

INFORME GAHSHA

SOLICITANTE: Rizobacter Uruguay S.A.

Nombre: Soja DBN-09004-6

Solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para el evento Soja DBN-09004-6.

La información surge del dossier presentado por la empresa solicitante en el 2018 y de la bibliografía citada al final de este informe.

Participaron en la elaboración del presente informe evaluadores de las siguientes instituciones: MGAP, Instituto Pasteur de Montevideo y Universidad de la República (UdeLar) cuyos curriculum vitae se encuentran disponibles en la Secretaría del Sistema Nacional de Bioseguridad.

EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA

C2.1 Composición nutricional

De acuerdo con el informe composicional realizado por la empresa (Reporte RCompGGT), se realizó el análisis de todos los parámetros requeridos por OECD recomendados para soja en grano y forraje (42 componentes (nutrientes, micronutrientes, minerales y anti-nutrientes). El estudio agronómico y nutricional se realizó en el período 2015-2016, en tres localidades de Argentina de gran producción de soja (Pergamino, Buenos Aires; Rafaela, Santa Fe; y Roldán, Santa Fe). El estudio contempló el evento soja DBN-Ø9ØØ-4-6 con tratamiento con Glifosato, con Glufosinato y ambos plaguicidas, su contraparte parental no transgénica Jack y una serie de cinco variedades comerciales.

Tanto en semilla como en forraje proveniente del evento y de su contraparte convencional, no se obtuvieron diferencias significativas para la mayoría de los componentes evaluados en todos los sitios (análisis de sitios combinados) y para cada sitio individual. En caso de encontrar interacción fenotipo-ambiente, se realizó el análisis individual por sitio.

En semilla, en el análisis de sitios combinados, algunos parámetros mostraron diferencias significativas entre el evento y la contraparte convencional pero los valores encontrados cayeron dentro del rango establecido por las variedades comerciales, por lo que no se considera que son equivalentes (grasa total, fibra cruda, fósforo, calcio, ácidos grasos (palmítico, linoleico, linolénico), prolina y diadnezina).

En el análisis de sitios individuales para semilla (o sea para aquellos parámetros donde se encontró interacción fenotipo-ambiente), algunos parámetros mostraron diferencias significativas entre el evento y la contraparte convencional pero los valores encontrados cayeron dentro del rango establecido por las variedades comerciales, por lo que se consideran equivalentes (grasa total, fibra cruda, fósforo, calcio, ácidos grasos (palmítico, linoleico, linolénico), prolina y diadnezina). Sin embargo, para algunos parámetros, se encontraron diferencias significativas que no cayeron dentro del rango de las variedades comerciales. Estos parámetros son proteína, ácido aspártico, cisteína, lisina, fenilalanina.

Para realizar la valoración de estos cambios, se consideran datos de consumo publicados en FAO. Según se verifica en la página, se pueden acceder a datos de consumo de la población de Buenos Aires, cuya dieta se podría considerar similar a la de la población de Uruguay.

Para el caso de proteína, se verifica un descenso de 6% en el valor. Teniendo en cuenta hábitos de consumo publicados en FAO para la población de Buenos Aires, los cereales se encuentran en el tercer lugar como fuente de proteínas. Por dicho motivo, este descenso en el contenido de este macronutriente puede ser compensado por el aporte de otros alimentos (carnes, lácteos o incluso otros cereales).

Además, se verificaron diferencias significativas para los siguientes aminoácidos: ácido aspártico, cisteína, lisina, fenilalanina. Más específicamente, se registró un aumento para para ácido aspártico (15%), cisteína (35%) y lisina (15%), mientras que se registró un descenso para fenilalanina (40%).

Todos estos aminoácidos son considerados macronutrientes, debido a que forman parte de las proteínas. Teniendo en cuenta el metabolismo en humanos, aquellos aminoácidos que no se utilizan para síntesis de proteínas sufren procesos catabólicos, principalmente en el hígado.

Según los hábitos de consumo publicados en FAO para la población de Buenos Aires, el 70% del aporte de proteínas en la dieta está dado por carnes y subproductos, lácteos y subproductos, y cereales. Otros alimentos donde se incluyen huevos, vegetales, pescados y otros aportan el 30% restante. Teniendo en cuenta que el aporte proteico por cereales exclusivamente representa el 16% del total de aportes, y que en este caso se trata de un cultivo en particular, se puede considerar que el aporte de soja exclusivamente por este evento en particular no resultaría en un aporte significativo de estos aminoácidos.

