

INFORME GAHSHA

SOLICITANTE: Bayer S.A.

Nombre: Soja MON94313

Solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para el evento Soja MON94313

Participaron en la elaboración del presente informe evaluadores de las siguientes instituciones: MGAP y UdELaR. Cuyos CV se encuentran disponibles en la oficina de Bioseguridad del MGAP.

C2 EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA

El evento en soja MO94313 expresa cuatro proteínas: PAT confiere tolerancia a herbicidas a base de glufosinato (gen de fosfinotricina N-acetiltransferasa (pat) de *Streptomyces viridochromogenes*); Dicamba monooxigenasa (DMO) confiere tolerancia al herbicida dicamba (gen de demetilasa (dmo) de *Stenotrophomonas maltophilia*); FT_T.1 (FOPs y 2,4-D dioxigenasa) confiere tolerancia al herbicida 2,4-D (versión modificada del gen R-2,4-diclorofenoxipropionato dioxigenasa (RdpA) de *Sphingobium herbicidavorans*); Tricetona dioxigenasa (TDO) confiere tolerancia al herbicida mesotriona (gen TDO de *Oryza sativa*)

La información surge del dossier presentado por la empresa solicitante en el 2023 y de la bibliografía citada al final de este informe. Cabe mencionar que el análisis de alergenicidad desarrolló como informe completo, ya que el informe EFSA del evento (EFSA GMO Panel, 2026) se publicó una vez que dicho análisis se encontraba muy avanzado. El informe EFSA se revisó y se incluyó como evidencia adicional de apoyo al análisis que ya se había desarrollado.

C2.1 Composición nutricional

Se realizaron ensayos durante el año 2020 en ocho localidades de Estados Unidos (Jefferson County, Iowa; Warren County, Illinois; Clinton, Indiana; Butler County, Missouri; York County, Nebraska; Miami, Ohio; Walworth County, Wisconsin). Se plantaron según un diseño de bloques completos al azar con cuatro réplicas en cada sitio. En todos los ensayos se incluyeron el evento (tratado con glufosinato, dicamba, 2,4 D y mesotrione) y la contraparte convencional que tiene el mismo background genético (A3555).

Se evaluaron todos los componentes considerados en las guías OECD tanto para semilla como para forraje (OECD, 2012).

Según el estudio presentado (Bayer CropScience LP, 2022 e informe EFSA, GMO Panel, 2026), el estudio estadístico realizado determinó diferencias significativas para algunos parámetros. Sin embargo, los valores obtenidos para el evento y su contraparte convencional cayeron dentro de los rangos de equivalencia por lo que no ameritan un análisis posterior. Para el caso de Metionina, los datos obtenidos no permitieron construir los rangos de equivalencia, por lo que se realiza la evaluación sobre el impacto de las diferencias encontradas.

El evento MON94313 tiene un contenido de Metionina menor a la contraparte convencional, siendo esta diferencia de un 5%. Si bien Metionina es un aminoácido esencial, se considera que esta diferencia puede ser compensada por la ingesta de otras proteínas aportadas en la dieta. Por lo que esta diferencia no representa un riesgo una preocupación nutricional, tanto para la alimentación humana como animal, así como tampoco una preocupación desde punto de vista toxicológico.

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 (*Streptomyces viridochromogenes* para PAT, *Strenotrophomonas maltophilia* para DMO) no poseen historia de alergenidad y se encuentran como organismos donantes en organismos vegetales genéticamente modificados aprobados en Uruguay y/o Unión Europea (Allergen Online v24, 2026 – Goodman R.E., 2016; Compare 2026 DB, 2026 – Van Ree, 2021; EFSA GMO Panel, 2021; EFSA, GMO Panel, 2023; EFSA, GMO Panel, 2025; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021, Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021a; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2023). A su vez el informe de EFSA del evento, recientemente publicado, lo confirma (EFSA GMO Panel, 2026).

