

RESOLUCION 1693 DE 2012

(junio 27)

D.O. 48.481, julio 4 de 2012

por la cual se autoriza el uso de la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), incorporada a líneas de maíz como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

La Ministra de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por el artículo 6° del [Decreto 4525 de 2005](#), y

CONSIDERANDO:

Que el Convenio de las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica, denominado "Ley Global en Biodiversidad", se adoptó el 5 de junio de 1992 y fue ratificado por Colombia mediante la [Ley 165 de 1994](#), la cual fue declarada exequible por la honorable Corte Constitucional mediante Sentencia [C-519 de 1994](#).

Que el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio de Diversidad Biológica del 29 de enero de 2000, fue aprobado por Colombia mediante [Ley 740 de 2002](#); la cual fue declarada exequible por la honorable Corte Constitucional en Sentencia [C-071 de 2003](#).

Que el Gobierno Nacional mediante [Decreto 4525 de 2005](#) estableció el marco regulatorio de los Organismos Vivos Modificados, OVM, de acuerdo con los procedimientos señalados en la [Ley 740 de 2002](#).

Que mediante Resolución 227 de 2007 expedida por el Ministerio de la Protección Social, actual Ministerio de Salud y Protección Social, se conformó el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad para OVM con uso en Salud o Alimentación Humana exclusivamente (CTNSalud), integrado por delegados de este Ministerio, del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, y del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias.

Que es función del Comité Técnico Nacional de Bioseguridad de Organismos Vivos Modificados (OVM) de uso en salud y alimentación humana exclusivamente (CTNSalud), recomendar al Ministro de la Protección Social hoy Ministra de Salud y Protección Social la expedición del acto administrativo para la autorización de actividades solicitadas con Organismos Vivos Modificados, OVM.

Que la Empresa Syngenta S.A., con domicilio en la ciudad de Bogotá, D. C., mediante Apoderado Especial, doctor Álvaro E. Múnera S., en oficio dirigido al Invima del 24 de octubre de 2008 y Radicado número 8065022, solicitó autorización de uso de la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), incorporada a líneas de maíz como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

Que el análisis de la documentación que soporta la evaluación de riesgos y de inocuidad presentada por la citada empresa para uso de la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), incorporada a líneas de maíz como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, fue adelantado por el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad - CTNSalud en las siguientes sesiones:

1. Sesión del CTNSalud del 25 de marzo de 2009 (Acta número 02), en la que se analizó la información aportada por el solicitante y se formuló requerimiento de información adicional, consistente en:

a) "Presentar estudio completo de digestibilidad para las proteínas Vip3Aa20 y PMI, en modelos intestinales y gástricos simulados, que incluya entre otros los resultados obtenidos y el análisis de los mismos.

b) Presentar los estudios completos que permitan establecer los efectos de la temperatura en las proteínas Vip3Aa20 y PMI.

c) Presentar el estudio completo de toxicidad oral aguda.

d) Presentar estudio que permita establecer que no hay efectos debidos al consumo de granos de maíz conteniendo el evento MIR162.

e) Incluir los aspectos relacionados con la gestión de los posibles riesgos a la salud humana, dentro del plan de gestión propuesto por la empresa SYNGENTA S.A."

2. Sesión CTNSalud del 30 de septiembre de 2009 (Acta número 05), en la que se analizó la información remitida por el solicitante, mediante oficio del 5 de mayo de 2009 con radicado 09045424, y los resultados de la evaluación del riesgo realizados por la empresa Syngenta S.A, al evento MAÍZ MIR 162 (SYN-IR162-4), una vez analizada la información, se concluyó por parte del citado Comité que puede autorizarse el uso del evento antes mencionado como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

Que el CTNSalud, en la sesión a que alude el considerando anterior, realizó la evaluación con base en los estudios presentados por la Empresa SYNGENTA S.A., en los cuales encontró:

1. Que el maíz MIR 162 (SYN-IR162-4) se desarrolló con el fin de lograr un nivel de protección frente al gusano de la raíz (*Diabrotica* spp) comparable o superior al ofrecido por insecticidas convencionalmente empleados en el cultivo de maíz.

