

DOCUMENTO DE DECISIÓN

**Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de cártamo SPC
IND-10003-4 x IND-10015-7 y de los Eventos simples IND-10003-4
e IND-10015-7**



Dirección de Calidad Agroalimentaria

Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados

RESUMEN Y ANTECEDENTES.....	3
EVALUACIÓN.....	4
1 – HISTORIA DE USO ALIMENTARIO Y ESPECIFICACIONES DEL EVENTO DE TRANSFORMACIÓN	4
2 - CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y ESTABILIDAD GENÉTICA DEL EVENTO.	5
3 – PRODUCTOS, PATRÓN Y NIVELES DE EXPRESIÓN	7
4 – CARACTERÍSTICAS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA	8
5 – ANÁLISIS COMPOSICIONAL.....	8
6 – ALERGENICIDAD	10
7 –TOXICIDAD.....	11
8 - INTERACCIONES METABÓLICAS.....	11
9 – CONCLUSIÓN.....	11
10 – NORMATIVA Y RECOMENDACIONES	12

**Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de cártamo
IND-10003-4 x IND-10015-7 y de los eventos simples IND-10003-4
e IND-10015-7**

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 Agricultura, Ganadería y Pesca.

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, representando a los distintos sectores vinculados a la producción, industrialización, consumo, investigación y desarrollo de organismos genéticamente modificados.

El 6 de diciembre de 2010 se recibe una solicitud de la empresa INDEAR S.A., para la realización de la evaluación de aptitud alimentaria humana y animal del evento de transformación IND-10003-4 (OECD: IND-10003-4) y que posteriormente fuera ampliada a la evaluación del evento apilado IND-10003-4 x IND-10015-7 (OECD: IND-10003-4 x IND-10015-7), para expresión de pro-quimosina y tolerancia a glufosinato de amonio.

Se realiza la 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 los eventos de transformación IND-10003-4 x IND-10015-7, IND-10003-4 y IND-10015-7, 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 cártamo SPC (IND-10003-4 x IND-10015-7) el cual expresa quimosina bovina y tolerancia a glufosinato de amonio y los eventos simples (IND-10003-4 y IND-10015-7) los cuales expresan quimosina bovina y tolerancia a glufosinato de amonio, fueron evaluados 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, junto a información adicional solicitada y consultas a expertos, para determinar la aptitud alimentaria para consumo humano y animal.

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

Existen registros de uso humano del cártamo desde hace 4500 años, particularmente para la extracción de colorantes de las flores y consumo directo con fines medicinales. Hay evidencias de su uso para alimentación para diversas especies animales, y no existen reportes de efectos nocivos (Kohler et al, 1966; Smith, 1996; Ekin, 2005).

El cártamo aparece listado entre los alimentos reconocidos por la AAFCO (Association of American Feed Control Officials) (IFN, International Feed Number 5-04-109 y 110), y la CFIA (Canadian Food Inspection Agency, Mündel et al, 2004) lo incluye entre los productos alimenticios aprobados (<http://www.inspection.gc.ca/animals/feeds/consultations/feed-ingredient-collective-terms/eng/1448474026186/1448474098709#a3>).

En Argentina, el uso principal del cártamo es la extracción del aceite a partir de su semilla. El aceite de cártamo pertenece al grupo de los saludables dada su alta proporción de ácidos grasos no saturados. Las variedades con alto contenido de ácido linoleico, dan lugar al aceite con mayor proporción de ácidos grasos poli-insaturados (Ekin, 2005).

Diversas partes de la planta de cártamo han sido utilizadas con fines alimentarios. La semilla entera se usa como alimento para pájaros, principalmente en Australia y Canadá (OGTR, 2015).

La torta proteica resultante de la extracción de aceite, se utiliza como alimento para ganado, aunque tiene algunas limitaciones debido al alto contenido de fibra, que representa el 40% del peso de la semilla. Es por ello que la semilla entera no está recomendada para animales mono-gástricos. Por el contrario, es apta para rumiantes, especialmente para ganado lechero y ganado ovino y caprino joven, ya que estimula la ganancia de peso y la supervivencia (Dschaak et al, 2011; Encinias et al, 2004; OGTR, 2015). Otras ventajas asociadas a su consumo incluyen una mejora en el perfil de ácidos grasos de músculo (Pinto et al, 2011).

