Interna de Biossegurança - CIBio

Ementa: A requerente solicitou ao Presidente da CTNBio parecer técnico referente à nova composição da Comissão Interna de Biossegurança. Para tanto, o responsável legal da instituição emitiu ato formal de alteração da CIBio, nomeando Luiza da Conceição Lopes, como nova presidente da comissão e excluindo Desireé Soares da Silva.

Este extrato prévio não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

O público terá trinta dias para se manifestar sobre o presente pleito, a partir da data de sua publicação. Maiores informações deverão ser solicitadas, por escrito, à Coordenação da CTNBio.

RUBENS JOSÉ DO NASCIMENTO
Coordenador da CTNBio

INSTITUTO NACIONAL DA MATA ATLÂNTICA

EXTRATO DE INEXIGIBILIDADE DE LICITAÇÃO Nº 1/2022 - UASG 240252

Nº Processo: 0123900009202211 . Objeto: Contratação de serviços de fornecimento de energia elétrica para o Instituto Nacional da Mata Atlântica. Total de Itens Licitados: 00001. Fundamento Legal: Art. 25º, Caput da Lei nº 8.666 de 21º/06/1993.. Justificativa: A contratação se justifica pela necessidade de regularizar a prestação do serviço de energia elétrica com o objetivo d Declaração de Inexigibilidade em 14/02/2022. CELIO LOPES ROZADO. Gestor Financeiro. Ratificação em 14/02/2022. LEANDRO MENEGUELLI BIONDO. Ordenador de Despesas- Substituto. Valor Global: R$ 100.000,00. CNPJ CONTRATADA : 28.152.650/0001-71 EDP ESPIRITO SANTO DISTRIBUICAO DE ENERGIA S.A..

(SIDEC - 15/02/2022) 240252-00001-2022NE000001

Extrato previo DOU 8116 (9480755) SEI 01245.002127/2022-77 / pg. 31

Extrato de Parecer 7913/2022

O Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05 e do Art. 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05, torna público que na 249ª. Reunião Ordinária ocorrida em 10/03/2022, a CTNBio apreciou e emitiu parecer técnico para o seguinte processo:

Processo SEI nº: 01245.002127/2022-77
Requerente: GDM Genética do Brasil S.A
CQB: 367/13
Assunto: Consulta Prévia - Resolução Normativa 16

A CTNBio, após análise do requerimento de Consulta Prévia a respeito do Enquadramento Regulatório de soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil, concluiu que o produto proposto está de acordo com a Resolução Normativa Nº 16, de 15 de Janeiro de 2018 por considerar que as TIMP abrangem um conjunto de novas metodologias e abordagens que diferem da estratégia de engenharia genética por transgenia, por resultar na ausência de ADN/ARN recombinante no produto final". A proposta em questão se enquadra em um dos exemplos de Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) constantes no ANEXO I da referida Resolução Normativa: produto obtido por técnica que introduz mutações sítio dirigidas, gerando ganho ou perda de função gênica, com a ausência comprovada de ADN/ARN recombinante no produto. Portanto, a CTNBio considerou não se tratar de um novo organismo geneticamente modificado à luz da Lei 11.105/05.

A CTNBio esclarece que este extrato não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

No âmbito das competências do art. 14 da Lei 11.105/05, a CTNBio considerou que as medidas de biossegurança propostas atendem às normas e à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal. Assim, atendidas as condições descritas no processo e neste parecer técnico, essa atividade não é potencialmente causadora de significativa degradação do meio ambiente ou saúde humana.

A íntegra deste Parecer Técnico consta do processo arquivado na CTNBio. Informações complementares ou solicitações de maiores informações sobre o processo, deverão ser encaminhadas, via Sistema de Informação ao Cidadão – SIC, através da página eletrônica do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação.

Paulo A. V. Barroso
Presidente da CTNBio

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Augusto Vianna Barroso**, **Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**, em 11/03/2022, às 10:00 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mctic.gov.br/verifica.html, informando o código verificador **9549038** e o código CRC **422F288D**.

COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO Nº 194/2022/SEI-CTNBio - Membros
PARECER TÉCNICO 7913/2022

Este parecer não possui informações confidenciais

Processo SEI nº: 01245.002127/2022-77

Requerente: GDM Genética do Brasil S.A

Assunto: Consulta Prévia - Resolução Normativa 16

Reunião: 249ª. Reunião Ordinária ocorrida em 10/03/2022

Decisão: a soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil não foi considerada OGM à Luz da Lei 11.105/05.

Fundamentação Técnica

A GDM Genética do Brasil S.A, encaminha Carta Consulta sobre "o status regulatório da soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil", em atendimento à Resolução Normativa nº16, de 15 de janeiro de 2018. A requerente considera que a soja com baixa rafinose, pode ser considerado no âmbito da RN16 por utilizar ferramentas de biologia molecular para realizar mutações sítio-dirigidas em genes alvos e atender ao Artigo 1º, parágrafo 1º e parágrafo 3º inciso III, da Resolução Normativa 16, cujo "produto obtido por técnica que introduz mutações sítio dirigidas, gerando ganho ou perda de função gênica, com a ausência comprovada de ADN/ARN recombinante no produto".

A pesquisa foi realizada utilizando uma variedade de soja transgênica (8473 RSF) resistente ao herbicida glifosato, que contém o evento CTS-40-3-2, atualmente liberada comercialmente no Brasil. A obtenção dessa nova variedade de soja com baixo conteúdo de rafinose será destinada para o uso tradicional da soja e enquadra-se na classe de Risco 1.

O sistema o sistema CRISPR-Cas, foi utilizado para gerar mutações Sítio Dirigida no ADN dos genes FAD2-1A e FAD2- 1B (Fatty acid desaturase 2-1A e 1B) para resultar no maior acúmulo do ácido graxo oleico, em detrimento dos ácidos graxos linoleico e linolênico, e do gene RS2 (Raffinose synthase 2) para resultar no menor acúmulo do tri-sacarídeo rafinose.

Diferentes alelos foram obtidos para estes genes, resultando em uma planta com mutações nos genes FAD2-1A, FAD2-1B e RS2. A alteração nas sequencias dos três genes resultou em enzimas (proteínas com atividades catalíticas) não funcionais, através de terminação antecipada da sequência de aminoácidos das proteínas (proteínas truncadas) com a modificação de um dos aminoácidos para um códon de

terminação.

O sistema CRISPR-Cas foi desenhado para expressar a enzima Cas9, um gRNA para guiar o corte do ADN dos dois genes FAD2 (1A e 1B) e um gRNA para guiar o corte do gene RS2. Estes elementos genéticos foram clonados num plasmídeo binário, para multiplicação em E. coli e Agrobacterium tumefasciens.

A inserção do sistema CRISPR-Cas em soja foi realizada através de transformação genética por *Agrobacterium tumefasciens*. Após a transformação, os tecidos foram cultivados em meio de cultura suplementados com hormônios vegetais para regenerar plantas de soja (T0). Estas plantas comumente apresentaram inserção do vetor num dos cromossomos, gerando plantas hemizigotas para o vetor. Este estado genotípico foi utilizado para selecionar plantas com cromossomos sem a inserção do vetor ao final do processo, garantindo que nenhum resíduo do vetor de transformação estava presente nas plantas. Uma planta com edições nos genes alvo FAD2-1A, FAD2-1B e RS2 foi selecionada (planta #3) e utilizada para a criação da planta final e denominada soja com baixa rafinose, que continha somente uma edição no gene RS2.

O sistema CRISPR-Cas foi removido nas gerações seguintes, através de melhoramento clássico por cruzamentos genéticos naturais da soja (autofecundação). Testes moleculares foram utilizados para identificar as plantas que não herdaram os elementos genéticos do sistema CRISPR-Cas, que herdaram o gene com a modificação desejada.

A derivação das plantas com baixo conteúdo de rafinose foi realizada por segregação natural dos alelos editados de FAD2-1A, FAD2-1B e RS2, de tal forma que a planta com baixo conteúdo de rafinose resultante contém apenas a edição no gene RS2.