La especie *Sphingobium herbicidavorans*, donante del gen para FT_T.1 no tiene registros de historia de alergenidad en las bases de datos revisadas (Allergen Online v24, 2026 – Goodman R.E., 2016; Compare 2026 DB, 2026 – Van Ree, 2021). A su vez el informe de EFSA del evento, recientemente publicado, lo confirma (EFSA GMO Panel, 2026).

Respecto a la especie dadora *Oryza sativa* (para la proteína TDO), se han registrado reacciones alérgicas en humanos en países asiáticos y en menor medida en países europeos (OECD, 2016). La alergia al arroz no se considera común en Europa ni en América, pero sí lo es más en Japón, donde ha sido asociada con eczema atópico (The University of Manchester, s.f.). Otros síntomas reportados según OECD (2016) y la base de datos “InformAll Allergenic Food Database” de The University of Manchester (s.f.) son urticaria, asma, náuseas y, en algunos casos, reacciones anafilácticas (a veces inducidas por el ejercicio). Existen registros de alérgenos identificados en las bases de datos (Allergen Online v24, 2026 – Goodman R.E., 2016; Compare 2026 DB, 2026 – Van Ree, 2021), que no se consideran suficientemente relevantes como para ser considerado un alérgeno común. Codex no lo considera entre los alimentos e ingredientes que causan hipersensibilidad a contemplar en el etiquetado (Codex Alimentarius, 2020), ni tampoco se encuentra dentro de la lista de fuentes alérgicas alimentarias prioritarias que surge del informe de las reuniones de expertos de los últimos años (Codex alimentarius, 2022). A su vez, no se encuentra dentro de las reglamentaciones de Estados Unidos ni Unión Europea como tal (Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act, 2004; Food Allergy Safety, Treatment, Education, and Research Act, 2021; Reglamento Unión Europea 1169/2011). Además tiene una larga historia de consumo (FAO, 2004; EFSA GMO Panel, 2026). Considerando todas estas fuentes de información, a los efectos de esta evaluación no se considera una fuente alérgica para humanos.

En Uruguay y Brasil existen registros de reacciones de eczema alimentario en bovinos, causadas por ingesta de afrechillo de arroz desgrasado, compatibles con alergia tipo I (mediada por IgE) o tipo IV (mediada por linfocitos T) (Dutra, 1998; Dutra y Cesar, 2000; Santos, Barbosa y Fonseca et al., 2021; da Rosa Venancio, Riet-Correa, Sallis et al, 2025). Por este motivo se realizó un relevamiento adicional para evaluar si el uso de esta especie dadora podría implicar alguna preocupación para los bovinos.

Los estudios que se pudo relevar en Uruguay (Dutra, 1998; Dutra y Cesar, 2000) descartan otras posibles causas y confirman la vinculación de los síntomas con la ingesta de afrechillo de arroz desgrasado. A diferencia de los animales monogástricos, la alergia alimentaria es una condición clínica atípica y escasamente documentada en bovinos. Esto se debe a la fisiología del rumen, donde la acción microbiana degrada las proteínas complejas de la dieta antes de su absorción intestinal, limitando la cantidad de antígenos de la dieta que llegan al intestino delgado (Dutra y Cesar, 2000) (probablemente destruyendo los epítomos necesarios para desencadenar una respuesta alérgica mediada por IgE). Considerando que rara vez se habían registrado históricamente estas reacciones en bovinos suplementados con afrechillo de arroz

entero (Dutra y Cesar, 2000), en este caso, la hipótesis es que la alergia se explica por dos factores principales: en primer lugar, la mayor concentración de proteínas en el afrechillo de arroz desgrasado en relación con el material sin desgrasar; y en segundo lugar, a la menor degradabilidad ruminal de estas proteínas (Dutra y Cesar, 2000). Durante la extracción de la materia grasa, el afrechillo es sometido a altas temperaturas (110°-120°C y vapor), lo que reduce la solubilidad ruminal de las proteínas (por reacción y unión entre sí, o con carbohidratos a través de la reacción de Maillard y/o de la desnaturalización y coagulación de las proteínas). La reducción de la solubilidad ruminal permitiría que lleguen proteínas o péptidos intactos al intestino delgado y que, en caso de contener epítopos lineales, al ser absorbidos sensibilicen al animal y eventualmente desencadenen la respuesta de hipersensibilidad (Dutra y Cesar, 2000; Santos et al., 2021). A su vez, la exposición al calor podría exponer epítopos y/o crear nuevos.

