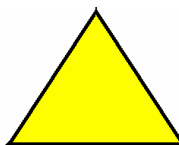


Bioética na pesquisa com OGM

Vera Bongertz bongertz@ioc.fiocruz.br
Lab AIDS & Imunologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz FIOCRUZ

Símbolo proposto para “contendo OGM”:



No Brasil, o trabalho com OGM é regido pela **LEI Nº 11.105, DE 24 DE MARÇO DE 2005**,
que estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização sobre

a construção,
o cultivo,
a produção,
a manipulação,
o transporte,
a transferência,
a importação,
a exportação,
o armazenamento,
a pesquisa,
a comercialização,
o consumo,
a liberação no meio ambiente
o descarte

de **organismos geneticamente modificados (OGM)**

O chamado **princípio da precaução**, é fruto da Resolução 394 da Comunidade Andina, exposto durante a Conferência Mundial do Meio Ambiente, denominada ECO - 92, realizada no Rio de Janeiro, em sua Declaração sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, o princípio 15 dispõe que quando houver ameaça de danos ambientais graves ou irreversíveis, a ausência de absoluta certeza científica não deve ser utilizada como razão para postergar medidas eficazes e economicamente viáveis para prevenir a degradação ambiental. Tal princípio está hoje no centro de acalorados debates éticos, científicos e tecnológicos acerca de sua adequação, eficiência e utilização.

O **Princípio da Precaução PP** é composto de quatro componentes:

- (i) a ação preventiva deve ser tomada antes da prova científica da relação causa / efeito;
- (ii) o ônus da prova da biossegurança cabe ao proponente da atividade ou empreendimento;
- (iii) na presença de evidência de dano causado pela atividade, um número razoável de alternativas deve ser considerado e
- (iv) para que a tomada de decisão seja precaucionária, ela deve ser aberta, transparente, democrática e ter envolvido a participação das partes afetadas

A Eco-92 foi uma das bases da lei de biossegurança no 8.974, de 05.01.95, base da lei atual 11.105.

O **Protocolo de Biossegurança de Cartagena**, assinado pelo Brasil em 28 Jan 2000, foi o primeiro reconhecimento internacional da hipótese de um OGM causar dano à natureza [em Cartagena foi decidido que o exportador deve fornecer ao importador uma relação de características do produto, junto com uma avaliação de risco]

No Brasil, a manipulação de organismos geneticamente modificados, OGM, é regido pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, complementada pelo **Decreto 5.705**, de 16 de Fevereiro de 2006, que trata de movimentos transfronteiriços.

Resumo da **Lei Nº 11.105, DE 24 DE MARÇO DE 2005**

Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências.

Art. 1º Esta Lei estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização sobre a construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e o descarte de organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, tendo como diretrizes o estímulo ao avanço científico na área de biossegurança e biotecnologia, a proteção à vida e à saúde humana, animal e vegetal, e a observância do princípio da precaução para a proteção do meio ambiente.
atividade de pesquisa & atividade de uso comercial de OGM e seus derivados

Art. 2º As atividades e projetos que envolvam OGM e seus derivados ficam restritos a entidades de direito público ou privado, sendo que as atividades e projetos de que trata este artigo são vedados a pessoas físicas em atuação autônoma e independente. Os interessados em realizar atividade prevista nesta Lei deverão requerer autorização à CTNBio, requer Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB)

Art. 3º definições: **organismo geneticamente modificado - OGM**: organismo cujo material genético – ADN/ARN tenha sido modificado por qualquer técnica de engenharia genética; (Functional Genomic glossary: organismos que contêm em seu DNA genes de outras espécies, organismo modificado pela inserção de material genético estranho, oriundo de organismos da mesma espécie, espécie diferente ou mesmo artificial. Quando inserido durante o início de seu desenvolvimento, pode ficar incorporado em todas as células de um organismo. **Derivado de OGM**: produto obtido de OGM e que não possua capacidade autônoma de replicação ou que não contenha forma viável de OGM;

Art. 4º Esta Lei **não se aplica** quando a modificação genética for obtida por meio das seguintes técnicas: mutagênese; hibridoma animal ou vegetal; autoclonação de organismos não-patogênicos que se processe de maneira natural.

Não se inclui na categoria de OGM o resultante de técnicas que impliquem a introdução direta, num organismo, de material hereditário, desde que não envolvam a utilização de moléculas de ADN/ARN recombinante ou OGM, inclusive fecundação **in vitro**, conjugação, transdução, transformação, indução poliplóide e qualquer outro processo natural.

Não se inclui na categoria de derivado de OGM a substância pura, quimicamente definida, obtida por meio de processos biológicos e que não contenha OGM, proteína heteróloga ou ADN recombinante.

Art. 5º É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de **células-tronco embrionárias** obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização **in vitro** e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

I – sejam embriões inviáveis; ou

II – sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.

§ 1º Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores.

§ 3º É vedada a comercialização do material biológico a que se refere este artigo e sua prática implica o crime tipificado no [art. 15 da Lei no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997](#).

Art. 6º Fica proibido:

I – implementação de projeto relativo a OGM sem a manutenção de **registro** de seu acompanhamento individual;

II – engenharia genética em organismo vivo ou o manejo **in vitro** de ADN/ARN natural ou recombinante, realizado em desacordo com as normas previstas nesta Lei;

III – **engenharia genética em célula germinal humana, zigoto humano e embrião humano;**

IV – **clonagem humana;**

V – destruição ou descarte no meio ambiente de OGM e seus derivados em desacordo com as normas estabelecidas pela CTNBio, pelos órgãos e entidades de registro e fiscalização, referidos no art. 16 desta Lei, e as constantes desta Lei e de sua regulamentação;

VI – liberação no meio ambiente de OGM ou seus derivados, no âmbito de atividades de pesquisa, sem a decisão técnica favorável da CTNBio e, nos casos de liberação comercial, sem o parecer técnico favorável da CTNBio, ou sem o licenciamento do órgão ou entidade ambiental responsável, quando a CTNBio considerar a atividade como potencialmente causadora de degradação ambiental, ou sem a aprovação do Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, quando o processo tenha sido por ele avocado, na forma desta Lei e de sua regulamentação;

VII – a utilização, a comercialização, o registro, o patenteamento e o licenciamento de tecnologias genéticas de restrição do uso.

Parágrafo único. Para os efeitos desta Lei, entende-se por tecnologias genéticas de **restrição do uso qualquer processo de intervenção humana para geração ou multiplicação de plantas geneticamente modificadas para produzir estruturas reprodutivas estéreis, bem como qualquer forma de manipulação genética que vise à ativação ou desativação de genes relacionados à fertilidade das plantas por indutores químicos externos.**

Art. 7º São obrigatórias: a investigação de acidentes com notificação imediata à CTNBio

CAPÍTULO II Do Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS

CAPÍTULO III Da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio

CAPÍTULO IV Dos órgãos e entidades de registro e fiscalização

CAPÍTULO V Da Comissão Interna de Biossegurança – CIBio

CAPÍTULO VI Do Sistema de Informações em Biossegurança – SIB

CAPÍTULO VII Da Responsabilidade Civil e Administrativa

CAPÍTULO VIII Dos Crimes e das Penas

CAPÍTULO IX Disposições Finais e Transitórias

Legislação Brasileira:

Além da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, devem ser do conhecimento do pesquisador as seguintes leis / medidas provisórias / orientações / resoluções:

[Lei 9456/97](#) = Lei de proteção de cultivares

Tratado de Cartagena de 2000 e [decreto 5.705 de 16.02.06](#) que promulga o Protocolo de Cartagena

Princípio 21 da Convenção das Nações Unidas sobre a Biodiversidade = Rio-92=Eco-92

[Lei nº 11.460, de 21 de março de 2007](#) Dispõe sobre o plantio de organismos geneticamente modificados em unidades de conservação; acrescenta dispositivos à Lei no 9.985, de 18 de julho de 2000, e à Lei no 11.105, de 24 de março de 2005; revoga dispositivo da Lei no 10.814, de 15 de dezembro de 2003; e dá outras providências.

[Medida Provisória nº 2.186-16, de 23.08.2001](#) Regulamenta o inciso II do § 1º e o § 4º do art. 225 da Constituição, os arts. 1º, 8º, alínea "j", 10, alínea "c", 15 e 16, alíneas 3 e 4 da Convenção sobre Diversidade

Biológica, dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado, a repartição de benefícios e o acesso à tecnologia e a transferência de tecnologia para sua conservação e utilização, e dá outras providências.

[Medida Provisória nº 327, de 31.10.2006](#) Dispõe sobre o plantio de organismos geneticamente modificados em unidades de conservação, acrescenta dispositivos à Lei nº 9.985, de 18 de julho de 2000, e dá outras providências.

[Orientação CNBS nº 2, de 31 de julho de 2008](#) Aprova Orientação relativa a estudos de seguimento de eventuais efeitos de OGM e seus derivados.

[Resolução Normativa CTNBio Nº 1, de 20 de Junho de 2006](#) Dispõe sobre a instalação e o funcionamento das Comissões Internas de Biossegurança (CIBios) e sobre os critérios e procedimentos para requerimento, emissão, revisão, extensão, suspensão e cancelamento do Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB).

[Resolução Normativa CTNBio Nº 2, de 27 de novembro de 2006](#) Dispõe sobre a classificação de riscos de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) e os níveis de biossegurança a serem aplicados nas atividades e projetos com OGM e seus derivados em contenção.

[Resolução Normativa CTNBio Nº 3, de 16 de agosto de 2007](#) Dispõe sobre as normas de monitoramento de milho geneticamente modificado em uso comercial.

[Resolução Normativa CTNBio Nº 4, de 16 de agosto de 2007](#) Dispõe sobre as distâncias mínimas entre cultivos comerciais de milho geneticamente modificado e não geneticamente modificado, visando à coexistência entre os sistemas de produção.