O objetivo inicial do projeto era criar três tipos de plantas ou produtos, que poderiam ser segregados geneticamente por cruzamentos, considerando que os três genes/locos seriam considerados convencionais (não OGM):

1. Plantas com alto oleico e baixa rafinose

2. Plantas com alto oleico, e

3. Plantas com baixa rafinose

Estes três tipos de plantas seriam gerados com o uso de um único vetor com o sistema CRISPR-Cas, como efetivamente foi realizado. Entretanto, durante o avanço do projeto, foi recebido um novo direcionamento estratégico de gerar somente o produto de baixa rafinose, que foi obtido com sucesso. Na tentativa de fornecer as informações mais detalhadas e completas para a avaliação da consulta regulatória da NBR16 sobre o projeto, foram adicionados mais detalhes, como por exemplo, o uso de um vetor com gRNA para os genes FAD2 (1A e 1B), a criação de uma planta intermediária com edições no gene RS2 e também nos genes FAD2 (1A e 1B) e chegou-se a uma planta final com somente a edição no gene RS2.

Durante o processo de criação da soja com baixa rafinose, uma amostra de tecido de uma planta gerada (planta #3) foi coletada para sequenciamento do genoma completo para (i) confirmação das edições obtidas, (ii) verificação de ausência de edições *off-target* e (iii) checagem da presença de qualquer sequência usada no processo de edição. Este sequenciamento e análise dos resultados foi realizado

como prestação de serviço por um laboratório externo.

Os resultados de sequenciamento indicam que nenhuma sequência do vetor utilizado foi encontrada nas sequências do genoma da planta editada para baixa rafinose. Houve alinhamento de algumas sequências obtidas e com homologia ao promotor 35S e terminador NOS, mas estas sequências foram originadas pelo sequenciamento do evento transgênico presente no genótipo selvagem e usado neste projeto. O fato de que as mesmas sequências foram obtidas no genótipo original e na planta editada comprovam que são independentes das atividades de criação da soja com baixa rafinose. Houve ainda alinhamento de algumas sequências contra os genomas referência de soja, do genótipo selvagem usado no projeto e da planta de baixa rafinose que são complementares a promotores nativos de soja presentes no vetor que usamos para expressar os gRNAs. Neste caso, também se exclui a possibilidade de presença de sequências residuais porque foram alinhadas contra genomas não editados (controles negativos) e nenhum outro alinhamento de sequência foi mapeado para outros fragmentos ou elementos do vetor.

Parecer

Diante da análise realizada pela CTNBio nos dados aportados pela requerente, considera-se que a edição genômica que resultou na redução da síntese de rafinose em soja foi realizada utilizando técnicas inovadoras de melhoramento de precisão previstas na Resolução Normativa 16 da CTNBio. Portanto, a soja com baixa rafinose não se enquadra como um novo OGM nas definições do artigo 3o da Lei 11.105 de março de 2005.

Data: 10/03/2022

Paulo Augusto V. Barroso

Presidente da CTNBio

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Augusto Vianna Barroso**, **Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança**, em 11/03/2022, às 09:55 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mctic.gov.br/verifica.html, informando o código verificador **9549044** e o código CRC **13040D95**.

DESPACHO

Considerando o constante dos Pareceres Técnicos nº 2750/2021/SEI-MCTI e 3930/2021/SEI-MCTI, e com fulcro no Art. 52, § 2º, II, "a" da Portaria Interministerial nº 414, de 30 de Dezembro de 2016, AUTORIZO a movimentação do exato valor de R$ 13.363,85 (treze mil trezentos e sessenta e três reais e oitenta e cinco centavos), utilizando-se a OBTV do tipo Convenente, no âmbito do Convênio Plataforma +Brasil nº 881939/2018, firmado entre o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações e o Município de Americana/SP.