Se ha propuesto que el forraje proveniente de este cultivo es igual o mejor que la avena y la alfalfa (Ekin, 2005), aunque es más apto para ovejas y cabras que son menos sensibles a las espinas (OGTR, 2015).

Más allá del alimento, el cártamo tiene antecedentes de uso muy diversos. Históricamente, las flores han sido utilizadas como pigmento antes de la aparición de la anilina (OGTR, 2015).

El aceite también tiene aplicaciones en la industria energética, de pinturas, alimenticia, cosmética y textil, entre otras (GRDC, 2010; OGTR, 2015).

Los dos eventos parentales fueron obtenidos mediante transformación con la cepa EHA101 de *Agrobacterium tumefaciens* portadora del plásmido pSBS2165 siguiendo el método descrito por Orlikowska et al (1995) y utilizando cotiledones de tres días. El material transformado fue seleccionado con D/L-fosfinotricina (1 mg/l).

De las numerosas líneas de cártamo obtenidas, se seleccionaron las denominadas IND-10003-4 e IND-10015-7. El evento acumulado fue generado a partir del cruzamiento convencional esos dos eventos parentales obtenidos utilizando la misma construcción y el mismo procedimiento. Una vez establecidas ambas líneas parentales, y confirmada su estabilidad y similitud (especificidad de tejido y nivel de expresión de quimosina), se realizó un cruzamiento convencional para dar lugar al evento acumulado. Consecuentemente, el cártamo IND-10003-4 x IND-10015-7 presenta un fenotipo similar al de los eventos parentales. La diferencia entre los eventos parentales y el acumulado, es la mayor expresión de quimosina en semilla, finalidad para la que fue generado.

Se han reportado efectos cardio, hepato y neuroprotectores, anti-tumorales, anti-inflamatorios, anti-osteoporosis y anti-diabéticos, a través de su actividad anti-oxidante, analgésica, anti-coagulante y anti-microbiana, en extractos de flores, hojas y semillas (Asgarpanah y Kazemivash, 2013; Zhang et al, 2016).

El cártamo IND-10003-4 x IND-10015-7 fue desarrollado con el objetivo de ser utilizado como plataforma de expresión para la producción de quimosina. La quimosina es la enzima que induce la coagulación de la leche en el proceso de elaboración de queso. Además, posee tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

2 - Caracterización molecular y estabilidad genética del evento.

Al utilizarse siempre la misma construcción genética en ambos eventos simples parentales, los genes principales del evento acumulado y de los eventos simples son:

cym: secuencia codificante de la isoforma B de la pro-quimosina bovina, la proteína recombinante que se desea producir. La quimosina es la enzima responsable de la coagulación de la leche en el proceso de producción de queso.

pat: secuencia codificante del gen *pat* de *S.viridochromogenes*, que codifica para la enzima fosfinotricina N-acetil transferasa (PAT) confiriendo resistencia al glufosinato de amonio.

Los genes o secuencias acompañantes son:

E2: una secuencia que codifica para el péptido señal E2 de tabaco fue antepuesta al gen *cym*, para dirigir la secreción de la quimosina al espacio apoplástico de la célula (van Kan et al, 1989). Esta secuencia, así como *cym*, está bajo el control del promotor y terminador de beta-faseolina, proteína de almacenamiento de *P. vulgaris* (Slightom et al, 1983), que confiere la expresión tejido-específica en semilla.

La secuencia codificante *pat* está bajo el control del promotor y terminador del gen de ubiquitina (*ubi*) de *P. crispum* (Kawalleck et al, 1993). Se trata de un promotor constitutivo, por lo que esta enzima se expresará en todos los tejidos de la planta.

Como ya se mencionó, ambos eventos parentales simples, denominados IND-10003-4 e IND-10015-7, comparten el vector utilizado para la transformación, el método de introducción, los genes principales y acompañantes, las secuencias que regulan la expresión génica y por lo tanto el producto final y la actividad enzimática de interés.