[Resolução Normativa CTNBio Nº 5, de 12 de março de 2008](#) Dispõe sobre normas para liberação comercial de Organismos Geneticamente Modificados e seus derivados.

[Resolução Normativa CTNBio Nº 6, de 6 de novembro de 2008](#) Dispõe sobre as normas para liberação planejada no meio ambiente de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) de origem vegetal e seus derivados.

Instrução Normativa CTNBio nº 8 - Manipulação Genética e Clonagem

DOU - Nº 131, de 11 de julho de 1997, Seção 1, página 14774.

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), através da Instrução Normativa nº 8, define o significado de Manipulação Genética em Humanos e Clonagem em humanos.

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições legais e regulamentares, resolve:

Art.1º Para efeito desta Instrução Normativa, define-se como:

I - **Manipulação genética em humanos** - o conjunto de atividades que permitem manipular o genoma humano, no todo ou em suas partes, isoladamente ou como parte de compartimentos artificiais ou naturais (ex. transferência nuclear), excluindo-se os processos citados no art.3, inciso V, parágrafo único, e no art.4 da Lei 8974/95.

II - **Células germinais** - células tronco responsáveis pela formação de gametas presentes nas glândulas sexuais femininas e masculinas e suas descendentes diretas, com qualquer grau de ploidia.

III - **Células totipotentes** - células, embrionárias ou não, com qualquer grau de ploidia, apresentando a capacidade de formar células germinais ou diferenciar-se um indivíduo.

IV - **Clonagem em humanos** - processo de reprodução assexuada de um ser humano.

V - **Clonagem radical** - processo de clonagem de um ser humano a partir de uma célula, ou conjunto de células, geneticamente manipulada (s) ou não.

Art. 2º **Ficam vedados** nas atividades com humanos:

I - a manipulação genética de células germinais ou de células totipotentes.

II - experimentos de clonagem radical através de qualquer técnica de clonagem.

Art. 3º A presente Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Luiz Antonio Barreto de Castro

Presidente da CTNBio

Para trabalhar com OGM na FIOCRUZ, o pesquisador deve seguir as instruções específicas, indicadas no site <http://biosseguranca.ioc.fiocruz.br/requerimento.html>.

INSTRUÇÕES PARA REQUERER O CQB NO ÂMBITO DO IOC

- A autorização para trabalhar com OGM e/ou AnGM dos Grupos I e/ou II deve ser solicitada por Pesquisadores que tenham vínculo com o Instituto Oswaldo Cruz.
- O Certificado de Qualidade em Biossegurança (CQB) pode ser emitido para pesquisas onde são manipulados:

a) Organismos Geneticamente Modificados (OGM) b) Animais Geneticamente Modificados (AnGM)
c) Organismos Geneticamente Modificados inoculados em Animais NÃO Geneticamente Modificados

- O pesquisador deverá preencher o formulário específico de requerimento de CQB, assinar o **Termo de Responsabilidade** e **Declaração prevista na IN nº 01 de 06/07/96**. Será necessário apresentar também planta arquitetônica atualizada e sem rasura do seu laboratório.
- No caso de serem utilizadas instalações (laboratórios ou biotérios) de outra Unidade da Fiocruz ou Instituição deverá ser apresentada também carta de concordância dessa Unidade ou Instituição, além da cópia do CQB que comprove o local já certificado, com o nível de biossegurança adequado ao trabalho que será desenvolvido.
- No caso de CQB envolvendo animais, a CIBio/IOC deverá avaliar as instalações, antes de remeter o pedido para a CTNBio/Brasília.
- A concessão desta autorização envolve a análise da capacitação do pesquisador, de seu grupo de pesquisa e da adequação das instalações onde os trabalhos com OGM e/ou AnGM serão desenvolvidos. Em particular, é analisada a CAPACIDADE DE CONTENÇÃO do OGM e/ou AnGM no ambiente de trabalho, de forma a evitar o seu escape. Portanto, essa regra representa, em última análise, uma segurança para a comunidade, animais e meio ambiente.

O Pesquisador do IOC que utilize OGM e/ou AnGM sem prévia autorização da CIBio/IOC estará infringindo a **Lei Nacional de Biossegurança**. Qualquer denúncia ou visita da CTNBio que constate irregularidades em um laboratório do IOC poderá resultar em suspensão do CQB do IOC, impossibilitando todos os outros membros do Instituto de trabalhar com OGM e/ou AnGM.

<http://biosseguranca.ioc.fiocruz.br/requerimento.html>

Obrigações do Pesquisador Principal PP

- O pesquisador precisa se comprometer a não iniciar nenhum projeto envolvendo OGM ou fazer alguma alteração em projeto OGM aprovado anteriormente sem ter todas as aprovações necessárias
 - O pesquisador precisa conhecer a legislação: **LEI Nº 11.105, DE 24 DE MARÇO DE 2005**, que trata da construção, o cultivo, a produção, a manipulação, o transporte, a transferência, a importação, a exportação, o armazenamento, a pesquisa, a comercialização, o consumo, a liberação no meio ambiente e o descarte de organismos geneticamente modificados (OGM) e seus derivados
- O projeto precisa ter CQB específico (= autorização da CIBio e da CTNBio) dentro do CQB Institucional para qualquer projeto envolvendo OGM
- Em casos de projetos de colaboração, o PP precisa certificar-se do cumprimento das normas e leis do instituto / local colaborador
- Em caso de projeto com OGM envolvendo animais ou humanos, o PP precisa obter as aprovações respectivas necessárias do CEUA / CEP (e CONEP se necessário)
- Em casos de projeto OGM com objetivos / possibilidades de distribuição / desenvolvimento sem contenção, princípios muito mais rígidos devem ser aplicados para proteção do ambiente incluindo a biodiversidade e a saúde
- Fazer os relatórios exigidos assim como as notificações de quaisquer acidentes / consequências imprevistas no projeto original
- Instruir e treinar todos envolvidos e certificar-se que as normas de biossegurança são seguidas por todos
- Certificar-se da integridade física dos equipamentos de contenção periodicamente

Informação necessária para aprovação de projeto OGM:

Para **obter o CQB**, o projeto precisa conter, além das informações normalmente solicitadas pelas Instituições de Fomento, as seguintes informações, também descritas no **Decreto nº 5.705, de 16.02.2006**:

- Nome e identidade do organismo vivo modificado, bem como da classificação nacional, se houver, do nível de biossegurança do organismo vivo modificado. Situação taxonômica, nome vulgar, ponto de coleta ou de aquisição e características do organismo receptor ou dos organismos parentais relacionadas à biossegurança.
- Centros de origem e centros de diversidade genética, se conhecidos do organismo receptor e/ou dos organismos parentais e uma descrição dos habitats onde os organismos podem persistir ou proliferar. Situação taxonômica, nome vulgar, ponto de coleta ou aquisição e características do organismo ou organismos doadores relacionadas à biossegurança.
- Descrição do ácido nucleico ou da modificação introduzida, da técnica usada e das características resultantes do organismo vivo modificado. Uso previsto do organismo vivo modificado ou produtos dele derivados, a saber, materiais beneficiados que têm como origem um organismo vivo modificado, contendo combinações novas detectáveis de material genético replicável obtido pelo uso de biotecnologia moderna.

- Quantidade ou volume do organismo vivo modificado a ser transferido.
- Um relatório anterior e existente da avaliação de risco (vide abaixo)
- descrição detalhada dos métodos sugeridos para a manipulação, o armazenamento, o transporte e o uso seguros, inclusive embalagem, rotulação, documentação e procedimentos de eliminação e de emergência, quando apropriados.

AValiação DE RISCO

- Identificar e avaliar os efeitos adversos potenciais dos organismos vivos modificados na conservação e no uso sustentável da diversidade biológica no provável meio receptor, levando também em conta os riscos para a saúde humana.

- A avaliação de risco deverá realizar-se de maneira transparente e cientificamente sólida .
- A falta de conhecimentos científicos ou de consenso científico não será necessariamente interpretada como indicativo de um nível determinado de risco, uma ausência de risco ou de um risco aceitável.
- Os riscos associados aos organismos vivos modificados ou aos produtos deles derivados, devem ser considerados no contexto dos riscos apresentados pelos receptores não-modificados ou organismos parentais no provável meio receptor (vide tabela na Instrução Normativa CTNBio N.º 07, DOU - N.º 133, de 09.06.1997, Seção 3, páginas 11827-11833), se não houver indicação de maior contenção.
- A avaliação de risco deverá realizar-se caso a caso. As informações requeridas podem variar em natureza e nível de detalhe de caso a caso, dependendo do organismo vivo modificado em questão, seu uso previsto e o provável meio receptor.

identificação de qualquer característica genotípica ou fenotípica nova associada ao organismo vivo modificado que possa ter efeitos adversos na diversidade biológica no provável meio receptor, levando também em conta os riscos para a saúde humana;

uma avaliação da probabilidade de esses efeitos adversos se concretizarem, levando em conta o nível e tipo de exposição do provável meio receptor ao organismo vivo modificado;

- uma avaliação das consequências caso esses efeitos adversos de fato ocorrem;
- uma estimativa do risco geral apresentado pelo organismo vivo modificado com base na avaliação da probabilidade dos efeitos adversos identificados ocorrerem e de suas consequências;
- uma recomendação sobre se os riscos são aceitáveis ou manejáveis ou não, inclusive, quando necessário, a identificação de estratégias para manejar esses riscos; e
- quando houver incerteza a respeito do nível de risco, essa incerteza poderá ser tratada solicitando-se maiores informações sobre aspectos preocupantes específicos ou pela implementação de estratégias apropriadas de manejo de risco e/ou monitoramento do organismo vivo modificado no meio receptor.
- Identificar e avaliar os efeitos adversos potenciais dos organismos vivos modificados na conservação e no uso sustentável da diversidade biológica no provável meio receptor, levando também em conta os riscos para a saúde humana.

