

## **INFORME GAHSHA**

### **Solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento**

**SOLICITANTE:** BASF Uruguay S.A.

**Nombre:** Algodón GHB811

### **EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA**

De acuerdo a lo convenido en el año 2019, para los eventos que cuenten con aprobación en la Unión Europea no se considera necesario un estudio completo del dossier por parte de este grupo AdHoc. Si bien se realizó una revisión del informe EFSA que figura en la bibliografía citada al final de este informe, para algunos puntos se recurrió a la revisión bibliográfica pertinente

La revisión del informe EFSA, 2021 fue realizada por: Evaluadores de MGAP, IP y de UdeLaR

A continuación, se incluyen los comentarios que se consideran pertinentes respecto al contenido del informe EFSA en cada una de las áreas de evaluación de este grupo AdHoc.

#### **C2.1 Composición nutricional**

En este punto, se considera el estudio presentado por la empresa (M-5666678-01-1) y el informe EFSA 2021. Se evaluó la producción de semilla realizada durante los años 2014-2015 en 8 localidades de las zonas de producción comercial de algodón de Estados Unidos. El estudio incluyó el evento en estudio, su contraparte convencional y siete cultivos de variedades comerciales, con lo que se contempló la variabilidad natural en las condiciones de la prueba. Además, se consideró el evento con y sin la adición de plaguicidas (en este caso, con aplicación de Glifosato e Isoxaflutole).

Luego del análisis estadístico realizado, se considera que, para la mayoría de los parámetros evaluados en la semilla, no se identificaron diferencias significativas entre el evento algodón GHB11 y su contraparte tradicional. Sin embargo, en el estudio de sitios combinados, para el contenido de ácido dihidroesterúlico, se identifica diferencia significativa entre el evento y su contraparte convencional que cae por fuera de los rangos de equivalencia. En particular, se detecta una disminución del contenido de ácido dihidroesterúlico en el evento. Considerando que es un compuesto tóxico para la nutrición humana, que los procesos industriales disminuyen el nivel de este compuesto, la diferencia encontrada no representa riesgo desde punto de vista nutricional, tanto para alimentación humana como animal

Considerando que el evento contiene la enzima HPPD (proteína relacionada a la vía metabólica de la tirosina, que está relacionada con la síntesis de tocoferoles), el panel de EFSA consideró el análisis de los niveles  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ - tocoferol y tocoferoles totales. No se registraron diferencias entre el evento y su contraparte convencional.

#### **C2.2 Alergenicidad**

Se revisó el dossier del evento algodón GHB811 y el informe de EFSA (2021) de dicho evento. A continuación, se realiza un resumen de la información contenida en el informe EFSA en cuestión. El informe EFSA (2021) indica que los organismos donantes *Zea mays* y *P. fluorescens* no son consideradas fuentes alergénicas.

Los estudios bioinformáticos (criterio de identidad 35% en una ventana móvil de 80 aminoácidos) no arrojaron similitud potencial de las nuevas proteínas expresadas 2mEPSPS y HPPD W336 con ningún alérgeno conocido (EFSA, 2021). No se encontraron otras preocupaciones desde el punto de vista de la alergenicidad de las nuevas proteínas expresadas, tampoco indicaciones de que pudieran ser adyuvantes ni hubo alineamientos totales o parciales con secuencias de péptidos vinculados con el celiaquismo (EFSA, 2021). Por lo tanto, EFSA (2021) concluye que no hay indicaciones de que las nuevas proteínas 2mEPSPS y HPPD W336 expresadas en el algodón GHB811 puedan ser alergénicas en el contexto de la solicitud presentada.

En lo que respecta a la alergenicidad de OGVM completo, EFSA (2021) no consideró necesario solicitar datos experimentales para analizar potenciales cambios en los alérgenos del algodón, por no considerarse un alimento comúnmente alergénico. En base a la caracterización molecular, al análisis composicional y a la evaluación de las nuevas proteínas expresadas no identificaron indicaciones de un potencial aumento en la alergenicidad en relación al no OVGM.

Considerando todo esto, en el contexto de la aplicación planteada, el panel de OGM de EFSA (2021) no identificó preocupaciones desde el punto de vista de alergenicidad para el algodón GHB811 en relación con su contraparte convencional.

## **C2.3 Toxicidad**

El evento de algodón GHB811 expresa las proteínas 2mEPSPS (codificada por el gen *2mepsps*), y HPPD W336 (codificada por el gen *hppdPfW336-1Pa*).

