

26/01/2017

INFORME GAHSHA

Solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para la soja MON89788XMON87708

La información surge del Dossier presentado en el 2013 y la bibliografía consultada a la fecha de elaboración del mismo.

SOLICITANTE

Nombre: Monsanto Uruguay S.A.

CARACTERISTICA/S INTRODUCIDAS

El OGM MON89788 XMON87708 presenta dos eventos apilados.

De acuerdo a información dada por el solicitante, la acumulación de eventos MON89788XMON87708 es el resultado del cruzamiento convencional de variedades de soja que contienen los eventos individuales MON89788 y MON87708, por lo cual expresa las proteínas CP4 EPSPS y DMO codificadas por los genes cp4 epsps y dmo provenientes de cada evento simple, respectivamente. La expresión de dichas proteínas provee a la planta de soja portadora de la acumulación de eventos MON89788XMON87708 tolerancia a herbicidas a base de glifosato y dicamba.

Los eventos individuales no han sido analizados por la Comisión para la Gestión del Riesgo (CGR) para su liberación comercial. El evento individual MON89788, ha sido analizado por la CGR y autorizado con fines de producción de semilla - destino exportación, Ensayos de evaluación nacional de cultivares y Ensayos de investigación. A su vez, el evento MON89788, ha sido analizado mediante diversas solicitudes en varias oportunidades por la CGR de Uruguay, en forma combinada con otros eventos con fines de comercialización, producción de semilla - destino exportación, Ensayos de evaluación nacional de cultivares y Ensayos de investigación. El evento MON87708 ha sido analizado previamente en el contexto de la evaluación de la acumulación de eventos MON 87708 x MON 89788 con fines de producción de semilla - destino exportación, Ensayos de investigación y Ensayos de evaluación nacional de cultivares . (Ver página 34 de 310 del dossier correspondiente y web del Sistema Nacional de Bioseguridad <http://www2.mgap.gub.uy/portal/page.aspx?2,gnbio,gnbio-resoluciones-de-autorizacion-de-gnbio,O,es,0>).

Acumulación de eventos MON89788XMON87708: Esta acumulación de eventos fue analizada por la CGR, habiendo concedido la autorización para la producción de semilla con destino a la exportación en la zafra 2012-13 por Res. N° 51 del GNBio, Asunto N° 2012/7/1/1/380, 21/9/2012.

OTRAS AUTORIZACIONES

Autorizaciones obtenidas para su uso como alimento y raciones para esta acumulación de eventos en otros países: Brasil, Colombia, UE, Japón, México, Corea del Sur (1).

El evento apilado, sí fue analizado por el panel de expertos de organismos genéticamente modificados de la Autoridad Europea en Inocuidad Alimentaria (GMO de EFSA), del punto de

vista de inocuidad como alimento para humanos y animales en el año 2015. De acuerdo a su evaluación de riesgos, para los eventos simples MON 89788 (que expresa CP4 EPSPS) y MON 87708 (que expresa DMO), no se identificaron inconvenientes con respecto a la inocuidad alimentaria tanto animal como humana, así como tampoco en cuanto al impacto ambiental. Además se presentaron los análisis bioinformáticos actualizados de los eventos por separado y no se detectaron nuevos peligros (2).

INOCUIDAD ALIMENTARIA A continuación se analizan los puntos del dossier referentes a la inocuidad alimentaria.

C1 HISTORIA DE USO Y FAMILIARIDAD

C1.1 Describir la historia de uso alimentario del organismo no modificado (homólogo convencional).

C1.2 Describir la historia de uso de la proteína expresada por el organismo donante del gen insertado.

La proteína CP4 EPSPS está presente en distintos eventos que cuentan con historia de uso seguro, como la soja Roundup Ready® (evento GTS-40-3-2), comercializada desde 1994 en Estados Unidos y desde 1996 en Argentina y Uruguay, también en el maíz NK603 (con aprobación comercial por el GNBio-MGAP por Res. 30 con fecha 21/06/2011) y en este mismo evento MON89788 que forma parte de la acumulación de eventos MON89788XMON87701(soja “Intacta”) aprobada para comercialización por el GNBio-MGAP por Res. N° 50 con fecha 12 de septiembre de 2012, y en eventos en otras especies como remolacha azucarera, canola, alfalfa y algodón que también cuentan con aprobación comercial en diversos países. A nivel global, diversos cultivos transgénicos portadores de esta proteína han sido cultivados en más de 500 millones de hectáreas. A la fecha no se conocen reportes que indiquen efectos adversos sobre la salud humana ni animal.

