

DOCUMENTO DE DECISIÓN

**Evaluación de la Aptitud Alimentaria Humana y Animal del Evento de Maíz
MON 87427 × MON 89034 × NK603**

OECD : MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6



Dirección de Calidad Agroalimentaria

Elaborado por:
Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized letter 'O' with a vertical line extending downwards from its base.

INDICE

RESUMEN Y ANTECEDENTES.....	3
EVALUACIÓN	3
1 – Historia de uso alimentario 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 – Análisis composicional	6
5 – Aptitud nutricional.....	6
7 – Toxicidad	7
8 – Interacciones metabólicas	7
9 – Conclusión	8
10 – 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 30 de septiembre de 2014 se recibe solicitud de la empresa Monsanto Argentina S.A.I.C., EXP-S05:0058735/2014 para la realización de la evaluación de aptitud alimentaria humana y animal de los eventos de transformación acumulados MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 maíz protegido frente al ataque de ciertos insectos lepidópteros y tolerante a herbicidas a base de glifosato.

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 24/5/2017) concluye que los productos derivados de materiales que contengan los eventos de transformación acumulados MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 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-89034-3 × MON-00603-6 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 alimentario 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-89034-3 × MON-00603-6 fueron obtenidas mediante cruzamiento convencional de los eventos simples parentales MON-87427-7 (Expediente No. 518582/2013), MON-89034-3 (Res. N° 641/10) y MON-00603-6 (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 glifosato con expresión constitutiva.
- Protección contra el ataque de ciertos insectos lepidópteros

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 los elementos genéticos y los productos de expresión de los eventos individuales.

2 – Caracterización molecular, secuencias flanqueantes y estabilidad genética

El solicitante confirmó por *Southern blot* la presencia de los insertos provenientes de los eventos individuales en la acumulación de eventos MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6, mediante la comparación de los patrones de hibridación específicos de los eventos individuales con el acumulado. La detección de los mismos fragmentos en el maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 y en cada evento parental indica 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-89034-3 y MON-00603-6 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-89034-3 × MON-00603-6.

3 – Productos, patrón y niveles de expresión

La acumulación de eventos de maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 es el resultado del cruzamiento convencional de los eventos MON-87427-7, MON-89034-3 y MON-00603-6. 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-89034-3	<i>cry1A.105</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Cry1A.105	Protección frente al ataque de ciertos insectos lepidópteros plaga.
	<i>cry2Ab2</i>		Cry2Ab2	
MON-00603-6	<i>cp4 epsps</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	CP4 EPSPS	Tolerancia herbicida constitutiva

- MON-87427-7: expresa el gen *cp4 epsps* (derivada de *Agrobacterium* sp. cepa CP4), 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*.
- MON-89034-3: contiene los genes *cry1A.105* y *cry2Ab2* que expresan la proteína quimérica Cry1A.105 derivada de *Bacillus thuringiensis*, y la proteína Cry2Ab2 derivada de *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*.
- MON-00603-6: contiene dos *cassettes cp4 epsps* que permiten la expresión de la proteína CP4 EPSPS (derivada de *Agrobacterium* sp. cepa CP4), en todos los tejidos de la planta.

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

La empresa realizó un estudio para determinar los niveles de expresión de las proteínas Cry1A.105, Cry2Ab2 y CP4 EPSPS en tejidos de plantas de maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6. Los distintos tejidos recolectados para realizar estos estudios se obtuvieron en ensayos a campo realizados en Estados Unidos durante el año 2010 en cinco localidades representativas de la zona de producción maicera de dicho país. Como control positivo de expresión se usaron tejidos de plantas portadoras de los eventos individuales MON-87427-7, MON-89034-3 y MON-00603-6.

Los resultados del nivel de proteínas en el maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 presentaron los siguientes valores:

- La media del nivel de proteína CP4 EPSPS presentó su mayor valor en hoja con 890 µg/g ps (130 µg/g pf) y el menor valor en grano de 9.2 µg/g ps (8.0 µg/g pf)
- La media del nivel de proteína Cry1A.105 presentó su mayor valor en hoja con 190 µg/g ps (27 µg/g pf) y el menor valor en grano a 4.4 µg/g ps (3.8 µg/g pf)
- La media del nivel de proteína Cry2Ab2 presentó su mayor valor en hoja con 140 µg/g ps (19 µg/g pf) y el menor valor en polen con 0.60 µg/g ps (0.42 µg/g pf). La media del nivel de proteína Cry2Ab2 en grano fue de 1.6 µg/g ps (1.4 µg/g pf)

4 – Análisis composicional

El solicitante presentó información acerca del análisis composicional realizado sobre muestras de grano y forraje de maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 y maíz convencional MPA636B (que presenta un fondo genético similar pero que no expresa las proteínas del evento) y cuatro híbridos comerciales de referencia, cultivados durante el año 2009 en ocho localidades de Estados Unidos. Los sitios fueron sembrados siguiendo un diseño de bloques completos aleatorizados con cuatro réplicas por localidad. El maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6, el control y las referencias fueron cultivados bajo las condiciones agronómicas habituales para las respectivas regiones geográficas.

