

Para: Comité de Articulación Institucional (CAI) y Evaluación del Riesgo en Bioseguridad (ERB).

De: Red de evaluadores del Sistema Nacional de Bioseguridad.

Asunto: Evento apilado en maíz Bt11xMIR162xNK603 (INASE y Comercial)

Fecha: 28 marzo de 2023

Participaron en la elaboración del informe evaluadores de las instituciones del CAI (MGAP, INASE, LATU) cuyos nombres y CV se encuentran disponibles en la oficina de Bioseguridad.

El evento apilado en maíz Bt11xMIR162xNK603 presenta resistencia a insectos lepidópteros y tolerancia a los herbicidas glifosato y glufosinato de amonio.

Las proteínas expresadas son Cry1Ab y PAT proveniente del evento Bt11, la proteína Vip3Aa20 proveniente del evento MIR162 y la proteína EPSPS proveniente del evento NK603.

Respecto al modo de acción de las proteínas Cry, los cristales que forman dichas proteínas son ingeridos por los insectos que consumen las partes vegetales y luego son solubilizados en el intestino medio del insecto. La especificidad -es decir, los organismos susceptibles a estas proteínas- depende de la forma de los cristales, el pH al cual se disuelven los cristales y las enzimas proteolíticas presentes en el intestino. Una vez disueltos los cristales en el intestino, las proteínas se liberan en forma de protoxinas, las que son digeridas por proteasas intestinales y transformadas en toxinas activas. Las toxinas se unen a la membrana del epitelio intestinal, a través de la caderina presente en la membrana, lo que produce una cascada de señales que desencadena en la muerte celular. Este proceso permite uniones a otros receptores de membrana que provocan la formación de poros en el epitelio del intestino medio, el desequilibrio osmótico y posterior lisis celular. Como consecuencia de este proceso el tejido se daña impidiendo la asimilación y retención de compuestos vitales, llevando a la muerte del insecto.

En el caso de la proteína Vip, esta es ingerida por el insecto al consumir las partes vegetales del cultivo. Una vez en el intestino, la proteína es activada por las proteasas intestinales. Luego, la toxina Vip, que está formada por oligómeros atraviesa la membrana peritrófica y reconoce receptores específicos de la membrana apical de las células epiteliales del intestino medio. La proteína Vip se une a una glicoproteína llamada tenascina. Luego, se desencadenan otra serie de uniones con diferentes sitios de reconocimiento y el posterior flujo iónico que produce la formación de poros en la membrana. Esto provoca al final la lisis celular debido al cambio de la presión osmótica. Dependiendo del tipo de proteína Vip, varían levemente los sitios de interacción y la especificidad de los receptores, así como el pH intestinal del organismo, lo que determina los grupos de insectos susceptibles. Como resultado de este proceso los síntomas que provoca en el individuo son el cese de la alimentación, se detienen los movimientos peristálticos, se dejan de asimilar los nutrientes llegando a la muerte del insecto.

En cuanto a la proteína PAT, ésta es la enzima fosfinotricin acetiltransferasa, codificada por el gen *pat*, es una acetiltransferasa que cataliza específicamente la acetilación de L-fosfinotricin (L-PPT) y demetilfosfinotricin (DMPT). L-PPT y DMPT son inhibidores de la enzima glutamino sintasa (GS). Esta inhibición resulta en la acumulación de iones tóxicos de amoníaco y en una disminución de la cantidad de glutamina, un aminoácido esencial utilizado en muchos procesos anabólicos. El

glufosinato de amonio es la sal de amonio de L-PPT. Solamente el L-isómero es un inhibidor de la glutamino sintasa. La enzima PAT tiene la capacidad de conferir tolerancia al glufosinato de amonio a las plantas modificadas con este gen. La tolerancia al herbicida es una consecuencia de la acetilación y resultante desactivación de L-PPT en el herbicida glufosinato de amonio.

La proteína EPSPS es la enzima EPSPS que se encuentra involucrada en la ruta biosintética del shiquimato al corismato, el cual es sustrato para la biosíntesis de aminoácidos aromáticos y otros metabolitos en plantas y microorganismos. En las plantas convencionales, el glifosato inhibe la actividad de la EPSPS endógena, por lo cual las plantas rociadas con ese herbicida ya no pueden sintetizar los aminoácidos esenciales. La enzima CP4 EPSPS posee una estructura similar y la misma función que las enzimas EPSPS endógenas de las plantas (donde tienen ubicación cloroplástica), pero a diferencia de éstas posee una afinidad reducida por el glifosato, por lo que es capaz de conservar su actividad enzimática en presencia del herbicida.

El evento acumulado fue obtenido por cruzamiento convencional entre líneas de maíz portadoras de los eventos individuales. Estos eventos ya fueron evaluados por el sistema regulatorio (SNB) y cuentan con aprobaciones del GNBio para diferentes usos en forma individual y combinaciones con otros eventos, por lo cual el presente informe se centra en la posible interacción entre los eventos individuales y nueva información disponible. Además, estas proteínas apiladas ya se encuentran productivamente de forma comercial en el Uruguay, aprobadas por GNBIO en el 2012 en el evento comercial denominado Viptera 3 (BT11xMIR162xGA21).

Dado el conocimiento exhaustivo de los modos de acción de las proteínas expresadas, y la independencia de cada ruta metabólica en la célula vegetal, es posible indicar que no se esperan interacciones entre las proteínas de nueva expresión presentes en el evento apilado.

Al no ser esperables en la planta nuevos productos derivados de interacciones entre estas proteínas, no se identifica un posible daño al ambiente del evento combinado en comparación a los eventos individuales ya analizados. Por tanto, no se identifica una hipótesis de riesgo que justifique una evaluación ambiental del evento apilado.

En cuanto a la inocuidad alimentaria, no existe evidencia que indique que los eventos individuales puedan tener efectos adversos a la salud humana y animal en ninguna de las características estudiadas (aspectos nutricionales, de alergenicidad y de toxicidad) en comparación con la planta no modificada. Por otra parte, tampoco hay razones para creer que la presencia simultánea de las nuevas proteínas expresadas en el evento apilado pudiera implicar una preocupación en este mismo sentido, y por tanto se considera que no existe una hipótesis de riesgo que justifique la evaluación de la inocuidad alimentaria en el evento apilado.
