

INFORME GAHSHA

Solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para el maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419.

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

Participaron de los diferentes talleres en que se analizó este evento, evaluadores de las siguientes instituciones del CAI: MGAP e IP-Montevideo. La información y CV de los evaluadores se encuentra disponible en la Oficina de Bioseguridad.

SOLICITANTE: Monsanto Uruguay S.A.

Nombre: maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419.

INOCUIDAD ALIMENTARIA

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

Los eventos individuales MON 89034, MON 810, MIR 162 (o SYN-IR 162-4) ya han sido previamente estudiados y aprobados por la CGR. Dado que no hay razones para considerar que al apilarse los eventos individuales por cruzamiento convencional haya cambios que afecten la inocuidad alimentaria (Steiner et al., 2013), el grupo AdHoc responsable de este informe no considera necesario volver a analizar los eventos individuales ya aprobados previamente. Por lo tanto, la presente evaluación se centra en los eventos que aún no fueron aprobados por la CGR: MON 87411, MON 87419 y MON 87427; y en los casos que corresponda, las posibilidades de interacción entre todos los eventos individuales que conforman el apilado.

C2 EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA

C2. 1 Composición nutricional

C2.1.1 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.

La evaluación de la calidad nutricional de los eventos parentales que dan origen al evento de maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419 fue oportunamente realizada para los eventos de maíz MON 89034, MON 810 y MIR 162. La empresa aporta datos y estudios de los eventos individuales que aún no han sido analizados (MON 87427, MON 87411 y MON 87419). En los tres casos se realizaron estudios con pollos parrilleros alimentados con alimento proveniente del cultivo genéticamente modificado y controles con alimentos originados con variedades convencionales.

MON87427: Los estudios realizados no registraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de rendimiento, contenido de grasa, humedad y proteína (en pechuga sin piel y carne de muslo), sin embargo, si se presentaron diferencias significativas en la grasa en carne de muslo (Davis, 2010).

MON87411: No se observaron diferencias biológicamente relevantes en parámetros de desarrollo, rendimiento de carcasa o mortalidad de los pollos alimentados con las diferentes dietas (Park, 2013).

MON 87419: En los estudios realizados no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en rendimiento de carcasa (Park, 2015).

Estos estudios indican que la calidad nutricional del alimento no es alterada por la modificación genética introducida en cada evento individual. Esta afirmación podrá extenderse al evento apilado, según indique el

informe que elabore GAHCIM sobre la existencia de interacción entre los productos de expresión de los 5 eventos individuales.

C2.1.2 Informar si el OVGM es capaz de producir metabolitos que puedan causar efectos adversos al consumidor (humano y animal).

El maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419 fue obtenido por el cruzamiento convencional de los seis eventos parentales. Por lo explicado anteriormente, solamente se considerarán los estudios composicionales de los eventos individuales que no fueron evaluados anteriormente MON 87427 (Breeze *et al.*, 2010), MON 87411 (Klusmeyer *et al.*, 2013) y MON 87419 (Klusmeyer *et al.*, 2014).

En los estudios presentados donde se realiza la comparación de composición nutricional para los eventos considerados MON 87411, MON 87419 y MON 87427 y su respectiva contraparte convencional, se contempló el análisis de los anti nutrientes considerados en la guía OECD (ENV/JM/MONO (2002) 25): rafinosa y ácido fítico.

El trabajo presentado por Breeze *et al.*, 2010, presenta los estudios de comparación de composición nutricional para el evento MON 87427, variedades comerciales y el cultivo convencional. En el análisis de sitios combinados, si bien se encontraron diferencias significativas para el contenido de ácido fítico entre el evento tratado con glifosato y su contraparte convencional, las mismas caen dentro de los rangos establecidos por ILSI. Cabe destacar que esta diferencia significativa no fue encontrada para el análisis dentro de un mismo sitio. De la misma forma, se encontraron diferencias significativas en el contenido de rafinosa para uno de los sitios, pero no entre sitios diferentes. Al igual que en el caso anterior, los valores encontrados caen dentro del intervalo de confianza para los valores de rafinosa, el cual fue construido a partir de datos obtenidos de las variedades convencionales plantadas dentro del presente estudio.

