

DOCUMENTO DE DECISIÓN

**Evaluación de la Aptitud Alimentaria Humana y Animal del Evento de Maíz
MON 87427 × MON 87419 × NK603**

UI-OECD : MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6



Dirección de Calidad Agroalimentaria

Elaborado por:
Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados

INDICE

RESUMEN Y ANTECEDENTES.....	3
EVALUACIÓN	3
1 – Historia de uso seguro y especificaciones del evento de transformación.....	4
2 – Caracterización molecular, secuencias flanqueantes y estabilidad genética	4
3 – Productos, patrón y niveles de expresión.....	4
4 – Características y función biológica	5
5 – Análisis composicional	6
7 – Toxicidad	6
8 – Aptitud nutricional.....	7
9 – Interacciones metabólicas	7
10 – Conclusión	7
11 – Normativa y recomendaciones	8

RESUMEN Y ANTECEDENTES

El proceso de evaluación de riesgo alimentario de eventos de transformación, producto de la biotecnología moderna, lo realiza el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), organismo regulador dependiente del Ministerio de Agroindustria.

La Dirección de Calidad Agroalimentaria del SENASA es el área responsable de llevar a cabo esta función, contando para ello con un equipo científico y el asesoramiento de un Comité Técnico Asesor, compuesto por expertos de diversas disciplinas científicas, representando a los distintos sectores vinculados a la producción, industrialización, consumo, investigación y desarrollo de organismos genéticamente modificados.

El 24 de abril de 2018 se recibe una solicitud de la empresa Monsanto Argentina S.R.L., expediente EX-2018-28085847-APN-DNTYA#SENASA, para la realización de la evaluación de aptitud alimentaria humana y animal de los eventos de transformación acumulados MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 maíz tolerante a herbicidas formulados a base de dicamba, glifosato y glufosinato de amonio.

Se realizó la revisión de la solicitud a los efectos de corroborar el cumplimiento de lo establecido en la Resolución SENASA N° 412/02, normativa que dispone los criterios y requisitos de evaluación de aptitud alimentaria humana y animal de organismos genéticamente modificados.

La información presentada fue analizada en primera instancia por el equipo técnico específico y luego fue sometida a evaluación del Comité Técnico Asesor. Finalmente, en tercera instancia, la Dirección de Calidad Agroalimentaria concluye en el presente documento.

Por lo tanto, la Dirección de Calidad Agroalimentaria (DICA) como resultado del proceso de evaluación de aptitud alimentaria realizado por la Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados y el asesoramiento del Comité Técnico Asesor ad-honorem sobre el Uso de Organismos Genéticamente Modificados del SENASA (acta del 27/7/2018) concluye que los productos derivados de materiales que contengan los eventos de transformación acumulados MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 son aptos para el consumo humano y animal, no revisten riesgos agregados o incrementados por efecto de la transgénesis, más allá de los inherentes al alimento en cuestión y cumplen con los criterios y requisitos establecidos en la resolución SENASA N° 412/2002 y por el Codex Alimentarius FAO/OMS.

EVALUACIÓN

El maíz MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 fue evaluado siguiendo los lineamientos expuestos en la Resolución SENASA N° 412/02, sobre los “Fundamentos y Criterios para la Evaluación de Alimentos Derivados de Organismos Genéticamente Modificados”, los “Requisitos y Normas de Procedimiento para la Evaluación de la Aptitud Alimentaria Humana y Animal de los Alimentos derivados de Organismos Genéticamente Modificados”, y la “Información Requerida” para dicha evaluación. La citada Resolución contempla los criterios previstos por el Codex Alimentarius FAO/OMS. La evaluación fue realizada utilizando la información suministrada en la



solicitud Anexo III, junto a información adicional solicitada y consultas a expertos, para establecer la aptitud alimentaria para consumo humano y animal.

1 – Historia de uso seguro y especificaciones del evento de transformación

El maíz es el tercer cereal de importancia a nivel mundial, después del arroz y del trigo. Fue domesticado en América precolombina hace más de 8.000 años. Se cultiva comercialmente en varios países del mundo y posee un vasto historial de consumo seguro y no se han reportado casos de intoxicación o alergias debido a su consumo razonable.

Las plantas portadoras de los eventos acumulados MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 fueron obtenidas mediante cruzamiento convencional de los eventos simples parentales MON-87427-7 (RESOL-2018-19-APN-SAYBI#MA), MON-87419-8 (EXP-S05:0005272/2015) y MON-ØØ6Ø3-6 (Res. N° 640/04).

Este maíz presenta las siguientes características:

- Tolerancia a herbicidas a base de glifosato con expresión tejido selectiva.
- Tolerancia a herbicidas a base de dicamba y glufosinato de amonio.
- Tolerancia a herbicidas a base de glifosato con expresión constitutiva.

La información completa de cada uno de los eventos simples fue evaluada por esta Dirección oportunamente. Por lo tanto, evaluación del evento apilado se realizó haciendo foco en las interacciones potenciales entre las rutas metabólicas y los productos de expresión de los eventos individuales.

