

APLICACIÓN ANTE EL COMITÉ TÉCNICO NACIONAL DE BIOSEGURIDAD DE OVM DE USO EN SALUD Y ALIMENTACIÓN HUMANA EXCLUSIVAMENTE (CTNSalud) PARA AUTORIZACIÓN DEL EVENTO DE TRANSFORMACIÓN Maíz MON 8749

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. INTERESADO / SOLICITANTE

	No. RADICADO	20181012739	FECHA (dd/mm/aa)	25/01/2018
COMPAÑÍA SOLICITANTE	Compañía Agrícola S.A.S NIT 830.080.640-7			
REPRESENTANTE LEGAL	MANUEL RIVAS SENA (APODERADO POR EL REPRESENTANTE LEGAL)			
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA	Avenida Calle 100 N° 7-33, Piso 5 Oficina 502	CIUDAD	Bogotá-Colombia	
TELÉFONO	PBX:6575100	CORREO ELECTRÓNICO	manuel.e.rivas@monsanto.com	

1.2. DATOS DE LA SOLICITUD

TITULO	Autorización del evento de transformación Maíz MON 87419
ALCANCE DE LA SOLICITUD	Uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos de consumo humano
NOMBRE DEL EVENTO	Maíz MON 87419.
IDENTIFICADOR ÚNICO	MON-87419-8

2. INFORMACIÓN DE LA PLANTA RECEPTORA

NOMBRE CIENTÍFICO	<i>Zea mays L.</i>
NOMBRE COMÚN	Maíz

FAMILIA TAXONOMICA	Poaceae (antes Gramineae)
VARIEDAD, LINEA, CULTIVAR	Maíz
HISTORIA DE USO	El maíz (<i>Zea mays</i>) Corn, <i>Zea mays</i> L., se utilizó en los pueblos indígenas del hemisferio occidental haciendo parte fundamental de la alimentación indígena en ese tiempo. Sin embargo su cultivo se ha propagado por todo el mundo especialmente en Estados Unidos, China, Brasil, México, Francia, Argentina y la Unión Europea. El maíz es el segundo cultivo del mundo por su producción, es el primer cereal en rendimiento de grano por hectárea y es el segundo, después del trigo, en producción total. El maíz es de gran importancia económica a nivel mundial ya sea como alimento humano, como alimento para el ganado o como fuente de un gran número de productos industriales. El maíz es la principal materia prima para la obtención de almidón, la mayoría del cual se convierte en productos refinados complejos (aceites, jarabes, goma de mascar, cereales, entre otros) de consumo en la dieta diaria, y productos de refinación (etanol).

3. DOCUMENTOS SUMINISTRADOS POR EL SOLICITANTE PARA LLEVAR A CABO EL ANALISIS DE LA EVALUACION DEL RIESGO PRESENTADA

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL EVENTO DE TRANSFORMACION	<p>El maíz MON 87419 es tolerante a los herbicidas dicamba (ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzoico) y glufosinato (ácido 2-amino-4-(hidroximetilfosfinil) butanoico). MON 87419 contiene un gen dimetilasa de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> que expresa una proteína dicamba mono-oxigenasa (DMO) para conferir tolerancia al herbicida dicamba y el gen fosfinotricina N-acetiltransferasa (<i>pat</i>) de <i>Streptomyces viridochromogenes</i> que expresa la proteína PAT para conferir tolerancia la herbicida glufosinato.</p> <p>MON 87419 se produjo por transformación del tejido de maíz mediada por <i>Agrobacterium</i> utilizando el plásmido - vector de transformación PV-ZMHT507801 que contiene dos ADN de Transferencia. El vector plásmido contiene dos ADN de transferencia (ADN-T) separados, cada uno delineado por regiones de borde izquierdo y derecho. El primer ADN de Transferencia, designado como ADN-T I, contiene casetes de expresión <i>dmo</i> y <i>pat</i>. El segundo ADN-T, designado como ADN-T II, contiene el casete de expresión <i>cp4 epsps</i> para selección. Los dos ADN-T fueron insertados dentro del genoma del maíz durante la transformación. Posteriormente, a través de hibridación tradicional, segregación, selección y tamizaje, se aislaron las plantas que contienen los casetes de expresión <i>dmo</i> y <i>pat</i> (ADN-T I) y no contienen los casetes de expresión <i>cp4 epsps</i> (ADN-T II).</p>
ALERGENICIDAD	Se utilizó un enfoque de múltiples pasos, según los lineamientos establecidos por Codex Alimentarius Commission, OECD, y los principios e instrucciones de la política de la FDA de 1992 sobre alimentos provenientes de nuevas variedades de plantas para caracterizar los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 .

