



MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIÓN NÚMERO **004582** DE 2009

( 28 NOV 2009 )

Por la cual se autoriza el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la producción de alimentos de consumo humano.

EL MINISTRO DE LA 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 se aprobó el 29 de enero de 2000 y fue ratificado por Colombia mediante Ley 740 de 2002; la cual fue declarada exequible por la Honorable Corte Constitucional mediante la Sentencia C-071 de 2003.

Que el Gobierno Nacional mediante el 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, 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 Instituto Colombiano para el Fomento de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas – 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 la expedición del acto administrativo para la autorización de actividades solicitadas con Organismos Vivos Modificados.

Que la Empresa Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. A., con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., a través de su representante legal Dr. Rafael Aramendiz, mediante oficio dirigido al INVIMA con radicación No 6044348 del 21 de noviembre de 2006, solicitó autorización, del evento de transformación algodón con la tecnología Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano.

Que el algodón con la tecnología Roundup Ready Flex (MON-88913-8) no se consume directamente como alimento humano, se utiliza el aceite refinado obtenido de las semillas de algodón y cuyo empleo tiene una historia de uso seguro para consumo humano. Muchos productos consumidos en la dieta diaria contienen como ingrediente aceite de algodón, como el caso de margarinas y salsas para aderezar.

Que el análisis de la documentación que soporta la evaluación de riesgos y de inocuidad presentada por la citada Compañía para algodón con la tecnología Roundup Ready Flex (MON-88913-8) como materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano, fue

MAN

Continuación de la resolución "Por la cual se autoriza el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la producción de alimentos de consumo humano"

adelantado por el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad, en las siguientes sesiones:

- 1 Sesión CTNSalud del 30 de noviembre de 2007 (Acta No 9/07), en la que se hizo requerimiento de información adicional, la cual fue presentada por la empresa solicitante mediante oficio radicado 8026746 del 20 de mayo de 2008.
- 2 Sesión CTNSalud del 01 de agosto de 2008 (Acta No 7/08), en la que se presentaron los resultados obtenidos de los estudios de bioseguridad realizados por la Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cía. S. C. A. con el evento algodón Roundup Ready Flex (MON 88913-8) y al análisis de la información que soporta la evaluación de riesgos y de inocuidad, se encontró que puede autorizarse el uso para consumo humano.

Que el CTNSalud realizó la evaluación con base en los documentos presentados por la empresa Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cía. S. C. A., en los cuales encontró:

- 1) Que el algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8) se desarrolló con el fin de lograr un incremento en la tolerancia al herbicida glifosato durante la fase productiva del crecimiento y dar al agricultor una mayor ventaja a la aplicación del herbicida glifosato e incrementar la flexibilidad en el control de malezas.
- 2) Que el algodón MON 88913-8 se obtuvo por la inserción en la variedad Coker312 del gen *cp4epsps*, el cual codifica la expresión de la proteína CP4EPSPS, y que se hizo empleando el método de transformación por *Agrobacterium tumefaciens* del plásmido PV-GHGT35 que contiene dos casetes de expresión. El primero contiene un promotor quimérico consistente en el promotor del gen *tsf1* de *Arabidopsis thaliana* combinado con las secuencias potenciadoras del promotor del virus 35S del mosaico del higo (P-FMV/TS1), una secuencia líder no traducida del gen L-TSF1 de *Arabidopsis thaliana*, el intrón del gen *tsf1*, la secuencia del péptido de tránsito al cloroplasto de *Arabidopsis thaliana* (TS-ctp2), la región codificadora de *cp4epsps* de *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4 y la región no traducida del gen E9 de *Pisum sativum rbc*.
- 3) Que el segundo casete contiene un promotor quimérico de gen *act8* de *Arabidopsis thaliana* con la secuencia potenciadora del virus 35S del mosaico de la coliflor (P-35S/ACT8), la secuencia líder no traducida del gen *act8* de *Arabidopsis thaliana*, el intrón y el exón flanqueador del gen *act8* de *Arabidopsis thaliana* (I-ACT8), la secuencia del péptido de tránsito al cloroplasto de *Arabidopsis thaliana* (TS-ctp2), la región codificadora de *cp4epsps* de *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4 y la región no traducida del gen E9 de *Pisum sativum rbc*.
- 4) Que no se emplearon marcadores de antibiótico para la selección de las plantas transformadas. La selección de los explantes transformados se realizó empleando glifosato como agente de selección.
- 5) Que análisis de Southern Blot fueron empleados para establecer el número de copias insertadas de cada uno de los casetes, la integridad de los casetes de expresión y de las regiones codificadoras de *cp4epsps*, así como la ausencia de secuencias derivadas del plásmido empleado. Los análisis de las secuencias indican que los dos casetes se integraron completamente en el genoma del algodón y que todos los elementos están intactos. El DNA genómico aislado de semilla de algodón MON 88913 y del segregante negativo fueron digeridos con cinco enzimas de restricción, ambos casetes de expresión dieron bandas idénticas.
- 6) Que la estabilidad de los casetes insertados fue evaluada en múltiples generaciones de algodón cultivado en diferentes zonas. Se realizaron cruces empleando técnicas convencionales. Los análisis estadísticos de Chi cuadrado indicaron que los genes introducidos fueron estables y segregaron de acuerdo con los patrones de herencia mendeliana.
- 7) Que para establecer los niveles de expresión de la proteína CP4EPSPS se realizaron ensayos de campo durante el año 2002 en 4 zonas de cultivos de algodón en los Estados Unidos, los cuales dan un rango de las condiciones ambientales y