Dutra (1998) indica que en los brotes de campo el consumo promedió el 0.8% del peso vivo (con un rango que iba del 0.4% al 1.5%). La evidencia en este estudio muestra que suministrar afrechillo desgrasado en niveles de 0.8% del peso vivo o superiores (por ejemplo, más de 3 o 4 kg por día en un novillo de 400 kg) aumenta significativamente el riesgo de desencadenar este cuadro alérgico. En base a ello la decisión de gestión fue establecer la recomendación técnica y sanitaria de utilizar el afrechillo de arroz desgrasado en dosis de hasta 0.7 % del peso vivo del ganado de carne (Gayo Ortiz, s. f.) y excluirlo de la alimentación de vacas lecheras (F. Dutra, comunicación personal, 17 de abril de 2026). Dicha información se incluyó en la etiqueta del producto de Arrozur (F. Dutra, comunicación personal, 17 de abril de 2026). Una vez establecida esa práctica, no se volvieron a registrar más consultas de brotes con esas características en DILAVE (F. Dutra, comunicación personal, 17 de abril de 2026).

Considerando todo esto se valora que la especie dadora *Oryza sativa* debería ser considerada una fuente alérgica relevante para bovinos.

Por otra parte, en ninguna de las publicaciones relevadas identifican la fracción proteica responsable de la alergia alimentaria. Esto podría plantear la pregunta de si la proteína TDO podría estar asociada a la alergenicidad observada en bovinos y si la soja con TDO propuesta en este evento podría causar el mismo efecto, en caso de utilizarla como alimento animal. En el caso de la soja, en Uruguay se utiliza el subproducto que queda después de extraerle el aceite a la soja para alimentar al ganado (Saravia Álvarez, s.f.). Se comercializa, entre otros productos, harina de soja o pellet de soja que se obtienen mediante extracción con solventes (similar al proceso del afrechillo de arroz desgrasado) (Saravia Álvarez, s.f.). En base a esto, en principio las proteínas de la harina de soja y el pellet de soja pasarían por un proceso similar a las del afrechillo de arroz y desde este punto de vista sí tendrían el potencial de causar el mismo efecto. Por otra parte, la única proteína del arroz presente en la soja de este evento debería ser la TDO. La valoración de que la TDO sea la proteína responsable de las reacciones alérgicas reportadas (Dutra, 1998; Dutra y Cesar, 2000), se evalúa en el punto C2.2.2.1.

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-conglicina y glicina (OECD, 2012). Los síntomas reportados incluyen algunos leves como el síndrome de alergia oral, pero también severos como anafilaxis (en algún caso solamente inducido por el ejercicio) o asma (The University of Manchester, s.f. a). La soja es reconocida como uno de los principales alimentos causantes de alergias en la 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 Unión Europea 1169/2011; EFSA GMO Panel, 2026). Sin embargo, vale la pena mencionar que a nivel del Codex Alimentarius hay una revisión reciente de 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) en la que se define excluir a la soja (FAO y 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 alergenicidad de la/s nuevas proteína/s expresadas por el/los genes introducidos.

C2.2.2.1 Indicar la historia de alergenicidad 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 PAT y DMO expresadas por este evento, 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 alergenicidad (EFSA GMO Panel, 2021; EFSA, GMO Panel, 2023; EFSA, GMO Panel, 2025; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021, Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021a; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2023). A su vez el informe de EFSA del evento, recientemente publicado, lo confirma (EFSA GMO Panel, 2026).

Respecto a las nuevas proteína FT_T.1 y TDO, se revisaron las principales bases de datos de alérgenos de referencia sin encontrar antecedentes de alergenicidad (Allergen Online v24, 2026 – Goodman R.E., 2016; Compare 2026 DB, 2026 – Van Ree, 2021). A su vez el informe de EFSA del evento, recientemente publicado, lo confirma (EFSA GMO Panel, 2026).