En el caso de fenilalanina, se considera que la disminución registrada, puede ser aportada por otros alimentos.

Se concluye que las diferencias encontradas no constituyen un riesgo desde el punto de vista nutricional.

C2 EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA

C2.2 Alergenicidad (Ing. Alim. MSc. Natalie Merlinski (MGAP))

C2.2.1 Historia de la alergenidad de la especie dadora y receptora

Las especies dadoras de los genes insertados (*Agrobacterium sp.* cepa CP4 para CP4 EPSPS - y *Streptomyces viridochromogenes* para PAT) no poseen historia de alergenidad y se encuentran como organismos donantes en organismos vegetales genéticamente modificados aprobados en Uruguay y Unión Europea (Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021a; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2022; EFSA GMO Panel, 2021; bases de datos: Allergen Online, 2021 – Goodman R.E.; Compare, 2022 – Van Ree, 2021).

En lo que respecta a la especie receptora, la especie *Glycine max* posee varias proteínas que son consideradas alérgenos potenciales (OECD, 2012). Algunas de las asociadas con alergias alimentarias son P34, beta-conglicinina y glicinina (OECD, 2012). Es reconocido como una de los principales alimentos causantes de alergias en Unión Europea, Estados Unidos y aún figura en el Codex Alimentarius de la misma forma (Codex Alimentarius, 2020; Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act, 2004; Food Allergy Safety, Treatment, Education, and Research Act, 2021; Reglamento UE 1169/2011). Sin embargo, vale la pena mencionar que a nivel del Codex Alimentarius la evaluación más reciente que revisa la lista de alérgenos prioritarios a nivel mundial (en base a la conjunción de la prevalencia de alergias, la severidad de las reacciones que genera y la potencia de la fuente alérgica) no incluye a la soja (Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) y World Health Organisation (WHO), 2022). Esto se justifica por una combinación de una baja prevalencia mundial, baja potencia alérgica y baja severidad en general de las alergias causadas por la soja (FAO y WHO, 2022). Por este motivo, si bien por el momento se sigue considerando como fuente de alérgenos relevante, se tiene presente que hay una tendencia a poner en perspectiva su relevancia, al menos a nivel internacional.

C2.2.2 Evaluación de la alergenidad de la/s nuevas proteína/s expresadas por el/los genes introducidos.

C2.2.2.1 Indicar la historia de alergenidad de las proteínas y la similitud de las mismas con alérgenos conocidos (análisis bioinformático para comparar con base de datos de alérgenos conocidos, considerar también estructura espacial si es necesario).

Las nuevas proteínas expresadas por este evento, PAT y CP4 EPSPS, ya fueron evaluadas en otros organismos vegetales genéticamente modificados que fueron aprobados en Uruguay y Unión Europea y no se encontraron evidencias más recientes de historia de alergenidad (Gabinete Nacional de Bioseguridad,

2021; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021a; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2022; EFSA GMO Panel, 2021; bases de datos: Allergen Online, 2021 – Goodman R.E.; Compare, 2022 – Van Ree, 2021).

La similitud con alérgenos conocidos se evaluó a través de estudios bioinformáticos, que revisó el grupo GAHCIM. Los mismos se realizaron en 2023, utilizando la base de datos Allergen Online (FARRP – Goodman R.E., 2016) y los criterios del Codex Alimentarius (2003): identidad mayor a 35% en segmentos mayores o iguales a 80 aminoácidos e identidad del 100% de ventana móvil de 8 aminoácidos. Allergen Online (FARRP – Goodman R.E., 2016) es una base de datos disponible públicamente, creada por la Universidad de Nebraska-Lincoln, que GAHSHA valora como válida. La búsqueda no mostró alineamientos y por lo tanto no se requieren estudios adicionales en este punto.

C2.2.2.2 En caso de haber encontrado similitudes, indicar los ensayos realizados para evaluar la potencial alergenicidad y sus resultados (ejemplo: inmunoblotting).

En base a lo desarrollado en los puntos C2.2.1 y C2.2.2.1, ninguna de las dos proteínas en evaluación proviene de una fuente alérgica, ni posee similitud en la secuencia con un alérgeno conocido. Por lo tanto, de acuerdo con lo establecido en el documento Codex (Codex Alimentarius. FAO y WHO, 2009) y EFSA GMO Panel (2011), no corresponde realizar ensayos inmunológicos con sueros específicos.