El trabajo presentado por Klusmeyer *et al.*, 2014 y Klusmeyer *et al.*, 2013, presenta los estudios de comparación de composición nutricional para los eventos MON 87419 y MON 87411 respectivamente con sus respectivos cultivos convencionales. No se encontraron diferencias significativas para el contenido de anti nutrientes en estos casos.

C2.1.3 Composición química cuali-cuantitativa del OVGM, alimentos derivados del mismo (cuando correspondiere) y su comparación con el homólogo convencional o comparador adecuado.

Como se mencionó en el punto anterior, se consideraron los eventos que no habían sido evaluados anteriormente. En dichos estudios, donde se realiza la comparación de composición nutricional para los eventos considerados MON 87411, MON 87419 y MON 87427 y su respectiva contraparte convencional, se contemplaron los análisis de los componentes considerados en la guía OECD (ENV/JM/MONO (2002) 25).

El trabajo presentado por Breeze *et al.*, 2010, presenta los estudios de comparación de composición nutricional para semilla y forraje para el evento MON 87427, variedades comerciales y el cultivo convencional. El ensayo se condujo en tres localidades de Estados Unidos, durante el 2008. Los análisis estadísticos para grano en sitios combinados demostraron que, para un total de 62 componentes analizados, 55 de estos no demostraron diferencias significativas ($p < 0.05$). Las diferencias significativas entre el evento y el control para grano incluyeron cinco ácidos grasos: palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1), linoleico (C18:2), araquidónico (C20:0), grasa total y ácido fítico. Solamente algunos de estos parámetros presentaron diferencias en ambos análisis (sitios combinados y para sitio individual). Este es el caso para los ácidos grasos palmítico (C 16:0), oleico (C 18:1) y linoleico (C18:2). En el caso de forrajes, no se encontraron diferencias significativas en el análisis de sitios combinados. Los valores obtenidos caen dentro de los valores publicados en bibliografía y en ILSI.

El trabajo presentado por Klusmeyer *et al.*, 2014, presenta los estudios de comparación de composición nutricional para semilla y forraje para el evento MON 87419 y el cultivo convencional. El ensayo se condujo en cinco localidades de Estados Unidos, durante el 2013. Los análisis estadísticos para grano y forraje en sitios combinados demostraron que, para un total de 61 componentes analizados, 60 de estos no demostraron diferencias significativas ($p < 0.05$). Solamente se encontraron diferencias significativas para manganeso en grano. Los valores obtenidos caen dentro de los valores publicados en bibliografía y en ILSI.

El trabajo presentado por Klusmeyer *et al.*, 2013, presenta los estudios de comparación de composición nutricional para semilla y forraje para el evento MON 87411, el cultivo convencional y un total de veinte cultivos comerciales. El ensayo se condujo en ocho localidades de Argentina, durante el período 2011/2012. Los análisis estadísticos para grano y forraje en sitios combinados, demostraron que, para un total de 60 componentes analizados, 48 de estos no demostraron diferencias significativas ($p < 0.05$, se consideró la magnitud absoluta de las diferencias de los componentes). Las diferencias significativas entre el evento y el control para grano incluyeron, el contenido de proteína, histidina, tirosina, ácido oleico, fibra detergente neutra, cobre, hierro, manganeso, zinc, niacina y vitamina B1. Para forraje, solo el contenido de ceniza presentó diferencias significativas. Para todos estos compuestos, se verificó que la diferencia entre el control y el evento bien está comprendida en la variabilidad obtenida para las variedades comerciales evaluadas en el estudio.

C2.1.4 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 su contraparte convencional, por lo tanto, no se esperan diferencias en cuanto a la absorción, distribución ni biotransformación de los componentes "in vivo" o "in vitro".

C2.1.5 Biodisponibilidad de nutrientes

Según el estudio nutricional realizado con pollos parrilleros visto en C2.1.1, 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 maíz 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 estima que la biodisponibilidad de los nutrientes es similar al cultivo convencional.

C2.2.6 Evaluación nutricional del OVGM completo

De acuerdo a estos estudios, se concluye que los aspectos nutricionales del alimento no son alterados por la modificación genética introducida en cada evento individual. Esta afirmación podrá extenderse al evento apilado, según indique el informe de GAHCIM sobre la existencia de interacción entre los productos de expresión de los 6 eventos individuales.