En relación a los análisis bioinformáticos, el informe EFSA del evento (EFSA GMO Panel, 2026) indica no haber registrado similitudes relevantes con alérgenos conocidos.

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 proteínas en evaluación proviene de una fuente alergénica común, 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)

Para las proteínas PAT y DMO la empresa no presenta datos de ensayos con pepsina ni de estabilidad al calor, que constituyen parte de la información que este grupo AdHoc considera que aporta al peso de la evidencia para la evaluación de potencial alergénico. Sin embargo, se trata de proteínas que ya han sido estudiadas y evaluadas favorablemente por este grupo en el marco de este sistema (Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021, Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021a; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2021b; Gabinete Nacional de Bioseguridad, 2023) y también por EFSA EFSA GMO Panel, 2021; EFSA, GMO Panel, 2023; EFSA, GMO Panel, 2025), no registrándose ninguna preocupación en referencia a estos ensayos. A su vez el informe de EFSA del evento, recientemente publicado, lo confirma (EFSA GMO Panel, 2026).

En el caso de la FT_T1 y TDO, se realizaron ensayos con enzimas proteolíticas (Bretsnyder y Wang, 2021 para FT_T.1 y para Chen y Wang, 2022 para TDO) y también de estabilidad frente al calor (Brown y Wang, 2022 para FT_T.1 y para McKinnon y Wang, 2022 para TDO).

En lo que respecta a los ensayos con enzimas proteolíticas, el dossier indica que los ensayos con pepsina de ambas proteínas se realizaron según el protocolo de Thomas et al., 2004, que es considerado la referencia por este grupo AdHoc.

Respecto a FT_T.1, los resultados de dichos ensayos arrojan que la proteína fue degradada por pepsina al cabo de 0,5 min de incubación (al menos el 99.4% de la proteína intacta). Se registraron bandas de bajo peso molecular (entre 3,5 y 6 kDa), que permanecieron visibles hasta los 20 min. Estos fragmentos se visualizaron

en SDS-PAGE pero no en Western blot, lo que sugiere que no se trata de fragmentos inmuno-reactivos. De todas formas, en el dossier se presentaron también ensayos con acción secuencial de la pancreatina (luego de 2 min de incubación con pepsina), y se observó que a los 0,5 min de acción de la pancreatina, los fragmentos de 3,5 kDa ya no se visualizaron en SDS-PAGE y los de 6kDa se dejan de visualizar luego de los 5 min de reacción. En Western blot no se visualizó proteína intacta ni fragmentos en ningún tiempo de reacción con pancreatina.

En relación a la proteína TDO, los ensayos con pepsina mostraron la degradación completa de la proteína intacta también a los 0,5 min de incubación (al menos 98,8% de la proteína intacta). Se observaron fragmentos peptídicos transitoriamente estables (de peso molecular aproximado de 3,5 kDa) entre los 0,5 y 5 min. Estos fragmentos se visualizaron en SDS-PAGE pero no en Western blot, lo que sugiere que no se trata de fragmentos inmuno-reactivos; de todas formas al dejar de visualizarse a los 10 min, no son motivo de preocupación.

Por otra parte, los ensayos de estabilidad al calor que se realizan incluyen evaluación tanto de integridad como de actividad funcional.

La proteína FT_T.1 permanece igual e intacta a lo largo de todo el tiempo (30 min) a las diferentes temperaturas ensayadas (25, 37, 55, 75 y 95 °C). A los 95°C (incluso a los 75°C pero más débilmente) se observa (tanto a los 15 como 30 min) una ligera aparición visible de especies de mayor y menor peso molecular de la proteína, lo que se atribuye a una ligera agregación y degradación de la proteína respectivamente. En cuanto a la actividad funcional, luego de 15 min de incubación a 55°C ya se aprecia una reducción de la actividad (34%), mientras que luego de 30 min de incubación a dicha temperatura ya no muestra actividad detectable. A todas las demás temperaturas no se detectó actividad de la proteína.