Asimismo, de acuerdo a la información dada por el solicitante, MON87708 DMO comparte similitudes estructurales y catalíticas con una extensa variedad de oxigenasas presentes en bacterias y plantas, ampliamente distribuidas en el ambiente y presentes en alimentos de consumo habitual, cuyo mecanismo de acción se encuentra bien caracterizado, y el organismo donante se encuentra ubicuamente asociado a alimentos y cultivos alimentarios, lo cual refleja un historial de uso y consumo de la nueva proteína expresada en el evento MON87708.

C1.3 Aptitud alimentaria del OVGM, o sus derivados, en caso de que la utilización del OVGM como alimento fuera novedosa.

Según información de la empresa, no se prevén nuevos usos para la soja MON89788XMON87708 distintos de aquellos existentes para la soja convencional o la soja Roundup Ready® (evento GTS 40-3-2), de acuerdo a consulta realizada en diciembre 2015 (Ver consulta y respuesta en Anexo 1).

C2 EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA

C2.1 Indicar si la calidad nutricional del alimento podrá ser alterada por la modificación genética introducida desde el punto de vista de su idoneidad para el consumo humano y animal.

El dossier informa que el estudio de nutrición animal con pollos parrilleros realizado por Webb *et al.* 2011 (3) no presentó diferencias biológicamente relevantes en el desarrollo de los pollos,

rendimiento de la carcasa o composición de la carne entre los pollos alimentados con dietas con harina de soja MON89788XMON87708, control o las seis variedades de soja usadas como referencia, respecto a su habilidad de soportar el rápido crecimiento de los pollos.

C2.2 Informar si el OVGM es capaz de producir metabolitos que puedan causar efectos adversos al consumidor (humano y animal).

Los productos de reacción de dicamba por su desmetilación por DMO son metabolitos que se encuentran naturalmente presentes en plantas: ácido 3,6-diclorosalicílico (DCSA), y formaldehído por lo tanto no se considerarían nocivos para la salud humana o animal. Sin embargo, según se indica en un informe de EFSA (4), los datos disponibles no permiten concluir si dicamba y DCSA actúan con el mismo patrón toxicológico. De acuerdo a esto, EFSA propone un límite máximo para el metabolito (0,4 mg/kg), propuesta que amerita considerar al momento de la liberación y uso de este evento a nivel nacional.

C2.3 Composición química cuali-cuantitativa del OVGM, alimentos derivados del mismo (cuando correspondiere) y su comparación con la contraparte convencional

La empresa solicitante presenta en este punto el trabajo donde se realizó la comparación de semillas y forraje del OVGM en cuestión MON89788XMON87708 tratado con glifosato y dicamba, y semilla y forraje de una variedad convencional que fue tomada como control A3525, la cual es utilizada en Estados Unidos desde 2009. Adicionalmente, se evaluaron tres variedades de soja convencional comerciales usadas como materiales de referencia en cada una de las localidades (14 variedades de referencia en total), que proveen datos sobre la variabilidad natural de cada uno de los componentes analizados. El ensayo se condujo en ocho localidades de Estados Unidos. Se analizaron en total 63 componentes, 7 en forraje y 56 en grano, dentro de los cuales se incluyeron análisis recomendados en OECD (5).