C2.2.2.3 Evaluación de otras características potencialmente alergénicas (ejemplo: adyuvancia, niveles presentes en alimento, resistencia al procesamiento)

La empresa no presenta datos de ensayos con pepsina, que constituye parte de la información que este grupo AdHoc considera que aporta al peso de la evidencia para la evaluación de potencial alergénico. Sin embargo, al tratarse de proteínas que ya han sido estudiadas anteriormente en el marco de este sistema y los eventos que las expresan están aprobados, y además ser un ensayo cuyos resultados permanecen válidos a lo largo del tiempo, no fue necesario solicitar dicha información en la empresa. En lugar de ello, en base a las secuencias de las proteínas en cuestión (PAT y CP4 EPSPS del evento soja DBN-Ø9ØØ4-6), el grupo GAHCIM realizó un estudio comparativo con las proteínas aprobadas en eventos anteriores (CP4 EPSPS en MON 89788 de soja MON 89788 X MON 87701 X MON 87708 X MON 87751 y PAT de soja SYHT0H2) (Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021a; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2022), y concluyó que hay equivalencia entre ellas. Esto hace que los ensayos con pepsina de estos eventos ya aprobados sean válidos también para las nuevas proteínas expresadas por este evento, y por lo tanto no existan preocupaciones en este sentido.

C2.2.4 Evaluación de la alergenicidad del OVGM completo. Valorar la posibilidad de que el modo de acción de las nuevas proteínas altere la alergenicidad de la planta, en función de lo planteado en C2.2.1, 2.2.2 y 2.2.3.

De acuerdo a lo analizado en los puntos C2.2.1 a C2.2.3, no se considera que existe evidencia de que las nuevas proteínas expresadas presenten preocupaciones desde el punto de vista de la alergenicidad.

Por otra parte, tampoco existen razones para creer que la presencia simultánea de las nuevas proteínas expresadas en el evento apilado en soja, pudiera implicar una preocupación en este mismo sentido (EFSA GMO Panel, 2021; Steiner et al., 2013).

Por lo tanto, en base al análisis realizado y al conocimiento actual, se considera que no es esperable que la modificación genética pueda introducir algún cambio en la alergenicidad en comparación con la planta no modificada.

C2.3 Toxicidad

Los genes introducidos en la soja DBN-Ø9ØØ4-6 confieren a la planta dos fenotipos diferentes: tolerancia a herbicidas basados en glufosinato de amonio, dado por la presencia del gen pat, y tolerancia a glifosato,

dada por la introducción del gen cp4 epsps, y expresa por lo tanto dos nuevas proteínas: la enzima fosfinotricina N-acetiltransferasa (PAT) de *Streptomyces viridochromogenes*, y la proteína 5-enolpiruvilsiquimato-3-fosfato sintasa (CP4 EPSPS) de la cepa CP4 de *Agrobacterium sp.*

C2.3.1 Historia toxicológica de las especies donantes y receptoras

Existe una extensa historia del uso y consumo seguro de los productos derivados de la soja como especie receptora en cuanto a su toxicidad. No existen antecedentes de patogenicidad para *Agrobacterium*. Estas bacterias no tienen capacidad de causar enfermedades en humanos o animales. La empresa reporta además que los fragmentos utilizados en la obtención del evento no contienen los genes asociados con su patogenicidad vegetal. A su vez, *Streptomyces viridochromogenes* es una bacteria común del suelo. Si bien está reportado que algunas variedades de *S. viridochromogenes* producen diversas sustancias bioactivas (Běhal, 2000), el gen de esta bacteria que ha sido utilizado en la modificación genética expresa específicamente la enzima PAT. Esta actividad enzimática no tiene características tóxicas y su inocuidad ha sido comprobada a lo largo de su uso en muchos cultivos genéticamente modificados que se encuentran actualmente en el comercio y que son globalmente consumidos por humanos, corroborando su inocuidad toxicológica.

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

PAT

Esta proteína también ha sido evaluada para eventos anteriores que han sido aprobados (MON89034XTC1507XNK603xMIR162, Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b - autorización para producción y uso comercial), es utilizada hace muchos años en eventos transgénicos consumidos por humanos y animales, y no se han reportado casos de toxicidad a lo largo del tiempo.