La proteína TDO también permaneció prácticamente intacta a lo largo del tiempo (30 min) y a las temperaturas ensayadas (25, 37, 55, 75 y 95 °C). La actividad funcional de la proteína se vio reducida en un 82% luego de 15 min a 37°C y un 42% luego de 30 min a dicha temperatura. A todas las demás temperaturas no se detectó actividad de la proteína.

En resumen, en base a los estudios presentados en este punto, no hay motivos que generen preocupación respecto a alergenicidad de las proteínas FT_T.1 ni TDO con base en su estabilidad a enzimas proteolíticas y a la temperatura.

En lo que respecta a lo planteado en el punto C2.2.1 sobre la posible alergenicidad de TDO en bovinos, se valora que no es probable. Si bien no se encontraron bases de datos de alérgenos en bovinos, la valoración se respalda en los siguientes elementos:

- 1) La TDO no constituye una proteína mayoritaria del arroz ni del afrechillo de arroz desde el punto de vista composicional (OECD, 2016). En contraposición, las albúminas y globulinas forman parte de las fracciones proteicas mayoritarias en el arroz y son las más abundantes en el afrechillo de arroz (Hamada, 1997; OECD, 2016; Prakash, 1996). La TDO es una enzima específica cuya eventual presencia debe analizarse en función del material vegetal de que se trate, y no como componente proteico mayoritario. Esto hace menos probable que pudiera alcanzar los umbrales de activación inmunológica, en comparación con las albúminas y globulinas.
- 2) El peso de la evidencia sobre TDO en función a lo presentado anteriormente en este informe no indica que sea un alérgeno probable para humanos. La ausencia de evidencia de alergenicidad en humanos no permite excluir en forma absoluta un potencial alergénico en otros mamíferos, pero sí sustenta que dicha posibilidad resulte menos probable.

La plausibilidad de que una proteína sea alergénica en otros mamíferos es menor cuando no existen antecedentes que la identifiquen como alérgeno humano, en la medida en que los alérgenos alimentarios y ambientales conocidos se agrupan en un número relativamente acotado de familias proteicas con propiedades estructurales y funciones biológicas recurrentes (Breiteneder y Mills, 2005; Radauer et al., 2008).

Asimismo, las reacciones de hipersensibilidad inmediata se sustentan en mecanismos inmunológicos ampliamente conservados entre mamíferos, en particular la sensibilización mediada por IgE y la activación de mastocitos y basófilos, lo que otorga plausibilidad biológica a una extrapolación orientativa entre especies (Galli et al., 2008; Stone et al., 2010).

En animales domésticos, además, se ha descrito una superposición parcial de las fuentes alergénicas con las reconocidas en humanos, aunque sin identidad absoluta entre especies ni identificación del alérgeno específico (Verlinden et al., 2006; Mueller et al., 2016).

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 lo analizado en los puntos C2.2.1 a C2.2.3, no se considera que existe evidencia de peso de que el evento con 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, 2026; 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

La soja MON 94313 expresa cuatro proteínas nuevas (DMO, PAT, FT_T.1 y TDO). Esta combinación de genes le confiere a la planta una tolerancia múltiple a cuatro grupos de herbicidas: dicamba, glufosinato de amonio, 2,4-D y herbicidas basados en mesotriona. La evaluación de este punto se basó en informe EFSA del presente evento (EFSA, GMO Panel, 2026).

C2.3.1 Historial toxicológico de las especies donantes y receptoras

La especie receptora, *Glycine max* (soja), posee una historia de uso seguro bien documentada en la alimentación humana y animal.

Especies donantes:

- *Stenotrophomonas maltophilia* (donante de DMO): bacteria ubicua en el ambiente, agua y productos lácteos. Aunque actúa como patógeno oportunista en entornos hospitalarios para individuos inmunocomprometidos, no posee genes de virulencia específicos ni se asocia a patogenicidad en individuos sanos.
- *Streptomyces viridochromogenes* (donante de PAT): bacteria del suelo muy extendida; no presenta problemas de toxicidad conocidos ni es patógena para humanos o animales.
- *Sphingobium herbicidavorans* (donante de FT_T.1): bacteria gramnegativa común en suelo y agua dulce. Se encuentra de forma natural en alimentos como maíz y tomate sin reportes de toxicidad asociados.
- *Oryza sativa* (donante de TDO): proviene del arroz, cultivo básico con una extensa historia de consumo seguro a nivel global.