En general, la caracterización molecular de las plantas de cártamo transgénico con ambos eventos de inserción, pertenecientes al evento IND-10003-4 x IND-10015-7, logradas por cruzamiento entre IND-10003-4 e IND-10015-7, se realizó mediante *Southern blot* y técnicas de biología molecular que implican la amplificación de fragmentos específicos de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa, y en algunos casos su posterior secuenciación.

Mediante *Southern blot* se determinó el número de copias presentes tanto en los eventos por separado como en el producto de su cruzamiento, determinando la presencia de solo una copia del gen de interés *cym*, y otra en el mismo *locus* del acompañante *pat*.

La amplificación y posterior secuenciación de fragmentos de ADN se utilizó tanto para corroborar la secuencia del inserto como para determinar los sitios de inserción y sus secuencias flanqueantes. En el primer caso se utilizaron oligonucleótidos específicos que permitiesen la amplificación del ADN-T en fragmentos solapados entre sí y una reacción en cadena de la polimerasa clásica. Sin embargo, para determinar las secuencias flanqueantes se requirió la aplicación de una metodología en particular denominada *Tail PCR*.

Se determinó la existencia de una sola inserción, con una copia de la secuencia de interés codificante de quimosina en cada uno de los eventos iniciales, IND-10003-4 e IND-10015-7, y estos se mantuvieron estables en el producto del cruzamiento entre ambos, el evento IND-10003-4 x IND-10015-7.

En el inserto correspondiente a IND-10015-7 se detectó una copia única y completa de los elementos de interés constituyentes del ADN-T. En el inserto proveniente de IND-10003-4 también se detectaron todos los elementos de interés que conforman el ADN-T. Además, en ambos eventos los elementos mencionados se encuentran en la disposición correcta.

Por otro lado, en el inserto del evento IND-10003-4 se detectó además la presencia de un re-arreglo que difiere de lo esperado e implica la existencia de una duplicación de parte de la secuencia del promotor de faseolina, dispuesta en sentido inverso, junto al genoma de cártamo. Para dilucidar esta estructura se requirió el uso de técnicas de secuenciación de nueva generación.

También cabe mencionar que en ninguno de los dos eventos transgénicos, y por lo tanto tampoco en el producto de su cruzamiento, se detecta la presencia de secuencia plasmídica no deseada del plásmido utilizado para su obtención, o sea de aquella no perteneciente al ADN-T.

La estabilidad del evento IND-10003-4 x IND-10015-7 a lo largo de las generaciones fue determinada por análisis de PCR de plantas provenientes de sucesivas autofecundaciones.

Individuos pertenecientes a líneas homocigotas de las generaciones F4, F6 y F8 fueron examinados para determinar la presencia de los principales elementos de interés: las regiones codificantes de *cym* y *pat*, y las secuencias flanqueantes de ambos eventos.

Todas las plantas analizadas (20 por generación), presentaron todos los elementos analizados, confirmando la estabilidad del evento IND-10003-4 x IND-10015-7

3 – Productos, patrón y niveles de expresión

Los dos eventos parentales, IND-10003-4 e IND-10015-7, expresan los mismos productos: la isoforma B de la pro-quimosina bovina, y la enzima fosfotransferasa N-acetil (PAT). Por lo tanto, las descripciones que siguen se refieren tanto a los parentales como al acumulado.

E2-Pro-quimosina

En la construcción insertada en los eventos IND-10003-4 e IND-10015-7, la secuencia que codifica para la pro-quimosina está precedida por la secuencia codificante del péptido señal de una proteína de tabaco similar a la taumatina (E2), que es inducida por patogénesis. En el donante, este péptido permite la movilización de esta proteína al espacio apoplástico.