	<p>Estos pasos incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) documentación de la historia de uso seguro de los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419, y su homología funcional y estructural con proteínas que no tienen efectos adversos sobre la salud humana o animal; 2) caracterización de las propiedades fisicoquímicas y funcionales de los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419; 3) cuantificación de la expresión de los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 en los tejidos de las plantas; 4) análisis de similitud entre los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PA presentes en el maíz MON 87419 con alérgenos conocidos; 5) evaluación de digestibilidad de los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 en fluidos gastrointestinales simulados; 6) evaluación de la estabilidad de los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 en respuesta a las condiciones típicas de preparación de los alimentos para humanos y animales, tales como el tratamiento con calor; 7) examen de similitud de los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 con toxinas conocidas o con otras proteínas biológicamente activas conocidas por sus efectos adversos sobre los mamíferos; 8) investigación de la toxicidad potencial para los mamíferos a través de un ensayo animal, calculando los márgenes de exposición; y 9) examen de la similitud de polipéptidos putativos codificados por el inserto y las secuencias de los lados con alérgenos y toxinas u otras proteínas biológicamente activas conocidas por tener efectos adversos en los mamíferos. Las evaluaciones de seguridad soportan la conclusión de que una exposición dietaria a los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 no presenta un riesgo significativo para la salud humana y animal. <p>Un análisis bioinformático de marco abierto de lectura del sitio de unión entre el ADN genómico del maíz y el inserto confirma que no existen similitudes relevantes entre los polipéptidos putativos y toxinas o alérgenos conocidos. La evaluación de seguridad soporta la conclusión de que la exposición a los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419 no presentan un riesgo significativo para la salud humana y animal.</p>
<p>TOXICIDAD</p>	<p>MON 87419 contiene un casete de expresión <i>dmo</i> que codifica para una única proteína precursora DMO MON 87419 que es procesada después de la transducción en dos formas de proteína DMO; referidas como MON 87419 DMO+12 y MON 87419 DMO+7. MON 87419 DMO+7 es idéntico a MON 87419 DMO+12 con la excepción de que no contiene los primeros cinco aminoácidos de MON 87419 DMO+12. Por lo tanto, la proteína DMO MON 87419 se</p>

utilizará para referirse a las dos formas de la proteína en conjunto, y se harán distinciones únicamente cuando sea necesario.

Las proteínas DMO producidas en **MON 87419** también están presentes en el algodón MON 88701 y en la soya MON 87708, que ya culminaron las consultas con la FDA en 2013 (BNF 000135) y 2011 (BNF000125), respectivamente. Además se realizaron ensayos completos de seguridad y en el 2015 se recibieron las decisiones de desregulación USDA-APHIS para ambos MON 88701 (USDA-APHIS # 12-185-01p) y MON 87708 (USDA-APHIS # 10-188-01p). Las agencias de los Estados Unidos revisaron los datos que demuestran la seguridad de la DMO, de conformidad con las responsabilidades de revisión bajo el Marco Coordinado, lo que llevó a la autorización total de estos productos en los Estados Unidos. La seguridad de la proteína DMO ha sido evaluada favorablemente después de extensas revisiones por parte de las agencias reguladoras en al menos ocho países diferentes. Aunque existen pequeñas diferencias en la secuencia de aminoácidos, las proteínas DMO expresadas en **MON 87419** son idénticas en estructura del sitio catalítico, función, inmunoreactividad y especificidad a las proteínas DMO revisadas anteriormente. Por lo tanto, todos los estudios de toxicología aguda, digestibilidad y susceptibilidad al calor reportados en las proteínas DMO en BNF 000125 y BNF 000135 son aplicables a la evaluación de seguridad de **MON 87419**.

MON 87419 contiene además el casete de expresión *pat* que codifica para la proteína fosfinotricina Nacetiltransferasa que aquí se menciona como PAT.