C2.2 Alergenicidad i

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

Ninguna de las secuencias de los eventos individuales fue tomada de fuentes alérgicas. Las especies dadoras de los genes insertados (*Agrobacterium sp* cepa CP4, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptomyces viridochromogenes*, *Bacillus thuringiensis*) no poseen historia de alergenidad (EFSA GMO Panel, 2011; EFSA GMO Panel, 2013; EFSA GMO Panel, 2015; EFSA GMO Panel, 2018; EFSA GMO Panel, 2019a).

En lo que respecta a la especie receptora, la especie *Zea Mays* no es considerado un alérgeno común, si bien se han registrado reacciones alérgicas en estudios de caso (OECD, 2002).

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).

En lo que refiere al DvSnf7 dsRNA, en el dossier se indica que no codifica para proteínas heterólogas, y por lo tanto no corresponde tenerlo en cuenta para el análisis bioinformático. Respecto a la historia de alergenidad, no se cuenta con evidencia de que los ácidos nucleicos puedan ser alérgenos (Petrick et al., 2013; FDA, 1992). A esto se suma el hecho de que, hasta el momento, todos los alérgenos alimentarios conocidos son proteínas.

Las nuevas proteínas no poseen historia de alergenidad (EFSA GMO Panel, 2011; EFSA GMO Panel, 2013; EFSA GMO Panel, 2015; EFSA GMO Panel, 2018; EFSA GMO Panel, 2019; EFSA GMO Panel, 2019a; Resolución GNBio 76 del 2017; Resolución GNBio 72 del 2017; Resolución GNBio 75 del 2017). La similitud con alérgenos conocidos se evaluó a través de estudios informáticos. Se tomaron como referencia 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 (sin considerar el cambio de 8 a 6 aminoácidos propuesto por la consultoría FAO de 2001). Se compararon tanto los insertos traducidos como las secuencias de unión, aplicando los criterios mencionados previamente y haciendo uso de la base de datos de alérgenos, gluteninas y gliadinas AD 2016 (se usó algoritmo FASTA). En 2021 se le solicitó a la empresa que realizara una actualización del análisis, ya que estas bases de datos se actualizan anualmente. La empresa envió el análisis correspondiente a la actualización de 2019. De acuerdo al análisis del grupo AdHoc GAHCIM, no se observaron similitudes de secuencia biológicamente relevantes entre los seis marcos de lectura traducidos del ADN-T y los alérgenos, toxinas o proteínas biológicamente activas asociadas con efectos adversos para la salud humana o animal.

En el dossier en estudio se presentaron los resultados de los eventos individuales (parentales) que no fueron estudiados previamente (MON 87427, MON 87411 y MON 87419). No se encontraron alineamientos significativos en ninguno de los eventos (en todos los casos $E\text{-score} > 1 \times 10^{-5}$), en ninguna de las comparaciones realizadas (insertos traducidos y secuencias de unión) (Hileman y Silvanovich, 2016a, 2016b, 2016c).

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

En base a lo explicado en los puntos anteriores, no se considera que las especies dadoras sean alérgicas ni que haya similitud en la secuencia o la estructura de las nuevas proteínas expresadas con un alérgeno

conocido. Por lo tanto, de acuerdo con el criterio establecido en el documento FAO/OMS (2001) para proteínas de origen bacteriano, se considera que 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)

Los eventos individuales MON 87411, MON 87419 y MON 87427, dan lugar a la expresión de las proteínas Cry3Bb1, CP4 EPSPS, DMO y PAT respectivamente. El evento MON 87411 además expresa el DvSnf7 dsRNA.

En lo que refiere al ARN de interferencia, en base a lo que se indicó anteriormente (el ARN no codifica para proteínas heterólogas, la alergenicidad alimentaria hasta el momento se encuentra atribuida solamente a proteínas y no hay evidencia que indique alergenicidad de los ácidos nucleicos), no resulta pertinente realizar ensayos de digestibilidad en fluidos.