C2.3.2.1 Historia de las nuevas proteínas expresadas

Las proteínas DMO y PAT están presentes en diversos productos comerciales ya aprobados (como los eventos MON 87708, MON 87429, A2704-12 y A5547-127) y cuentan con un historial consolidado de uso seguro.

C2.3.2.2 Similitud de nuevas proteínas expresadas con sustancias tóxicas conocidas

Análisis bioinformáticos actualizados confirmaron que las proteínas DMO, PAT, FT_T.1 y TDO no presentan similitudes significativas con toxinas conocidas. Asimismo, se analizaron los marcos de lectura abiertos (ORFs) creados dentro del inserto, sin hallarse secuencias con potencial tóxico. No existen reportes de inseguridad asociados a ninguna de estas cuatro proteínas.

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

Para las proteínas PAT y DMO, no se requirieron nuevos estudios de toxicidad aguda debido a que su seguridad ha sido extensamente establecida en evaluaciones previas, respaldadas aquí por análisis bioinformáticos actualizados.

- Proteína FT T.1: Se evaluó mediante la administración de una dosis única de 2000 mg/kg en ratones CD-1 de la proteína producida por *E. coli* a través de sonda orogástrica. No se registraron efectos adversos.
- Proteína TDO: Se evaluó bajo el mismo protocolo (dosis única de 2000 mg/kg en ratones CD-1 de la proteína producida por *E. coli*, vía sonda orogástrica), sin que se registraran efectos adversos durante el estudio.

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

La evaluación de la seguridad por exposición repetida se basó en un enfoque escalonado que incluyó estudios de toxicidad subaguda (28 días) para las proteínas individuales y un estudio de toxicidad subcrónica (90 días) para el alimento completo.

Para las proteínas PAT y DMO no se requirieron nuevos ensayos de dosis repetidas debido a su historial de uso seguro ratificado por organismos internacionales.

Evaluación de la toxicidad Subaguda (OCDE TG 407)

Para la proteína FT_T.1 se realizó un estudio de 28 días en ratones CrI:CD-1. La proteína se administró por sonda orogástrica en dosis de 10, 100 y 1000 mg/kg/día. Las evaluaciones de patología clínica (incluyendo hematología y coagulación) e histopatología no revelaron efectos adversos, confirmando que su ingesta continuada no representa un riesgo.

Para la proteína TDO, su seguridad se evaluó mediante un estudio de 28 días en ratones CrI:CD-1, donde la administración se realizó la administración por sonda orogástrica en dosis de 10, 100 y 1000 mg/kg/día. Las evaluaciones de patología clínica (incluyendo hematología y coagulación) e histopatología no revelaron efectos adversos, confirmando que su ingesta continuada no representa un riesgo.

Evaluación de la toxicidad Subcrónica (OCDE TG 408)

Para la evaluación de la toxicidad subcrónica se llevó a cabo un estudio de 90 El diseño de bloques completos aleatorizados incluyó niveles de inclusión del 15% y 30% en la dieta. Los resultados se compararon con un grupo control alimentado con la variante convencional en un nivel del 30%. No se observaron alteraciones

en los parámetros de coagulación, química sanguínea ni hallazgos histopatológicos, concluyendo que el alimento es tan seguro como su contraparte convencional.

De acuerdo a los criterios de la OCDE, se considera innecesaria la realización de estudios de toxicidad crónica de largo plazo (12 a 24 meses) para el evento MON 94313. Esta conclusión se fundamenta en la ausencia total de indicios de toxicidad o efectos en órganos diana en los estudios subagudos (28 días) y subcrónicos (90 días) previamente descritos. Asimismo, la rápida hidrólisis y completa de las proteínas insertadas ante la pepsina gástrica impide su acumulación sistémica. Por último, la caracterización bioinformática actualizada ratifica la falta de similitud estructural o funcional con toxinas conocidas, asegurando que el perfil de seguridad del evento no requiere de evaluaciones adicionales de exposición prolongada.