Analizaron en total 79 componentes diferentes (9 en forraje y 70 en grano). Los análisis composicionales de nutrientes en grano incluyeron: componentes principales (ceniza, grasa, humedad, proteínas), carbohidratos (mediante cálculo), fibra por detergente ácido (FDA), fibra por detergente neutro (FDN), fibra dietaria total (FDT), aminoácidos (18 componentes), ácidos grasos (C8-C22, 23 componentes), vitaminas [β -caroteno (referido como vitamina A), B1, B2, B6, E, niacina y ácido fólico] y minerales (calcio, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, sodio y zinc). Los antinutrientes evaluados en grano incluyen ácido fítico y rafinosa, los metabolitos secundarios evaluados en grano incluyen furfural, ácido ferúlico y ácido p-cumárico. En forraje se analizaron los siguiente nutrientes: componentes principales (ceniza, grasa, humedad, proteínas), carbohidratos (mediante cálculo), FDA, FDN, calcio y fósforo. De los 79 componentes analizados, 14 presentaron más del 50% de las observaciones por debajo el límite de cuantificación (LC) y fueron excluidos del análisis estadístico. Por lo tanto, 65 componentes fueron evaluados estadísticamente utilizando un modelo mixto de análisis de varianza.

Los resultados indicaron que las diferencias estadísticamente significativas encontradas no son composicionalmente relevantes desde la perspectiva de la aptitud alimentaria humana y animal, ya que los valores se encuentran dentro de la variabilidad natural del cultivo, según la literatura científica y/o la base de datos composicionales del ILSI. Estos resultados demuestran que las modificaciones genéticas presentes en la acumulación de eventos de maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 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

El solicitante presentó un estudio de alimentación de 42 días, con pollos parrilleros de crecimiento rápido (Cobb × Cobb 500) para comparar la aptitud nutricional de dietas que contienen grano de maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 con aquellas que incluyen grano de un maíz convencional con un fondo genético similar (MPA636B). Adicionalmente, evaluaron siete dietas que contenían grano de diferentes maíces comerciales utilizados como referencia.

No observaron diferencias biológicamente relevantes en los parámetros de desarrollo, rendimiento de carcasa o composición de la carne entre los pollos alimentados con dietas que contienen grano de maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 y aquellos alimentados con dietas conteniendo grano de un maíz convencional con fondo genético similar (MPA636B). Las dietas evaluadas no presentan diferencias en su

habilidad de sustentar el rápido crecimiento de los pollos. Estos datos apoyan la conclusión de que el maíz MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6 es tan nutritivo y seguro como el maíz convencional.

6 – Alergenicidad

La especie receptora *Zea mays*, no es considerada alérgica. Por otro lado, ninguna de las especies dadoras de las secuencias de los genes principales (*B. thuringiensis* y *Agrobacterium* sp. cepa CP4) presenta antecedentes como factores desencadenantes de alergias. Por lo tanto, ninguno de los genes (*cry1A.105*, *cry2Ab2* y *cp4 epsps*) presentes en la acumulación de eventos MON-87427-7 × MON-89034-3 × MON-00603-6, proviene de fuentes alérgicas conocidas.

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 alergenicidad de cada una de las proteínas introducidas fueron presentadas con los eventos individuales y se mantienen vigentes.

La empresa presentó estudios bioinformáticos actualizados que corroboran los resultados y conclusiones de los estudios entregados previamente ante la Dirección de Calidad Agroalimentaria que indicaron que no hubo similitudes relevantes entre las secuencias presentes en la base de datos de alérgenos y aquellos polipéptidos putativos codificados en los eventos MON-87427-7, MON-89034-3 y MON-00603-6.

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-89034-3 y MON-00603-6, 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, Cry1A.105 y Cry2Ab2 expresadas en el maíz MON-87427-7, MON-89034-3 y MON-00603-6 poseen una larga historia de uso seguro. A su vez, son rápidamente degradadas en fluidos digestivos simulados y pierden su actividad biológica ante el tratamiento térmico

8 – Interacciones metabólicas

Los estudios presentados 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 de los eventos de maíz MON-87427-7, MON-89034-3 y MON-00603-6 y de los eventos intermedios producto de la segregación de los siguientes eventos evaluados.

10 – 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