En lo que respecta a la digestibilidad de las nuevas proteínas expresadas por enzimas proteolíticas, ya fue estudiada para todas las proteínas de los eventos individuales MON 87411, MON 87419 y MON 87427 (Cry3Bb1, CP4 EPSPS, DMO y PAT), en eventos que fueron evaluados anteriormente (EFSA GMO Panel, 2011; EFSA GMO Panel, 2013; EFSA GMO Panel, 2015; EFSA GMO Panel, 2018; EFSA GMO Panel, 2019; EFSA GMO Panel, 2019a; Resolución GNBio 76 del 2017; Resolución GNBio 72 del 2017; Resolución GNBio 75 del 2017). Los estudios realizados en dichas solicitudes fueron realizados aplicando el protocolo del ensayo de fluidos digestivos simulados (FGS) in vitro estandarizado por ILSI (cuya reproducibilidad fue estudiada en Thomas et al., 2004), que se considera un protocolo aceptable.

En el dossier se presentan la justificación y los estudios necesarios para demostrar la equivalencia fisicoquímica y funcional entre las nuevas proteínas expresadas en los eventos evaluados en el presente informe y las proteínas utilizadas en los estudios (Bonner et al., 2003 para Cry3Bb1; Lee y Storrs, 2013 y Chandu et al, 2010 para CP4 EPSPS, Li et al., 2014 para DMO y Wehrmann et al., 1996 para PAT). Los ensayos de fluidos gástricos simulados indican que todas las nuevas proteínas expresadas se degradan rápidamente en los fluidos digestivos simulados (Bonner et al, 2003a para Cry3Bb1, Leach et al., 2002 para CP4 EPSPS, Edrington y Calcaterra, 2014 para DMO y Hérouet et al., 2005, Wehrmann et al., 1996 para PAT). En el dossier se declara no disponer de nueva información científica que modifique dichos resultados. Esta información en su conjunto, tomando el documento FAO (2009) como referencia, no indica la necesidad de realizar ensayos adicionales para evaluar la probabilidad alérgica de las proteínas.

Al momento de presentación del dossier no se solicitaba información acerca de la posible actividad de adyuvancia de las nuevas proteínas expresadas (capacidad de potenciar una respuesta de la inmunoglobulina E). Para evaluar este punto se utiliza por lo tanto la información presentada en los informes EFSA que se consideraron pertinentes (EFSA GMO Panel, 2017; EFSA GMO Panel, 2019; EFSA GMO Panel, 2019a), así como los antecedentes de estudios sobre las proteínas Cry en lo que respecta a adyuvancia (EFSA, 2018; Parenti et al., 2019; Koch et al., 2015; Joshi et al., 2016).

De la totalidad de las nuevas proteínas expresadas en el evento apilado en estudio, las únicas que se considera podrían tener potencial adyuvante, son las proteínas Cry (EFSA GMO Panel, 2019; EFSA GMO Panel, 2019a), que en este evento apilado son expresadas por los eventos MON 810 (Cry1Ab), MON 89034 (Cry1A.105 y Cry2Ab2) y MON 87411 (Cry3Bb1).

En particular para este evento, no se cuenta con informes de aprobación de otros países donde hayan realizado una evaluación de adyuvancia. Sin embargo, tanto de la conclusión de los mencionados informes EFSA (EFSA GMO Panel, 2019; EFSA GMO Panel, 2019a), como de las revisiones de los antecedentes de estas proteínas en las publicaciones EFSA (2018) y Parenti et al. (2019), se desprende que se considera improbable que la posible adyuvancia de estas proteínas pueda conllevar inconvenientes desde el punto de vista de la inocuidad alimentaria. Esto se explica principalmente por la conjunción de varios aspectos: la baja dosis, la

administración por vía oral, el procesamiento que sufren los alimentos y la digestión (Parenti et al., 2019). Si bien no se cuenta con informes en los que se haya evaluado la presencia simultánea de todas las proteínas Cry del evento en estudio, ni se cuenta con la posibilidad de realizar una evaluación de la exposición dietaria a las mismas, en base a los niveles de expresión de las proteínas en el evento en cuestión y a la bibliografía e informes de referencia consultados (EFSA, 2018; EFSA GMO Panel, 2019; EFSA GMO Panel, 2017; Parenti et al., 2019; Koch et al., 2015; Joshi et al., 2016), se considera improbable que actúen como adyuvantes en este evento apilado y en el contexto de uso planteado.

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 2.2.1, 2.2.2 y 2.2.3.