SERGIO FREITAS DE ALMEIDA
Ministro
Substituto

COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA

EXTRATO DE PARECER TÉCNICO Nº 7.913/2022

O Presidente da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições e de acordo com o artigo 14, inciso XIX, da Lei 11.105/05 e do Art. 5º, inciso XIX do Decreto 5.591/05, torna público que na 249ª. Reunião Ordinária ocorrida em 10/03/2022, a CTNBio apreciou e emitiu parecer técnico para o seguinte processo:

Processo SEI nº: 01245.002127/2022-77

Requerente: GDM Genética do Brasil S.A

CQB: 367/13

Assunto: Consulta Prévia - Resolução Normativa 16

A CTNBio, após análise do requerimento de Consulta Prévia a respeito do Enquadramento Regulatório de soja com baixa rafinose editada por CRISPR-Cas no Brasil, concluiu que o produto proposto está de acordo com a Resolução Normativa Nº 16, de 15 de Janeiro de 2018 por considerar que as TIMP abrangem um conjunto de novas metodologias e abordagens que diferem da estratégia de engenharia genética por transgenia, por resultar na ausência de ADN/ARN recombinante no produto final". A proposta em questão se enquadra em um dos exemplos de Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP) constantes no ANEXO I da referida Resolução Normativa: produto obtido por técnica que introduz mutações sítio dirigidas, gerando ganho ou perda de função gênica, com a ausência comprovada de ADN/ARN recombinante no produto. Portanto, a CTNBio considerou não se tratar de um novo organismo geneticamente modificado à luz da Lei 11.105/05.

A CTNBio esclarece que este extrato não exime a requerente do cumprimento das demais legislações vigentes no país, aplicáveis ao objeto do requerimento.

No âmbito das competências do art. 14 da Lei 11.105/05, a CTNBio considerou que as medidas de biossegurança propostas atendem às normas e à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal. Assim, atendidas as condições descritas no processo e neste parecer técnico, essa atividade não é potencialmente causadora de significativa degradação do meio ambiente ou saúde humana.

A íntegra deste Parecer Técnico consta do processo arquivado na CTNBio. Informações complementares ou solicitações de maiores informações sobre o processo, deverão ser encaminhadas, via Sistema de Informação ao Cidadão - SIC, através da página eletrônica do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação.

PAULO AUGUSTO VIANNA BARROSO

SECRETARIA DE EMPREENDEDORISMO E INOVAÇÃO

PORTARIA SEMPI/MCTI Nº 5.679, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Portaria de reabilitação à fruição do crédito financeiro de que tratam o art. 4º da Lei nº 8.248, de 23 de outubro de 1991, e os arts. 2º, 3º e 4º da Lei nº 13.969, de 26 de dezembro de 2019.

O SECRETÁRIO DE EMPREENDEDORISMO E INOVAÇÃO SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES, no uso das atribuições que lhe conferem o parágrafo único do art. 6º, o parágrafo único do art. 37 e o art. 51 do Decreto nº 10.356, de 20 de maio de 2020, tendo em vista o disposto nos arts. 4º e 11 da Lei nº 8.248, de 23 de outubro de 1991, e considerando o que consta no Processo MCTI nº 01245.000148/2022-58, de 05 de janeiro de 2022, no qual a empresa demonstrou o saneamento da inadimplência, por meio da apresentação de Relatório Demonstrativo do cumprimento das obrigações relativas ao ano base 2020, nos termos da legislação, resolve:

Art. 1º Conceder reabilitação à fruição dos benefícios fiscais de que tratam o art. 4º da Lei nº 8.248, de 23 de outubro de 1991, os arts. 2º, 3º e 4º da Lei nº 13.969, de 26 de dezembro de 2019, e o Decreto nº 10.356, de 20 de maio 2020, à empresa Cliptech Indústria e Comércio Ltda., inscrita no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica do Ministério da Economia - CNPJ sob os nºs 02.248.426/0001-94 e 02.248.426/0002-75, para sua matriz e filial 2, respectivamente, cujas habilitações foram suspensas pela Portaria MCTI nº 5.575, de 19 de janeiro de 2022, publicada no D.O.U. de 21 de janeiro de 2022, em face do adimplemento das obrigações legais, por meio da apresentação de Relatório Demonstrativo, nos termos da legislação.