2. Que el evento MIR 162 (SYN-IR162-4) se obtuvo por transformación de células de maíz con *Agrobacterium tumefaciens*, empleando el plásmido pNOV1300, que contiene dos casetes de expresión, el primero con el gen *Vip3Aa20* aislado de *Bacillus thuringiensis* cepa AB88 que expresa la proteína insecticida *Vip3Aa20*, la cual da resistencia contra el ataque de insectos del orden Lepidóptera (*Spodóptera* spp, *Helicoverpa zea*, *Helicoverpa viriscens* y *A. ipsilon*) y el segundo contiene el gen *pmi* de *Escherichia coli*, el cual fue utilizado como marcador de selección en medio conteniendo azúcar manosa, por cuanto las células transformadas son capaces de convertir la manosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato, que es empleada como fuente de energía.

3. La expresión de los genes *vip3Aa20* y *pmi* está regulada por la región promotora de la poliubiquitina del maíz (ZmUbilInt) y la región terminadora 35S del virus del mosaico de la coliflor para el gen *vip3Aa20* y la secuencia de poliadenilación nopalina sintetasa (NOS) para el gen *pmi*.

4. Que la caracterización del DNA insertado se realizó mediante digestión empleando para ello enzimas de restricción y posteriormente análisis por Southern Blot. Los resultados obtenidos confirmaron la presencia de una sola copia intacta de los genes insertados y la ausencia de secuencias de la estructura del plásmido, análisis de PCR y secuenciación confirman que la organización de los elementos insertados en MIR 162 corresponde a la diseñada en los casetes de inserción.

5. Que los resultados de los análisis de segregación de acuerdo con las leyes mendelianas son consistentes con los resultados encontrados que indica un locus simple de inserción de los genes *Vip3Aa20* y *pmi*. La estabilidad de los genes fue demostrada a través de 3 generaciones.

6. Que se efectuaron análisis SDS-PAGE, Western Blot, MALDI-TOF MS, Glicosilación, Bioensayos de actividad en insectos, con el fin de establecer la equivalencia funcional y fisicoquímica entre la proteína producida en la bacteria y la planta.

7. Que se realizaron ensayos de campo durante el año 2005 en los Estados Unidos, empleando plantas de dos híbridos de MIR 162 (MIR 162-A y MIR 162-B) y sus correspondientes híbridos no transgénicos de la línea isogénica más cercana. 10 plantas por genotipo transgénico y dos de cada genotipo control fueron cosechadas en cuatro etapas de crecimiento: V9-V12, antesis, semilla madura y senescencia. Las proteínas fueron extraídas de muestras de hojas, raíces, mazorca, seda, polen y la planta completa, y analizadas empleando ensayos de ELISA con anticuerpos policlonales de conejo y cabra.

8. Que las concentraciones promedio de la proteína *Vip3Aa20* fueron similares para los dos híbridos en cada uno de los tejidos evaluados en las diferentes etapas de crecimiento. La concentración promedio en las hojas estuvo entre 13.88 – 148.21 $\mu\text{g/g}$ peso seco, en raíces entre 12.57 – 33.33 $\mu\text{g/g}$ peso seco, en la planta completa entre 25.02 – 93.52 $\mu\text{g/g}$ peso seco, en las mazorcas en la etapa de semilla madura y senescencia estuvo entre 33.57 y 45.72 $\mu\text{g/g}$ peso seco y en el polen fue de 47.13 $\mu\text{g/g}$ peso seco.

9. Que para la proteína PMI el promedio de concentración en hojas estuvo entre <0.21- 12.85 $\mu\text{g/g}$ peso seco, en las raíces entre 0.76 – 4.97 $\mu\text{g/g}$ peso seco, en la planta completa entre 1.92 – 8.99 $\mu\text{g/g}$ peso seco, en la mazorca en la etapa de semilla madura y senescencia entre 0.69 – 2.23 $\mu\text{g/g}$ peso seco y en el polen el promedio fue de 5.30 $\mu\text{g/g}$ peso seco.

10. Que la mazorca, el grano y los derivados del grano de maíz, son los tejidos de mayor consumo como alimento. Tanto la proteína *Vip3Aa20* como la proteína PMI se expresan en la mazorca de las plantas de maíz conteniendo el evento MIR 162. El nivel promedio de la proteína *Vip3Aa* en las mazorcas maduras fue de 43.56 $\mu\text{g/g}$ peso seco y de la proteína PMI fue de 1.93 $\mu\text{g/g}$ peso seco. Si se asume que el grano contiene el 10% de la proteína total, para el caso de la proteína *Vip3Aa* representa menos del 0.004% de la proteína total y para la PMI menos del 0.0002%.