- A avaliação de risco deverá realizar-se de maneira transparente e cientificamente sólida .
- A falta de conhecimentos científicos ou de consenso científico não será necessariamente interpretada como indicativo de um nível determinado de risco, uma ausência de risco ou de um risco aceitável.
- Os riscos associados aos organismos vivos modificados ou aos produtos deles derivados, devem ser considerados no contexto dos riscos apresentados pelos receptores não-modificados ou organismos parentais no provável meio receptor (vide tabela na Instrução Normativa CTNBio N.º 07, DOU - N.º 133, de 09.06.1997, Seção 3, páginas 11827-11833), se não houver indicação de maior contenção.
- A avaliação de risco deverá realizar-se caso a caso. As informações requeridas podem variar em natureza e nível de detalhe de caso a caso, dependendo do organismo vivo modificado em questão, seu uso previsto e o provável meio receptor.

identificação de qualquer característica genotípica ou fenotípica nova associada ao organismo vivo modificado que possa ter efeitos adversos na diversidade biológica no provável meio receptor, levando também em conta os riscos para a saúde humana;

uma avaliação da probabilidade de esses efeitos adversos se concretizarem, levando em conta o nível e tipo de exposição do provável meio receptor ao organismo vivo modificado;

- uma avaliação das consequências caso esses efeitos adversos de fato ocorrem;
- uma estimativa do risco geral apresentado pelo organismo vivo modificado com base na avaliação da probabilidade dos efeitos adversos identificados ocorrerem e de suas consequências;
- uma recomendação sobre se os riscos são aceitáveis ou manejáveis ou não, inclusive, quando necessário, a identificação de estratégias para manejar esses riscos; e
- quando houver incerteza a respeito do nível de risco, essa incerteza poderá ser tratada solicitando-se maiores informações sobre aspectos preocupantes específicos ou pela implementação de estratégias apropriadas de manejo de risco e/ou monitoramento do organismo vivo modificado no meio receptor.

Detalhes científicos e técnicos relevantes sobre as características de:

(a) organismo receptor e organismos parentais. As características biológicas do organismo receptor ou dos organismos parentais, inclusive informações sobre a situação taxonômica, nome vulgar, origem, centros de origem e centros de diversidade genética, se conhecidos, e uma descrição de onde os organismos podem persistir ou proliferar;

(b) organismo ou organismos doadores. Situação taxonômica, nome vulgar, fonte e as características biológicas relevantes dos organismos doadores;

(c) vetor. Características do vetor, inclusive, se houver, sua fonte ou origem e área de distribuição de seus hospedeiros;

(d) inserção ou inserções e/ou características de modificação. As características genéticas do ácido nucleico inserido e da função que especifica, e/ou as características da modificação introduzida;

(e) organismo vivo modificado. Identidade do organismo vivo modificado, e as diferenças entre as características biológicas do organismo vivo modificado e daquelas do organismo receptor ou dos organismos parentais;

(f) detecção e identificação do organismo vivo modificado. Métodos sugeridos para a detecção e identificação e sua especificidade, sensibilidade e confiabilidade;

(g) informações sobre o uso previsto. As informações sobre o uso previsto do organismo vivo modificado, inclusive usos novos ou modificados comparados ao organismo receptor ou organismos parentais; e

(h) meio receptor. Informações sobre a localização, características geográficas, climáticas e ecológicas, inclusive informações relevantes sobre a diversidade biológica e centros de origem do provável meio receptor.

LINHA DO TEMPO DA BIOTECNOLOGIA

Antes de 8.000 a.C. – coleta de sementes para cultivo de plantas. Evidências de que, na Mesopotâmia, cultivo selecionado ocorria

~7.000 a.C. – produção de cerveja, fermentação da uva para obter vinho, produção de pão por adição da levedura à farinha

1322 - Cavalos de uma raça superior são inseminados artificialmente por um líder árabe.

1590 – invenção do microscópio por Zaccharias Janssen

1675 – detecção de microorganismos por Anton van Leeuwenhoek

1761 - Plantas de espécies diferentes são cruzadas pelo naturalista alemão Joseph Gottlieb Koelreuter.

1856 – Gregor Mendel descreve as leis da hereditariedade

1859 - o ilustre cientista britânico, Charles Darwin, publica a “Teoria da Evolução das Espécies pela Seleção Natural”. O conceito de selecionar e destruir a prole mais fraca tem grande influência entre os criadores de animais nos anos 1800, apesar da genética não ser ainda uma ciência reconhecidamente.

1870 - Os criadores de plantas começam a utilizar a teoria de Darwin para cruzar espécies diferentes de algodão e assim conseguem desenvolver uma variedade superior da planta.

1876 - Louis Pasteur provou que a causa das fermentações era a ação de seres minúsculos, os microrganismos, caindo por terra a teoria, até então vigente, que a fermentação era um processo puramente químico.

1879 - O cientista Alexander Fleming descobre a dromatina, uma estrutura parecida com uma varinha dentro do núcleo das células, que mais tarde foi chamada de “cromossomo”.

1882 – Robert Koch: postulados de microbiologia

1897 - Eduard Buchner demonstrou ser possível a conversão de açúcar em álcool, utilizando células de levedura maceradas, ou seja, na ausência de organismos vivos.

1900 - A mosca-da-fruta, a *drosophila melanogaster* é usada nos primeiros estudos de genes.

1906 - Surge o termo “genética”.

1919 - a palavra biotecnologia é usada inicialmente pelo engenheiro húngaro Karl Ereky.

1928 – Alexander Fleming descobre o antibiótico penicilina

1941 - o termo engenharia genética é usado pela primeira vez.

1944 - É descoberto que o DNA é a estrutura responsável pela transmissão das informações genéticas.

1953 - Os cientistas James Watson e Francis Crick descrevem pela primeira vez a estrutura do DNA. O artigo deles é publicado na revista “Nature” e marca a era da genética moderna.

1956 O processo de fermentação é otimizado, Kornberg descobre a enzima DNA polimerase I, que catalisa a síntese de DNA em bactéria, levando a um entendimento de como o DNA é replicado.

1958 - O DNA é produzido pela primeira vez em um tubo de ensaio.

1969 - Uma enzima é sintetizada *in vitro* pela primeira vez.

1970 - Enzimas de restrição (nucleases específicas) são identificadas, abrindo o caminho para clonagem molecular de genes.

1972 - É descoberto que a composição do DNA humano é 99% similar a dos chimpanzés e gorilas.

1973 - Stanley Cohen e Herbert Boyer aperfeiçoam técnicas de engenharia genética “cut & paste” de DNA, reproduzindo novos genes em bactérias

1975 - Cesar Milstein & Georges Köhler criam técnica para produzir anticorpos monoclonais em larga escala

1976 - Fundação da Genentech, a primeira indústria a usar tecnologia de DNA recombinante

1980 – produção de insulina por OGM, 1º patente de OGM

1982 - FDA aprova a primeira insulina humana produzida por bactérias *E. coli* geneticamente modificadas (humulina, Genentech)

1983 - Desenvolvimento da técnica de PCR, permitindo fazer numeros ilimitados de cópias de genes e fragmentos genéticos

1984 - O vírus HIV é clonado e seu genoma é totalmente sequenciado.

1986 - Produzida a primeira vacina recombinante para humanos contra hepatite B (Chiron).

Primeira droga anticâncer produzida por meio da biotecnologia.

1990 - Lançado projeto Genoma Humano.

O primeiro tratamento de terapia gênica é realizado em uma criança de 4 anos que sofria de uma desordem no sistema imunológico, nos Estados Unidos.

1994 - O primeiro gene de câncer na mama é descoberto;

USA aprova 1º alimento GM: tomate “Flavr Savr”.

1995 - A terapia gênica entra na guerra contra o câncer;

- O primeiro sequenciamento de um genoma de um organismo vivo diferente de vírus é completado para a bactéria *Hemophilus influenzae*.

1996 - Cientistas escoceses clonam cópias idênticas de cordeirinhos a partir de embriões de carneiros.

1997 - Nasce a ovelha Dolly, primeiro animal clonado de uma célula adulta. Escócia, Inst Roslin.

1998 – Descobertas e cultivadas as células-tronco embrionárias humanas. Sequenciado o primeiro genoma completo de um animal: o verme *C. elegans*.

2000 - Primeira publicação da sequência DNA do genoma humano (*rough draft*)

2002 – sequenciado o DNA do arroz

2003 - A ovelha Dolly é submetida à eutanásia após desenvolver um câncer de pulmão.

GloFish = 1º animal de estimação GM

2004 - Primeiro animal de estimação clonado: um gato.

Tratamento de lesão na coluna vertebral por células tronco multipotentes (cordão umbilical, Coreia)

Produção de grande quantidade de hemácias a partir de células tronco (Paris)

2005 - FDA aprova primeira droga para uma raça específica: um remédio para problema cardíaco exclusivo para negros. É publicado o genoma do cachorro.

2006 - Produção de células pluripotentes usando 4 genes carregados por vírus

2009 - Produção de células pluripotentes GM sem vírus

Benefícios de alimentos GM:

Dos produtos agrícolas:

Melhor gosto e melhor qualidade
Menor tempo para maturação
Melhor conteúdo de nutrientes
Maior rendimento e menor produção de “gases estufa”
Maior tolerância ao estresse
Maior resistência a doenças, a pragas, a herbicidas
Novos produtos e tecnologias (resistente à seca, a alta salinidade: aquecimento global !)

