

## **DOCUMENTO DE DECISIÓN**

**Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de maíz  
MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411  
(OECD : MON-87427-7 × MON-89034-3 × SYN-IR162-4 × MON-  
87411-9)**



**Dirección de Calidad Agroalimentaria**

Elaborado por:

**Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados**

## INDICE

RESUMEN Y ANTECEDENTES .....	2
EVALUACIÓN .....	3
1 – Historia de uso y especificación del evento de transformación.....	3
2 - Caracterización molecular y estabilidad genética .....	3
3 –Productos de Expresión, patrón y niveles .....	4
4 – Análisis Composicional.....	5
5 – Aptitud Nutricional .....	6
6 – Alergenicidad.....	6
7 – Toxicidad.....	7
8 – Interacciones metabólicas.....	7
9 – Conclusión.....	7
9 – 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 13 de Noviembre del 2015 se recibe solicitud de la empresa Monsanto Argentina S.A.I.C., para la realización de la evaluación de aptitud alimentaria humana y animal del evento de transformación de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 protegido frente al ataque de ciertos insectos lepidópteros y coleópteros y tolerante a herbicidas a base de glifosato..

Se realizó una revisión de la solicitud a los efectos de corroborar el cumplimiento de lo establecido en la Resolución SENASA N° 412/02, normativa que establece 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, luego fue sometida a evaluación del Comité Técnico Asesor. Finalmente la Dirección de Calidad Agroalimentaria evaluó nuevamente, en tercera instancia, y 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 sobre el uso de Organismos Genéticamente Modificados del SENASA (acta del

19/10/2017) concluye que los productos derivados de materiales que contengan el evento de transformación MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 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 citado evento, 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 mencionada 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 y especificación 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.

El evento acumulado MON87427 × MON89034 × MIR162 × MON87411 fue obtenido mediante cruzamiento convencional de los eventos parentales MON87427, MON89034, MIR162 y MON87411. Cada uno de los eventos parentales se obtuvo por transformación mediada por *Agrobacterium tumefaciens*.

Este maíz presenta las siguientes características:

- Tolerancia a herbicidas a base de glifosato.
- Protección contra el ataque de ciertos insectos lepidópteros
- Protección contra el ataque de ciertos insectos coleópteros

La información completa de cada uno de los eventos simples fue evaluada por esta Dirección oportunamente.

### 2 - Caracterización molecular y estabilidad genética

La acumulación de eventos de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 fue obtenida por cruzamiento convencional de los eventos individuales MON 87427, MON 89034, MIR162 y MON 87411. Cada uno de estos eventos individuales, contiene un único inserto de copia única tal como lo confirmaron los análisis de caracterización molecular presentados correspondientes a cada uno de los eventos simples. Como es de esperar para este tipo de eventos obtenidos por cruzamiento convencional, la acumulación de eventos posee una copia de cada uno de los insertos provenientes de los eventos parentales.

Para confirmar la presencia en el evento acumulado de los insertos provenientes de los eventos parentales MON 87427, MON 89034 y MON 87411 se realizó un análisis de PCR y secuenciación de los productos amplificados.

La presencia del inserto proveniente del evento individual MIR162 en la acumulación de eventos de maíz, fue confirmada por *Southern blot*.

No hay fundamentos científicos que sustenten la idea que las secuencias de cada uno de los insertos pudieran resultar intrínsecamente más inestables al estar combinadas por cruzamiento convencional, ni que dicho cruzamiento pudiera haber modificado el patrón de segregación genotípica observado en los eventos parentales. Por lo tanto, las conclusiones obtenidas oportunamente a partir de los estudios de los eventos individuales son igualmente válidas para la acumulación de eventos MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411.

### 3 –Productos de Expresión, patrón y niveles

La acumulación de eventos de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 es el resultado del cruzamiento convencional de los eventos MON 87427, MON 89034, MIR162 y MON 87411. 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	Org. Donante	Producto expresado	Función
MON 87427	<i>cp4 epsps</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	CP4 EPSPS	Tolerancia herbicida
MON 89034	<i>cry1A.105</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Cry1A.105	Protección frente al ataque de ciertos insectos lepidópteros plaga.
	<i>cry2Ab2</i>		Cry2Ab2	
MIR162	<i>vip3Aa20</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Vip3Aa20	protección frente al ataque de ciertos insectos lepidópteros plaga
	<i>pmi</i>	<i>Escherichia coli</i> cepa K-12	PMI	Marcador de selección
MON 87411	<i>cp4 epsps</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	CP4 EPSPS	Tolerancia herbicida
	<i>cry3Bb1</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Cry3Bb1	Protección contra el ataque de ciertos insectos coleópteros
	fragmento del gen <i>DvSnf7</i>	<i>Diabrotica virgifera virgifera</i>	ARNdc <i>DvSnf7</i>	Supresión de la expresión del gen <i>Snf7</i> endógeno de insectos blanco