hoy 22  
#

ANSA

Continuación de la resolución "Por la cual se autoriza el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la producción de alimentos de consumo humano"

- agronómicas representativas de las zonas de siembra comercial del algodón. En cada sitio cuatro parcelas de MON 88913-8 así como del control negativo fueron sembradas empleando un diseño de bloques completos al azar. Tejidos de Hojas jóvenes, raíces, semillas y polen fueron colectados de cada parcela en todas las áreas de estudio.
- 8) Que de todos los tejidos muestreados se realizó extracción de la proteína CP4EPSPS y analizados empleando el método ELISA. Todas las placas de ELISA fueron analizadas en un lector de microplacas SPECTRAFluor Plus. El promedio aritmético, la desviación estándar y el rango (peso seco y peso fresco) fueron calculados para cada tejido y para cada sitio.
  - 9) Que los niveles promedios obtenidos  $\pm$  la desviación estándar de la proteína CP4EPSPS en los tejidos colectados para los cuatro sitios evaluados fueron  $970 \pm 460$   $\mu\text{g/g}$  peso seco para hojas,  $99 \pm 40$   $\mu\text{g/g}$  peso seco para raíces y  $340 \pm 120$   $\mu\text{g/g}$  peso seco para semillas. El promedio del nivel expresado de proteína para los cuatro sitios fue de  $4.0 \pm 0.22$   $\mu\text{g/g}$  peso seco. En la semilla el porcentaje promedio del total de la proteína fue de 28.23%, por lo tanto la cantidad de CP4EPSPS en la semilla de algodón fue aproximadamente de 0.12%.
  - 10) Que con el fin de realizar las evaluaciones de seguridad de las proteínas expresadas en el algodón MON 88913-8 incluyendo la caracterización de éstas, confirmación de sus funciones y propiedades fisicoquímicas, fue necesario producir cantidades suficientes de las proteínas de interés, empleando para ello sistemas bacterianos como *E. Coli*, por cuanto la cantidad de proteína expresada en la planta transformada es muy baja para poder obtener muestras suficientes para análisis. Se efectuaron análisis de inmunoblotting y desitometría, análisis de la secuencia N-terminal, MALDI-TOF MS, SDS-PAGE, Glicosilación y ensayos de la actividad enzimática. La identidad de la proteína producida en la planta fue confirmada bajo la base de los análisis de western Blot, movilidad de la electroforesis y las propiedades inmunoreactivas de la proteína CP4EPSPS, los resultados presentados permiten concluir que la proteína producida en *E. coli* es equivalente a la producida en la planta.
  - 11) Que la proteína CP4EPSPS presente en el algodón MON 88913-8 se obtuvo de *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4 bacteria comúnmente encontrada en el suelo y de la cual no se tiene antecedentes de alergenicidad y patogenicidad en humanos.
  - 12) Que con el fin de establecer homologías con alérgenos conocidos, se realizaron comparaciones de la secuencia de la proteína expresada empleando la base de datos (AD4) y 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. Adicionalmente se hicieron análisis en ventana de 8 aminoácidos.
  - 13) Que la similitud mas alta se presentó con el alérgeno *Dermatophagoides farinae* con una identidad del 30.5% en una ventana de 82 a.a., con un E score de 0.41. La homología encontrada se considera corta si se tiene en cuenta que al compararla con el total de la secuencia de la proteína CP4EPSPS (455 aminoácidos) la sobreposición fue del 18%, adicionalmente no se encontraron similitudes estructurales y funcionales entre la proteína y el alérgeno. Por lo anterior, no se considera probable que se presente una reactividad cruzada cuando hay  $\geq 50\%$  de identidad a lo largo de toda la secuencia de la proteína.
  - 14) Que los estudios de toxicidad oral aguda en ratones con la proteína CP4EPSPS se llevaron a cabo en 50 ratones macho y 50 hembras. La preparación conteniendo la proteína CP4EPSPS fue administrada en monodosis por sonda a tres grupos de ratones en dosis de 49, 154 y 572 mg/kg de peso. Estas dosis corresponden a 40, 100 y 400 mg/kg de CP4EPSPS basado en el nivel de pureza de la proteína. Un grupo control recibió una dosis de 363 mg/kg de suero de albúmina bovina y el segundo grupo control se le administró una solución de bicarbonato de sodio 50mM.
  - 15) Que durante el estudio se hicieron observaciones clínicas para establecer mortalidad y signos de toxicidad, también se tomaron datos de peso y patrones de