Según información presentada por la empresa, los análisis composicionales de grano incluyeron: nivel de nutrientes incluyendo componentes principales (ceniza, grasa, humedad, proteínas y carbohidratos por cálculo), fibra de detergente ácido (FDA), fibra de detergente neutro (FDN), aminoácidos, ácidos grasos (C8-C22) y vitamina E. También se realizó el análisis de antinutrientes incluyendo rafinosa, estaquiosa, lectina, ácido fítico, inhibidores de tripsina e isoflavonas (daidzeína, gliciteína y genisteína). Los análisis composicionales de las muestras de forraje evaluaron el nivel de nutrientes incluyendo componentes principales (ceniza, grasa, humedad, proteínas y carbohidratos por cálculo), FDA y FDN. Tanto del forraje como del grano mostró que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la soja MON89788XMON87708 y el control para 35 (71.4%) de las 49 comparaciones realizadas. Las diferencias estadísticamente significativas evaluadas en grano corresponden a diez componentes principales y tres antinutrientes. Los componentes principales que mostraron diferencias significativas en el análisis de localidades combinadas fueron: ceniza con una diferencia de 5.4% con respecto al control, Arginina (aminoácido) con una diferencia de -1.44% con respecto al control, Cisteína (aminoácido) con una diferencia de +2.16% con respecto al control, Prolina (aminoácido) con una diferencia de -1.45% con respecto al control, ácido palmítico (C16:0) (ácido graso) con una diferencia de +3.15% con respecto al control de aminoácidos (tres componentes) y ácidos grasos (seis componentes). EFSA ha analizado los eventos individuales MON89788XMON87708 comparándolos con sus respectivas variedades convencionales (A3525 y A3244) y con otras variedades comerciales. Además se comparó la soja del presente evento con y sin el tratamiento de plaguicidas. El Panel de GMO EFSA concluyó que ninguna de las diferencias encontradas tanto en las características agronómicas fenotípicas como en la composición de semillas y forraje obtenidas requieren una evaluación posterior respecto a la inocuidad del uso como alimento o forraje (2). Si bien hubieron diferencias que, en el caso de alguno de los parámetros

alcanzaron un valor cercano de 7.7%, todos cayeron dentro de los rangos establecidos por la literatura. Según el análisis de riesgo realizado por EFSA para este mismo evento, se evidencia que existe equivalencia para ambos cultivos pero en el caso de algunos constituyentes puede haber una diferencia en los mismos debido a la interacción del genotipo con el ambiente. Dichos constituyentes en semilla son proteínas, arginina, cisteína, ácido palmítico (C16:0), ácido linoleico(C18:2), ácido behénico (C22:0) y estaquiosa.

C2.4 Absorción, distribución y biotransformación de componentes del alimento nutriente o no nutriente "in vitro" o "in vivo".

De acuerdo a información suministrada por la empresa, los análisis composicionales señalan que este evento es sustancialmente equivalente a la soja convencional por lo tanto no se esperan diferencias en cuanto a la absorción, distribución ni biotransformación de los componentes “in vivo” o “in vitro” (6).

La opinión de los expertos de EFSA consultados por este tema, reafirman lo declarado por la empresa basados en que la evaluación de composición tanto fenotípica como agronómica de las plantas genéticamente modificadas y sus homólogos convencionales no arrojaron diferencias significativas, por lo tanto no se esperan diferencias en cuanto a la absorción, distribución ni biotransformación de los componentes alimentarios nutrientes y no nutrientes (Anexo 2).

C2.5 Biodisponibilidad de nutrientes

Según se indica en el dossier, no se realizaron estudios de biodisponibilidad de nutrientes, ya que la composición del evento presentado es igual al alimento convencional, de acuerdo a bibliografía (6).

Además, según el estudio nutricional realizado con pollos parrilleros visto en C2.1, no se detectaron diferencias biológicamente relevantes en el desarrollo de los pollos, por lo que indirectamente se podría evaluar la biodisponibilidad de los nutrientes. Sin embargo, estos estudios se realizan en períodos cortos por lo que los efectos del consumo de soja por períodos prolongados no están evaluados, ni tampoco en poblaciones o grupos especiales de consumidores como vegetarianos o veganos.

En base a la información manejada, se puede concluir que la biodisponibilidad de los nutrientes es similar al cultivo convencional. Sin embargo se considera que esta aseveración tiene cierto grado de incertidumbre en cuanto a que se considera la equivalencia sustancial.

C2.6 Patogenicidad en mamíferos

Según lo detallado en el dossier, ninguno de los elementos presentes en las construcciones utilizadas para obtener los eventos parentales MON 87708 y MON 89788 ni las proteínas expresadas a partir de las mismas poseen características patogénicas para plantas o animales. Consideramos que la información aportada en relación a estos elementos no delataría ningún efecto patógeno secundario que pueda afectar tanto a plantas como a animales.

C2.7 Alergenicidad

C2.7.1 Presentar el análisis bioinformático de las proteínas producidas por el/los genes introducidos, utilizando bases de datos y algoritmos apropiados

Análisis bioinformático de DMO y de posibles péptidos generados por el inserto de ADN-T en el evento MON 87708

Los resultados del análisis bioinformático demuestran que no hay secuencias de relevancia inmunológica entre la proteína MON 87708 DMO+27 y la base de datos de alérgenos conocidos AD_2012.