De acuerdo a la información presentada en los puntos anteriores, no hay evidencia de que ninguna de las nuevas proteínas expresadas presente alergenicidad.

De acuerdo a lo analizado en el punto C2.2.2, 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 maíz, pudieran implicar una preocupación en este mismo sentido (EFSA GMO Panel, 2011; EFSA GMO Panel, 2013; EFSA GMO Panel, 2015; EFSA GMO Panel, 2018; EFSA GMO Panel, 2019, 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

C2.3.1 Historia toxicológica de las especies donantes y receptoras

No se identifican toxinas naturalmente presentes en las especies *Bacillus thuringiensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptomyces viridochromogenes*, *Agrobacterium sp* cepa CP4, ni en *Diabrotica virgifera virgifera*.

Los factores anti nutricionales de la especie receptora fueron evaluados y no se encontraron diferencias significativas entre el OVGM y su homólogo convencional, por lo que no se esperan efectos tóxicos asociados a dichos factores.

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

Como se determinó, las proteínas de los eventos ya aprobados MON 89034 (Cry1A.105, Cry2Ab2), MON 810 (Cry1Ab), MIR 162 (Vip3Aa20 y PMI), provienen de fuentes que pueden considerarse seguras y no poseen efecto tóxico en humanos ni animales.

Para las proteínas de los nuevos eventos MON 87427 (CP4 EPSPS), MON 87411 (Cry3Bb1, ARNdc DvSnf7 y CP4 EPSPS) y MON 87419 (DMO y PAT), se analizan y evalúan los análisis bioinformáticos en el siguiente punto.

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

Se detalla la información correspondiente a los eventos individuales MON 87427, MON 87411 y MON 87419, ya que los otros eventos han sido aprobados anteriormente.

Se realizaron análisis bioinformáticos en bases de datos de secuencias proteicas generales PRT_2016 y tóxicológicas TOX_2016. Como valor de corte para determinar la significancia de los alineamientos obtenidos, se fijó el valor de E-score $\leq 1 \times 10^{-5}$ (Pearson, 2000).

Se compararon las proteínas propias del evento (Cry3Bb1, ARNdc DvSnf7, DMO, PAT y CP4 EPSPS), las proteínas que puedan formarse por los marcos de lectura de las secuencias del ADN-T insertado, las proteínas que puedan formarse de las regiones de unión entre el ADN-T y las proteínas que puedan formarse las secuencias flanqueantes para cada evento individual.

Se encontraron varias coincidencias para el E-score $\leq 1 \times 10^{-5}$. Al estudiar en profundidad estos alineamientos se descartó homología con dichas secuencias debido a que las mismas se encontraban interrumpidas por codones de terminación, por lo que no sería viable la formación de las proteínas.

En conclusión, los análisis bioinformáticos presentados (2016) no revelaron la presencia de similitudes de secuencia con toxinas conocidas que puedan causar daño a la salud humana o animal (Pearson, 2000; Hileman y Silvanovich, 2016a; Betz et al., 2000). En 2021 se le solicitó a la empresa que realizara una actualización del análisis, ya que estas bases de datos se actualizan anualmente. La empresa envió el análisis correspondiente a la actualización de 2019. De acuerdo al análisis del grupo AdHoc GAHCIM, no se observaron similitudes de secuencia biológicamente relevantes entre los seis marcos de lectura traducidos del ADN-T y los alérgenos, toxinas o proteínas biológicamente activas asociadas con efectos adversos para la salud humana o animal.

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

Las proteínas Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry1Ab, Cry3Bb1, Vip3Aa20, PMI, CP4 EPSPS, DMO y PAT ya han sido evaluadas en cuanto su inocuidad. La ausencia de toxicidad oral aguda de las proteínas Cry1A.105 y Cry2Ab2 ha sido presentada para el maíz MON 89034 × MON 88017 y MON 89034 × TC1507 × NK603. La inocuidad de la proteína Cry1Ab ha sido presentada en el evento de maíz MON 810. La inocuidad de la proteína Cry3Bb1 ha sido presentada en el evento de maíz MON 88017 y MON 89034 × MON 88017. La inocuidad de Vip3Aa20 y PMI fue presentada en el evento de maíz Bt11 × MIR162 × GA21. Para CP4 EPSPS, la ausencia de toxicidad oral aguda fue presentada para soja MON 87701 × MON 89788, NK603, GTS 40-3-2 y MON 810 × NK603. La inocuidad de la proteína DMO ha sido presentada para soja MON 87708 × MON 89788. La inocuidad de PAT fue presentada en distintos cultivos biotecnológicos que contienen dicha proteína como A5547-127 y TC1507.