Dos Animais

Maior resistência, produtividade, “hardiness”
Maior rendimento de carne, ovos, leite
Melhor saúde animal
Melhores testes de diagnóstico

Para o Ambiente

Herbicidas e Bioinseticidas menos agressivos
Conservação melhor do solo, da água, da energia
Diminuição do uso de fertilizantes com N₂ = < liberação NO₂ = < aquecimento global
Melhor gerenciamento de lixo natural
Processamento melhor

Para a Sociedade

Maior segurança alimentícia para populações crescentes

Controversias em relação aos alimentos GM

Segurança: Impacto potencial sobre a saúde humana:

novos produtos alergênicos, transferência de marcadores para resistência, efeitos ainda desconhecidos

Segurança: Impacto potencial sobre o ambiente:

Transferências não intencionais por polinização cruzada, efeitos ainda desconhecidos sobre outros organismos (p.ex. micróbios do solo), perda de biodiversidade (flora e fauna). Os OGM agrícolas atuais podem não apresentar alto risco, mas p.ex. arroz resistente a altos níveis de Na⁺ (inserção de gene de plantas de brejos salinos) pode causar formação de pragas muito perigosas (existem muitas ervas daninhas gramíneas !)

Acesso e Propriedade Intelectual

Domínio da produção global por poucas companhias
Aumento da dependência de países em dependência dos países desenvolvidos
Biopirataria, ou exploração de recursos naturais por estrangeiros

Ética

Violação de valores intrínsecos dos organismos naturais
Interferência na natureza por mistura de genes entre espécies
Objecções ao consumo de genes animais em plantas e vice-versa
Estresse ao animal

Rotulagem

Não obrigatório em alguns países (p.ex. EUA)
Mistura de alimentos GM com produtos não modificados dificulta identificação / rotulagem

Sociedade

Desenvolvimento direcionado a interesses de países ricos

Problema potencial: epigenética

Epigenética é um termo usado na biologia para se referir a características de organismos **unicelulares** e **multicelulares** (como as modificações de cromatina e **DNA**) que são estáveis ao longo de diversas divisões celulares mas que não envolvem mudanças na sequência de **DNA** do organismo.

Epigenética é muito mais importante do que imaginado – mais de 100 casos comprovados. Quatro mecanismos são conhecidos:

- por “desligar” gene, pela **metilação da citosina** ou por modificação de **histonas** que mantém DNA “denso”;
- por **transcrições de RNA e das proteínas codificadas** – casos de *positive feedback* de produtos genéticos, hereditário
- por **prions** – proteínas “infecciosas” capazes de modificar proteínas sem modificação do genoma
- por hereditariedade de **sistemas estruturais**

[Wikipedia](#)

Não se sabe se produtos GM teriam maior / menor / igual efeito epigenético, estudos ainda precisam ser feitos.

Plantas GM

Definições:

- *ADI = Acceptable Daily Intake* = 1/100 da maior dose inócua no modelo animal: Não aceito pelos produtores, já que daria ~1% do alimento diário e não 10% que é o cálculo das indústrias (grãos, feijões, batatas)

- *Substantial Equivalence* – a OMS aceita – mas por que é que “equivalência nutritiva” ou equivalência química” será sinônimo de “sem risco” ??? De “equivalência bioquímica” ?? De “equivalência toxicológica” ??

Observações básicas:

- Firms fazem testes de toxicidade e alergenicidade aguda – mas estudos multi-geracionais deveriam ser feitos, já que toxicidade pode ser cumulativa e alergenicidade é um processo vagaroso
- Por enquanto, alimentos GM provaram ser úteis para a agricultura, mas não se vê ainda vantagem para o consumidor, enquanto que as desvantagens potenciais – por serem hipotéticas – são extrapoladas até a paranóia. É perfeitamente compreensível que para ter uma vantagem, se corra um certo risco, porém quando não se vê vantagem não se corre riscos desnecessários.
- Sabe-se que genes agem em conjunto interdependente e alélico, e em equilíbrio com inúmeros fatores. Um dos grandes problemas de plantas (ou animais) GM é a mistura de genes de diferentes origens, mistura essa que nunca aconteceria na natureza – como p.ex. o desenvolvimento de morangos ou tomates resistentes a congelamento, um problema para a agricultura nas regiões temperadas, onde as plantas são injetadas com genes de peixes que sobrevivem no Ártico, juntamente com genes da couve-flor (o promotor do vírus mosaico da couve-flor CaMV), e são injetados para se fusionarem aleatoriamente no genoma receptor.
- A natureza artificial do OGM não necessariamente o torna perigosa, mas a falta de precisão da incorporação de DNA torna os resultados imprevisíveis. E mesmo introdução “exata” (já possível) precisaria ser estudada, já que se trata de introdução de gene estranho.
- A produção de OGM em geral inclui a inserção de um “cassete” de DNA, com um promotor muito ativo, levando o organismo a uma atividade metabólica acima do normal. O promotor normalmente usado, do vírus mosaico da couve-flor, é estruturalmente similar ao vírus da hepatite B humana, e mesmo tem semelhança a retrovírus como o HIV. Sabe-se que o promotor usado pode induzir a síntese de vírus correlatos. Ou seja, poderia reativar vírus latentes, ou, por recombinação, gerar vírus novos, “supervírus”. A possibilidade de introduzir um gene novo por intermédio de integrases permite também a transferência horizontal por desintegrases (Traavik T). Sabe-se que genes inseridos por meio de vetor em plantas “escapa” 30 vezes mais frequentemente do que um gene mutado “naturalmente”. Há incorporação de gene “escape” em bactérias do solo

de Vries & Wackernagel 1998; <http://ngin.tripod.com/foodstatements.htm>

A avaliação de segurança de alimentos GM a nível internacional baseia-se no **princípio de equivalência** substancial: compara a substância GM à natural, porém depois ainda precisa fazer testes de toxicologia. Os testes atuais não são bons, testes com *microarray* e proteômica estão sendo desenvolvidos. Também, tabelas de composição de alimentos naturais deverão ser feitas em detalhamento superior ao existente hoje para facilitar os estudos de equivalência.

Kuiper et al. 2001 http://www.foodrisk.org/commodity/genetically_modified/hazard_id.cfm

Os últimos estudos não encontraram qualquer evidência de risco de consumo dos produtos ora no comércio (>4.000 nos EUA, derivados de 40 alimentos GM – principalmente cereais, salgadinhos, sorvetes, hamburgers)

http://www.foodrisk.org/commodity/genetically_modified/hazard_id.cfm

A Associação de Médicos americana não considera manipulação genética como perigosa, e que os benefícios para a saúde e econômicos são maiores do que o risco potencial. Mas o gene da castanha do Pará, por exemplo, quando transferido para a soja, foi altamente alergênico, e o produto nunca atingiu o mercado (Shelton DL)

http://www.foodrisk.org/commodity/genetically_modified/hazard_id.cfm

Planos futuros:

Um dos pontos falhos apontados por países que não permitem o plantio de OGM é a precariedade da avaliação do efeito de plantas GM sobre o homem e o ambiente. Por isso, solicitam, minimamente:

- Acompanhamento bioquímico e fisiológico durante o crescimento das plantas
- Desenvolvimento de critérios exatos para testes de plantas contendo gene para proteção contra pragas
- Desenvolvimento de testes para identificação de alérgenos em relação ao sistema imune humano e desenvolver
 - Testes em modelos animais
- Elaboração de listas de produtos com risco dietético, toxicológico
- Sabe-se que em 2.014 ficará proibido o uso de pesticidas na Comunidade Européia. Com isso, a pressão para plantação de produtos GM fica muito grande, já que a sua produção é boa mesmo sem o uso de pesticidas.

Plantas GM

1ª geração: plantas que crescem mais rápido, usando < quantidade de agrotóxico ou adubo

2ª geração: plantas enriquecidas em certos nutrientes

3ª geração: plantas que produzem fármacos

Uma preocupação muito grande é que se a planta cresce mais rápido, pode se espalhar mais rápido, levar à contaminação mais rápida, pode levar à perda de espécies nativas.

A maioria das plantas GM em produção hoje contém gene “inseticida”, que deverá afetar a biodiversidade, levando à diminuição de espécies polinizadoras

Uma reclamação dos fazendeiros proibidos de usar soja, arroz, trigo, milho ou tomate GM é que o rodízio de plantas, o uso de herbicidas, inseticidas, adubos, iniciado no século passado, causou uma alteração muito maior da biodiversidade do que previsto para plantas GM !!!!!!!!!

Exemplos:

- Arroz transgênico Bayer LL62 a ser liberado no Brasil (março 09, Globo) – audiência pública

- Cuba: aprovou plantio de milho geneticamente modificado para resistir a *Spodoptera frugiperda* (OGM feito

em Cuba)



- África investe na produção de mandioca (cassava) alterada geneticamente para produção de 30x maior concentração de Vitamina A – estão trabalhando para ter expressão de ferro, zinco e proteínas.

