

DOCUMENTO DE DECISIÓN

Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de maíz MON-87419-8.



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	3
4 – Análisis Composicional.....	4
5 – Aptitud Nutricional	5
6 – Alergenicidad.....	5
7 – Toxicidad.....	5
8 – Conclusión.....	6
9 – Normativa y recomendaciones	7

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 29 de Enero de 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-87419-8 tolerante a herbicidas formulados a base a dicamba y glufosinato de amonio.

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 30/11/2017) concluye que los productos derivados de materiales que contengan el evento de transformación MON-87419-8 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 de maíz MON-87419-8 fue obtenido mediante transformación mediada por *A. tumefaciens* y le confiere a la planta tolerancia a herbicidas formulados a base de glufosinato de amonio y dicamba.

2 - Caracterización molecular y estabilidad genética

El análisis de estabilidad generacional, efectuado mediante NGS/JSA, permite concluir que el maíz portador del evento MON-87419-8 contiene un único inserto del ADN-T I establemente integrado en un único locus del genoma. También demuestra que la integración del ADN-T I del maíz MON-87419-8 se mantiene a través de varias generaciones de cruzamientos convencionales y que se hereda de acuerdo a los principios de la herencia mendeliana.

Los análisis de PCR y de secuenciación del ADN realizados con ADN genómico del maíz MON-87419-8 permitieron determinar la secuencia completa del inserto, de las regiones adyacentes y de las zonas de unión en los extremos 5' y 3'. Se confirmó que cada uno de los elementos genéticos en el inserto está intacto, que la secuencia del mismo es idéntica a la secuencia correspondiente en PV-ZMHT507801, y que ninguna parte del esqueleto, del ADN-T II y otra secuencia no intencional proveniente del vector utilizado durante el proceso de transformación fue insertada en el maíz MON-87419-8.

3 – Patrón y niveles de productos de expresión

El inserto de ADN en el maíz MON-87419-8 permite la expresión de los siguientes productos:

Genes principales	Organismo Donante	Producto expresado	Función
<i>dmo</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Dicamba Mono-Oxigenasa	Tolerancia a herbicida a base de dicamba
<i>pat</i>	<i>Streptomyces viridochromogenes</i>	Fosfinotricin Acetil-Transferasa	Tolerancia a herbicidas a base de glufosinato

El estudio para determinar los niveles de expresión de las proteínas DMO y PAT en distintos tejidos de plantas de maíz MON-87419-8 fue realizado durante el año 2013 en cinco localidades representativas de la zona de producción maicera de los EEUU, siguiendo las prácticas agronómicas habituales y un diseño de bloques completos aleatorizados.

Los niveles de expresión de las proteínas de nueva expresión fueron determinados mediante un ensayo de ELISA.

El nivel medio de la proteína DMO en el maíz MON-87419-8 presentó su valor más elevado en las muestras de hoja en el estadio VT con un valor de 27 µg/g ps, mientras que el nivel medio más bajo de la proteína DMO fue determinado en las muestras de grano con un valor de 0,19 µg/g ps.

El nivel medio de la proteína PAT en el maíz MON-87419-8 presentó su valor más alto en las muestras de hoja en el estadio VT con un valor de 13 µg/g ps, mientras que el nivel medio más bajo de PAT fue determinado en las muestras provenientes de grano con un valor de 0,93 µg/g ps.

4 – Análisis Composicional

El objetivo del estudio fue comparar la composición del grano y forraje del maíz MON-87419-8 con el de un maíz convencional con fondo genético similar (NL6169) que cuenta con una historia de consumo seguro.

El análisis composicional fue realizado sobre muestras de grano y forraje obtenidas del maíz MON-87419-8 y del control convencional crecidos en EEUU durante el año 2013 en cinco localidades diferentes. Las semillas fueron sembradas siguiendo un diseño en bloques completos aleatorizados con cuatro réplicas por cada localidad. En total, 78 componentes diferentes fueron medidos (69 en grano y 9 en forraje). De estos, 15 componentes presentaron más del 50% de las observaciones por debajo del límite de cuantificación y por lo tanto fueron excluidos del análisis estadístico. Por lo tanto se evaluaron 61 componentes (8 en forraje y 53 en grano) utilizando un método mixto de análisis de varianza.

Los resultados de los análisis de distintas muestras de maíz mostraron que los niveles de los nutrientes clave, anti-nutrientes y metabolitos secundarios cuantificados en forraje y grano del maíz MON-87419-8 son similares a los niveles presentes en el control convencional. La única diferencia observada entre los materiales test y control no mostró relevancia biológica. Además, el valor medio del maíz MON-87419-8 para

dicho componente se encontró dentro de la variabilidad natural del cultivo definido por el rango de valores observados en la literatura científica y en la base de datos de composición de los cultivos de ILSI.

Por lo expuesto, concluimos que el forraje y el grano derivados del maíz MON-87419-8, es composicionalmente equivalente y tan nutritivo al forraje y grano del maíz convencional.

5 – Aptitud Nutricional

Los resultados obtenidos en el estudio de aptitud nutricional del maíz MON-87419-8 con pollos de crecimiento rápido permiten determinar que no se presentaron diferencias biológicamente relevantes en el desarrollo de los pollos, de rendimiento de las carcasas o mortalidad de los individuos alimentados con dietas con harina de maíz MON-87419-8, control o referencia. Estos datos apoyan la conclusión de que el grano de maíz MON-87419-8 es tan nutritivo y seguro como el grano de maíz convencional.