En los eventos de cártamo en consideración, entonces, el producto de expresión original es una proteína de fusión (E2-Pro-quimosina), que contiene la señal de secreción, la cual es subsecuentemente eliminada en su tránsito al espacio apoplástico. Si bien los eventos IND-10003-4 e IND-10015-7 expresan la pro-quimosina, durante el proceso de extracción la proenzima es convertida espontáneamente en quimosina, probablemente debido a la activación autocatalítica. Este fenómeno había sido ya observado en otros casos de expresión de pro-quimosina recombinante (Tsuchiya et al, 1994).

La secuencia codificante de quimosina en el evento IND-10003-4 x IND-10015-7 está bajo el control del promotor de faseolina de poroto, que es específico de semilla (Frisch et al, 1995; van der Geest y Hall, 1996).

El nivel de expresión de quimosina se determinó a través de la medición de su actividad catalítica. Utilizando la metodología establecida por la Federación Internacional de Lechería (IDF 157/ISO 11815, 2007), se midió la capacidad coagulante de la leche de extractos de semilla madura y hoja en estado de roseta, provenientes de cártamo IND-10003-4 x IND-10015-7 o Centennial. El valor más alto obtenido fue de 315 IMCU/g de semilla. Tomando el valor de la actividad específica de la SPC para expresar los resultados de actividad coagulante en términos de masa de quimosina en la semilla de cártamo, el nivel máximo medido fue de 2,99 mg de quimosina/g de semilla.

Los extractos de hoja provenientes de cártamo SPC no dieron actividad coagulante detectable. Tampoco mostraron actividad las muestras de cártamo Centennial.

Proteína PAT

El otro producto de expresión presente en el evento IND-10003-4 x IND-10015-7 es la fosfinotricin N-acetil transferasa (PAT), enzima que inactiva a los herbicidas basados en glufosinato de amonio.

La expresión de PAT está bajo la regulación de un promotor constitutivo que no tiene especificidad de tejido. Luego de medir los niveles de PAT en grano y hoja, el mayor nivel detectado fue de 12,24 µg de PAT/g de tejido para grano y 0,89 µg de PAT/g de peso fresco en hoja. Estos niveles de expresión están dentro de los valores reportados en otros eventos transgénicos aprobados (CERA, 2011).

4 – Características y actividad biológica

Quimosina

Como se detalló anteriormente, la quimosina, entre otras proteasas aspárticas, se caracteriza por la especificidad de su actividad catalítica, que se refleja en la capacidad de coagular la leche.

La quimosina bovina es una proteína formada por una sola cadena polipeptídica de aproximadamente 37 kD.

Fosfinotricina N-acetil transferasa

En cuanto a la actividad biológica de PAT, esta enzima otorga tolerancia a herbicidas basados en glufosinato de amonio, cuyo principio activo es la L-fosfinotricina (Wohlleben et al, 1988; Wehrmann et al, 1996). El mecanismo de la acción herbicida de la L-fosfinotricina es la inhibición competitiva de la glutamina-sintetasa por unión a su sitio activo en lugar del sustrato normal (L-glutamato). La enzima glutamina sintetasa es esencial en la asimilación de nitrógeno, y en la supresión del efecto tóxico de la acumulación excesiva de amonio intracelular.

5 – Análisis composicional

Dado que el cártamo no cuenta con documento consenso de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), para determinar el set de parámetros a medir, se utilizó el cultivo más cercano (girasol, OCDE, 2007) y se hizo una extensiva búsqueda en la literatura, con el fin de encontrar componentes específicos de este cultivo. Como resultado de ello, se determinó el nivel de 43 componentes (nutrientes, micronutrientes, vitaminas, minerales y antinutrientes) en grano y forraje de muestras provenientes de ensayos de campo (Tabla 1)