Sayre & Danforth 2009

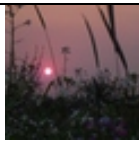
- Efeito invasivo / destruidor da biodiversidade muito maior das “biofuel crops” (2 a 4x >):
gorse [tojo], jatrofa [pinhão manso] e kudzu (crista de galo)



mas não cana-de-açúcar ou Macadamia

Portillo 2009

Em 2000 foi realizado um teste no Reino Unido – plantação paralela de canola, milho e nabo, 50% GM para serem tolerantes a herbicida, 50% não GM (266 campos): o resultado foi “confuso”, e a conclusão do estudo foi que cada caso é um caso e precisa ser estudado cuidadosamente:

	 Canola/inverno GMTH conv	 canola / primavera GMTH conv	 Nabo GMTH conv	 Milho GMTH conv
# ervas daninhas 	bx bx	<	<	>
# sementes gramíneas 	>	<	<	>
# borboletas e abelhas 	<	< bx	< bx	> bx
# Isotoma 	>	>	>	>

<http://www.pubs.royalsoc.ac.uk/> www.rothamsted.bbsrc.ac.uk/pie/joe_general_work/GM_FSE_page_3_1.htm

b) Animais como alimento:

Faz-se modificações genéticas com o objetivo de

- “Melhorar” = aumentar de peso (engorda) mais rápido (gado, peixe)
produzir mais e mais rápido (leite, lã por carneiros)
tornar “mais apropriado para consumo” (leite com menos lactose ou menos colesterol)
- “Humanizar” = permitir uso como modelos de estudos
xenotransplantes

Um porco alterado para expressão de proteína fluorescente deu a luz a 2 porquinhos verdes fluorescentes após cruzamento com porco inalterado = **modificação genética estável**

Harbin 2008

Sasaki 2009



agora feito também em saguis
modificaram 91 embriões
tiveram 80 viáveis implantados
produziram 5 saguis (2=gêmeos)

Não existem ainda ~~transmissores~~ transmissores a doenças, embora alguns ensaios estejam em andamento (Influenza em suínos, vacas alteradas geneticamente para serem resistentes a mastite).

www.bioedonline.org)

Animais podem se tornar transgênicos por

- Inserção de gene (sucesso = transmissão hereditária desse gene) = microinjeção de material genético em ovos (sucesso ~0.6%), cultiva, implanta no útero do animal
- Transferência de genes carregados por retrovirus (sucesso = descendentes homozigotos = ~20 gerações)
- Transferência de genes por células tronco embrionárias contendo gene em questão (sucesso = teste a nível celular)

(maio 2009: ativação de genes de células de camundongo pela introdução no núcleo de proteínas produzidas por esses mesmos genes [engenheiradas para atravessar as membranas celular e nuclear]

Ding et al. 2009, <http://www.pubs.royalsoc.ac.uk/>. www.rothamsted.bbsrc.ac.uk/pie/joe_general_work_GM_FSE_page_3_1.htm

Problemas na produção de animais GM:

A introdução de material genético por microinjeção ou eletroporação pode resultar em:

- introdução em local aleatório do genoma, podendo ter efeito mutagênico com lesão do gene local com possibilidade de inativação do gene e/ou genes vizinhos (5 a 10% dos camundongos GM existentes tem tais mutações, das quais ~75% são letais)
- integração múltipla, em múltiplos locais
- introdução de material genético “silencioso” além do pretendido, com efeitos imensuráveis
- introdução de material genético recessivo: só se vê o efeito na combinação em homozigotos
- ativação de genes vizinhos/ não correlacionados ao transgene por ação do promotor usado
- introdução de genes “marcadores” usados na produção do transgene (em geral genes para resistência a drogas, na maioria antibióticos) podem levar a uma maior susceptibilidade a patógenos bacterianos, podem ser alérgenos recessivos e é quase impossível a sua eliminação, já são de difícil detecção.
- expressão ectópica

Vetores retrovirais são especialmente perigosos:

- perigo de recombinação
- perigo de mobilização genética horizontal (transposons, hopase) (também pode ocorrer após ingestão !!)
(p.ex. Pulgões são parasitados por bactérias *Buchnera aphidicola* que produzem amino ácidos essenciais para os pulgões: o pulgão adquiriu, por transferência lateral de genes (= OGM natural), os genes de *Buchnera* permitindo o parasitismo)
<http://www.biomedcentral.com/bmcbiol>
- perigo da criação de patógenos novos por recombinação com provirus endógenos

Exemplos de efeitos inesperados pós transgênese:

- porcos expressando transgene para hormônio de crescimento humano tiveram menor teor de gordura, embora a eficiência de alimentação tenha sido melhorada, mas muitos problemas ocorreram com os animais GM: diarreias, desenvolvimento mamário em machos, letargia, artrite, problemas de locomoção, nos olhos, na pele, no cio, maior sensibilidade ao stress. 17/19 morreram em 2 a 12 meses (pneumonia, pericardite, úlceras pépticas), 2 natimortos, 4 mortes neonatais
- salmões expressando transgene para hormônio de crescimento com inúmeros problemas menos óbvios
- a Univ Purdue calcula que peixe alterado geneticamente para ser maior mais rápido (18 vs 24-80 meses) pode eliminar peixe não alterado em 30 gerações (fêmeas preferem machos grandes, descendentes dos peixes alterados morrem 30% mais frequentemente)
- Gado alterado para produzir mais hormônio de crescimento bovino e com isso produzir mais leite: foi 25% maior a frequência de mastite, 18% maior a infertilidade, 50% mais chance de problemas motores nas pernas

<http://www.bioone.org/doi/full/10.1662/0002-7685%282000%29062%5B0407%3AEIMIBA%5D2.0.CO%3B2>

Engenharia genética e Seres Humanos

ELSI (Ethical, Legal & Social Implications)

ELSI foi primeiramente empregado oficialmente durante o projeto do Genoma Humano, desde 2003, com um orçamento enorme (3 a 5% do total anual) e contratação de grande numero de profissionais das mais diversas áreas.

Perguntas básicas:

- O que as pessoas deveriam saber antes de fazer um teste em seu genoma ?
- De quem é o material genético / pedaço de DNA produzido ?
- Quem poderá ter acesso à informação genética obtida ? Como a informação será usada ?
- O que é discriminação genética ? Como prevenir discriminação genética

Áreas de maior importância:

- Uso e interpretação da informação genética / patentes
- Integração de técnicas genéticas na clínica
- Questões derivadas da pesquisa genética
- Educação e treinamento dos profissionais e do público nessas questões

http://books.google.com.br/books?id=TYzMA_sWXGwC&pg=PA658&lpg=PA658&dq=bioethics+elsi&source=bl&ots=Nf93Ov0R3i&sig=876h79_4x56s5ynCroAJDI5Vk4M&hl=pt-BR&ei=dysdSquBK5vKtge2hYGAAg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=9

Testes Genéticos

A Organização Mundial da Saúde oferece auxílio pelos seguintes serviços:

ELSI ReD (ELSI GENETICS REGULATION DIRECTORY) = diretório de regulações internacionais referentes a testagem genética incluindo diagnóstico, patentes, bancos de dados, terapia gênica e farmacogenômica
QUALITY AND SAFETY IN GENETIC TESTING

WHO Advisory Committee on Health Research (ACHR) recommendations

ASK THE EXPERT = painel de profissionais que respondem às suas questões referentes a genética e saúde

<http://www.who.int/ethics/en/>

A importância dos testes genéticos na medicina está aumentando exponencialmente, e em pouco tempo serão usados para responder questões como susceptibilidade a doenças, predisposição ao cancer, doenças cardíacas e outras doenças, para o desenvolvimento de drogas personalizadas

Deve ser informado ao indivíduo a fazer o teste:

- quais as opções existentes
- os possíveis resultados e o significado de todas possibilidades
- que resultados muitas vezes são probabilísticos
- que resultados referentes a condições multi-genes às vezes tem prognóstico questionável

O paciente deve:

- receber aconselhamento social: discussão de direitos de parentes co-sanguíneos
- receber aconselhamento apropriado para condições sem cura ou sem terapia

Validade do teste genético: Validade analítica + Validade clínica + Utilidade clínica dos testes

Seres humanos GM

Homens GM ??? Patentes para clonagem humana ???

http://www.stmarytx.edu/acad/theology/faculty/leies_papers/TRANSGENIC_HUMANS.pdf

A ética diz que manipulações genéticas em humanos precisam ser sujeitas à prova, à significância e ao benefício. Mas quem dá as informações ? Quando ? A quem ? Como ? É dever legal ?

Os problemas são inúmeros:

- há confusão entre resultados de testes clínicos e resultados da ciência básica
- deve-se levar em conta a influência das regras éticas para pesquisa geral e legislação sobre acesso a resultados individuais
- ir em oposição à publicidade negativa de pesquisa genética e “biopirataria”
- mistura de ensaios clínicos clássicos com pesquisa genética no campo da farmacogenômica (resultados não podem ser individuais !)

Os encontros e discussões concluíram que projetos de engenharia genética com materiais humanos devem levar em conta os seguintes fatores:

- deve revelar se os dados indicam claramente um benefício clínico ao indivíduo identificado,
- se a revelação ao indivíduo identificado possibilita diminuir ou abolir dano a este indivíduo e
- se o indivíduo indicou que “pode usar, não quero saber resultados ou consequências” não deve haver revelação de achados em laboratório.

Knoppers et al. 2006

2) OGMs “Medicinais” = “*pharma-crop*”

Plantas GM para produzir drogas, hormônios e medicamentos representam um problema muito maior para a ecologia, já que é mais provável que afetam a biodiversidade e o ambiente como um todo.

- Produção de substâncias (Ex: insulina / leite, anticorpos / sangue – gado)
- Permitir estudos definidos (animais knock-out...)

Animais “humanizados” para xenotransplante / estudos = “transhumanismo” (eugenia / quimeras)

Ainda não há uso comercial de drogas feitas em plantas – em teste: griffithsin anti-HIV em plantas de tabaco *Nicotiana benthamiana*

Gilbert 2009

Aplicação em agricultura – Deficiência em ferro, Vitamina A, proteína e zinco causam doenças que estão entre as 10 mais letais nos países subdesenvolvidos

Aplicação em medicina

- produção de órgãos para transplantes – ensaios em suínos quase prontos;
- produção de suplementos nutricionais e medicamentos (produção de insulina, hormônio de crescimento, fatores do sistema de coagulação estão sendo ensaiados em animais que dão leite [vacas, cabras, carneiros].

