

ANEXO 1 Resumen no confidencial para informar a la ciudadanía.

Brinde un resumen de la solicitud de autorización con información no confidencial para ser utilizado en la instancia de información y consulta pública.

1. Solicitante (nombre, domicilio):

Nombre: Rizobacter Uruguay S.A.

Domicilio: 25 de Mayo 467, Of. 501, CP 11000, Montevideo, Uruguay.

2. Representante Legal del Solicitante (nombre, domicilio):

Nombre: Mateo Fernandez Giambruno.

Domicilio: 25 de Mayo 467 Of. 501, CP 11000, Montevideo, Uruguay.

3. Responsable Técnico del Solicitante (nombre, domicilio):

Nombre: Hugo Daniel Francois Nell.

Domicilio: Br. Gral. Artigas 3073, CP 11800, Montevideo.

4. OVGM objeto de la presente solicitud.

a. Nombre científico: *Glycine max* L. Merr.

b. Nombre común: Soja

c. Evento/Eventos apilados: Soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6

d. Característica/s introducidas (indicar el producto de la expresión génica y el mecanismo involucrado en la generación del fenotipo deseado, especificar si la/s características introducidas se manifiestan en etapas puntuales del desarrollo y/o en tejidos específicos del vegetal).

I) La soja denominada “evento IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6” (o simplemente soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6) es un evento que fue obtenido mediante el cruzamiento convencional de los parentales: 1) evento IND-ØØ41Ø-5 (también referido como soja HB4), y 2) evento MON-ØØ4Ø32-6. De ambos parentales tienen completa información las Autoridades Competentes de la República Oriental del Uruguay: una de ellas en evaluación (IND-ØØ41Ø-5) y la otra (MON-ØØ4Ø32-6), ya evaluada y aprobada para su uso en el país en 1996.

II) La soja IND-ØØ41Ø-5 ha sido genéticamente modificada por la introducción de los genes *HaHB4* y *bar*, provenientes de girasol y de la bacteria *Streptomyces hygrosopicus*, respectivamente. La modificación genética en la soja MON-ØØ4Ø32-6 consistió en la introducción del gen *cp4 epsps*, proveniente de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4. Debido a la expresión de los tres genes introducidos, la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6 exhibe tres fenotipos definidos: 1) el fenotipo de tolerancia a diversos estreses ambientales, incluida la tolerancia a sequía, lo que permite a la planta mantener su metabolismo y manifestar

un aumento del rendimiento en condiciones ambientales adversas (debido al gen *HaHB4*); 2) el fenotipo de tolerancia a herbicidas basados en glufosinato de amonio (debido al gen *bar*); y 3) el fenotipo de tolerancia a herbicidas cuyo principio activo es el glifosato (debido al gen *cp4 epsps*).

III) El gen *HaHB4* introducido en la soja IND-ØØ41Ø-5 es natural de girasol y codifica para la proteína HAHB4 que, por ser un factor de transcripción (FT), se une a secuencias específicas del ADN y a través de esta unión regula la expresión de ciertos genes. La proteína HAHB4 pertenece a una familia de FTs cuyo nivel en la planta aumenta en forma natural ante diversos estreses, incluidas la sequía y la salinidad de los suelos. Esta familia de FTs es ubicua en vegetales.

IV) El mecanismo a través del cual la proteína HAHB4 ejerce su efecto, es la regulación de la expresión de ciertos genes que intervienen en los procesos naturales que tiene la planta para responder a estreses ambientales, en particular el estrés provocado por la sequía. En el evento IND-ØØ41Ø-5, esta regulación provoca un retardo de la planta para su entrada al proceso de deterioro conocido como senescencia. Esto da a la planta un cierto tiempo para esperar el retorno de la disponibilidad normal de agua, y así poder retomar su crecimiento. El resultado es un mayor rendimiento de la planta con el gen *HaHB4*, ya que en la planta no modificada (sin este gen), ante la falta de agua, detiene de inmediato el desarrollo de su biomasa útil.

Por otro lado, la expresión de la proteína HAHB4 no modifica los sistemas naturales que la soja tiene para utilizar la humedad presente en el suelo, sino que hace un mejor aprovechamiento del agua regulando la sensibilidad de los mecanismos de protección que se disparan ante la ausencia de este recurso esencial para la planta.

Es importante destacar que esta tecnología no involucra la expansión del área útil para la siembra de la soja, sino que provee una mayor tolerancia a la sequía en las zonas actualmente utilizadas para este cultivo.