Estas proteínas ya han sido previamente estudiadas y los eventos han sido aprobados por la CGR (Soja FG72 y FG72xA5547-127) para producción de semilla en Uruguay, no demostrando estas proteínas evidencia de efectos tóxicos en humanos o animales provocados por ellas o por sus constituyentes, y presentando una extensa historia de uso seguro

### C2.3.1 Historia toxicológica de las especies donantes y receptoras

Se trata de organismos donantes ampliamente utilizados en el desarrollo de este tipo de productos (*Pseudomonas fluorescens* y *Zea Mays* (maíz)), tanto en algodón como en otros cultivos, sin que se hayan reportado efectos adversos asociados a su uso. Con respecto al algodón como organismo receptor, sus principales subproductos para consumo alimentario son: aceite, torta y harina, cáscaras, linters (fibras cortas adheridas a la semilla), semillas sin deslinter y semillas deslinteradas. De estos subproductos los únicos que se utilizan para consumo humano con un largo historial de uso seguro son el aceite y los linters. El resto se utiliza para consumo animal, y se tiene en cuenta los niveles del compuesto tóxico gopipol de los subproductos para su administración. Este compuesto es tóxico en monogástricos, aves, muchos insectos y microorganismos.

### C2.3.2.1 Historia de las nuevas proteínas expresadas que puedan aportar a la evaluación de su toxicidad 2mEPSPS

Dicha proteína ya ha sido evaluada en eventos anteriores y aprobados por la CGR como la Soja FG72 y FG72xA5547-127, y no se han reportados efectos adversos a lo largo del tiempo.

### HPPD-4

Dicha proteína ya ha sido evaluada en el evento FG72 y FG72xA5547-127 y aprobado por la CGR, no reportándose efectos adversos a lo largo del tiempo

#### C2.3.2.2 Similitud de nuevas proteínas expresadas con sustancias tóxicas conocidas (análisis bioinformáticos).

El grupo GACHIM llevó a cabo un análisis bioinformático sobre la secuencia del locus transgénico del evento de algodón GHB811, para identificar marcos abiertos de lectura (ORF). Las secuencias resultantes de más de 30aa se compararon con las bases de datos de alérgenos de 2018. No encontraron identidad biológicamente relevante de las secuencias con ninguna proteína alérgica conocida. Además, no se encontró ninguna coincidencia con las proteínas alergénicas conocidas al analizar la homología de 8 residuos continuos. Tampoco se encontró ninguna identidad biológicamente relevante con proteínas tóxicas de la base de datos no redundante de NCBI. En conclusión, no hubo hallazgos *in silico* ni alergénicos ni toxicológicos con los potenciales ORF polipeptídicos.

#### C2.3.2.3 Evaluación de toxicidad aguda de las nuevas proteínas expresadas (en modelos animales o por métodos alternativos).

No se observaron efectos adversos en un estudio de toxicidad oral aguda tras la administración de HPPD Proteína W336 producida en *E. coli* en una dosis única de 2.000 mg/kg de peso corporal para ratones hembra. El Panel de OMG de la EFSA opina que las pruebas de toxicidad aguda de las proteínas recién expresadas son de poco valor para la evaluación de riesgos del consumo repetido de alimentos y piensos de plantas MG por humanos y animales (EFSA, 2015). Sin embargo, dos estudios adicionales que abordan la toxicidad subaguda de la proteína HPPD W336 fueron evaluados por el Panel de OMG confirmando la evaluación de seguridad de esta proteína (EFSA, 2021). En este sentido, BASF informó a la FDA de resultados de estudios de toxicidad oral aguda en ratones administrados con estas dos proteínas, sin encontrar efectos adversos (Bonnette, 2018).

#### C2.3.2.4 Evaluación de toxicidad subcrónica o crónica de las nuevas proteínas expresadas. Si no corresponde, justificar por qué.

Para los 2 puntos anteriores, la empresa aduce que los análisis moleculares, agronómicos y de composición demostraron que la única diferencia que presenta el algodón GHB811 en comparación con su contraparte convencional, es la presencia de las proteínas 2mEPSPS y HPPD W336, de manera que no existen evidencias de riesgos en el consumo de alimentos derivados del algodón GHB811. No existen elementos que indiquen que las nuevas proteínas expresadas (2mEPSPS y HPPD W336) puedan ser tóxicas para el hombre o los animales. Sumado a esto, no se han identificado toxinas presentes en las especies donantes (*Zea mays* y *P. fluorescens*) o receptora (*Gossipium hirsutum*).

En virtud de lo detallado anteriormente, a los estudios bioinformáticos realizados y a los resultados obtenidos en los estudios composicionales y agronómicos es que no consideran necesario realizar ensayos de toxicología en animales ya que los mismos no aportarían información adicional para el análisis de riesgo. Por otro lado, estas proteínas ya han sido evaluadas en el marco de los eventos Soja FG72 y FG72xA5547-127, sin encontrar evidencia de efectos tóxicos de las mismas.