Em 1997, a 1ª vaca transgênica produzia 2,4g lactalbumina humana /litro de leite

- Camundongos (1º animal transgênico), coelhos, ratos, porcos, carneiros, vacas transgênicas - OncoMouse patenteada, com gene para cancer humano
- Células tronco bioengenhairadas aderidas a um esqueleto artificial foram capazes de substituir tecido cerebral danificado por AVC de ratos

Modo 2009

Discussões / Problemas / efeitos inesperados

- Camundongos engenheirados para ter doença de Alzheimer + neurônios humanos: deu Camundongo sadio, mais inteligente (em avaliação agora)
- Células tronco: o Escritório de Patentes Europeu não patenteia células tronco obtidas de embriões humanos, mas não há ainda definição se essa proibição se estende aos produtos ???
- HIV/AIDS – “ex vivo” transdução / expansão – re-injeção de linfócitos - há >3700 referências de uso de OGM para tratamento / profilaxia da infecção por HIV - “in vitro” muito bons resultados, “in vivo” não (qual a célula alvo ? Difusão da célula alvo no organismo, durabilidade da expressão do gene...)
[von Laer et al. 2009](#); [Schambach et al. 2008](#)
- Retração da publicação da cura da insulina em camundongos e ratos por engenharia genética (virus recombinante-gene insulina): não conseguiram replicar o estudo.
[Cyranoski 2009](#)
- gene doping ??? Em camundongos, é possível fazer melhores “atletas” por engenharia genética..
[Chan et al 2008](#)

Arte & Biotecnologia / BioArte

As regras básicas da ética / bioética frente a seres humanos são **Beneficência, Não maleficência, Justiça, Autonomia**. Frente aos animais, o consenso diz “Responsabilidade pelo bem estar do animal: **tratamento humanitário**” (planejar e executar experiências pela relevância à saúde humana e animal, usar numero mínimo para resultados relevantes, usar espécie e procedimento adequados, prevenir ou minimizar desconforto, angústia e dor animal, para procedimentos que podem causar dor ou angústia: usar sedação, analgesia ou anestesia adequados, manejo adequado por pessoas treinadas, sacrifício indolor)

Um dos objetivos dos artistas é expor avaliações sublimes e apocalípticas, “arte eugênica” a “sadismo carnavalesca”, acusando cientistas de quererem ser “deuses criadores” ou fabricarem uma “pós-gênese” quando publicam criações como o “geep” (chimera “goat” + “sheep”), o camundongo com a orelha implantada no dorso. Entretanto, os artistas eles próprios muitas vezes agem contra os princípios da ética.

Em 1936, a primeira exposição de “bioarte” ocorreu quando Streichen & Fleming fizeram uma exposição de flores (Delphinium) mantidas com substâncias mutagênicas, que induzem poliploidia: só exibiram as que ficaram bonitas

2001 – Quinn exibe o “retrato real de Sir John Sulston”
= sequencia DNA clonado em *E. coli*
= minimalismo genético ?



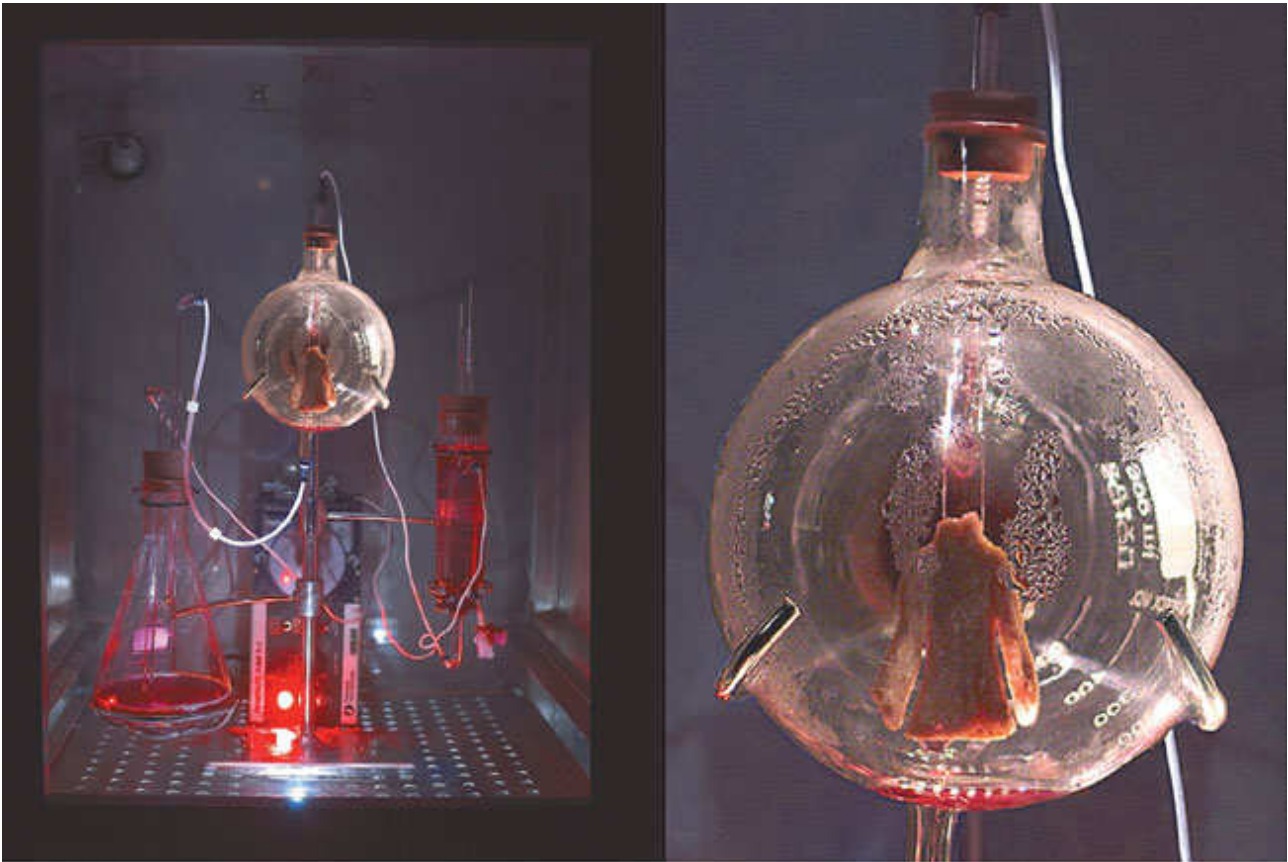
2000 – Menezes : alteração unilateral em borboletas
- sem direitos para animais ?
- será liberado ? o que ocorre ?
- qual o benefício ?
- causou “mal” à lagarta



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

2000 – Kac (BR) & Bec(FR) & Houdebine & Prunet (Inst Natl Recherche Agronomique) :
Coelho transgênico “Alba”
(GFP é citotóxico !)

2008 – Catts & Zurr: “Victimless leather” (criado com esqueleto plástico coberto com cultura de 3T3 (fibroblasto imortalizado de camundongo) + HaCat (queratinócito humano) – cultivado em soro fetal bovino



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Trabalhos com OGM do noticiário:

- FDA aprova cabras alteradas geneticamente para produção de fatores da coagulação sanguínea (Jan 11, 2009)
 - “ex vivo” transdução/expansão – re-injeção de linfócitos - HIV/AIDS – há >3700 referências de uso de OGM para tratamento/profilaxia da infecção por HIV - “in vitro” muito bons resultados, “in vivo” não (qual a célula alvo ? Difusão da célula alvo no organismo, durabilidade da expressão do gene...) [von Laer. 2009; Schambach. 2008](#)
 - Steven Goldman, Univ Rochester, NY: células progenitoras de cérebro tratadas in vitro por GM para produzir mielina injetadas em camundongos: 4/26 „curadas“ de doenças desmielinizantes (esclerose múltipla, esquizofrenia..). [Sanderson 2008](#)
 - Marc Tuszynski, Univ California: células de pele de 8 pacientes com Alzheimer foram GM para produzir fator de crescimento de nervos (NGF). Ao serem injetadas nos pacientes doadores, observou-se uma redução de 50% na morte de neurônios [Pilcher 2004](#)
 - Ni Ping, conhecida apresentadora da TV chinesa, fez propaganda para um suco de castanhas da firma que depois foi à falência por vender leite para bebês, contaminado com melamina, que matou 6 nenês e afetou outros 300,000. [Lin 2009](#)
 - Gene “Happy-hour” confere resistência a álcool [Heberlein 2009](#)
 - Desenvolvimento de “cyborg nanobots” = nano-robôs produzidos introduzindo uma célula GM para apresentar p.ex. receptores capazes de interagir com células alvo, movidos a partir do ATP produzido pela célula [Sitti 2009](#)
 - Preso na fronteira Canadá – EUA um bolsista de 42 anos do Canadian National Microbiology Laboratory, Winnipeg, dirigindo com 22 tubos de vetores com inserção de vírus Ébola para North Dakota, em 05.05.2009. Fez declarações falsas na alfândega. Tinha documentos de uma bolsa no NIH. O NIH se negou a prestar esclarecimentos. Oficiais do governo canadense não responderam a perguntas feitas. [Nature News 21.05.09](#)
- (No Brasil: Decreto 5.705/2006: movimentos transfronteiriços de OGM)
- Equador – projeto de legislação garantindo que qualquer OGM agrícola recebido seria “não reprodutor” (só sementes quebradas) a ser vetado pelo presidente Rafael Correa – o veto da lei permitiria a importação de OGM com gene “*terminator*” [Orbe jun 2009](#)
 - Desenvolvimento de novo milho OGM por Christou et al. (Univ Lleida, ES) : altos níveis (170x >) de beta-caroteno (milho cor de laranja !!), maiores níveis de vitamina C (6x >), ácido fólico (2x) [Nightingale maio 2009](#)
 - Preso na fronteira Canadá – EUA um bolsista de 42 anos do Canadian National Microbiology Laboratory, Winnipeg, dirigindo com 22 tubos de vetores com inserção de vírus Ébola para North Dakota, 05.05.09. Fez declarações falsas na alfândega. Tinha documentos de uma bolsa no NIH. O NIH se negou a prestar esclarecimentos. Oficiais do governo canadense não responderam a perguntas feitas. [Nature News 21.05.09](#)
 - Uso de nucleases com “Zinc fingers” (ZFN) para introdução dirigida de genes em DNA de plantas transformaram o gene para acetolactato sintase da planta do tabaco, obtendo planta resistente a herbicidas [Townsend et al., 2009](#)