No se presentan resultados de toxicidad oral aguda para el ARN DvSnf7 presente en el evento MON 87411, sin embargo, estudios de toxicidad oral en ratones demuestran que no produce ningún efecto toxicológico relacionado al tratamiento al ser administrado durante 28 días, con una NOAEL de 100 mg/kg/día. El ARN DvSnf7 RNA es seguro a dosis millones de veces mayores a las estimadas para la exposición humana (Petrick et al., 2016).

Por todo esto, no se considera necesaria la realización de otros ensayos de toxicidad oral aguda para el evento acumulado de maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419.

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

Los resultados aportados por la empresa para los eventos individuales o apilados que contienen las mismas proteínas no revelan efectos de toxicidad aguda en animales, y es poco probable que este evento apilado *per se* produzca toxicidad subcrónica o crónica de acuerdo a los antecedentes, por lo que la realización de dichos ensayos no se justifica.

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

La empresa aporta datos de toxicidad aguda, mecanismos de acción, historial de consumo seguro y seguridad del organismo donante en el evento apilado, que fueron obtenidos ya sea en los eventos individuales así como en otros eventos apilados que contienen las mismas proteínas. En ningún caso se encuentran efectos nocivos para la salud, por lo que la realización de ensayos de tipo carcinogénico y teratológico no se justifican.

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.

El apilado de eventos de maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419 presenta mejoras de características agronómicas pero no nutricionales. No se describen cambios biológicos relevantes en la composición nutricional del evento apilado.

C2.3.4 Evaluación toxicológica del OVGM completo.

De acuerdo a los datos proporcionados por la empresa, el maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419 es tan seguro como los eventos individuales y su contraparte convencional, por lo que no se justifica la evaluación toxicológica del alimento completo.

C3 OTRAS CONSIDERACIONES

C3.1 Uso de genes marcadores de resistencia a antibióticos

El dossier informa que tal como se ha demostrado por la caracterización molecular de los eventos individuales presentada en solicitudes anteriores ante la CGR, ninguno de los eventos simples parentales MON 87427, MON 89034, MON 810, MIR 162, MON 87411 y MON 87419 contiene genes marcadores de resistencia a antibióticos. Dado que el evento apilado surge del cruzamiento convencional de los eventos individuales y/o sus combinaciones, no tendrá tampoco genes marcadores de resistencia a antibióticos.

CONCLUSIONES

Respecto a la solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para el maíz MON 87427 × MON 89034 × MON 810 × MIR 162 × MON 87411 × MON 87419, 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 y en el contexto de la aplicación planteada.