Tabla 1. Componentes incluidos en el análisis composicional de cártamo

Grupo	Parámetro		Tejido	
	Detalle	Grano	Forraje	
Proximales (5)	Humedad	√	√	
	Proteína total	√	√	
	Grasas totales	√	√	
	Carbohidratos	√	√	
	Ceniza	√	√	
Fibra (3)	Fibra detergente ácida		√	
	Fibra detergente neutro		√	
	Fibra cruda	√	√	
Minerales (2)	Calcio	√	√	
	Fósforo	√	√	
Aminoácidos (18)	Alanina	√		
	Arginina	√		
	Acido aspártico	√		
	Cisteína	√		
	Glicina	√		
	Acido glutámico	√		
	Fenilalanina	√		
	Histidina	√		
	Isoleucina	√		
	Leucina	√		
	Lisina	√		
	Metionina	√		
	Prolina	√		
	Serina	√		
	Treonina	√		
Tirosina	√			
Triptofano	√			
Valina	√			
Acidos grasos (8)	Palmitico	√		
	Estearico	√		
	Oleico	√		
	Linoleico	√		
	Linolénico	√		
	Araquidónico	√		
	Mirístico	√		
Palmitoleico	√			
Vitaminas (2)	Acido fólico (B9)	√		
	Alfa-tocoferol (E)	√		
Anti-nutrientes (5)	Polifenoles	√		
	Saponinas	√		
	Rafinosa	√		
	Traquelósido	√		
	Matairesinol	√		

Los ensayos a campo se llevaron a cabo en Argentina durante la temporada 2015/2016, en tres localidades: Pergamino (PNO), Buenos Aires; Roldán (RLD), Santa Fe; y Monte Buey (MBY), Córdoba. Utilizando un diseño de bloques completos al azar, con cuatro réplicas del evento IND-10003-4 x IND-10015-7, el control no transgénico Centennial, y cinco diferentes cultivares comerciales de referencia que proporcionaron el rango de variabilidad natural, para la interpretación de los resultados experimentales en términos de significancia biológica. Las variedades comerciales incluidas fueron: S-518, S-555, S-719, CW88 y CW99.

La existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el evento IND-10003-4 x IND-10015-7 y el control no transgénico se analizó utilizando un ANOVA

de dos vías, y el post-test de la diferencia mínima significativa (LSD), utilizando el software InfoStat (<http://www.infostat.com.ar>). Los valores de IND-10003-4 x IND-10015-7 y su control no transgénico Centennial fueron comparados en búsqueda de diferencias estadísticas a un nivel de significancia del 5% ($\alpha = 0.05$) en todos los sitios (análisis de sitios combinados), y para cada sitio individual. En ausencia de interacción entre sitio y genotipo, los resultados de diferentes localidades se analizaron como un solo grupo. Cuando el análisis de ANOVA reveló una interacción significativa entre el ambiente y el genotipo, los resultados obtenidos en cada sitio fueron analizados por separado.

Los estudios composicionales presentados para el evento acumulado evidencian que, si bien se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas en comparación con su contraparte convencional, estas diferencias no son consistentes en todos los tratamientos y/o todas las localidades. Además, los valores obtenidos para el evento estuvieron dentro del rango de la literatura y en el caso de que hayan quedado por fuera, la falta de consistencia en las pocas excepciones a esta regla encontradas durante el análisis, sugiere la ausencia de significancia biológica.

En base a la evaluación de estos estudios, se ha determinado la equivalencia sustancial del evento comparado con su contraparte no genéticamente modificada.

6 – Alergenicidad

La posible similitud de secuencia entre los nuevos productos de expresión presentes en el evento IND-10003-4 x IND-10015-7 y alérgenos conocidos fue analizada utilizando la base de datos AllergenOnline.

Siguiendo las recomendaciones de la FAO (FAO, 2001), se analizó la secuencia de la proteína de fusión (E2-Pro-quimosina) en búsqueda de homologías mayores o iguales al 35%, en segmentos contiguos corredizos de 80 aminoácidos. También se analizó la existencia de identidad con alérgenos, en fragmentos de 8 aminoácidos contiguos.

Para estudiar la alergenidad potencial, se hizo un análisis de similitud de secuencia con alérgenos registrados en la base de datos AllergenOnline (<http://www.allergenonline.org/>).

El análisis bioinformático de similitud de secuencias de la pro-quimosina con alérgenos conocidos, reveló similitud con ocho alérgenos miembros de la familia de las proteasas aspárticas, en consistencia con lo esperado. Ello no es razón suficiente para otorgar propiedades alérgicas a la proteína expresada dado que la amplia historia de uso de la quimosina no ha dado evidencia alguna de alergenidad.