2 – Caracterización molecular, secuencias flanqueantes y estabilidad genética

El solicitante confirmó la presencia e integridad de los eventos parentales en el maíz acumulado mediante PCR y secuenciación de los insertos y regiones flanqueantes, amplificados a partir de tejido del maíz portador de los eventos acumulados MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 y la posterior comparación con las secuencias de los correspondientes eventos individuales. Los resultados de este análisis indican que cada inserto y su ADN genómico flanqueante fueron heredados íntegramente en el producto acumulado durante el cruzamiento convencional.

Dado que no se espera que el cruzamiento convencional afecte la estabilidad o el patrón de segregación mendeliano de los insertos con respecto a los observados previamente en los eventos individuales MON-87427-7, MON-87419-8 y MON-ØØ6Ø3-6 o que las secuencias de los mismos pudieran resultar intrínsecamente más inestables al estar combinadas por cruzamiento convencional, las conclusiones obtenidas anteriormente a partir de los estudios de los eventos individuales son igualmente válidas para la acumulación de eventos MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6.

3 – Productos, patrón y niveles de expresión

La acumulación de eventos de maíz MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 es el resultado del cruzamiento convencional de los eventos MON-87427-7, MON-87419-8 y MON-ØØ6Ø3-6. Dicha acumulación de eventos exhibe por lo tanto, las



mismas características fenotípicas y ventajas agronómicas que los eventos parentales que le dan origen.

Evento Parental	Genes principales	Organismo Donante	Producto expresado	Función
MON-87427-7	<i>cp4 epsps</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	CP4 EPSPS	Tolerancia herbicida tejido selectiva
MON-87419-8	<i>dmo</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Dicamba mono-oxigenasa (DMO)	Tolerancia a herbicida a base de Dicamba
	<i>pat</i>	<i>Streptomyces viridochromogenes</i>	fosfonitricina N-acetiltransferasa (PAT)	Tolerancia a herbicida a base de Glufosinato de amonio
MON-ØØ6Ø3-6	<i>cp4 epsps</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	CP4 EPSPS	Tolerancia herbicida constitutiva

Patrón y niveles de expresión en los diferentes tejidos y etapas fenológicas.

Los estudios realizados para determinar los niveles de expresión de las proteínas DMO, PAT y CP4 EPSPS en tejidos de maíz de los eventos parentales fueron evaluados por esta Dirección oportunamente.

No se espera que la acumulación de eventos por cruzamiento convencional tenga un efecto en los niveles de expresión de las proteínas transgénicas, por lo que los resultados obtenidos anteriormente para los eventos individuales son igualmente válidos para la acumulación de eventos MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6.

4 – Características y función biológica

CP4 EPSPS: La proteína 5-enolpiruvilsiquimato-3 fosfato sintasa (EPSPS) de la cepa CP4 de *Agrobacterium* es funcionalmente equivalente a las EPSPS endógenas de la planta, excepto por su menor afinidad por el glifosato, que permite la continuidad de la vía de shikimato en presencia del herbicida.

El evento MON-87427-7 expresa el gen *cp4 epsps* bajo una combinación de promotor e intrón particular que permiten la expresión tejido-selectiva de la proteína CP4 EPSPS. La expresión de la proteína CP4 EPSPS ocurre en todos los tejidos vegetativos y reproductivos femeninos de la planta pero resulta en la expresión muy limitada o nula de la proteína en ciertos tejidos reproductivos masculinos clave para el desarrollo del polen, como son las células madre de las microsporas y las células del *tapetum*.

El evento MON-ØØ6Ø3-6 contiene dos *cassettes cp4 epsps* que permiten la expresión de la proteína CP4 EPSPS en todos los tejidos de la planta.

DMO: Esta proteína es codificada por el gen *dmo* y confiere a las plantas tolerancia a herbicidas formulados en base a dicamba (ácido 3,6-dicloro-2-metoxi benzoico). DMO pertenece a una clase común de enzimas mono-oxigenasas con dominio tipo Rieske



(con hierro no hemínico) que cataliza la desmetilación del herbicida dicamba convirtiéndolo en ácido 3,6-dicloro salicílico (DCSA), un compuesto sin actividad herbicida, y formaldehído.

PAT: La enzima PAT es una acetiltransferasa que metaboliza el glufosinato de amonio para producir N-acetil glufosinato sin capacidad herbicida permitiendo la continuidad de la síntesis del aminoácido glutamina a partir de ácido glutámico y amoníaco.

5 – Análisis composicional

Las conclusiones sobre la composición de los eventos parentales fueron evaluadas y aprobadas por SENASA. En cada caso, se ha verificado la equivalencia composicional de cada evento con su línea convencional no modificada.

Dado que el evento fue obtenido mediante un cruzamiento sexual convencional, no se identifican hipótesis de riesgo que justifiquen solicitar nuevos estudios composicionales del presente evento apilado.

Se concluye que es improbable que la composición del maíz MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 muestre diferencias cuantitativas o biológicamente significativas en comparación con sus correspondientes eventos parentales o controles no genéticamente modificados.