Los niveles de expresión de las proteínas Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3Bb1, Vip3Aa20, PMI y CP4 EPSPS fueron determinados mediante un ensayo de ELISA utilizando anticuerpos específicos para cada proteína. Por otro lado, la cuantificación de los niveles de expresión del ARN de DvSnf7 se realizó utilizando el método QuantiGene® Plex 2.0 siguiendo el protocolo establecido por el fabricante. Los distintos tejidos recolectados para realizar estos ensayos se obtuvieron en ensayos a campo realizados en Estados Unidos durante el año 2014 en cinco localidades representativas de la zona de producción maicera de ese país. Como control positivo de expresión se usaron tejidos de plantas de maíz MON 87427, MON 89034, MIR162 y MON 87411.

Las medias de los niveles de proteínas fueron las siguientes:

Producto de Expresión	Mayor Valor		Menor Valor	
	Tejido	Media	Tejido	Media
Cry1A.105	Hoja 1	200 µg/g ps	Grano	2,2 µg/g ps
Cry2Ab2*	Hoja 1	180 µg/g ps	Polen	0,57 µg/g ps
Cry3Bb1	Hoja 1	340 µg/g ps	Grano	5,7 µg/g ps
Vip3Aa20*	Hoja 1	140 µg/g ps	Forraje	29 µg/g ps
PMI	Hoja 4	8,4 µg/g ps	Grano	1,2 µg/g ps
CP4 EPSPS	Hoja 4	920 µg/g ps	Grano	9,9 µg/g ps
ARN DvSnf7♦	Hoja 1	$105 \times 10^{-3}$ µg/g ps	Grano	$0,038 \times 10^{-3}$ µg/g ps

\*: En grano: 1,6 µg/g ps

•: En grano: 42 µg/g ps

♦: Los niveles de ARN DvSnf7 en todas las muestras de polen estuvieron por debajo del límite de detección o cuantificación

#### 4 – Análisis Composicional

El solicitante presentó información acerca del análisis composicional realizado sobre muestras de grano y forraje de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 y maíz convencional MPA640B cultivados durante el año 2014 en cinco localidades de Estados Unidos. Los sitios fueron sembrados siguiendo un diseño de bloques completos aleatorizados con cuatro réplicas por localidad. El maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 y el control convencional fueron cultivados bajo condiciones agronómicas normales para sus respectivas condiciones geográficas.

El análisis composicional de grano fue conducido para nutrientes incluyendo: componentes principales (proteína, grasa total, ceniza y humedad), minerales (calcio, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, sodio y zinc), aminoácidos (18 componentes), ácidos grasos (22 componentes), carbohidratos por cálculo, fibra por detergente ácido (FDA), fibra por detergente neutro (FDN), fibra total y vitaminas (ácido fólico, niacina, vitamina A (β-caroteno), vitaminas B1, B2, B6 y vitamina E (α-tocoferol)). También se realizó el análisis de antinutrientes (ácido fítico y rafinosa) y metabolitos secundarios (ácido ferúlico, furfural y ácido p-cumárico). Los análisis composicionales de las muestras de forraje evaluaron el nivel de componentes

principales (proteína, grasa total, ceniza y humedad), minerales (calcio y fósforo), carbohidratos por cálculo, FDA y FDN.

De los 61 componentes evaluados en el maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411, 31 componentes mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) respecto del control. Para estos componentes, la diferencia entre las medias del maíz acumulado y el control fue menor que la variabilidad de los valores del control. Además, la media de los valores de los componentes del maíz acumulado estuvo dentro del rango de valores observados en la literatura científica y/o de la base de datos composicional de ILSI-CCDB para la especie, por lo cual no se consideran relevantes desde el punto de vista biológico. Los resultados obtenidos demuestran que las modificaciones genéticas presentes en la acumulación de eventos de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 no contribuyeron de manera significativa a la variación de los niveles de los componentes en grano y forraje, y confirman que el evento acumulado es sustancialmente equivalente a su contraparte no transgénica.