Referências

- Aldhous P. Could new GM crops please the greens? New Scientist 2637, 05.01.09
- Animal Welfare Act NRC National Research Council <http://awic.nal.usda.gov/>
- AVMA American Veterinary Medical Association <http://www.avma.org/>
- BioCompare News 28.05.09: 100 Reasons to change the way we think about genetics (ver Quarterly Review of Biology, julho 2009)
- CCAC Canadian Council on Animal Care <http://www.ccac.ca/>
- CDC: Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories <http://www.cdc.gov>
- Chan S, Seto JT, MacArthur DG, Yang N, North KN, Head SI. A gene for speed: contractile properties of isolated whole EDL muscle from an alpha-actinin-3 knockout mouse. Am J Physiol Cell Physiol. 295:C897, 2008
- Check E. Nature 433, 185 (20 January 2005) Brain-scan ethics come under the spotlight <http://www.nature.com>
- Check E. Nature 436, 309 (21 July 2005) Altered embryos offered as solution to stem-cell rift <http://www.nature.com>
- Choi HS, Ipe BI, Misra P, Lee JH, Bawendi MG, Frangioni JV. Tissue- and Organ-Selective Biodistribution of NIR Fluorescent Quantum Dots. Nano Lett. 2009 May 7.
- Christenson ET. Transgenic Animals: Their Benefits To Human Welfare AnActionBioscience.org original article © 2003, Am Inst Biological Sciences. <http://www.actionbioscience.org/biotech/margawati.html?print>
- Ciclo De Palestras Sobre Etica Em Pesquisa Com Seres Humanos, IPEC-FIOCRUZ, 06 a 27 de Outubro de 2008
- Conner, AJ; Glare TR; Nap JP The release of genetically modified crops into the environment: Part II. Overview of ecological risk assessment [GM SPECIAL ISSUE] The Plant Journal: Volume 33(1) 2003p 19-46 Christenson L Transgenic Animals Key to Human Disease Research, CASE Reports, Vol. 11, No. 3, 1996
- Corl AB, Berger KH, Ophir-Shohat G, Gesch J, Simms JA, Bartlett SE, Heberlein U. Happyhour, a Ste20 Family Kinase, Implicates EGFR Signaling in Ethanol-Induced Behavior. Cell. 2009 May 20.
- Cyranoski D. Nature News 07.04.09 <http://www.nature.com>
- de Vries & Wackernagel, Mol Gen Genet 257:606, 1998)
- Ding S et al. Cell Stem Cell. doi 10.1016/j.stem.2009.04.005 (2009)
- Diniz D et al <http://reciis.cict.fiocruz.br> 2(S1):S4-6, 2008
- Encyclopedia of Bioethics, 2ª ed, 1995. <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/bioethics>
- Erselius L. <http://www.cendotec.org.br/ffpartes/ff64-3delos.pdf> Biomonitoramento aplicável aos OGM na França e na Europa
- Ethics and fraud Nature 439, 117-118 (12 January 2006)
- EUA aprovam medicamento feito com animal transgênico . (Fonte: Estadão Onlin <http://www.estadao.com.br>
- Gallagher R. <http://www.the-scientist.com/article/print/55627/> Citation Violations. The Scientist 23:13, 2009
- George, C. Declaration of Helsinki updated 1 November 2008, <http://www.phgfoundation.org/news/4389/>
- Gilbert N, Nature News 31.03.2009 <http://www.nature.com>
- Goldenberg S. http://www.metodologia.org/saul_etica.PDF Versão Preliminar Ética na Publicação 26/08/01
- Gray ST. http://www.combimatrix.com/aboutus_sab.htm Genetic Engineering & Xenotransplantation An ActionBioscience.org original article May 2000 © 2000, American Institute of Biological Sciences. Garvan Institute of Medical Research, Sydney Australia <http://stvc.med.unsw.edu.au/stvc.nsf/staff/3126013?OpenDocument>
- Guenin LM. <http://www.cambridge.org> The Morality of Embryo Use
- Hahn S Justiça nega plantio de transgênico próximo a Parque de Iguaçu (Estadão Online) <http://www.estadao.com.br>
- Hallerman EM. Why avoid GM foods? & Hazards Associated with Transgenesis Methods. <http://ngin.tripod.com/foodguide.htm>
- Harrison J. <http://uanews.org/node/3077> Science Students Face Bioethical Issues, Threats and Responsibilities. 2000
- How likely is GM crop contamination? BBC Wednesday, 3 July, 2002, 16:47 GMT 17:47 UK <http://news.bbc.co.uk/>
- <http://education.llnl.gov>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page
- http://eptv.globo.com/emissoras/emissoras_interna.aspx?249350 Brasil debate liberação de arroz transgênico Grão geneticamente modificado da Bayer pode ser liberado pela primeira vez na mesa dos brasileiros 04/03/2009 - 10:37
- <http://ngin.tripod.com/foodstatements.htm>
- <http://publicationethics.org/> COPE
- <http://royalsociety.org/displaypagedoc.asp?id=11321> Report on OGM food – 2003
- <http://www.abnt.org.br/>
- <http://www.agencia.fapesp.br/materia/9456/noticias/novos-ogms-sao-aprovados.htm> Novos OGMs são aprovados 19/9/2008
- <http://www.agrosoft.org.br/agropag/100724.htm> CTNBio aprova 31 pedidos de pesquisa com organismos geneticamente modificados notícias: Por Editor em 30/04/2008 :
- <http://www.ambientebrasil.com.br/>
- [http://www.amprogress.org/atf/cf/%7B225F2FB1-FE52-4DDE-9F29-DCF47A3D37D1%7D/FINAL%20REPORT%20vet%20research%20\(2\).pdf](http://www.amprogress.org/atf/cf/%7B225F2FB1-FE52-4DDE-9F29-DCF47A3D37D1%7D/FINAL%20REPORT%20vet%20research%20(2).pdf)
- <http://www.animalresearch.info/en/medical/lectures/Animalresearchandmedicalprogress>
- http://www.asfagro.org.br/trabalhos_tecnicos/transgenicos/brasil_e_mundo.pdf Brasil e mundo se dividem entre aceitar ou não os transgênicos
- <http://www.bioedonline.org/picks/news.cfm?art=1685> April 3, 2005 Transgenic cows have udder success
- <http://www.bioedonline.org/picks/news.cfm?art=3370>
- <http://www.bioethics.org.nz> Genetic Modification (GM)
- <http://www.bioethics.org.nz/about-bioethics/glossary/index.html>
- <http://www.bioetica.catedraunesco.unb.br> Análise bioética da legislação brasileira aplicável ao uso de transgênicos

- <http://www.biomedcentral.com/bmcbiol> BioCompare 10 Mar 2009
- <http://www.bioone.org>
- <http://www.biotechbrasil.bio.br/en/categories/genetically-modified-foods/> GM Contamination of Crops 25 October 2005
- <http://www.biotechbrasil.bio.br/en/categories/genetically-modified-foods/> GM foods to save the lives of African mothers and children
June 13, 2007 at 11:17 | Posted in Genetically Modified Foods
- <http://www.comciencia.br/reportagens/transgenicos/trans02.htm> Brasil e mundo se dividem entre aceitar ou não os transgênicos
- <http://www.ctnbio.gov.br/index.php/content/view/full/1299.html> Parecer Técnico sobre Milho Transgênico Ministério Da Ciência E Tecnologia Secretaria Executiva Comissão Técnica Nacional De Biossegurança CTNBio: Parecer Técnico Prévio Conclusivo Nº 530/2005
- <http://www.dfg.de/> Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Ressortforschungseinrichtungen Stand 25. November 2008
- <http://www.fda.gov/> Guidance for Industry Regulation of Genetically Engineered Animals Containing Heritable Recombinant DNA Constructs. Food and Drug Administration
- <http://www.globalethics.org>
- <http://www.globalethics.bham.ac.uk>
- <http://www.governo.it>
- <http://www.hpisum.com> Embryo vs. Fetus
- http://www.inf.ufsc.br/~cislacchi/writing/05_etica.htm Ética na Publicação
- <http://www.liv.ac.uk>
- <http://www.medindia.net/news/Transgenic-Goat-Milk-for-Rare-Clotting-Disorder-to-Receive-FDA-Approval-46207-2.htm> Transgenic Goat Milk for Rare Clotting Disorder to Receive FDA Approval January 11, 2009 Medindia
- <http://www.oxford.co.za>
- http://www.portalverde.com.br/ecologia/transgenicos/defesa_transgenicos.htm ECOLOGIA Contra ou a favor? Entrevista:
Transgênicos são seguros para consumo
- <http://www.pubs.royalsoc.ac.uk/>.
- http://www.rds-online.org.uk/pages/page.asp?i_ToolbarID=2&i_PageID=151
- http://www.rothamsted.bbsrc.ac.uk/pie/joe_general_work_GM_FSE_page_3_1.htm
- <http://www.scidev.net/en/news/human-rights-a-compass-for-climate-change-policies.html>
- <http://www.shire.com.br/tecnologia/biotecnologia>
- <http://www.urbanfisher.de>
- http://www.usnews.com/usnews/biztech/articles/020121/archive_020060_2.htm
- <http://www.weltethos.org>
- <http://www.who.int/ethics/en/>
- IACUC – Institucional Animal Care and Use Committee <http://www.iacuc.org/>
- ILAR – Institute of Laboratory Animal Resources http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/
- ILAR Journal V40(1) 1999 Bioethics of Laboratory Animal Research Roots of Concern with Nonhuman Animals in Biomedical Ethics
http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/
- IRAC – Interagency Research Animal Committee http://oacu.od.nih.gov/ARAC/documents/IRAC_LD50.pdf
- Ito N. Genetically modified foods: Hazard identification and risk assessment. Exp Toxic Pathol 54:57, 2002
- Jordan D. <http://noticias.ambientebrasil.com.br/noticia/?id=43970> Audiência pública vai discutir a liberação de arroz transgênico no Brasil / AmbienteBrasil
- Keyes, MA. Use of embryonic stem cells as a means to cure neurological conditions such as Alzheimer's Disease and Creutzfeldt-Jakob Disease. © RYT Hospital-Dwayne Medical Center
- Knoppers BM, Joly Y, Simard J, Durocher F. The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives. Eur J Human Genetics 14:1170, 2006
- Kuiper HA, Kleter GA; Noteborn HPJM; Kok, EJ. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods [GM Special Issue] The Plant Journal: Volume 27(6) September 2001 pp 503-528
- Kuiper HA; Kleter GA; Noteborn HPJM; Kok EJ Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. Plant Journal 27:503, 2001 http://www.foodrisk.org/commodity/genetically_modified/hazard_id.cfm
- Ledford H. June 7, 2007 Transgenic crops relatively kind to insects <http://www.bioedonline.org>
- Leies J. TRANSGENIC HUMANS, OUR FUTURE? 2002
http://www.stmarytx.edu/acad/theology/faculty/leies_papers/TRANSGENIC_HUMANS.pdf
- Lin G. Chinese law makes celebrities liable in food scandals. SciDev.Net. 09.03.09
- Lolas F, Biol Res 41:119-23, 2008
- Machado JGS. Animais não-humanos em experimentos científicos <http://www.estadao.com.br>
- Manual sobre Cuidados e Usos de Animais de Laboratório. NRC, 1996 – Goiânia, Goiás, Brasil, AAALACI & COBEA, 2004
http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Fam/article/view/340/325
- Mecca de Menezes S; André-Tillmann MA, L Bicca Dode; F Amaral Villela. Detecção de soja geneticamente modificada tolerante ao glifosato por métodos baseados na atividade de enzimas Rev. bras. sementes vol.26 no.2 Pelotas Dec. 2004
- Modo M. Institute of Psychiatry, King's College London, Biotechnology and Biological Sciences Research Council March 09, 2009
- Nature 429, 1 (6 May 2004) Ethics of therapeutic cloning <http://www.nature.com>
- Nature 440, 1089-1090 (27 April 2006) <http://www.nature.com>
- NIH - Office for the Protection from Research risks <http://www.hhs.gov/ohrp/>