En el informe de EFSA de 2021 (Naegeli et al., 2021) para este evento, no se identifican problemas de seguridad con respecto a la toxicidad y la alergenicidad de las proteínas 2mEPSPS y HPPD W336 expresadas en el algodón GHB811, no encontrando evidencia de que la modificación genética cambie la alergenicidad general del algodón GHB811. En el contexto de esta solicitud, el consumo de alimentos y piensos de algodón GHB811 no representa un problema nutricional en humanos y animales.

#### C2.3.2.5 Ensayos de carácter carcinogénico y teratogénico a corto y mediano plazo. Si no corresponde, justificar por qué.

La empresa justifica que la existencia de equivalencia desde el punto de vista composicional y nutricional entre el evento de algodón GHB811 y su contraparte no genéticamente modificada, sumada a la ausencia de evidencias que indiquen potenciales efectos tóxicos o alergénicos de las proteínas 2mEPSPS y HPPD W336, eximen de la necesidad de realizar este tipo de estudios

C2.3.3 En el caso que existan cambios biológicos relevantes en la composición del OVGM (en relación a su homólogo convencional o comparador adecuado), diferentes a las nuevas proteínas expresadas, realizar la evaluación toxicológica de los nuevos componentes. Si no corresponde, justificar por qué.

La única diferencia que presenta el algodón GHB811 respecto al homólogo convencional, es la tolerancia a herbicidas inhibidores de HPPD y Glifosato, siendo nutricionalmente equivalente a las variedades de referencia, por lo cual no sería necesario realizar una evaluación toxicológica de otros componentes.

C2.3.4 Evaluación toxicológica del alimento completo.

La única diferencia que presenta el evento de algodón GHB811 comparado con su homólogo convencional, es la expresión de las proteínas 2mEPSPS y HPPD W336, no presentando diferencias en la funcionalidad del cultivo ni en su uso como alimento, por lo que no se considera necesaria una evaluación del alimento completo.

El informe de EFSA de 2021 reporta el análisis de un estudio de alimentación de 90 días en ratas que recibieron dietas derivadas del algodón GHB811. Las ratas Crl:CD(SD) se asignaron a tres grupos experimentales. Los grupos fueron alimentados con dietas que contenían 10% de tasa de incorporación de harina de semilla de algodón tostada, ya sea de plantas de algodón GHB811 tratadas con los herbicidas previstos (material de prueba), de la contraparte convencional (material de control) o de un algodón de referencia comercial no transgénico (FM966, material de referencia). El nivel superior del 10% se justificó sobre la base del contenido de gossypol en la semilla de algodón. El estudio se basó en la guía OCDE 408. El alimento y el agua se proporcionaron *ad libitum*. En el análisis estadístico, las ratas que consumieron la dieta de prueba se compararon con las que consumieron la dieta de control. La jaula fue considerada como la unidad experimental. No hubo incidentes de mortalidad o signos clínicos relacionados con la dieta de prueba. Un macho control murió al día 64 pero los hallazgos post-mortem identificaron un linfoma maligno. No se identificaron resultados adversos relacionados con la dieta de prueba en ninguno de los parámetros investigados. Se observó un pequeño número de resultados estadísticamente significativos, pero no se consideraron efectos adversos del tratamiento por una o más de las siguientes razones: estuvieron dentro de la variación normal del parámetro en ratas de esta edad, fueron de pequeña magnitud, se identificaron solo en una pequeña cantidad de intervalos de tiempo sin impacto en el valor general; no se mostró un patrón consistente con los parámetros o puntos finales relacionados. En base a estos resultados el panel de EFSA concluyó que no se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en ratas después de alimentarlas con dietas que incluían un 10 % de harina tostada de semilla de algodón GHB811 durante 90 días. Estas conclusiones dan soporte a la falta de toxicidad del alimento completo en un estudio de alimentación crónica.

## **CONCLUSIONES**

Respecto a la solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para el Algodón GHB811, en base a la revisión del informe EFSA (2021) e información bibliográfica adicional consultada por el grupo ad hoc, no se identifican posibles efectos adversos a la salud humana y animal del evento en ninguna de las características estudiadas y en el contexto de la aplicación planteada.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Bonnette R.E. 2018. FDA. Biotechnology Notification File No. 000161 Note to the File. Herbicide tolerant GHB811 cotton.

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2021. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified cotton GHB811 for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-ES-2018-154). EFSA Journal 2021;19(8):6781, 29 pp.

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6781>

EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), Scientific Opinion on an application (EFSA-GMO-BE-2011-98) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified soybean FG72 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Bayer CropScience. EFSA Journal 2015;13(7):4167, disponible en [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal).

M-500982-02-1. Gottula, J; Gillikin, N; Gao, Y. Composition Assessment of GHB811. Cotton grown in the U.S.A during 2014 and 2015. Cotton. USA 2016.

OECD (2018), Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070707-en>.