6 – Alergenicidad

La especie receptora *Zea mays*, no es considerada alergénica, además ninguno de los genes (*cp4 epsps*, *dmo* y *pat*) presentes en la acumulación de eventos MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6, proviene de fuentes alergénicas conocidas.

Las proteínas CP4 EPSPS, DMO y PAT cuentan con un largo historial de consumo seguro. Se ha demostrado que son rápidamente degradadas en fluidos digestivos simulados, y presentan un comportamiento predecible hacia la desnaturalización y pérdida de la actividad funcional a elevadas temperaturas.

Dado que no se espera que las secuencias de los insertos y de los sitios de inserción se modifiquen como consecuencia del cruzamiento convencional, las evaluaciones de alergenidad de cada una de las proteínas introducidas fueron presentadas con los eventos individuales y se mantienen vigentes.

Este conjunto de estos datos permite concluir que es muy poco probable que proteínas constituyan alérgenos que impliquen un riesgo para la salud humana o animal.

7 – Toxicidad

Los estudios de toxicidad aguda y bioinformáticos de las proteínas expresadas fueron oportunamente evaluados en los eventos parentales individuales y se mantienen vigentes.

Ninguna de las secuencias introducidas, incluyendo las secuencias aminoacídicas de las proteínas de nueva expresión, o las generadas a partir del sitio de inserción en el maíz MON-87427-7, MON-87419-8 y MON-ØØ6Ø3-6, presentan similitud estructural con toxinas conocidas u otras proteínas biológicamente activas que causen efectos adversos sobre la salud humana o animal.

Las proteínas CP4 EPSPS, DMO y PAT expresadas en el maíz MON-87427-7, MON-87419-8 y MON-ØØ6Ø3-6 poseen una larga historia de uso seguro. A su vez, no provocan efectos tóxicos agudos en mamíferos al ser administradas de forma oral, son rápidamente degradadas en fluidos digestivos simulados y pierden su actividad biológica ante el tratamiento térmico.

Se concluye que las proteínas en evaluación no son consideradas tóxicas para humanos o animales.

8 – Aptitud nutricional

En función de la evidencia científica presentada y en particular de los análisis composicionales evaluados en los eventos parentales simples, no se considera necesaria la solicitud de estudios en animales con el alimento completo, ya que no aportaría nueva evidencia.

Por lo expuesto no hay hipótesis plausible de que el evento MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 presente cambios en la aptitud nutricional respecto de los materiales que le dan origen y que cuentan con aprobación comercial.

9 – Interacciones metabólicas

Las proteínas DMO, CP4 EPSPS y PAT se encuentran involucradas en vías metabólicas distintas y los sustratos y productos de sus respectivas reacciones no se encuentran relacionados. Tampoco se esperan interacciones de la actividad biológica de las proteínas expresadas en el maíz MON-87427-7 × MON-87419-8 × MON-ØØ6Ø3-6 con otros procesos biológicos habituales de las plantas.

En base a las diferencias en la naturaleza de cada una de las reacciones enzimáticas y a la gran diferencia estructural de los sustratos, se concluye que es improbable la existencia de mecanismos de interacción entre las nuevas proteínas.

10 – Conclusión

Luego de haber realizado la evaluación completa de riesgo alimentario a la información suministrada por la empresa Monsanto Argentina S.R.L. y teniendo en cuenta que:

- Los estudios de caracterización molecular demuestran que los insertos de cada evento individual se han mantenido de forma estable en el genoma de la planta luego del cruzamiento convencional.
- Las proteínas de nueva expresión se expresan en bajos niveles.
- Es sustancial y nutricionalmente equivalente a su contraparte no transgénica.
- No se encontró evidencia de similitud u homología con proteínas tóxicas conocidas.
- No se encuentra evidencia de expresión de sustancias alergénicas conocidas para las proteínas expresadas en el evento apilado.
- Se evaluaron estudios que indican que no hay efectos de interacción entre las proteínas de los eventos cuando están acumulados.



Se concluye que el evento acumulado de maíz evaluado es sustancialmente equivalente a su contraparte convencional, por lo tanto, tan seguro y no menos nutritivo que las variedades de maíz comerciales.

De acuerdo a lo anteriormente descrito, y en función del conocimiento científico actualmente disponible y de los requisitos y criterios internacionalmente aceptados, no se encuentran reparos para la aprobación para consumo humano y animal de los eventos de maíz MON-87427-7, MON-87419-8 y MON-00603-6 y de los eventos intermedios producto de la segregación de los siguientes eventos evaluados.

11 – Normativa y recomendaciones

- Resolución SENASA N° 412/02.
- Resolución MAGyP N° 763/2011.
- Principios para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológico modernos (CAC/GL 44-2003).
- Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN Recombinante (CAC/GL 45-2003).
- Consensus Document's for the work on the Safety of Novel Foods and Feeds (OECD).
- Base de datos ILSI 2007.
- Base de datos de Alérgenos (FARRP database).



Ing. Agr. JUAN CARLOS RAMIREZ
COORDINADOR GENERAL DE ASEGURAMIENTO Y
GESTIÓN DE LA CALIDAD