CP4 EPSPS

Esta proteína ya ha sido evaluada por el grupo ad hoc para diversos eventos aprobados (maíz MON89034xTC1507xNK603xMIR162, Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b - autorización para producción y uso comercial)

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

Ambas proteínas han sido extensivamente estudiadas en cuanto a su similitud con sustancias tóxicas cuando fueron presentadas para otros eventos anteriores que han sido aprobados. Igualmente, utilizando la base de datos de NCBI, la empresa enfrentó las secuencias aminoacídicas de PAT y CP4 EPSPS mediante el algoritmo BLASTP, sin encontrar homologías relevantes con las toxinas de la base de datos (E score < 1 x 10⁻⁵).

Por su parte en el informe proporcionado por el grupo GAHCIM se detalla el análisis bioinformático realizado, que abarca el estudio de proteínas putativas. Utilizando el mismo algoritmo, evaluó la toxicidad potencial comparando con la base de datos ToxDB (2023), la cual no mostró ninguna homología significativa (puntuación E < 1x10⁻⁵). En base a esta información, no se observan elementos de preocupación para este evento.

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

Ambas proteínas expresadas, PAT y CP4 EPSPS, ya han sido evaluadas anteriormente en cuanto a su toxicidad aguda (Hérouet et al., 2005; Harrison et al, 1996), confirmando la ausencia de toxicidad en ensayos de

toxicidad oral aguda en ratones. Dado que el grupo GAHCIM informa que no existe homología con toxinas conocidas comprendidas dentro de bases de datos actualizadas a 2023, se consideran válidos los estudios anteriormente citados. En base a la información disponible a la fecha, no se considera necesaria la incorporación de nuevos estudios de toxicidad aguda.

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

Se considera que no es necesario realizar un ensayo de toxicidad subcrónica o crónica ya que las nuevas proteínas expresadas (CP4EPSPS, PAT), ampliamente estudiadas y presentes en una gran cantidad de eventos transgénicos, hacen que sea poco probable que este evento apilado per se produzca toxicidad subcrónica o crónica de acuerdo a los antecedentes.

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

Dichos ensayos no fueron realizados, ya que el historial de uso y consumo seguro de las proteínas PAT y CP4 EPSPS hacen que sea altamente improbable la expresión de propiedades carcinogénicas o teratogénicas.

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.

No se evidencian otros cambios biológicos relevantes en la composición del OVGM diferentes a las nuevas proteínas expresadas, por lo cual no se realiza evaluación toxicológica de los nuevos componentes.

C2.3.4 Evaluación toxicológica del alimento completo.

No se encuentran reportes en la literatura de ensayos en ratas con el alimento completo para Soja DBN-09004-6. En base al estudio realizado, los mismos no serían necesarios.

CONCLUSIONES

Respecto a la solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para la soja DBN-09004-6, en base al estudio de la información realizada, 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

Center for Environmental Risk Assessment, ILSI Research Foundation, 2011. A review of the environmental safety of the CP4 EPSPS protein. *Environ Biosafety Res.* 10:5-25. DOI: 10.1051/ebr/2012001

Center for Environmental Risk Assessment, ILSI Research Foundation, 2011. A review of the environmental safety of the PAT protein. *Environ Biosafety Res.* 10:73-101. DOI: 10.1051/ebr/2012004

Codex Alimentarius. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/Organización Mundial de la Salud (OMS), 2003. Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. CAC/GL 45-2003.

Codex Alimentarius. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO), 2009. Foods derived from modern biotechnology, 2nd edition. CAC/GL 44-2003, CAC/GL 45-2003, CAC/GL 46-2003 and CAC/GL 68-2008

Codex Alimentarius. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020. Código de prácticas sobre la gestión de los alérgenos alimentarios por parte de los operadores de empresas de alimentos. CXC 80-2020.

Data FAO/WHO GIFT | Global Individual Food consumption data Tool Accedido el 10 de octubre de 2023

Evaluation of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) WHO | JECFA Accedido 21/11/23.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) y World Health Organisation (WHO), 2022. Risk assessment of food allergens. Part 1: Review and validation of Codex Alimentarius priority allergen list through risk assessment. Meeting Report. Food Safety and Quality Series No. 14. Rome. <https://doi.org/10.4060/cb9070en>

Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act (FALCPA), 2004. Estados Unidos. Public Law 108-282, 118 STAT. 905-911. Disponible en: <https://www.fda.gov/food/food-allergensgluten-free-guidance-documents-regulatory-information/food-allergen-labeling-and-consumer-protection-act-2004-falcpa>

Food Allergy Safety, Treatment, Education, and Research Act, 2021. Estados Unidos. Public Law 117-11, 135 Stat. 262 and 263. Disponible en: <https://www.govinfo.gov/app/details/PLAW-117publ11>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2011. Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. EFSA Journal 2011; 9(5): 2150. [37 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2011.2150. Disponible en: www.efsa.europa.eu/efsajournal.html.