6 – Alergenicidad

Los resultados del estudio bioinformático indicaron que no se observan similitudes de secuencias estructuralmente relevantes entre aquellos secuencias presentes en la base de datos de alérgenos y los once polipéptidos putativos codificados en las secuencias de unión en o en las seis secuencias traducidas a partir del inserto en MON-87419-8.

Por otro lado, el análisis por western blot de las muestras tratadas con pepsina mostró que la proteína DMO es degradada hasta valores por debajo del límite de detección dentro de los primeros 0,5 minutos de incubación. De la misma manera la degradación de la proteína DMO por pancreatina fue evaluada mediante análisis por western blot, degradándose el 98,4% de la proteína en menos de 5 minutos.

Como conclusión, estos resultados muestran que la proteína DMO es rápidamente degradada por pepsina y pancreatina, indicando esto que es muy poco probable que la misma represente un riesgo para la salud humana o animal.

En cuanto a la proteína PAT es rápida y completamente degradada en fluidos gástricos simulados en presencia de la enzima pepsina, como en fluidos intestinales simulados en presencia de la enzima pancreatina luego de unos pocos segundos de incubación.

Por otra parte los estudios realizados por Wehrmann et. al. (1996) observaron que la proteína PAT no es degradada, pero si completamente inactivada, luego de su incubación por 10 minutos a temperaturas mayores o iguales a 55°C. De la misma manera los resultados de estudios demostraron que la proteína DMO del maíz MON-87419-8 se comporta de forma predecible hacia la pérdida de actividad funcional a elevadas temperaturas de 55°C o mayores.

7 – Toxicidad

Tanto la proteína DMO como la proteína PAT no poseen similitud estructural con toxinas conocidas o con otras proteínas biológicamente activas que pudieran causar efectos adversos en humanos o animales, tienen historial de uso seguro, son rápidamente degradadas en fluidos digestivos simulados y presentan una pérdida predecible de su actividad biológica ante el tratamiento a elevadas temperaturas.

En el trabajo realizado por Hérouet y colaboradores se les administró a un grupo de 5 ratones hembra OF1 en forma intravenosa altas dosis de proteína PAT (1 y 10 mg/kg de peso corporal), con el objetivo de asegurar la máxima exposición sistémica posible a esa proteína. Como control positivo del ensayo, se utilizó melitina (un péptido tóxico para humanos y ratones) y como control negativo se utilizó aprotinina (una proteína sin actividad tóxica aun en altas dosis para humanos y ratones).

Todos los animales fueron observados diariamente para evaluar su estado clínico. Al final del ensayo, todos los animales fueron sacrificados, sujetos a una necropsia y a un examen macroscópico. Los resultados del estudio pusieron en evidencia, una vez más, que la proteína PAT no tiene efectos tóxicos agudos en ratones y confirmaron las conclusiones realizadas previamente por agencias regulatorias que indican que existe una evidencia razonable para afirmar que la introducción de la proteína PAT en el alimento de humanos y/o animales no presenta un riesgo para la salud.

En un estudio realizado por Smedley (2010) se evaluó la toxicología aguda de la proteína DMO, sobre un grupo de cinco machos y cinco hembras de ratones CD1. Para ello se les administró a los animales una única dosis de 140 mg/kg de peso corporal por vía oral mediante una sonda nasogástrica. Como control negativo se expusieron otros dos grupos de ratones (cinco machos y cinco hembras) a niveles comparables de seroalbúmina bovina (BSA). Todos los animales fueron observados diariamente para evaluar su estado clínico. Al finalizar el ensayo fueron sacrificados y sujetos a un análisis de necropsia. Los resultados mostraron que no hubo efectos debidos al tratamiento, sobre la supervivencia, peso corporal, ganancia de peso corporal, manifestaciones clínicas, consumo de alimento ni otras patologías. Por lo tanto se concluye que la proteína DMO no presenta efectos adversos al ser administrada en una dosis de hasta 140mg/kg en machos y hembras.

De acuerdo a los cálculos del Margen de Exposición Dietaria los niveles de consumo necesarios para alcanzar la mayor dosis a la cual no se observan efectos adversos (NOAEL), proveen evidencia de que no existen riesgos para la salud de niños o adultos, por la exposición dietaria a las proteínas DMO y PAT presentes en el maíz MON-87419-8.

En conclusión, tanto la proteína DMO como la proteína PAT, no son consideradas sustancias tóxicas para humanos y animales.

Debido a que las plantas de maíz MON-87419-8 son composicionalmente equivalentes al maíz convencional que cuenta con una larga historia de uso seguro, que los estudios bioinformáticos demostraron que no presenta similitud con proteínas tóxicas o con actividad biológica adversa que puedan afectar a la salud humana o animal, el estudio de alimentación de pollos Broiler demostró que el maíz MON-87419-8 es tan nutritivo y seguro como el maíz convencional, no resultaría informativo realizar ensayos de toxicología subcrónica o crónica de las nuevas proteínas o del alimento completo.

8 – Conclusión

La seguridad del evento de maíz MON-87419-8 y las proteínas DMO y PAT fue evaluada considerando

- El organismo donante del cual derivan las proteínas.

- La similitud estructural de las proteínas con alérgenos, toxinas u otras proteínas biológicamente activas con efectos adversos conocidos sobre mamíferos,
- La digestibilidad en sistemas gástricos simulados y termoestabilidad de las proteínas,
- El contenido de las proteínas en el grano,
- El potencial de toxicidad aguda de las proteínas en mamíferos,
- El análisis comparativo de la composición del maíz MON-87419-8 y el control convencional, en el contexto del rango de variabilidad natural del maíz y
- La aptitud nutricional en pollos parrilleros alimentados con dietas formuladas a partir del maíz MON-87419-8.

Se concluye que el evento 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-87419-8.

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