

## **INFORME GAHSHA**

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

**SOLICITANTE:** Syngenta agro Uruguay SA

**Nombre:** Soja SYN-ØØØH2-5

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

De acuerdo a lo convenido en el año 2019, para los eventos que cuenten con aprobación en la Unión Europea no se considera necesario un estudio completo del dossier por parte de este grupo AdHoc. Dado que este evento (cuyo dossier se presentó por la empresa solicitante en el 2017) cuenta con aprobación por la Unión Europea en el año 2021, el grupo se limita a la revisión del informe EFSA que figura en la bibliografía citada al final de este informe.

La revisión del informe EFSA, 2020 fue realizada por: Ing. Alim. Natalia Baccino e Ing. Alim. MSc. Natalie Merlinski (MGAP) para la evaluación nutricional, Ing. Alim. MSc. Natalie Merlinski (MGAP) para la evaluación de alergenicidad y DMV PhD. Martina Crispo (Institut Pasteur de Montevideo) para la evaluación toxicológica.

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

#### **C2.1 Composición nutricional**

De acuerdo al análisis composicional realizado por EFSA (2020), solamente los niveles de  $\alpha$ -tocoferol y el  $\gamma$ -tocoferol en semillas presentan diferencias significativas entre la soja SYHT0H2 y su contraparte convencional. Por lo tanto, estos parámetros nutricionales se estudian en mayor profundidad desde el punto de vista de la nutrición humana y animal.

Respecto a la nutrición humana, considerando el grado de descenso de  $\alpha$ -tocoferol (aprox. 10%), y sobre todo los niveles de  $\alpha$ -tocoferol en aceite de soja<sup>1</sup> en comparación con otros aceites vegetales como el de girasol, maíz y colza, concluyen que el impacto nutricional del aceite de soja de la soja SYHT0H2 será similar al que se espera del aceite de soja de su contraparte convencional y las variedades comerciales no genéticamente modificadas (EFSA, 2020). En lo referente al  $\gamma$ -tocoferol, el aumento de sus niveles en la soja SYHT0H2 (hasta 13%) no se valora nutricionalmente relevante, ya que no se considera un nutriente esencial, no existen valores de referencia dietarios ni existen indicaciones de que pudiera representar algún problema desde el punto de vista toxicológico (EFSA, 2020).

En cuanto a la nutrición animal, consideran que los cambios en los niveles de vitamina E (de la cual los tocoferoles son constituyentes) en la soja SYHT0H2 no tienen impacto nutricional, ya que valoran que siempre se provee de vitamina E en la integración de dietas de animales (de cría y de compañía) (EFSA, 2020).

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

Uno de los genes insertados en el OGVM (avhppd-03) proviene de la avena común, que es considerado un alérgeno común por la Unión Europea. El informe EFSA (2020) especifica que la empresa solicitante proveyó datos de estudios de sueros como parte de la evaluación del potencial alérgico de la

---

<sup>1</sup> Los aceites vegetales y productos grasos derivados de los mismos se encuentran entre las fuentes dietarias principales de aporte de  $\alpha$ -tocoferol a la dieta humana (EFSA, 2020).

proteína en cuestión originada de la avena. Es sabida la limitante respecto a la poca disponibilidad de sueros humanos (Codex Alimentarius, 2009), sin embargo, la empresa solicitante buscó salvarla realizando dos estudios en dos laboratorios diferentes, por métodos distintos: Western blot con sistema de electroforesis capilar con sueros de 9 individuos por una parte y método Immuno-CAP con sueros de 39 individuos alérgicos a la avena (EFSA, 2020). Dado que los resultados del segundo método revelaron la producción de niveles medibles de unión de IgE al Immuno-CAP cargado con AvHPPD-03, EFSA solicitó información adicional sobre dicho método (EFSA, 2020). Con la información provista concluyó que probablemente la respuesta positiva inicial a AvHPPD-03 fue causada por proteínas no específicas distintas de la proteína AvHPPD-03 recombinante (EFSA, 2020).

Además, el Panel de OGM también consideró dos elementos adicionales. En primer lugar, que la evidencia que señala a la avena como una fuerte fuente de alergias es limitada (EFSA, 2020). En segundo lugar, que la proteína AvHPPD-03 en la soja SYHT0H2 es casi idéntica a la expresada en la avena (una diferencia de un solo aminoácido) y muy similar a las proteínas HPPD expresadas en otros cultivos, lo cual evidencia una exposición existente a proteínas muy similares a AvHPPD-03 sin indicaciones de alergenicidad (EFSA, 2020).