11. Que la proteína *Vip3Aa20* presente en MIR 162 se obtuvo de *Bacillus thuringiensis* bacteria empleada hace 40 años como ingrediente activo en formulaciones de insecticidas, sin que a la fecha

se tengan antecedentes de efectos alergénicos. Por su parte la fuente de la proteína PMI, *E. coli*, tampoco tiene antecedentes de alergenicidad.

12. Que para establecer homologías con alérgenos conocidos, se realizaron comparaciones de la secuencia de las proteínas expresadas empleando la base de Syngenta (SBI Biotechnology Data base), usando alineación de secuencias FASTA. Las búsquedas se realizaron en ventana de 80 aminoácidos con el fin de establecer porcentajes de identidad del 35% o superiores, y posteriormente en ventana de 8 aminoácidos.

13. Que para el caso de la proteína *Vip3Aa20* no se encontraron similitudes con alérgenos conocidos ni en la búsqueda de 80 aminoácidos ni en la búsqueda en ventana de 8 aminoácidos.

14. Que para la proteína PMI, en ventana de 8 aminoácidos se encontró una homología con el alérgeno α -parvalbumina de la especie *Rana CH2001*, una especie de rana comestible. Teniendo en cuenta lo anterior, la empresa solicitante llevó a cabo pruebas de susceptibilidad con el fin de establecer si hay inmunoreactividad con suero IgE de un paciente que presentaba una alergia alimenticia y un suero específico reactivo a la alfa parvalbumina de especies de Rana.

15. Que dos proteínas de Syngenta (POI1 y POI2) fueron separadas por SDS PAGE, como controles se emplearon proteína recombinante alfa parvalbumina de la especie Rana (control positivo), alfa parvalbumina de la especie *Rana esculenta* (control negativo) y beta parvalbumina de la especie *Rana esculenta* (control negativo). Los geles fueron corridos en paralelo y posteriormente incubados con los controles positivos y negativos.

16. Que los resultados muestran una fuerte reactividad IgE del suero del paciente con el control positivo con la alfa parvalbumina de la especie *Rana especie* y ninguna reactividad con los sueros de la *Rana esculenta*. La proteína POI1 no mostró ninguna reactividad. La proteína POI2 es débilmente reconocida y se observó una banda a 35 KD debida a contaminación o degradación.

17. Que se realizaron estudios de digestibilidad in vitro de las proteínas *Vip3Aa20* y PMI del evento MIR 162 y de la proteína idéntica obtenida en *E.coli* empleando un modelo de la digestión humana con fluidos gástricos, SDS-PAGE y Western Blot para evaluar la extensión de digestión de la proteína y la formación de cualquier fragmento

peptídico.

18. Que después de un (1) minuto no se observaron fragmentos intactos de la proteína *Vip3Aa20* obtenida de *E.coli* y después de dos (2) minutos no se observaron fragmentos de la proteína *Vip3Aa20* de origen vegetal. La digestibilidad de la proteína *Vip3Aa20* en fluidos intestinales simulados conteniendo pancreatina fue evaluada por Western Blot. La proteína fue rápidamente digerida, después de 5 minutos no se observaron fragmentos intactos.

19. Que para la proteína PMI, esta fue inmediatamente degradada en presencia de pepsina. Al diluir la concentración de pepsina a 0.0001X de la concentración estándar, no se observaron fragmentos de la proteína a los 10 minutos. Para el caso de fluidos intestinales simulados, la proteína se degrada completamente a los dos minutos.

20. Que la evidencia presentada por el solicitante permite concluir que es poco probable que las proteínas nuevas expresadas en el evento MIR 162 (*Vip3Aa2* y PMI), sean alérgicas para el ser humano.

21. Que la probabilidad de que las proteínas expresadas sean tóxicas para el consumo humano se considera remota si se tiene en cuenta que la cantidad expresada en el grano es muy baja.

22. Que la empresa solicitante llevó a cabo estudios de toxicidad oral aguda empleando ratones con el fin de establecer el potencial de desarrollar signos clínicos adversos debido a la exposición a la proteína *Vip3Aa20*.

23. Que los animales de estudio fueron observados por un periodo de 14 días, durante los cuales se tomaron datos de peso corporal, se hicieron observaciones clínicas y de consumo de alimento. Al final de los 14 días, los animales fueron sacrificados y examinados post-mortem con el fin de identificar hallazgos histopatológicos.

24. Que durante el estudio no se presentó mortalidad, no se observó ningún signo clínico en los animales de experimentación, ni cambios fisiológicos internos, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los animales. Se determinó una LD50 para la proteína *Vip3Aa20* de 1250 mg/kg de peso corporal.