En concordancia con lo establecido anteriormente, según el informe de EFSA (1) del presente evento, se evidenció que no hubieron genes endógenos conocidos que hayan sido modificados por el evento. EFSA solicitó estudios bioinformáticos actualizados a la fecha (03/03/2015).

C2.7.2 Identificación de alérgenos conocidos en las especies dadoras y receptoras.

Tal como describe el solicitante, ninguna de las secuencias presentes en la acumulación de eventos MON 87708 x MON 89788 fueron tomadas de fuentes alérgicas. Ni *Stenotrophomonas maltophilia* (origen del gen dmo) ni *Agrobacterium sp.* cepa CP4 (origen del gen cp4 epsps) presentan antecedentes como factores desencadenantes de alergias. Ninguna de las secuencias usadas para obtener los eventos MON 87708 y MON 89788 que dieron origen a la soja portadora de los eventos acumulados MON 87708x MON 89788 fueron tomadas de fuentes alérgicas. Asimismo, la especie aceptora *Glycine max* posee un componente alérgico, el cual se atribuye a la fracción de globulinas dentro de las proteínas de la soja, proveniente del alimento convencional, no atribuible a la modificación genética introducida.

C2.7.3 Similitud de los nuevos productos de expresión con alérgenos conocidos.

Los resultados obtenidos del análisis bioinformático en relación con otros posibles polipéptidos generados por la inserción del ADN-T en el genoma de MON 87708 y MON 89788, no identificaron similitud con alérgenos conocidos.

En el estudio bioinformático realizado por EFSA (2), la secuencia aminoacídica de las nuevas proteínas expresadas no revelan similitud con toxinas o alérgenos conocidos, utilizando como criterio el 35% de similitud de la secuencia aminoacídica de alérgenos conocidos, considerando una secuencia de 80 aminoácidos. No se encontraron coincidencias de secuencias de ocho aminoácidos contiguos de las proteínas y alérgenos conocidos.

En resumen, las proteínas DMO y CP4 EPSPS provienen de organismos no alérgicos, carecen de similitud estructural con alérgenos conocidos, constituyen una muy pequeña proporción de las proteínas totales del grano y son rápidamente digeridos en fluidos gástricos simulados. Toda esta evidencia sustenta la conclusión de que las proteínas DMO y CP4 EPSPS carecen de potencial alérgico.

C2.7.4 Otras características potencialmente alérgicas: peso molecular, niveles presentes en el alimento, resistencia al procesamiento (calor u otros), digestibilidad in vitro en fluidos digestivos simulados

De acuerdo a la información dada por el solicitante, el nivel de expresión en el alimento es extremadamente bajo, encontrándose concentraciones de proteína menores a 100 ppm. La digestibilidad es muy alta ya que la concentración de proteína es menor al 2% luego de 1 minuto de contacto con los fluidos digestivos. Esto indicaría la ausencia de otras características potencialmente alérgica.

C2.8 Toxicidad

C2.8.1 Identificación de toxinas y factores antinutricionales naturalmente presentes en las especies donantes y receptoras

De acuerdo al análisis bioinformático presentado por la empresa, las proteínas DMO y CP4 EPSPS no tendrían efecto tóxico en humanos ni animales. Estos estudios fueron realizados in silico, siendo los resultados no experimentales. Se complementó el estudio con ensayos de toxicología aguda. Dado los resultados de dichos ensayos, no fue necesario realizar los ensayos de toxicología subcrónica o crónica para poder concluir los efectos tóxicos de estas proteínas.

Estudios de EFSA coinciden con lo expresado en el párrafo anterior. Estudiaron la expresión de las proteínas DMO y CP4 EPSPS en los eventos individuales respectivos (MON 87708 y MON 89788) y no encontraron efectos adversos para la salud humana y animal. El panel EFSA GMO indica en su informe 2015, que no es necesaria más información para avalar estas conclusiones. Además, afirman que no hay razones para pensar que la presencia en conjunto de las dos proteínas en un mismo individuo, pueda generar interacciones que produzcan efectos diferentes a las proteínas individuales. Dado que las proteínas individuales son seguras para consumo humano y animal, se concluye lo mismo para este evento (8) (9).

C2.8.2 Análisis bioinformático para la identificación de la homología de las nuevas proteínas con proteínas de actividad tóxica conocida.