La seguridad de la proteína PAT, presente en numerosos cultivos comerciales derivados de labiotecnología, ha sido evaluada ampliamente y en 1997 la U.S. EPA emitió una exención de tolerancia para las proteínas PAT independientemente del gen codificador o cultivo. La seguridad de la proteína PAT ha sido evaluada favorablemente después de extensas revisiones por parte de las agencias reguladoras en al menos 11 países diferentes para más de 38 eventos derivados de la biotecnología en ocho especies diferentes. El hecho de que no existan informes documentados sobre los efectos adversos de cultivos que contienen PAT desde su introducción, es una confirmación adicional de la seguridad de la proteína PAT. La secuencia de aminoácidos de la proteína PAT expresada en **MON 87419** es idéntica a la proteína PAT silvestre codificada por *S. viridochromogenes* excepto por la primera metionina, la cual es removida debido al procesamiento co-traduccional en **MON 87419**. La escisión de la Metionina N-terminal es común y ocurre en la gran mayoría de las proteínas. Así pues, las evaluaciones anteriores de la proteína PAT se pueden aplicar directamente a la proteína PAT expresada en **MON87419**.

Además, los organismos donantes de las secuencias codificadoras de las proteínas DMO y PAT, *S. maltophilia* y *S. viridochromogenes*, respectivamente, están ampliamente diseminados en el medio ambiente y no se conoce, ni existen informes de que representen un riesgo de alergenicidad humana o de patogenicidad para humanos ni animales. Los análisis bioinformáticos determinaron que las proteínas DMO y PAT no poseen similitud estructural con

	<p>alergenos, gliadinas, gluteninas o toxinas conocidas y los estudios de toxicidad aguda demostraron que las proteínas DMO y PAT no poseen toxicidad oral aguda en ratones al nivel más alto utilizado en la prueba. Las proteínas DMO y PAT son digeridas rápidamente por las proteasas que se encuentran en el tracto gastrointestinal humano (pepsina y pancreatina).</p> <p>Finalmente, con base en los ensayos de toxicidad aguda y en los niveles de DMO y PAT en el grano de MON 87419, los márgenes de exposición por ingesta dietaria aguda de DMO y PAT son 810,000 y 620,000, respectivamente, para la población general y de 350,000 y 270,000, respectivamente, para niños de uno a dos años. Juntos, estos datos soportan la conclusión de que las proteínas DMO y PAT de MON 87419 o de su progenie no significan un riesgo importante para la salud humana y animal</p> <p>Por lo tanto, los productos de expresión en el maíz MON 87419 y las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON 87419; comprenden una porción muy baja, no detectable del total de las proteínas presentes en los alimentos derivados del maíz MON 87419. Con base en la historia de uso seguro, una aparente ausencia de peligro, y falta de exposición dietaria, no se considera necesario realizar una evaluación de riesgo dietario.</p>
<p>ANÁLISIS DE PROXIMALES</p>	<p>Se realizó un análisis composicional del grano y del forraje de MON 87419 tratado con dicamba y glufosinato y de un control convencional cultivado en cinco sitios en los EEUU durante el 2013. La evaluación de MON 87419 siguió consideraciones relevantes con la calidad composicional del maíz, según lo define el documento de consenso de la OCED. Las muestras de grano se analizaron para los niveles de nutrientes incluyendo los análisis proximales (proteína, grasa, ceniza, humedad), aminoácidos (18 componentes), ácidos grasos (22 componentes), carbohidratos por cálculo, fibra detergente ácida (ADF), fibra detergente neutra (NDF), fibra dietaria total (TDF), minerales (calcio, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, sodio, y zinc), y vitaminas [A (β-caroteno), B1, B2, B6, E (α-tocoferol), niacina, y ácido fólico]. Los antinutrientes analizados en el grano fueron, ácido fítico y rafinosa. Los metabolitos secundarios analizados en el grano fueron furfural, ácido ferúlico, y ácido p-cumárico. Las muestras de forraje fueron analizadas para proximales, carbohidratos por cálculo, fibra (ADF, NDF), y minerales (calcio, y fósforo). En total, se analizaron 78 componentes diferentes.</p> <p>De los 78 componentes composicionales medidos, cobre, furfural, y 13 ácidos grasos (ácidos caprílico, cáprico, láurico, mirístico, miristoleico, pentadecanoico, pentadecenoico, heptadecanoico, heptadecenoico, gama linoléico, eicosadienoico, eicosatrienoico y araquidónico) tenían más del 50% de las observaciones por debajo del límite de cuantificación del ensayo (LOQ) y fueron excluidos del análisis estadístico. Los valores de humedad para el grano y el forraje se midieron por conversión de los componentes de peso fresco a peso seco, pero no se analizaron estadísticamente. Por lo tanto, se analizaron estadísticamente 61 (53 en grano y ocho en forraje). La comparación estadística de MON 87419 y del control convencional se basó en los datos composicionales combinados de todos los sitios de campo. Las diferencias estadísticamente significativas se identificaron a un nivel de 5% ($\alpha = 0.05$).</p>