Continuación de la resolución "Por la cual se autoriza el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la producción de alimentos de consumo humano"

- consumo de alimentos. Al finalizar el estudio los animales fueron sacrificados y sometidos a necropsia. Los resultados del estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas, ni se presentaron muertes, ni efectos tóxicos a dosis superiores a 572 mg/kg.
- 16) Que análisis de bioinformática fueron llevados a cabo por la compañía solicitante con el fin de establecer homologías estructurales con toxinas conocidas, empleando las bases de datos TOXIN5 y ALLPEPTIDES, el grado de semejanza fue evaluado teniendo en cuenta el porcentaje de identidad calculado, el valor de E alcanzado y los alineamientos observados. Los resultados de las evaluaciones de bioinformática confirman que la secuencia de la proteína CPA4EPSPS no se encontró ninguna similitud estructural con toxinas conocidas.
- 17) Que se realizaron estudios de digestibilidad in vitro de la proteína CP4EPSPS expresada en el algodón MON 88913-8 y de la proteína idéntica obtenida en *E. coli* empleando un modelo de la digestión humana con fluidos gástricos y fluidos intestinales. La estabilidad de la proteína fue evaluada empleando el método SDS-PAGE e inmunobloting. Los resultados presentados de los análisis realizados indican que la proteína CP4EPSPS producida en *E. coli* se degrada rápidamente después de su incubación en SGF, cerca del 98% de la proteína se digiere en 15 segundos y la actividad de la proteína se redujo en un 90% a los 15 segundos de incubación en fluidos gástricos simulados.
- 18) Que la Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. A. llevó a cabo estudio de composición nutricional con el fin de establecer la composición del algodón MON 88913-8 en comparación con semillas de algodón con una conformación genética similar pero que no contiene el DNA insertado o produce la proteína CP4EPSPS. El estudio se llevó a cabo en 4 zonas de siembra de algodón en los Estados Unidos durante el año 2002 y las cuales son representativas de las áreas de cultivo de algodón y que dan una variedad de condiciones ambientales y agronómicas. También se realizaron análisis en 16 variedades comerciales convencionales de algodón como referencia con el fin de obtener un intervalo de confianza del 99%.
- 19) Que se hicieron siembras en parcelas de 18.6 m<sup>2</sup> en bloques al azar con cuatro réplicas cada una simples sin repeticiones, y en los cuatros restantes se establecieron parcelas con 4 réplicas. Las muestras de semillas fueron analizadas para proximales (proteína, grasa total, cenizas y humedad), fibra cruda, fibra detergente ácida, fibra detergente neutra, fibra dietaria total, aminoácidos, ácidos grasos, ácidos grasos ciclopropenoides, vitamina E, minerales (calcio, hierro, cobre, magnesio, manganeso, potasio, sodio y zinc), gossipol y aflatoxinas. Adicionalmente por calculación fueron determinados carbohidratos y calorías. El análisis estadístico se hizo empleando un modelo mixto de análisis de varianza.
- 20) Que las evaluaciones estadísticas realizadas indican que de los 69 componentes evaluados, 50% de las observaciones para 16 de los componentes estuvo por debajo de los límites de detección y por lo tanto no se tuvieron en cuenta en los análisis estadísticos. Por lo tanto sólo fueron tenidos en cuenta 53 componentes en los análisis estadísticos. Se efectuaron un total de 265 comparaciones. MON 88913-8 fue comparado con la variedad convencional para determinar diferencias estadísticamente significativas a un nivel de significación de  $p \leq 0.05$ .
- 21) Que de las 265 comparaciones en 236 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en una de las cinco comparaciones para triptófano, glicina, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido malválico, ácido estercúlico, fibra cruda, humedad, hierro y zinc; en dos de las cinco comparaciones para fenilalanina, calcio, manganeso y grasa; en tres de las cinco comparaciones para sodio y ácido linoléico; y en las cinco comparaciones para ácido oleico. No obstante los valores presentados permiten concluir que estos se encuentran dentro de los rangos esperados para los valores de estos componentes en el algodón convencional. Todos los componentes que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las líneas de algodón conteniendo el algodón MON-88913-8 y la variedad no modificada se encontraron dentro de un intervalo de tolerancia del 99% para