En cuanto al análisis de péptidos de 8 aminoácidos, la secuencia de la quimosina contiene tres péptidos idénticos a secuencias alérgicas presentes en la pepsina porcina. Estos péptidos corresponden a secuencias conservadas dentro de las pepsinas de tipo A.

Las características de peso molecular, concentración, digestibilidad intestinal simulada y termoestabilidad de la E2-Pro-quimosina, revelaron que no se encontró evidencia que la indique como potencial alérgeno. Estas características no se modificaron por la acumulación de eventos, por lo tanto, de acuerdo a la evidencia evaluada, se concluye que es altamente improbable que el evento IND-10003-4 x IND-10015-7 exprese

alérgenos. Estas conclusiones son válidas también para los eventos parentales simples IND-10003-4 e IND-10015-7.

Siguiendo un procedimiento similar, se analizó el otro producto de expresión, la proteína PAT, la cual ya posee antecedentes de evaluación en otros eventos, y que reveló no poseer similitud con alérgenos ni toxinas conocidos.

7 –Toxicidad

Para analizar la posible toxicidad de la quimosina se utilizó la base de datos de toxinas animales (ATDB) que reúne 3844 compuestos tóxicos. Al enfrentar la secuencia aminoacídica de la proteína de fusión E2-Pro-quimosina con la de las toxinas de la base de datos utilizando el algoritmo BLASTP, no surgió ninguna homología relevante.

Las secuencias nucleotídicas que comprenden los sitios de unión a cada lado de los insertos presentes en el evento IND-10003-4 x IND-10015-7, así como el ADN-T fueron analizadas en búsqueda de marcos de lectura abiertos que dieran lugar a péptidos de ocho o más aminoácidos. Este análisis arrojó 152 péptidos putativos, dos de ellos correspondientes a los dos nuevos productos de expresión esperados, la quimosina y el marcador de selección PAT. De los 150 péptidos restantes, sólo uno superó los 100 aminoácidos. Las secuencias aminoacídicas obtenidas para todos péptidos de al menos ocho aminoácidos fueron estudiadas para determinar su alergenicidad y toxicidad potencial. Este análisis bioinformático demostró que ninguno de los péptidos putativos posee homología con alérgenos o toxinas conocidos.

8 - Interacciones metabólicas

La E2-Pro-quimosina y PAT poseen diferentes modos de acción y no comparten vías metabólicas. Por lo expuesto, se concluye que es improbable que exista interacción entre las proteínas expresadas o que existan 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 INDEAR S.A. y teniendo en cuenta que:

Los estudios de caracterización molecular demuestran que el inserto se ha mantenido de forma estable en el genoma de la planta a lo largo de generaciones sucesivas y en distintos ambientes y entornos genéticos.

- Las proteínas de nueva expresión se expresan en bajos niveles.
- No se encontraron diferencias con su contraparte no genéticamente modificada en los caracteres agronómicos.

- Es composicionalmente 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.
- Es improbable que exista interacción entre las proteínas expresadas.

Se concluye que los eventos de cártamo IND-10003-4 x IND-10015-7, IND-10003-4 e IND-10015-7, son composicionalmente equivalentes a su contraparte convencional, por lo tanto, son tan seguros y no menos nutritivos que las variedades de cártamo comerciales convencionales.

De acuerdo a lo anteriormente descripto, 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 cártamo IND-10003-4 x IND-10015-7, IND-10003-4 e IND-10015-7.

10 – Normativa y recomendaciones

- Resolución SENASA N° 1265/99.
- Resolución SENASA N° 412/02.
- 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).
- Resolución MAGyP N° 763/2011.
- Base de datos ILSI 2007.
- Base de datos de Alérgenos (FARRP database)
- <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/Biotechnology/Submissions/ucm222595.htm>
- <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=NPC>

Buenos Aires, 19/10/2017.



Ing. Agr. JUAN C. BATISTA
DIRECTOR de CALIDAD AGROALIMENTARIA
SENASA