	<p>De los 61 componentes evaluados estadísticamente, 60 no mostraron diferencias significativas entre MON 87419 y el control convencional. Un componente (manganeso en grano) mostró una diferencia significativa entre MON 87419 y el control convencional. Para este componente, la diferencia media en los valores del componente entre MON 87419 y el control convencional fue menor que el rango de valor del control convencional. El valor medio del componente en MON 87419 también estuvo dentro del rango de valores de manganeso observados en la literatura y en la ILSI-CCDB. Estos datos indicaron que la diferencia estadísticamente significativa observada para el manganeso no era composicionalmente significativa desde el punto de vista de seguridad alimentaria o nutricional para humanos y animales.</p> <p>Estos resultados soportan la conclusión general de que MON 87419 no contribuyó de forma importante a la variación en los niveles de componentes en la semilla y forraje de maíz y confirmó la equivalencia composicional de la semilla y forraje de MON 87419 con el control convencional en los niveles de estos componentes.</p>
<p>DOCUMENTO DE GESTIÓN DEL RIESGO (Art. 17 Literal a, Decreto 4525 de 2005)</p>	<p>JUSTIFICACIÓN</p> <p>Compañía Agrícola SAS evaluó la equivalencia sustancial del producto Maíz MON 87419 con un control convencional con fondo genético similar, de acuerdo con el criterio de la OMS expresado en el documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) “Aplicación de los Principios de Equivalencia Sustancial para la Evaluación de la Seguridad de Alimentos o Componentes de Alimentos Derivados de la Biotecnología Moderna,” (OMS, 1995)¹ que señala:</p> <p><i>“La progenie derivada de variedades alimenticias que han demostrado ser sustancialmente equivalente se esperaría que fuera también sustancialmente equivalente. Se esperaría que las prácticas del mejoramiento tradicional rechazaran cualquier variedad en la cual las características insertadas dieran lugar a efectos secundarios adversos. Por ejemplo, si la equivalencia sustancial ha sido demostrada tanto para un tomate con un gen que produce un fenotipo de maduración retardada y en un tomate con un gen de resistencia a herbicida, entonces el cruce de estas dos variedades daría como resultado una nueva variedad, la cual se esperaría que fuera sustancialmente equivalente a sus progenitores”.</i></p> <p>La evaluación de riesgo realizada a este material consideró las consecuencias y la probabilidad de ocurrencia de efectos nocivos en la salud por el consumo de algún alimento derivado del uso producto Maíz MON 87419 e identificó el riesgo como insignificante por lo tanto para este tipo de riesgos no existe la necesidad de invocar acciones para su mitigación, no se requieren medidas de tratamiento y no se requieren condiciones específicas de gestión de riesgo.</p> <p>Sin embargo, y con el propósito de darle cumplimiento a los requerimientos de la regulación y</p>

en especial a lo establecido en el artículo 17 literal a) del Decreto 4525 de 2005 se presenta el siguiente **“DOCUMENTO DE GESTIÓN DE RIESGO”**.

OBJETIVO

Tal y como se mencionó anteriormente, los posibles riesgos para la salud asociados al consumo del evento arriba señalado son insignificantes. Sin embargo, y en caso de que se presente un reporte de efectos nocivos en la salud por el consumo de algún alimento derivado del uso del producto Maíz MON 87419 en cumplimiento de los requerimientos de la regulación de acuerdo con lo establecido en el artículo 17 literal a) del Decreto 4525 de 2005, a continuación se describe el proceso que deberá seguirse para evaluar la validez de un reporte, e iniciar las acciones apropiadas para manejar, informar y resolver cualquiera de esos asuntos involucrando a las autoridades competentes de acuerdo al procedimiento de administración de riesgos entregado al INVIMA.