25. Que se realizaron estudios de toxicidad oral aguda con la proteína PMI, administrándola a grupos de ratones (siete machos y seis

hembras) a los cuales se les suministró dosis orales de 0 o 3030 mg/kg de peso corporal. Se hicieron observaciones de signos clínicos y peso corporal durante 14 días. La administración de 3030 mg/kg no tuvo efectos adversos en los animales de experimentación.

26. Que se realizaron análisis de bioinformática con el fin de establecer homologías estructurales tanto de la proteína *Vip3Aa20* como de la proteína PMI con toxinas conocidas, empleando la base de datos NCBI y el programa BLASTP, el grado de semejanza fue evaluado teniendo en cuenta el porcentaje de identidad calculado, el valor de E alcanzado y los alineamientos observados.

27. Que para el caso de la proteína *Vip3Aa20* la base de datos identificó 34 entradas por debajo de 8×10^{-8} , todas fueron identificadas como proteínas vegetativas insecticidas de *Bacillus thuringiensis*. Los resultados para la proteína PMI indican que no hay homología con toxinas conocidas.

28. Que la Empresa SYNGENTA realizó estudios de composición nutricional en tejidos del maíz MIR 162, en comparación con el control no transgénico colectado durante 2005 en seis sitios de muestreo, ubicados en diferentes regiones de cultivo de maíz en Estados Unidos.

29. Que el análisis composicional se realizó en grano y forraje siguiendo las recomendaciones de la OECD (Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo), evaluando un total de 65 analitos, los promedios obtenidos fueron comparados con los rangos establecidos en la literatura.

30. Que el análisis composicional del forraje incluyó la medición de proximales, fibra detergente ácida, fibra detergente neutra, calcio y fósforo, y en el grano se analizaron proximales, almidón, fibra detergente ácida, fibra detergente neutra, minerales, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas, metabolitos secundarios y antinutrientes.

31. Que el análisis estadístico se hizo para cada analito empleando un análisis de varianza. Las diferencias estadísticamente significativas fueron determinadas a un nivel de significancia del 5%, se calculó un intervalo de tolerancia del 99%, y con el 95% de confianza.

32. Que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en seis de los siete compuestos analizados en el forraje. La única diferencia estadísticamente significativa se encontró en la fibra detergente neutra, sin embargo el promedio de los valores de fibra

detergente neutra encontrado para los sitios evaluados se encontró dentro de los rangos reportados en la literatura.

33. Que para el caso del grano solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de fibra detergente neutra, ceniza y almidón, pero al igual que para el forraje los valores promedio se encontraron dentro de los rangos de la literatura.

34. Que se concluye entonces que el maíz MIR 162 es sustancialmente equivalente a su contraparte convencional excepto por la característica nueva introducida.

35. Que el solicitante presentó la documentación de gestión del riesgo de acuerdo con lo establecido por el [Decreto 4525 de 2005](#).

Que la evaluación se condujo con base en lo establecido en la [Ley 740 de 2002](#), el [Decreto 4525 de 2005](#) y las directrices CAC/GL 44-2003 y CAC/GL 45-2003, enmendadas en 2008 por la Comisión del *Codex Alimentarius* y, teniendo en cuenta, el uso intencionado para el cual se solicitó autorización.

Que la evaluación del riesgo como alimento para consumo humano, realizada previo a la puesta en el mercado de líneas de granos de Maíz con la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, demuestra que este evento de transformación genética y sus productos derivados son tan seguros y nutritivos como su contraparte convencional, no se introducen nuevas toxinas, ni alérgenos, y los riesgos asociados no son diferentes a los riesgos por el consumo de maíz convencional o sus productos derivados.

Que por todas las razones técnicas antes señaladas y teniendo en cuenta que la evaluación de la inocuidad para consumo humano de líneas de granos de MAÍZ con la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), fue realizada bajo el criterio de equivalencia sustancial, el CTNSalud considera que no se presentan riesgos para la salud humana relacionados con el evento en mención.