Considerando los datos proporcionados por la empresa y la evidencia obtenida de bibliografía, EFSA concluyó que no hay indicios de que la proteína AvHPPD-03 plantee problemas de alergenicidad mediada por IgE en las condiciones de uso (EFSA, 2020).

Luego de evaluar otros aspectos como el potencial adyuvante y la inocuidad para celíacos de las nuevas proteínas expresadas, el informe EFSA (2020) también concluye que no hay indicios de que las nuevas proteínas AvHPPD-03 y/o PAT expresadas en la soja SYHT0H2 puedan ser alergénicas en el contexto de la solicitud presentada.

## **C2.3 Toxicidad**

### **Proteína AvHPPD-03**

El informe de EFSA (2020) detalla claramente la metodología utilizada por la empresa para el cálculo de consumo humano y animal para la proteína AvHPPD-03. El modelo propuesto por el solicitante se basa en el uso del cálculo de carga dietética de la EFSA para comparar las exposiciones dietéticas a las proteínas AvHPPD-03 y HPPD de la soja SYHT0H2 y los cultivos convencionales, y está diseñado para identificar los peores escenarios (máximo consumo) en términos de "mayor exposición".

Por lo tanto, se puede considerar que los animales están expuestos a la proteína AvHPPD-03 en la soja SYHT0H2 en un grado similar a las proteínas HPPD nativas presentes naturalmente en diferentes cultivos.

### **Búsqueda bioinformática de homología con toxinas conocidas**

La proteína AvHPPD-03 mostró aproximadamente un 30% de identidad con las hemolisinas bacterianas. El solicitante presentó un estudio de hemólisis *in vitro* de la proteína AvHPPD-03 donde se demuestra que la proteína no induce hemólisis.

### **Estudios toxicológicos**

La proteína AvHPPD-03 producida por *E. coli* fue administrada en ratones de la cepa Crl: CD-1 en un estudio basado en la guía OECD TG 420 (2002) y de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP). En dicho estudio no se observaron efectos adversos relacionados con la proteína AvHPPD-03 con una DL50 de hasta 2000 mg/kg de peso corporal.

También se realizó un estudio de toxicidad de 28 días basado en la guía OECD TG 407 (2008) y de acuerdo con los principios GLP, administrando por vía oral la proteína AvHPPD-03 producida por *E. coli* en

ratas de la cepa Han Wistar Crl: WI (5 animales/sexo por grupo) con distintas dosis: 2, 10 o 51 mg/kg por día. No se observaron efectos significativos sobre el peso corporal, el consumo de alimentos, el estado clínico (incluidas las evaluaciones neurocomportamentales), oftalmoscopia, hematología, coagulación, química sanguínea o patología macroscópica y microscópica en ratas tratadas con AvHPPD-03 en comparación con los animales que recibieron el vehículo.

### Conclusiones sobre la proteína AvHPPD-03

La EFSA (2020) evaluó el perfil toxicológico de la proteína AvHPPD-03 teniendo en cuenta: la fuente del gen (avena); el hecho de que la proteína AvHPPD-03 es parte de una gran familia de proteínas HPPD expresadas en especies vegetales con un historial de consumo seguro como alimento y pienso, complementado con estimaciones de exposición dietética; búsqueda bioinformática de homología de AvHPPD-03 con toxinas conocidas; estudios toxicológicos disponibles; e información de estudios de digestibilidad *in vitro*. Se concluye que no hay indicios de indicios toxicológicos para la proteína AvHPPD-03 expresada en la soja SYHT0H2.

### Proteína PAT

La proteína PAT fue extensamente evaluada previamente y no se han identificado problemas de inocuidad o toxicidad para los seres humanos y los animales. El análisis bioinformático actualizado no reveló similitudes de la proteína PAT con toxinas conocidas. Es interesante destacar que desde EFSA (2020) se menciona que no se tiene conocimiento de ninguna información nueva que cambie la conclusión anterior de la evaluación de riesgos.

### **CONCLUSIONES**

Respecto a la solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para la Soja SYN-ØØØH2-5, en base a la revisión del informe EFSA (2020), 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**

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2020. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified soybean SYHT0H2 for food and feed uses, import and processing, under Regulation (EC) No 1829/v2003 (application EFSA-GMO-DE-2012-111). EFSA Journal 2020;18(1):5946, 29 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5946>

Codex Alimentarius, 2009. Foods derived from modern biotechnology. Codex Alimentarius Commission, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Rome, Italy.

OECD, 2002. OECD TG 420. OECDiLibrary. Recuperado de: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure\\_9789264070943-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_9789264070943-en)

OECD, 2008. OECD TG 407. OECDiLibrary. Recuperado de: [https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents\\_9789264070684-en](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070684-en)