§ 1º Cadastrar os estabelecimentos fabris da pessoa jurídica identificada no caput, CNPJ/ME nºs 02.248.426/0001-94 e 02.248.426/0002-7, responsáveis pela fabricação do(s) seguinte(s) bem(ns) de tecnologias da informação e comunicação:

I - Aparelho terminal portátil digital de radio comunicação para sistema troncalizado (trunking);

II - Carregador de acumulador para microcomputador portátil, baseado em técnica digital;

III - Carregador de acumulador para terminal portátil de telefone celular, baseado em técnica digital;

IV - Carregador de acumulador, para terminal portátil de sistema troncalizado (trunking), baseada em técnica digital;

V - Circuito impresso com componentes elétricos e eletrônicos, montados, para impressora;

VI - Carregador de acumulador para microcomputador portátil, baseado em técnica digital;

VII - Carregador de acumulador para terminal portátil de telefone celular, baseado em técnica digital.

§ 2º O(s) bem(ns) e os respectivos modelos devem cumprir os correspondentes processos produtivos básicos estabelecidos.

§ 3º Os modelos devem ser cadastrados pela pessoa jurídica e constar no processo MCTI nº 01245.000148/2022-58, de 05 de janeiro de 2022.

Art. 2º A pessoa jurídica habilitada fará jus ao crédito financeiro de que trata a Seção I do Capítulo V do Decreto nº 10.356, de 2020, que vigorará até 31 de dezembro de 2029.

Parágrafo único. A pessoa jurídica habilitada, além de cumprir o processo produtivo básico, deverá investir, anualmente, no País, em atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação, no setor de tecnologias da informação e comunicação, o percentual mínimo de 4% (quatro por cento) sobre a base de cálculo formada pelo faturamento bruto no mercado interno, decorrente da comercialização do(s) bem(ns) relacionado(s) no art. 1º.

Art. 3º O crédito financeiro decorrente dos benefícios referidos no art. 4º da Lei nº 8.248, de 1991, constitui, para todos os efeitos, compensação integral em substituição aos incentivos extintos pela revogação dos §§ 1º-A, 1º-D, 1º-E, 1º-F, 5º e 7º do art. 4º da referida Lei.

Art. 4º Esta habilitação poderá ser suspensa ou cancelada, a qualquer tempo, sem prejuízo do ressarcimento previsto no art. 9º da Lei nº 8.248, de 1991, no art. 36 do Decreto nº 5.906, de 2006, no art. 9º da Lei nº 13.969, de 2019, e no Capítulo VI do Decreto nº 10.356, de 2020, caso a empresa beneficiária deixe de atender ou de cumprir qualquer das condições estabelecidas na referida legislação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria MCTI nº 5.575, de 19 de janeiro de 2022.

Art. 6º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ GUSTAVO SAMPAIO GONTIJO

PORTARIA SEMPI/MCTI Nº 5.680, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Portaria de reabilitação à fruição do crédito financeiro de que tratam o art. 4º da Lei nº 8.248, de 23 de outubro de 1991, e os arts. 2º, 3º e 4º da Lei nº 13.969, de 26 de dezembro de 2019.

O SECRETÁRIO DE EMPREENDEDORISMO E INOVAÇÃO SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES, no uso das atribuições que lhe conferem o parágrafo único do art. 6º, o parágrafo único do art. 37 e o art. 51 do Decreto nº 10.356, de 20 de maio de 2020, tendo em vista o disposto nos arts. 4º e 11 da Lei nº 8.248, de 23 de outubro de 1991, e considerando o que consta no Processo MCTI nº 01245.000229/2022-58, de 06 de janeiro de 2022, no qual a empresa demonstrou o saneamento da inadimplência, por meio da apresentação de Relatório Demonstrativo do cumprimento das obrigações relativas ao ano base 2020, nos termos da legislação, resolve:

Art. 1º Conceder reabilitação à fruição dos benefícios fiscais de que tratam o art. 4º da Lei nº 8.248, de 23 de outubro de 1991, os arts. 2º, 3º e 4º da Lei nº 13.969, de 26 de dezembro de 2019, e o Decreto nº 10.356, de 20 de maio 2020, à empresa WSMED-Tecnologias Médicas Ltda., inscrita no Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica do Ministério da Economia - CNPJ/ME sob o nº 30.767.266/0001-25, cuja habilitação foi suspensa pela Portaria MCTI nº 5.546, de 19 de janeiro de 2022, publicada no D.O.U. de 21 de janeiro de 2022, em face do adimplemento das obrigações legais, por meio da apresentação de Relatório Demonstrativo, nos termos da legislação.