- NIH Guidelines for research involving recombinant DNA molecules, 2002
<http://grants.nih.gov/grants/policy/recombinentdnaguidelines.htm>
- Nodari RO & MP Guerra <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=6398>
- Nonhuman Animals in Biomedical Ethics. ILAR Journal V40(1) 1999 http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/
- NYAS New York Academy of Sciences – Use of animals in Research <http://www.nyas.org>
- Orlans FB. <http://www.bioone.org/doi/full/10.1662/0002-7685%282000%29062%5B0407%3AEIMIBA%5D2.0.CO%3B2> Ethical Issue Missed in Bioethics Nature News, May 2009
- Pilcher H. *Nature* **440**, 1104-1105 (27 April 2006) Bioethics: Dial 'E' for ethics <http://www.nature.com>
- Pilcher HR, *Nature* abril 2004 <http://www.nature.com>
- Portillo Z, Biofuel crops can invade tropical ecosystems. *SciDevNet* 06.05.09
- Randerson J. <http://www.guardian.co.uk> Consequences of GM crop contamination 'are set to worsen' 18.02.2008
- Raybould AF & Gray AJ Genetically Modified Crops and Hybridization with Wild Relatives: A UK Perspective *The Journal of Applied Ecology*, Vol. 30:199-219, 1993
- Refinetti, 1992: Philosophy of Physiological Psychology, Capítulo 3 <http://www.circadian.org/PPP/ppp.html>
- Sanderson K. *Nature* 04.06.08 <http://www.nature.com>
- Sasaki E. et al. Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 459, 523-527 (28 May 2009)
- Sayre R & D Danforth Plant Science Center, St Louis, Missouri – *SciDev Net* 19.02.2009
- Schambach A, Baum C Clinical application of lentiviral vectors - concepts and practice. *Curr Gene Ther.* 2008 Dec 8(6):474-82
- Sideris L, C McCarthy, DH Smith. Bioethics of Laboratory Animal Research Roots of Concern with Animal Research
http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/
- Sideris L, Charles McCarthy, and David H. Smith. Coherent Ethic of Research Involving Laboratory Animals ILAR Journal
http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/
- Sigurdson C. Transgenic fish could threaten wild populations WEST LAFAYETTE, Ind. Purdue University Bill Muir, Rick Howard, 2000 - <http://www.purdue.edu/UNS/html4ever/0002.Muir.trojan.html>
- Souza L. <http://anbio.org.br/eventos/lucia.htm> Biotecnologia: Uma Visão Comparativa
- Statland, Ethics: A code for the laboratory. www.mlo-online.com, Agosto 2007
- Stracey, F. SCIENCE AND SOCIETY: Bio-art: the ethics behind the aesthetics. *Nature Rev Mol Cell Biology*, online 20 May 2009
- Suzuki, JB. OGM: aspectos polêmicos e a nova lei de biossegurança. 2005. Faculdade de Direito de Franca (SP)
<http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=8148>
- Townsend JA, Wright DA, Winfrey RJ, Fu F, Maeder ML, Joung K, Voytas DF. High frequency modification of plant genes using engineered zinc-finger nucleases. *Nature* 459, 21.05.2009
- Transgenic pigs bred in china 27 Jun 2008 <http://www.pigprogress.net/news/transgenic-pigs-bred-in-china-id1709.html>
- UNESCO, 2004 http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=29008&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
- Ventura J. <http://noticias.pgr.mpf.gov.br/noticias-do-site/meio-ambiente-e-patrimonio-cultural/ctnbio-nao-pode-deliberar-sobre-ogm-para-fins-comerciais/> CTNBio não pode deliberar sobre OGM para fins comerciais 10/12/2007 Assessoria de Comunicação Procuradoria da República no Distrito Federal
- Vivekanandan M. Transgenic technology promises better food'
<http://www.hinduonnet.com/thehindu/thscrip/print.pl?file=2005072203310300.htm&date=2005/07/22/&pr=th&>
- von Laer D, Baum C, Protzer U. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(189):265-97. Review; Clinical application of lentiviral vectors - concepts and practice. Schambach A, Baum C. *Curr Gene Ther.* 2008 Dec 8(6):474-82
- Wald PH, Stave GM. Occupational Medicine Programs for Animal Research Facilities. *ILAR J* 44:13-19, 2003,
http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/
- Watanabe E. http://www.biotecpragalera.org.br/bate_papo34.php Biotec pra galera. ENTREVISTA - Pesquisador da Embrapa Agroindústria de Alimentos.
- Werneck GL. Ética na Publicação científica. *Cadernos Saúde Coletiva* 14:5, 2006
http://www.nesc.ufrrj.br/cadernos/2006_1/editorial/editorial_2006_1.pdf

Sites Consultados

- | | |
|---|---|
| http://www.mlo-online.com | http://awic.nal.usda.gov |
| http://dels.nas.edu | http://education.llnl.gov |
| http://en.wikipedia.org | http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/bioethics |
| http://grants.nih.gov/ | http://jus2.uol.com.br |
| http://news.bbc.co.uk | http://ngin.tripod.com |
| http://noticias.ambientebrasil.com.br | http://noticias.pgr.mpf.gov.br |
| http://oacu.od.nih.gov | http://portal.unesco.org |
| http://publicationethics.org | http://reciis.cict.fiocruz.br |
| http://royalsociety.org | http://serv-bib.fcfar.unesp.br |
| http://stvc.med.unsw.edu.au | http://uanews.org |
| http://www.abnt.org.br | http://www.actionbioscience.org |
| http://www.agencia.fapesp.br | http://www.agrosoft.org.br |
| http://www.ambientebrasil.com.br | http://www.amprogress.org |
| http://www.animalresearch.info | http://www.asfagro.org.br |

<http://www.avma.org/>
<http://www.bioethics.org.nz>
<http://www.biomedcentral.com/bmcbiol>
<http://www.biotechbrasil.bio.br>
<http://www.cambridge.org>
<http://www.cdc.gov>
<http://www.circadian.org>
<http://www.comciencia.br>
<http://www.dfg.de/>
<http://www.fda.gov>
<http://www.globalethics.bham.ac.uk>
<http://www.governo.it>
<http://www.hhs.gov/ohrp/>
<http://www.hpisum.com>
<http://www.inf.ufsc.br>
<http://www.medindia.net>
<http://www.nature.com>
<http://www.nyas.org>
<http://www.phgfoundation.org>
<http://www.portalverde.com.br>
<http://www.purdue.edu>
<http://www.rothamsted.bbsrc.ac.uk>
<http://www.shire.com.br>
<http://www.the-scientist.com>
<http://www.usnews.com>
<http://www.who.int/ethics/en/>

<http://www.bioedonline.org>
<http://www.bioetica.catedraunesco.unb.br>
<http://www.bioone.org>
<http://www.biotecpragalera.org.br>
<http://www.ccac.ca/>
<http://www.cendotec.org.br>
<http://www.combimatrix.com>
<http://www.ctnbio.gov.br>
<http://www.estadao.com.br>
<http://www.foodrisk.org>
<http://www.globalethics.org>
<http://www.guardian.co.uk>
<http://www.hinduonnet.com>
<http://www.iacuc.org/>
<http://www.liv.ac.uk>
<http://www.metodologia.org>
<http://www.nesc.ufri.br>
<http://www.oxford.co.za>
<http://www.pigprogress.net>
<http://www.pubs.royalsoc.ac.uk>
<http://www.rds-online.org.uk>
<http://www.scidev.net>
<http://www.stmarytx.edu>
<http://www.urbanfisher.de>
<http://www.weltethos.org>