V) En la soja IND-ØØ41Ø-5 también se ha introducido también el gen *bar* de la bacteria del suelo *Streptomyces hygroscopicus*. Este gen codifica para la enzima PAT (fosfotricin-N-acetiltransferasa), que inactiva los herbicidas basados en glufosinato de amonio, generando así la tolerancia a la acción de estos agroquímicos. Muchas plantas genéticamente modificadas (GM) ya aprobadas y cultivadas en el mundo expresan esta misma enzima, confirmando su inocuidad alimentaria y ambiental. El fenotipo de tolerancia al glufosinato presente en la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6 permite el uso de estos herbicidas como una opción para el control de malezas.

VI) Los nuevos productos de expresión presentes en la soja IND-ØØ41Ø-5 se pueden expresar en cualquier tejido y en cualquier momento del ciclo de vida del cultivo, aunque la proteína HAHB4 será sobre-expresada en condiciones de estrés ambiental.

VII) El gen *cp4 epsps* proveniente de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4 introducido en la soja MON-ØØ4Ø32-6, codifica para la enzima CP4 EPSPS cuya expresión en plantas transgénicas otorga tolerancia a glifosato. La proteína CP4 EPSPS es funcionalmente equivalente a las enzimas EPSPS endógenas de las plantas (interviene en la misma reacción enzimática en las plantas sin modificar), excepto que tiene menor afinidad por el glifosato. Esto le permite a la enzima CP4 EPSPS seguir funcionando en un proceso enzimático vital para la planta aún en presencia del herbicida, sin interrumpir su crecimiento y desarrollo.

VIII) La actividad biológica de la CP4 EPSPS queda evidenciada por la tolerancia del cultivo a la acción del glifosato. Esta proteína se puede expresar en cualquier tejido y en cualquier momento del ciclo de vida del cultivo.

IX) La proteína CP4 EPSPS ha sido extensamente estudiada, y su seguridad se ha verificado en numerosos eventos transgénicos que la expresan, los cuales han sido aprobados por diversas entidades regulatorias.

5. Tipo de liberación solicitada:

Se solicita la liberación comercial, para cultivo, procesamiento y consumo humano y animal de los productos derivados del cultivo de la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6. También se solicita la liberación en condiciones controladas, para realizar ensayos a campo de experimentación y de evaluación de cultivares por el INASE.

6. Indicar si es una solicitud nueva o reiteración (incluir n° expediente):

La presente es una nueva solicitud con respecto al evento resultante de la acumulación de los eventos individuales IND-ØØ41Ø-5 y MON-ØØ4Ø32-6. En cambio, no es una solicitud nueva para cada uno de los eventos individuales, ya que uno de ellos (IND-ØØ41Ø-5) está en evaluación por las autoridades regulatorias de la República Oriental del Uruguay, y el otro (MON-ØØ4Ø32-6) ya ha sido evaluado y aprobado por las Autoridades Competentes de este país.

Cabe mencionar aquí que la soja IND-ØØ41Ø-5, aún en evaluación por la Comisión para la Evaluación del Riesgo, ya ha tenido dictámenes favorables en Argentina, por parte de la CONABIA (Comisión Nacional de Biotecnología Agropecuaria) y el SENASA (Servicio Nacional de Seguridad y Calidad Alimentaria), y en EEUU (FDA, Biotechnology Notice File No. BNF 000155). En este último caso, es oportuno señalar la conclusión de esta agencia regulatoria (<https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/GEPlants/Submissions/ucm572731.pdf>): “los alimentos para humanos y animales de la soja HB4, no son materialmente diferentes, en composición, seguridad, y otros parámetros relevantes, de los alimentos para humanos y animales derivados de la soja actualmente en el mercado, y que la soja genéticamente modificada HB4 no genera cuestiones que puedan requerir una revisión previa a su liberación comercial o aprobación de la FDA”. En cuanto al evento MON-ØØ4Ø32-6, ha sido aprobado por las autoridades regulatorias de 28 países y su uso es tan extendido que ya se lo considera un estándar comercial.

7. Descripción del objetivo del ensayo o liberación comercial e indicar cuál será el uso del OVGM:

El objetivo de la liberación comercial del evento es poner a disposición del productor una semilla de soja que puede proveerle: 1) mayor productividad en caso de que los cultivos se vean sometidos a estrés hídrico, en especial en zonas en las que habitualmente el rendimiento de soja es inferior al promedio, 2) tolerancia a los herbicidas glufosinato y glifosato, entre las opciones de que dispone para el control de malezas susceptibles.