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2021. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified maize 1507 9 MIR162 9 MON810 9 NK603 and subcombinations, for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2015-127). EFSA Journal 2021;19(1):6348, 40 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6348>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), 2021. Resolución GNBio N° 137/021, N° de expediente: 2018/7/9/1/25. Disponible en: <https://www.gub.uy/institucional/normativa/resolucion-n-137021-autorizacion-para-roduccion-y-uso-comercial-para>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), 2021a. Resolución GNBio N° 123/021, N° de expediente: 2016/7/1/1/1383. Disponible en: <https://www.gub.uy/institucional/normativa/resolucion-n-123021-autorizacion-para-produccion-y-uso-comercial-para>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), 2021b. Resolución GNBio N° 126/021, N° de expediente: 2016/7/1/1/14014. Disponible en: <https://www.gub.uy/institucional/normativa/resolucion-n-126021-autorizacion-para-produccion-y-uso-comercialpara>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), 2022. Resolución GNBio N° 147/022, N° de expediente: 2017/7/1/1/7732. <https://www.gub.uy/institucional/normativa/resolucion-n-147022-autorizacion-para-produccion-y-uso-comercial-para>

Goodman R.E., Ebisawa M., Ferreira F., *et al*, 2016. AllergenOnline: A peer-reviewed, curated allergen database to assess novel food proteins for potential cross-reactivity. *Mol. Nutr. Food Res.* 60(5):1183-1198. Disponible en: <http://www.allergenonline.org/databasebrowse.shtml>

Harrison LA, Bailey MR, Naylor MW, Ream JE, Hammond BG, Nida DL, Burnette BL, Nickson TE, Mitsky TA, Taylor ML, Fuchs RL, Padgett SR. The expressed protein in glyphosate-tolerant soybean, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from *Agrobacterium* sp. strain CP4, is rapidly digested in vitro and is not toxic to acutely gavaged mice. *J Nutr.* 1996 Mar;126(3):728-40. doi: 10.1093/jn/126.3.728. PMID: 8598558

Hérouet C, Esdaile DJ, Mallyon BA, Debruyne E, Schulz A, Currier T, Hendrickx K, van der Klis RJ, Rouan D. Safety evaluation of the phosphinothricin acetyltransferase proteins encoded by the pat and bar sequences that confer tolerance to glufosinate-ammonium herbicide in transgenic plants. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005 Mar;41(2):134-49. doi: 10.1016/j.yrtph.2004.11.002. Epub 2005 Jan 18. PMID: 15698537.

Instituto de Agrobiotecnología Rosario (INDEAR), Patricia Miranda, 2017. Report ID: RCompGGT. COMPOSITIONAL ASSESSMENT OF THE EVENT DBN-Ø9ØØ4-6.

OECD, 2012. Revised consensus document on compositional considerations for new varieties of soybean (*Glycine max* (L.) Merr): key food and feed nutrients and antinutrients. ENV/JM/MONO(2012)24

Reglamento Unión Europea (UE) 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 1924/2006 y (CE) no 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento CE n°608/2004 de la Comisión.

Steiner, H. Y., Halpin, C., Jez, J. M., Kough, J., Parrott, W., Underhill, L., *et al.*, 2013. Editor's choice: evaluating the potential for adverse interactions within genetically engineered breeding stacks. *Plant Physiol.* 161, 1587–1594. doi: 10.1104/pp.112.209817

Van Ree, *et al.*, 2021. The COMPARE Database: A Public Resource for Allergen Identification, Adapted for Continuous Improvement. *Frontiers in Allergy.* 2021; <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.700533>. Disponible en: <https://db.comparedatabase.org/>

Vladislav Běhal. Bioactive products from streptomyces, *Advances in Applied Microbiology*, Academic Press, Volume 47, 2000, Pages 113-156, ISSN 0065-2164, [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(00\)47003-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(00)47003-6).

WHO Technical Report Series 928 EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES Sixty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. ECfext (who.int) Accedido el 10 de octubre de 2023

WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 54. Safety evaluation of certain food additives. Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization, Geneva, 2006