Que el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad para OVM con uso en Salud y Alimentación Humana exclusivamente – CTNSalud, en la sesión llevada a cabo el día 30 de septiembre de 2009 (Acta número 05), presentó los resultados obtenidos en los estudios de bioseguridad realizados con el evento MAÍZ MIR 162 (SYN-IR162-4) de la Empresa Syngenta S.A., y de acuerdo con lo establecido en los artículos 7º, 8º

y 29 del [Decreto 4525 de 2005](#), recomendó la expedición del acto administrativo por parte del entonces Ministro de la Protección Social, hoy Ministra de Salud y Protección Social, hoy de Salud y Protección Social, por el cual se autoriza el uso de la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4) incorporada a líneas de maíz como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. Autorizar a la Empresa Syngenta S.A., con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., el uso de MAÍZ con la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

Parágrafo 1°. La autorización a que se refiere el presente artículo, tendrá una vigencia de diez (10) años, contados a partir de la fecha de ejecutoria de la presente resolución, es válida en todo el territorio nacional y debe ser renovada por un período igual a solicitud de parte, efectuada con no menos de sesenta (60) días de anticipación a la fecha de su vencimiento.

Parágrafo 2°. Durante el tiempo de vigencia de la autorización que se expide mediante la presente Resolución, la autoridad sanitaria competente realizará las acciones de inspección, vigilancia y control que sean pertinentes.

Artículo 2°. Cualquier importación que se realice de maíz con la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4), para siembra o consumo animal, debe surtir los trámites establecidos en el [Decreto 4525 de 2005](#) o las normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan ante el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad de OVM de uso con fines exclusivamente agrícolas, pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustria (CTNBio).

Artículo 3°. El importador debe dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 18.2(a) del Protocolo de Cartagena aprobado en Colombia mediante la [Ley 740 de 2002](#), en el cual se establece que la documentación que acompaña a organismos vivos modificados objeto de movimientos transfronterizos destinados a uso directo como alimento humano o animal, o para procesamiento, identifica claramente que «*pueden llegar a contener*» organismos vivos modificados y que no están destinados para su introducción intencional

en el medio, y de acuerdo con lo establecido en el artículo 7° de la Resolución 4254 de 2011.

Artículo 4°. La Empresa Syngenta S.A., debe dar cumplimiento a lo establecido en la presente resolución y tomar las medidas que deban adoptarse para prevenir, evitar, mitigar y controlar los efectos adversos a la salud humana acorde al documento de gestión de riesgo presentado por parte de la empresa.

Artículo 5°. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), ejercerá las funciones de inspección, vigilancia y control de las actividades autorizadas en su respectivo ámbito de competencia de acuerdo a lo establecido en la [Ley 1122 de 2007](#), para lo cual podrá aplicar las medidas de seguridad e imponer las sanciones correspondientes, de conformidad con lo establecido en la [Ley 9ª de 1979](#), según el procedimiento establecido en el [Decreto 3075 de 1997](#) o en las normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan.

Cualquier efecto adverso a la salud humana por el uso de maíz la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4) incorporada a líneas de maíz como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, que no haya sido anticipado en el análisis del riesgo, será objeto de las acciones correspondientes derivadas de las funciones de inspección, vigilancia y control por parte de la autoridad sanitaria competente conforme a la normatividad sanitaria vigente.

Artículo 6°. Cualquier fabricante de alimentos que emplee como materia prima o ingrediente las líneas de MAÍZ MIR 162 (SYN-IR162-4), como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, debe dar cumplimiento a las disposiciones establecidas en la Resolución 4254 de 2011, expedida por el Ministerio de la Protección Social, hoy de Salud y Protección Social, relacionadas con el etiquetado o rotulado de alimentos derivados de Organismos Genéticamente Modificados (OGM), para consumo humano y la identificación de las materias primas para consumo humano que los contengan.

De igual forma, es responsabilidad de la Empresa Syngenta S.A., asegurarse que el material que contiene la tecnología anteriormente mencionada, la cual será utilizada para generar los granos de maíz que posteriormente serán empleados como alimento humano del grano y sus derivados, mantenga una clara identificación del MAÍZ con la tecnología MIR 162 (SYN-IR162-4).

Artículo 7°. Notificar el contenido de la presente resolución al Representante Legal de la Empresa Syngenta S.A., o a su apoderado, dentro de los cinco (5) días siguientes a su expedición, haciéndole saber que contra la misma procede el recurso de reposición, en los términos previstos en el Código Contencioso Administrativo.

Parágrafo. Si no pudiere realizarse la notificación personal, deberá surtirse por edicto de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 del Código Contencioso Administrativo.

Artículo 8°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación y surte efectos desde su ejecutoria.

Publíquese, notifíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 27 de junio de 2012.

La Ministra de Salud y Protección Social,

Beatriz Londoño Soto.

(C. F.).