§ 1º Cadastrar o estabelecimento fabril da pessoa jurídica identificada no caput, CNPJ/ME nº 30.767.266/0002-25, responsável pela fabricação do(s) seguinte(s) bem(ns) de tecnologias da informação e comunicação:

I - Bisturi Eletrônico Microprocessado.

§ 2º O(s) bem(ns) e os respectivos modelos devem cumprir os correspondentes processos produtivos básicos estabelecidos.

§ 3º Os modelos devem ser cadastrados pela pessoa jurídica e constar no processo MCTI nº 01245.000229/2022-58, de 06 de janeiro de 2022.

Art. 2º A pessoa jurídica habilitada fará jus ao crédito financeiro de que trata a Seção I do Capítulo V do Decreto nº 10.356, de 2020, que vigorará até 31 de dezembro de 2029.

Parágrafo único. A pessoa jurídica habilitada, além de cumprir o processo produtivo básico, deverá investir, anualmente, no País, em atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação, no setor de tecnologias da informação e comunicação, o percentual mínimo de 4% (quatro por cento) sobre a base de cálculo formada pelo faturamento bruto no mercado interno, decorrente da comercialização do(s) bem(ns) relacionado(s) no art. 1º.

Art. 3º O crédito financeiro decorrente dos benefícios referidos no art. 4º da Lei nº 8.248, de 1991, constitui, para todos os efeitos, compensação integral em substituição aos incentivos extintos pela revogação dos §§ 1º-A, 1º-D, 1º-E, 1º-F, 5º e 7º do art. 4º da referida Lei.

Art. 4º Esta habilitação poderá ser suspensa ou cancelada, a qualquer tempo, sem prejuízo do ressarcimento previsto no art. 9º da Lei nº 8.248, de 1991, no art. 36 do Decreto nº 5.906, de 2006, no art. 9º da Lei nº 13.969, de 2019, e no Capítulo VI do Decreto nº 10.356, de 2020, caso a empresa beneficiária deixe de atender ou de cumprir qualquer das condições estabelecidas na referida legislação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria MCTI nº 5.546, de 19 de janeiro de 2022.

Art. 6º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

JOSÉ GUSTAVO SAMPAIO GONTIJO

Ministério das Comunicações

SECRETARIA DE RADIODIFUSÃO

RETIFICAÇÃO

Na PORTARIA MCOM Nº 4310, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2021, publicada no Diário Oficial da União do dia 23 de dezembro de 2021, Seção 1, Página 241, que estabelece os procedimentos específicos e divulga a Tabela de Atividades no âmbito do Programa de Gestão da Secretaria de Radiodifusão do Ministério das Comunicações, ANEXO I.II: TABELA DE ATIVIDADES, linha 7 da tabela, onde se lê

GA4	A07	CORAI - Propor Ato Normativo, Consula Pública ou Estudo de AIR	III	12,1	11	10%	Nota Técnica e Minuta Ato Normativo/Minuta da Consulta
			IV	2,2	18		
			V	2,2	36		

Leia-se:

GA4	A07	CORAI - Propor Ato Normativo, Consula Pública ou Estudo de AIR	III	12	10,8	10%	Nota Técnica e Minuta Ato Normativo/Minuta da Consulta
GA4	A07	CORAI - Propor Ato Normativo, Consula Pública ou Estudo de AIR	IV	20	18	10%	Nota Técnica e Minuta Ato Normativo/Minuta da Consulta
GA4	A07	CORAI - Propor Ato Normativo, Consula Pública ou Estudo de AIR	V	40	36	10%	Nota Técnica e Minuta Ato Normativo/Minuta da Consulta