### **5 – Aptitud Nutricional**

Los estudios de aptitud nutricional llevados a cabo con pollos de crecimiento rápido alimentados con dietas formuladas a partir de maíz MON 87427, de maíz MON 89034 y de maíz MON 87411, presentados oportunamente por el solicitante; así como el estudio correspondiente presentado por Syngenta Agro S.A. para el evento MIR162, demostraron la ausencia de efectos dietarios adversos entre los pollos que consumieron los maíces genéticamente modificados y los individuos alimentados con maíz convencional. Dichos estudios concluyeron que los maíces MON 87427, MON 89034, MIR162 y MON 87411 son tan seguros y nutritivos como el convencional respecto a su habilidad de facilitar el rápido crecimiento de pollos parrilleros. Además, en el caso de este tipo de acumulaciones de eventos que combinan protección frente a insectos y tolerancia a herbicida, dado que los nuevos productos de expresión presentan modos de acción independientes y actividades biológicas bien caracterizadas, se puede descartar cualquier mecanismo de interacción entre los mismos. Por lo tanto, en ausencia de interacciones entre los productos de expresión, se puede asumir que los resultados de estudios de aptitud alimentaria realizados para los eventos individuales proporcionan evidencia adicional para concluir respecto a la seguridad y calidad nutricional de la acumulación de eventos de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 obtenido por cruzamiento convencional.

Estos datos apoyan la conclusión de que el maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 obtenido por cruzamiento convencional es tan seguro y nutritivo como el maíz no OVGm.

### **6 – Alergenicidad**

Las evaluaciones de alergenidad de cada una de las proteínas introducidas fueron presentadas con los eventos individuales y se mantienen vigentes. El solicitante presentó estudios bioinformáticos actualizados enfocados en las proteínas Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3Bb1 y CP4 EPSPS que corroboran los resultados de los estudios entregados previamente. En tanto las evaluaciones de alergenidad de las proteínas Vip3Aa20 y PMI, expresadas en el evento de maíz MIR162 (Res. SAGyP N° 266/2011), fueron oportunamente enviadas por Syngenta Agro S.A.

No se identificaron homologías entre las proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Vip3Aa20, Cry3Bb1 y PMI con alérgenos o toxinas conocidas. Otros estudios

demonstraron que dichas proteínas se presentan en baja concentración en el grano de maíz, se digieren rápidamente en fluidos gástricos simulados y pierden actividad frente al tratamiento con calor.

En cuanto a la seguridad alimentaria del ARN DvSnf7 se consideró que, al igual que toda molécula de ARN, cuenta con una larga historia de consumo seguro y es considerada como seguro (GRAS) y que debido a que su estructura es refractaria a la traducción, no se producen proteínas a partir del mismo.

De acuerdo a la evidencia evaluada, se concluye que es altamente improbable que el evento evaluado exprese alérgenos.

## **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.

Las proteínas CP4 EPSPS, Cry1A.105, Cry2Ab2, Vip3Aa20, Cry3Bb1 y PMI expresadas en el maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 poseen una larga historia de uso seguro.

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 acumulado, presentan similitud estructural con toxinas conocidas u otras proteínas biológicamente activas que causen efectos adversos sobre la salud humana o animal.

Los resultados de los estudios de toxicidad oral aguda realizados en ratones demostraron que estas proteínas no provocan efectos tóxicos ni causan efectos adversos sobre la salud de los animales. A su vez, son rápidamente degradadas en fluidos digestivos simulados y pierden su actividad biológica ante el tratamiento térmico.

Por lo expuesto se concluye que es altamente improbable que los eventos evaluados presenten riesgos toxicológicos para humanos y animales.

## **8 - Interacciones metabólicas**

Los estudios evaluados indican que es improbable la existencia de efectos de interacción (sinérgicos, antagónicos o de potenciación) entre las proteínas de los eventos cuando están acumulados. Otras evidencias evaluadas demuestran que no hay cambios fenotípicos, composicionales, nutricionales o de bioeficacia y que las proteínas no comparten rutas metabólicas o modos de acción.

Por lo expuesto se concluye que es improbable la existencia de mecanismos de interacción entre los elementos genéticos que afecten la expresión de las nuevas proteínas.

## **9 – Conclusión**

Luego de haber realizado la evaluación completa de riesgo alimentario a la información suministrada por la empresa Monsanto Argentina S.A.I.C. 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 en grano 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 el maíz convencional.

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 del evento de maíz MON 87427 × MON 89034 × MIR162 × MON 87411 y todos los eventos intermedios producto de la segregación de los eventos evaluados.

## 9 – 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 C. BATISTA  
DIRECTOR de CALIDAD AGROALIMENTARIA  
SENASA