BIBLIOGRAFÍA

- Betz F. S., B. G. Hammond y R. L. Fuchs. 2000. Safety and advantages of *Bacillus thuringiensis* protected plants to control insect pests. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 32, 156-173.
- Bonner H.K.S., Ganguly T., Vaughn A.P., and Hileman R.E. 2003. Assessment of the Physicochemical and Functional Equivalence of the Cry3Bb1.pvzmir39 Protein Produced in Grain of MON 88017 Corn to the *E. coli*-Produced Cry3Bb1.pvzmir39 Protein. 2003. Monsanto Technical Report Number MSL-18816. St. Louis, MO.
- Breeze M., Riordan S., Miller K., y Sorbet R. 2010. Compositional analyses of corn forage and grain of MON 87427 treated with glyphosate grown in the United States during 2008 field season. Monsanto Technical Report, MSL 0022340. Monsanto Company, St. Louis, MO.
- Chandu D., Crowley K.S., Lee, T.C., and Finnessy J.J. 2010. Amended Report for MSL 0022391: Characterization of the CP4 EPSPS Protein Purified from the Grain of MON 87427 and Comparison of the Physicochemical and Functional Properties of the Plant-Produced and *E. coli*-Produced CP4 EPSPS Proteins. Monsanto Technical Report, MSL 0023119. St. Louis, MO.
- Davis S.W. 2010. Comparison of Broiler performance and carcass parameters when fed diets containing MON 87427, control, or reference corn. Monsanto Technical Report, MSL0022485.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2018. Relevance of new scientific information (Santos-Vigil et al., 2018) in relation to the risk assessment of genetically modified crops with Cry1Ac. EFSA supporting publication 2018: EN-1504, 13 pp. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2019.EN-1504>
- EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2011. Scientific Opinion on application (EFSAGMO-NL-2008-52) for the placing on the market of herbicide tolerant genetically modified soybean A5547-127 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Bayer CropScience. *EFSA Journal* 2011; 9(5):2147, 27 pp. doi:10.2903/j.efsa.2011.2147.
- 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
- EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2015. Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-BE-2012-110) for the placing on the market of tissue-selective herbicide-tolerant genetically modified maize MON 87427 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. *EFSA Journal* 2015;13(6):4130, 25 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4130
- EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2017. Scientific opinion on the assessment of genetically modified maize 1507 9 59122 9 MON810 9 NK603 and subcombinations, for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2011-92). *EFSA Journal* 2017;15(11):5000, 29 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5000>
- EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2018. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified maize MON 87411 for food and feed uses, import and processing, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2015-124). *EFSA Journal* 2018;16(6):5310, 29 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5310>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2019. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified maize MON 87427 9 MON 89034 9 MIR162 9 MON 87411 and subcombinations, for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2017-144). EFSA Journal 2019;17 (11):5848, 33 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5848>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2019a. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified soybean MON 87708 9 MON 89788 9 A5547-127, for food and feed uses, under Regulation (EC) No 1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2016-135). EFSA Journal 2019;17(7):5733, 32 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5733>

Food and Drug Administration (FDA)(United States), 1992. Guidance to industry for foods derived from new plant varieties. Federal Register 57: 22984. Disponible online en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statement-policy-foods-derived-new-plant-varieties>

Food and agriculture organization (FAO)/Organización Mundial de la Salud (OMS), 2001. Evaluación de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente - Informe de una Consulta FAO/OMS de Expertos sobre alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-y0820s.pdf>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), Resolución GNBio 72 del 2017. Disponible en: <http://www.sistemanacionaldebioseguridad.gub.uy/unidad-organizativa/bioseguridad/normativa/resoluciones-gnbio>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), Resolución GNBio 75 del 2017. Disponible en: <http://www.sistemanacionaldebioseguridad.gub.uy/unidad-organizativa/bioseguridad/normativa/resoluciones-gnbio>

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), Resolución GNBio 76 del 2017. Disponible en: <http://www.sistemanacionaldebioseguridad.gub.uy/unidad-organizativa/bioseguridad/normativa/resoluciones-gnbio>

Hileman, R. and Silvanovich, A. 2016a. Updated Bioinformatics Evaluation of MON 87427 Utilizing the AD_2016, TOX_2016, PRT_2016, EST_2016, NT_2016, and NR_2016 Databases. Monsanto Technical Report, RAR-2016-0060. Monsanto Company, St. Louis, MO. Versión con Información Confidencial Eliminada.

Hileman, R. and Silvanovich, A. 2016b. Updated Bioinformatics Evaluation of MON 87411 Utilizing the AD_2016, TOX_2016, PRT_2016, EST_2016, NT_2016, and NR_2016 Databases. Monsanto Technical Report, RAR-2016-0484. Monsanto Company, St. Louis, MO. Versión con Información Confidencial Eliminada.

Hileman, R. and Silvanovich, A. 2016c. Updated Bioinformatics Evaluation of MON 87419 Utilizing the AD_2016, TOX_2016, PRT_2016, EST_2016, NT_2016, and NR_2016 Databases. Monsanto Company, St. Louis, MO. Versión con Información Confidencial Eliminada.

Joshi S. S., Barnett B., Doerr N. G., Glenn K., Herman R. A., Herouet-Guicheney C., Hunst P., Kough J., Ladics G.S., McClain S., Papineni S., Poulsen L. K., Rasclé J-B, Tao A-L, van Ree R., Ward J., Bowman C. C. 2016. Assessment of potential adjuvant activity of Cry proteins. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 79, 149-155.