DEFINICIONES

Incidente – un incidente relacionado con efectos en la salud humana. Este no incluye un incidente que resulte de un acto o actividad que pueda constituir un delito bajo las leyes de la República de Colombia.

PROCESO DE ADMINISTRACIÓN DE RIESGOS

1. Verificación del problema

Una investigación será conducida para determinar si hay alguna relación entre el consumo del producto y el hecho divulgado en salud. Tal investigación se llevará aplicando estándares de la alta calidad que aseguran exactitud de resultados.

Los expedientes de todas las investigaciones serán documentados.

Los resultados de la investigación estarán disponibles para la intervención por cualquier autoridad competente según los requisitos de ley.

2. Cuantificación del impacto del problema

Si existe evidencia que confirme la relación entre el incidente y el consumo del material evaluado, se llevaran a cabo los siguientes pasos necesarios para cuantificar el problema y determinar los recursos necesarios para la gestión de tal contingencia.

Se establecerán canales de comunicación (designando personas responsables en su trato con las autoridades competentes) y se involucrara e informara a la cadena de distribución y comercialización del producto.

3. Estrategia de comunicación

	<p>Si se considera necesario, se establecerá una estrategia de comunicación con los posibles consumidores para informar este plan de acción de una manera oportuna y adecuada.</p> <p>4. Plan de Acción</p> <p>a. La compañía establecerá un plan de acción en conjunto con las autoridades, y en cooperación con los fabricantes de los productos alimenticios que estén usando el producto.</p> <p>b. Este plan será desarrollado con el fin de establecer las medidas preventivas o de mitigación necesarias y donde La Compañía actuará como facilitadora y coordinadora del plan de acción.</p> <p>c. Para remediar el problema y para prevenir cualquier repetición futura serán tomadas las medidas correctivas derivadas de la localización del origen del problema y de acuerdo con la investigación interna.</p> <p>d. La compañía mantendrá canales de comunicación para aclarar las dudas y las incertidumbres derivadas de tal acontecimiento y permanecerá en contacto con la autoridad, los granjeros, los tenderos, los distribuidores y la comunidad en general.</p>
--	--

4. OTRA INFORMACION

	<p>Aprobaciones del maíz MON 87419. Última actualización: 14 de Junio de 2017. Disponible en: http://www.isaaa.org/gmaprovaldatabase/event/default.asp?EventID=409&Event=MON87419 Consultado el 06 Octubre de 2017</p>																																
<p>PAISES Y USOS EN DONDE ESTA AUTORIZADO</p>	<p>PAISES Y USOS EN DONDE ESTA AUTORIZADO</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">País</th> <th style="width: 20%;">Food Uso directo o procesamiento</th> <th style="width: 20%;">Feed Uso directo o procesamiento</th> <th style="width: 30%;">Cultivo Doméstico o uso no doméstico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Australia</td> <td>2016</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Canadá</td> <td>2016</td> <td>2016</td> <td>2016</td> </tr> <tr> <td>Japón</td> <td>2017</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nueva Zelanda</td> <td>2016</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Corea del Sur</td> <td>2017</td> <td>2016</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Taiwán</td> <td>2017</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Estados Unidos de América</td> <td>2016</td> <td>2016</td> <td>2016</td> </tr> </tbody> </table>	País	Food Uso directo o procesamiento	Feed Uso directo o procesamiento	Cultivo Doméstico o uso no doméstico	Australia	2016			Canadá	2016	2016	2016	Japón	2017			Nueva Zelanda	2016			Corea del Sur	2017	2016		Taiwán	2017			Estados Unidos de América	2016	2016	2016
País	Food Uso directo o procesamiento	Feed Uso directo o procesamiento	Cultivo Doméstico o uso no doméstico																														
Australia	2016																																
Canadá	2016	2016	2016																														
Japón	2017																																
Nueva Zelanda	2016																																
Corea del Sur	2017	2016																															
Taiwán	2017																																
Estados Unidos de América	2016	2016	2016																														
<p>SOLICITUDES EN CURSO O APROBACIONES EN OTRO CTN</p>	<p>Ninguna</p>																																