La liberación a escala de campo que se solicita en paralelo a la liberación comercial tiene dos objetivos. Por un lado, verificar el desempeño a campo la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6 en Uruguay para que los productores locales puedan conocer los beneficios de esta tecnología. Por otro lado, se llevarán a cabo ensayos de Evaluación de cultivares por INASE, para cumplir con el procedimiento necesario para el futuro registro de variedades.

Los usos del OVGM serán los mismos que la soja convencional, ya que las prácticas agronómicas y las tecnologías de procesamiento son las mismas que las de la soja convencional.

8. Historia de Uso y Familiaridad de los genes o secuencias introducidas en el mismo u otros cultivos¹:

Si bien el gen *HaHB4* recién aparece como novedoso en la generación de plantas genéticamente modificadas de interés agronómico (con la soja HB4), existe una extensa historia de uso y familiaridad con este gen. El gen proviene del girasol, que es cultivado extensivamente y consumido desde hace mucho tiempo en varios países, sin que se haya informado la ocurrencia de eventos adversos derivados de su cultivo, uso agrícola y consumo alimentario humano y animal. *HaHB4* se expresa naturalmente en girasol, y esta expresión aumenta en condiciones de estrés, constituyendo uno de los pilares de la planta en su defensa contra factores ambientales adversos.

Por otra parte, la expresión del gen *HaHB4* en la soja IND-ØØ41Ø-5 X MON-ØØ4Ø32-6 no desencadena en la planta procesos ajenos a sus mecanismos fisiológicos normales. La expresión de HAHB4 está regulada de la misma manera que en girasol, y conferirá únicamente la característica de tolerancia a estrés que se manifestará en un aumento del rendimiento cuando la planta se encuentre bajo tales condiciones.

La expresión de los genes *bar* y *cp4 epsps* se encuentra en muchos cultivos transgénicos cuyo uso y consumo se remonta a los comienzos mismos de la biotecnología agropecuaria (1995-1996) (<http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/>).

Tanto los dos eventos simples, IND-ØØ41Ø-5 y MON-Ø4Ø32-6, como el apilado motivo de esta solicitud, IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6, han sido aprobadas por las autoridades de Argentina (Resoluciones 397/2015, 167/1996 y 15/2018, respectivamente. MAGYP-AR, 2015; 1966 y 2018). Estas aprobaciones incluyen la verificación de su inocuidad ambiental y alimentaria por parte de CONABIA y SENASA, respectivamente. El evento simple IND-ØØ41Ø-5 ha sido autorizado para su consumo en EEUU (FDA, 2017). Ninguno de los eventos, ambos simples y acumulado, han sido rechazados en ningún país.

No se ha registrado ningún efecto no esperado, ni adverso o benéfico, con el uso de los eventos parentales o el apilado IND-ØØ41Ø-5 x MON-ØØ4Ø32-6.

9. Inocuidad Alimentaria²:

Existe una historia de uso alimentario seguro de la proteína HAHB4, dado que el girasol ha sido fuente de alimentación humana y animal desde hace siglos. HAHB4, por ser un factor de transcripción, se expresa en niveles extremadamente bajos, tanto que no pueden ser detectados por los métodos utilizados regularmente para cuantificar proteínas.

¹ Incluir número total de autorizaciones y/o rechazos en otros países y tipo de liberaciones, indicar si hubo algún efecto no deseado o no esperado (adverso o benéfico) en las liberaciones realizadas.

² Implica un resumen de la información presentada en el formulario sobre: toxicidad, alergenicidad, patogenicidad, cambios nutricionales y de composición, digestibilidad y productos de la digestión, estabilidad del gen y su producto en el alimento, destino de los genes y sus productos en el procesamiento de la materia prima, etc.

³ Implica un resumen de la información presentada en el formulario para determinar efectos sobre: biodiversidad, organismos no blanco, generación especie invasora/maleza, generación de resistencia (insectos/malezas).

La proteína HAHB4 no presenta similitud con otras proteínas tóxicas ni alergénicas y los resultados de digestibilidad indican que será fácilmente degradada en el tracto digestivo y no producirá alergias alimentarias ni reacciones tóxicas.

Con respecto a la inocuidad de esta proteína es oportuno señalar que la FDA ha corroborado su seguridad (FDA, 2015. NPC 000016, consulta sobre una nueva proteína, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=NPC>).

Por otro lado, el gen introducido (*HaHB4*), es un ácido nucleico y como tal es similar a otros que consumimos habitualmente, así como sus productos de degradación.

En cuanto a los metabolitos que se produzcan en la soja IND-ØØ41Ø-5, serán los mismos que normalmente existen o se generan en una planta no transgénica ante una situación de estrés, ya que la introducción del gen *HaHB4* no genera nuevas rutas metabólicas.