Klusmeyer T.H., Miller K.D., Sorbet R.D. 2013. Compositional Analyses of Maize Forage and Grain from Glyphosate Treated MON 87411 Grown in Argentina during 2011/2012. Monsanto Technical Report, MSL0024658. Monsanto Company, St. Louis, MO

Klusmeyer T.H., Richard K. y Sorbet R.D. 2014. Compositional Analyses of Maize Forage and Grain from Dicamba and Glufosinate Treated MON 87419 Grown in the United States during 2013. Monsanto Technical Report, MSL0025559. Monsanto Company, St. Louis, MO.

Koch M.S., Ward J.M., Levine S.L., Baum J.A., Vicini J.L. and Hammond B.G. 2015. The food and environmental safety of Bt crops. *Front. Plant Sci.* 6:283. doi: 10.3389/fpls.2015.00283

Lee, T.C. y Storrs, S.B. 2013. Characterization of the CP4 EPSPS Protein Purified from the Maize Grain of MON 87411 and Comparison of the Physicochemical and Functional Properties of the Plant-Produced and E. coli-Produced CP4 EPSPS Proteins. Monsanto Technical Report MSL0024834. Monsanto Company, St. Louis, MO.

Li W., Liu Z. y Edrington T. 2014. Characterization of the Dicamba Mono-Oxygenase Protein Purified from the Maize Grain of MON 87419 and Comparison of the Physicochemical and Functional Properties of the Plant-Produced and Escherichia coli (E. coli)-Produced Dicamba Mono-Oxygenase Proteins. Monsanto Technical Report, MSL0025999. Monsanto Company, St. Louis, MO.

OECD, 2002. Consensus document on compositional considerations for new varieties of maize (Zea Mays): key food and feed nutrients, antinutrients and secondary plant metabolites. ENV/JM/MONO(2002)25.

Parenti, M.D., Santoro, A., Del Rio, A., Franceschi, C., 2019. Literature review in support of adjuvant/immunogenicity assessment of proteins. EFSA supporting publication 2019: EN-1551. 68 pp. doi:10.2903/sp.efsa.2019.EN-1551

Park E. 2013. Comparison of Broiler Performance and Carcass Parameters When Fed Diets Containing MON 87411, Control, or Reference Maize. Monsanto Technical Report MSL0025179. St. Louis, MO

Park E. 2015. Comparison of Broiler Performance and Carcass Parameters When Fed Diets Containing MON 87419, Control, or Reference Maize Grain. Monsanto Technical Report, MSL0026257. Monsanto Company, St. Louis, MO.

Pearson W. R. 2000. Flexible sequence similarity searching with the FASTA3 program package. *Methods in Molecular Biology*, 132, 185-219.

Petrack J. S., B. Brower-Toland, A. L. Jackson y L. D. Kier., 2013. Safety assessment of food and feed from biotechnology-derived crops employing RNA-mediated gene regulation to achieve desired traits: A scientific review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 66, 167-176.

Petrack J, Friedrich G, Carleton S, Kessenich C, Silvanovich A, Zhang Y, Koch M. Corn rootworm-active RNA DvSnf7: Repeat dose oral toxicology assessment in support of human and mammalian safety. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Volume 81, November 2016, Pages 57-68

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

Thomas K., M. Aalbers, G. A. Bannon, M. Bartels, R. J. Dearman, D. J. Esdaile, T. J. Fu, C. M. Glatt, N. Hadfield, C. Hatzos, S. L. Hefle, J. R. Heylings, R. E. Goodman, B. Henry, C. Herouet, M. Holsapple, G. S. Ladics, T. D. Landry, S. C. MacIntosh, E. A. Rice, L. S. Privalle, H. Y. Steiner, R. Teshima, R. van Ree, M. Woolhiser y J. Zawodn, 2004. A multi-laboratory evaluation of a common in vitro pepsin digestion assay protocol used in assessing the safety of novel proteins. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39, 87-98.

Wehrmann A., A. V. Vliet, C. Opsomer, J. Botterman y A. Schulz. 1996. The similarities of bar and pat gene products make them equally applicable for plant engineers. *Nature Biotechnology*, 14, 1274-1278.