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

No se realizaron ensayos específicos de carcinogenicidad ni teratogenicidad. Los resultados negativos en los estudios de dosis repetidas (28 y 90 días), la naturaleza enzimática de las proteínas y la ausencia de similitudes con toxinas u oncogenes en los análisis bioinformáticos indican que no existen factores de riesgo que justifiquen su ejecución.

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 identificaron cambios biológicos relevantes ni efectos pleiotrópicos. Los análisis comparativos confirmaron que los niveles de nutrientes, aminoácidos, ácidos grasos y antinutrientes se mantienen dentro de los rangos de variación natural de la soja. Al demostrarse la equivalencia del OVGM respecto a su homólogo no modificado, y dada y la ausencia de efectos adversos en el estudio de 90 días con el alimento completo, se concluye que no existen nuevos componentes que requieran evaluación adicional.

C2.3.4 Evaluación toxicológica del alimento completo

Tal como se detalla en la sección C2.3.2.4, la seguridad del alimento integral se confirmó mediante el estudio de alimentación de 90 días en ratas Sprague-Dawley (OCDE TG 408). Este ensayo validó que la harina de soja MON 94313 no produce efectos adversos bajo niveles de exposición máxima (30% de inclusión), siendo toxicológicamente equivalente a la soja convencional.

C3 OTRAS CONSIDERACIONES

3.1 Uso de genes marcadores de resistencia a antibióticos

La caracterización molecular mostró que la soja MON 94313 no contiene genes marcadores de resistencia a antibióticos funcionales, no evidenciando riesgo relacionado con la transferencia horizontal de resistencia.

CONCLUSIONES

Respecto a la solicitud de liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento para la soja MON 94313, 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 probables 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

Bayer CropScience LP, 2022. Amended Report for TRR0001366: Compositional Analyses of Soybean Grain and Forage Harvested from MON 94313 Grown in United States During the 2020 Season. Bayer Study No. REG-2020-0508

Breiteneder, H., & Mills, E. N. C. (2005). Molecular properties of food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(1), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.10.022>

Bretsnyder, E., Wang, R. (2021). In vitro Digestibility of E. coli-produced FT_T.1 Protein by Pepsin and Pancreatin. Bayer CropScience. Chesterfield, MO. M-820158-01-1.

Brown, G., Wang, R. (2022). The Effect of Heat Treatment on the Functional Activity of Escherichia coli-produced FT_T.1 Protein. Bayer CropScience. Chesterfield, MO. M-820299-01-1.

Chen, B., Wang, R. (2022). Amended Report for TRR0001315: In vitro Digestibility of E.coli-produced TDO Protein by Pepsin and Pancreatin. Technical Report TRR0001573. Bayer CropScience. Chesterfield, MO. M-822060-01-1.

Codex Alimentarius. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/Organización Mundial de la Salud (WHO/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.

da Rosa Venancio, F., Riet-Correa, F., Sallis, Eliza S.V., Schild, A. L. Defatted rice bran poisoning in cattle, *Journal of Comparative Pathology*, Volume 220, 2025, Pages 17-22, ISSN 0021-9975, <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2025.05.008>.

Dutra, F. (1998). Causa y patogénesis de la dermatitis en bovinos causada por el afrechillo de arroz desgrasado (Serie Técnica N.º 95). Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA).

Dutra, F., & Cesar, D. (2000, 8-10 de diciembre). *Allergic dermatitis in cattle fed defatted rice bran* [Ponencia]. XXI World Buiatrics Congress y XXVII Uruguayan Buiatrics Journey, Punta del Este, Uruguay.