Continuación de la resolución: "Por la cual se autoriza el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la producción de alimentos de consumo humano"

variedades comerciales convencionales, así como dentro de los valores reportados en la literatura

22) Que los estudios de composición nutricional del algodón MON-88913-8 y su contraparte convencional permiten concluir que es sustancialmente equivalente salvo por la nueva característica introducida.

23) Que la Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. A. suministró datos completos del algodón MON-88913-8, una descripción detallada del método de transformación, de los genes insertados, estabilidad, número de copias y niveles de expresión en la planta de algodón y las secuencias completas de las proteína expresada CP4EPSPS incluido el péptido de tránsito al cloroplasto CTP2.

Que la evaluación efectuada por el CTNSalud 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 de la Comisión del *Codex Alimentarius* y teniendo en cuenta el uso intencionado para el cual se solicitó autorización.

Que por todas las razones técnicas antes señaladas y que la evaluación de la inocuidad para consumo humano del Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8) 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 1 de agosto de 2008 (Acta No 708) se presentaron los resultados obtenidos en los estudios de bioseguridad realizados con el evento de transformación Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8) de la Empresa Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. A.; el CTNSalud recomienda al Ministro de la Protección Social autorizar su uso como materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano.

En mérito de lo expuesto, este Despacho

#### RESUELVE:

**ARTÍCULO PRIMERO.-** Autorizar a la Empresa Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. A. el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), como materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano.

**PARAGRAFO:** La autorización a que se refiere el presente artículo, tendrá una vigencia de diez (10) años, contados a partir de la fecha de entrada en vigencia de la presente resolución, sin perjuicio de las labores de inspección, vigilancia y control y las decisiones que se desprendan de la misma.

**ARTÍCULO SEGUNDO.-** Cualquier importación que se realice de Algodón para consumo humano conteniendo el evento de transformación Tecnología Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8) para siembra, deberá surtir los trámites establecidos en el Decreto 4525 de 2005 o la norma que lo modifique, adicione o sustituya ante el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad de OVM de uso exclusivo para fines exclusivamente agrícolas, pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustriales (CTNBio).

**ARTÍCULO TERCERO.-** El importador debe dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 18.2 del Protocolo de Cartagena aprobado en Colombia mediante la Ley 740 de 2002, en el cual se establece que en la documentación que acompaña el cargamento se debe identificar claramente que puede contener OVM, y que no está destinado a ser introducido intencionalmente en el medio ambiente.

**ARTÍCULO CUARTO.-** La Empresa Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. 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.

10/11/09  
MAL

26 NOV 2009

Por la cual se autoriza el uso de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8) como materia prima para la producción de alimentos de consumo humano"

**ARTÍCULO QUINTO.-** El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA ejercerá las funciones de inspección, vigilancia y control en su respectivo ámbito de competencia de acuerdo a lo establecido en la Ley 1122 de 2007 para lo cual podrán aplicar las medidas de seguridad e imponer las sanciones correspondientes, de conformidad con lo establecido en la Ley 09 de 1978 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 las líneas de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8) 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 SEXTO -** Cualquier fabricante de alimentos, que emplee como materia prima o ingrediente las líneas de Algodón Roundup Ready Flex (MON-88913-8), para la producción de alimentos para consumo humano deberá dar cumplimiento a las disposiciones que en materia de etiquetado de alimentos derivados de la ingeniería genética disponga el Ministerio de la Protección Social. En responsabilidad de la Empresa Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. A., asegurarse de que se mantenga una clara identificación del material vendido como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

**ARTÍCULO SÉPTIMO.-** Notificar el contenido de la presente resolución al Representante Legal de Compañía Agrícola Colombiana Ltda. y Cia. S. C. 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.

**ARTÍCULO OCTAVO.-** La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación y surte efectos desde su expedición.

**PUBLIQUESE, NOTIFIQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en la ciudad de Bogotá D.C. a los 17 de Noviembre de 2009.

**DIEGO PALACIO BETANCOURT**  
Ministro de la Protección Social

En copia para: El Sr. Luis E. Quijano Velásquez

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten mark]*