La inocuidad alimentaria del evento IND-ØØ41Ø-5 ha sido detalladamente analizada y los resultados presentados oportunamente en nuestra Solicitud de Autorización a la Comisión para la Gestión del Riesgo (CGR). Como breve resumen, indicamos que se determinaron los contenidos de 43 componentes de la soja, tanto en semilla como en forraje, incluyendo macro-nutrientes, vitaminas, minerales, perfil de aminoácidos y de ácidos grasos, y el contenido de anti-nutrientes típicos de este cultivo. Las muestras se obtuvieron de ensayos de campo y las determinaciones se compararon con el cultivo sin modificar y con un conjunto de variedades comerciales del mercado. Los resultados de estos análisis revelaron que la soja IND-ØØ41Ø-5 es sustancialmente equivalente a la soja no transgénica. Es decir, es igual de segura y nutritiva que la soja convencional.

Con respecto al otro evento parental, MON-Ø4Ø32-6, su inocuidad ya fue confirmada por la aprobación otorgada por las Autoridades Regulatorias de la República Oriental del Uruguay.

Con respecto al traslado de estos resultados al evento IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6, hay que considerar que es muy poco probable que la composición de este evento apilado muestre diferencias cuantitativas o biológicamente significativas en comparación con sus correspondientes isolíneas parentales o controles no genéticamente modificados (existe sólida evidencia científica con relación a esto).

Dadas las características introducidas y la ausencia de interacciones entre los elementos genéticos y las proteínas de nueva expresión en el evento IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6, no es esperable cambio alguno en la aptitud alimentaria del OVGGM o sus derivados. Por lo tanto, la utilización de este OVGGM no puede considerarse novedosa desde la perspectiva alimentaria. Reforzando esta afirmación, podemos mencionar que la Comisión Nacional de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) de Argentina, ha concluido que “La argumentación indicada (para el evento apilado, idéntica a la presentada a la CGR) es satisfactoria y no se necesita realizar nuevas comprobaciones experimentales específicas al respecto”.

Utilizando las metodologías más novedosas disponibles en el ámbito de la biología molecular, se confirmó la estabilidad de las modificaciones genéticas introducidas en la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6 a lo largo de varias generaciones, por lo que se puede afirmar que estas condiciones de inocuidad se mantendrán estables en los sucesivos cultivos de este evento.

Dada la equivalencia de composición de la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6 con las variedades convencionales, su procesamiento no requiere métodos diferentes a los usados comúnmente por la industria, ni modifica en manera alguna los productos obtenidos.

10. Identificación y descripción de posibles efectos sobre el ambiente³:

La soja es autógama, se auto-fecunda, es decir que la polinización ocurre en una misma planta y la emisión de polen hacia otras plantas no es significativa. Más allá de esto, no existen en el Uruguay plantas sexualmente compatibles con soja. Aún en zonas con especies silvestres sexualmente compatibles (por ejemplo, Japón), el aislamiento de los cultivos por distancias muy cortas (menos de 10m), es suficiente para evitar al flujo de genes.

Finalmente, la soja es un cultivo domesticado que carece de las características de una planta invasora o capaz de exhibir comportamiento de maleza.

Todas las características enunciadas hacen de la soja una planta que difícilmente pueda afectar la biodiversidad, fuera del agro-ecosistema. Ninguna de estas características, como así tampoco la biología floral y reproductiva, la viabilidad y longevidad del polen, los mecanismos de dispersión, la capacidad de supervivencia, competencia o dispersión, ni la capacidad invasiva se han alterado en la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6, por lo que no existen riesgos para la biodiversidad.

El caso de la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6 no se encuadra dentro de los cultivos GM a los que se asocia un organismo “blanco” (por ejemplo, insectos plaga). Por otra parte, los estudios ambientales demostraron que las interacciones de la soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6 con otros organismos del ambiente (por ejemplo, insectos benéficos y microorganismos) son las mismas que las que tienen las variedades convencionales.

Como en todos los casos de tolerancia a herbicidas, se impone el uso del evento de soja IND-ØØ41Ø-5 x MON-Ø4Ø32-6 considerando las buenas prácticas agrícolas, en especial el buen empleo de los herbicidas en el contexto del manejo integrado de plagas. La generación de biotipos de malezas resistentes a los herbicidas es una consecuencia natural de su evolución adaptativa, que solo puede controlarse utilizando prácticas agrícolas correctas.

11. Fecha de presentación de esta solicitud:

Febrero 2019.

----fin anexo 1-----