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](https://doi.org/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>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2023. Scientific Opinion on the assessment of genetically modified maize MON 87419 for food and feed uses, under Regulation (EC) No

1829/2003 (application EFSA-GMO-NL-2017-140). EFSA Journal 2023;21 (1):7730, 35 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7730>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2025. Scientific Opinion on the Assessment of genetically modified soybean MON 87708 for renewal authorisation under Regulation (EC) No 1829/2003 (dossier GMFF-2023-21237). EFSA Journal 2025;23 (5):9379, 10 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9379>

EFSA GMO Panel (EFSA Panel on Genetically Modified Organisms), 2026. Scientific Opinion on the Assessment of genetically modified soybean MON 94313 (application GMFF-2022-6595). EFSA Journal 2026; 24(1): 9843, 37 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2026.9843>

EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). (2026). Assessment of genetically modified soybean MON 94313 (application GMFF-2022-6595). EFSA Journal, 24, Artículo e9843. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2026.9843>

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2004). El Año Internacional del Arroz: Antecedentes. <https://www.fao.org/4/Y5167E/y5167e02.htm>

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-allergens/gluten-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>

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. <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° 124/021, N° de expediente: 2017/7/1/1/1345. Disponible en: <https://www.gub.uy/institucional/normativa/resolucion-n-124021-autorizacion-para-produccion-y-uso-comercial-para>

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

Gabinete Nacional de Bioseguridad (Uruguay), 2023. Resolución GNBio N° 155/023, N° de expediente: 2023/7/9/0000016. Disponible en: <https://www.gub.uy/institucional/normativa/resolucion-n-155023-de-snb-se-autoriza-la-firma-corteva-agriscience-uruguay>

Galli, S. J., Tsai, M., & Piliponsky, A. M. (2008). The development of allergic inflammation. *Nature*, 454(7203), 445–454. <https://doi.org/10.1038/nature07204>

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>

Gayo Ortiz, J. (s. f.). Los subproductos del arroz en la alimentación del ganado. Instituto Plan Agropecuario. https://www.planagropecuario.org.uy/publicaciones/revista/R123/R123_30.pdf

Hamada, J. S. (1997). Characterization of protein fractions of rice bran to devise effective methods of separation. *Cereal Chemistry*, 74(5), 662–668. <https://doi.org/10.1094/CCHEM.1997.74.5.662>

McKinnon, L., Wang, R. (2022). The Effect of Heat Treatment on the Functional Activity of Escherichia coli (E.coli)-produced TDO Protein. Technical Report TRR0001400. Bayer CropScience. Chesterfield, MO. M-822066-01-1.

Mueller, R. S., Olivry, T., & Prélaud, P. (2016). Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): Common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Veterinary Research*, 12, Article 9. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0633-8>

OECD, 2016. Revised consensus document on compositional considerations for new varieties of rice (*Oryza sativa*): key food and feed nutrients, anti-nutrients and other constituents ENV/JM/MONO(2016)38.

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

Prakash, J. (1996). Rice bran proteins: Properties and food uses. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 36(6), 537–552.

Radauer, C., Bublin, M., Wagner, S., Mari, A., & Breiteneder, H. (2008). Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(4), 847–852.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.025>

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.

Santos, E., Barbosa, A. A., Fonseca, R. F. et al. 2021. Dermatitis asociada ao consumo de farelo de arroz desengordurado em bovinos na região sul do Estado do Rio Grande do Sul. *Acta Scientiae Veterinariae*. 49(Suppl 1): 701. DOI: 10.22456/1679-9216.113856

Saravia Álvarez, A. (s. f.). Subproductos de la industrialización de granos utilizados en alimentación de vacunos. Instituto Plan Agropecuario. https://www.planagropecuario.org.uy/uploads/magazines/articles/204_3192.pdf

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

Stone, K. D., Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl. 2), S73–S80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.047>

The University of Manchester. (s.f.). *Rice*. InformAll Allergenic Food Database. Disponible en: <http://research.bmh.manchester.ac.uk/informall/allergenic-food/?FoodId=47>

The University of Manchester. (s.f. a). *Soybean, Soya*. InformAll Allergenic Food Database. Disponible en: <http://research.bmh.manchester.ac.uk/informall/allergenic-food/?FoodId=50>

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/>

Verlinden, A., Hesta, M., Millet, S., & Janssens, G. P. J. (2006). Food allergy in dogs and cats: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46(3), 259–273.