De acuerdo a los análisis bioinformáticos aportados por el solicitante, se demuestra que no existen similitudes entre las proteínas DMO y CP4 EPSPS y toxinas conocidas que puedan causar daño a la salud humana o animal.

Este resultado coincide con lo establecido por EFSA, donde no se encuentran diferencias entre los eventos individuales y el evento apilado (2).

C2.8.3 Ensayos de toxicología aguda en animales, de las nuevas proteínas sin historia alimentaria

Ensayos de toxicología aguda en animales, de las nuevas proteínas sin historia alimentaria.

DMO: No se observaron efectos relacionados al tratamiento en relación a la supervivencia, observaciones clínicas, peso corporal, ganancia de peso corporal, consumo de alimento ni patologías.

CP4 EPSPS: El estudio de toxicidad oral aguda en ratones para la proteína CP4 EPSPS (Naylor, 1993) fue presentado previamente y analizado por la CGR en el contexto de la evaluación de bioseguridad de la soja MON 87701 x MON 89788 (soja “Intacta”). Básicamente el mismo demuestra que no se encontraron efectos adversos de la proteína CP4 EPSPS en dosis de hasta 572 mg/kg.

Estos ensayos fueron realizados siguiendo las recomendaciones internacionales de la OECD 420 y 423, entre otras, respaldando la forma en que fueron llevados a cabo.

C2.8.4 Ensayos de toxicología subcrónica o crónica de las nuevas proteínas (cuando correspondiere)

No se realizaron (Anexo 2).

C2.8.5 Ensayos de toxicología subcrónica o crónica del alimento completo (cuando correspondiere).

Idem C2.8.4

C2.9 Ensayos de carácter carcinogénico y teratológico a corto y mediano plazo.

No se realizaron.

C3 OTRAS CONSIDERACIONES

C3.1 Caracterización funcional del OVGM, alimentos derivados del mismo (cuando correspondiere) en comparación con el homologo convencional.

En base a la información disponible, desde el punto de vista funcional esta soja es equivalente al homologo convencional.

C3.2 Modificación de modos de uso, procesamiento y elaboración del OVGM en comparación con su homólogo convencional.

No se prevé un uso diferente al convencional ni requiere modificaciones de procesamiento o elaboración en comparación a su contraparte convencional.

C3.3 Uso de genes marcadores de resistencia a antibióticosC3

Uso de genes marcadores de resistencia a antibióticos

El dossier informa que ninguno de los eventos simples parentales MON 87708 o MON 89788 contiene genes marcadores de resistencia a antibióticos.

CONCLUSIONES

Respecto a la solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para la soja MON89788XMON87708, se analizaron todos los puntos del dossier relacionados a inocuidad alimentaria del evento. Según la información y datos presentados por la empresa y la bibliografía disponible consultada a la fecha, no se identifican posibles efectos adversos a la salud humana y animal del evento en ninguna de las características estudiadas.

Bibliografia

1. <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=336>
2. EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2015. Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-NL-2012-108) for the placing on the market of the herbicide-tolerant genetically modified soybean MON 87708 × MON 89788 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2015;13(6):4136, 26 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4136. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal.
3. Webb et al. “ Comparison of Broiler Performance and Carcass Parameters when fed diets containing soybean meal produced from MON87708xMON89788, Control, or Reference Soybean”. MSL 0022973, Monsanto Company, 2011.
4. EFSA “Reasoned opinion on the modification of the MRL for dicamba in genetically modified soybean. 2013; 11(10):3440.
5. OECD (Revised consensus document on compositional considerations for new varieties of soybean (Glycine max (L.)Merr): key food and feed nutrients and antinutrients), 2012. ENV/JM/MONO(2012)24
6. Harrigan, G; Miller, K.; Sorbet, R. “Compositional analyses of Soybean forage and seed collected from MON87708 x MON 89788 (Herbicide Treated) grown in the United States during the 2009 Season”, MSL 0022798, Monsanto Company, 2010.
- 7.
8. EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2013. Scientific Opinion on application EFSA-GMO-NL-2011-93 for the placing on the market of the herbicide-tolerant genetically modified soybean MON 87708 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. EFSA Journal 2013;11(10):3355, 30 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3355 Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
9. EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on application (reference EFSA-GMO-NL-2006-36) for the placing on the market of the glyphosate-tolerant genetically modified soybean MON89788, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. The EFSA Journal 2008, 758, 1–23.