

INFORME GAHSHA SOJA DAS 44406-6

La información surge del Dossier presentado en el 2012, del Informe GASHA previamente presentado en el año 2014 y del informe EFSA actualizado a febrero 2017, correspondiente a este evento. Cabe destacar que este evento ya ha sido analizado en instancias anteriores por el grupo GASHA conformado por otros integrantes. A solicitud de la CGR se retoma la evaluación por considerar que el informe anterior no se encontraba dentro de los Términos de referencia acordados.

SOLICITANTE: DASAgro Uruguay S.A.

EVENTO: Soja (*Glycine max L.*) DAS-44406-6

CARACTERÍSTICA/S INTRODUCIDAS

El evento soja (*Glycine max L.*) DAS 44406-6 es tolerante a tres herbicidas (glufosinato de amonio, glifosato y ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), fue generado por transformación mediada por *Agrobacterium* de la variedad “Maverick” usando el plásmido pDAB8264, seguido por cultivo convencional debido a las siguientes modificaciones genéticas y los siguientes productos de expresión:

- **gen aad-12 - producto génico Ariloxialcanoato Dioxigenasa-12:** el producto es una enzima que difiere en un aa en la posición 2 (alanina) de la enzima original que proviene de una bacteria del suelo *Delfita acidovarans* y que otorga capacidad de degradar el 2,4-D en 2,4-diclorofenol (DCP) inactivo como herbicida.
- **gen pat - producto génico Fosfinotricina Acetil Transferasa:** el producto es una proteína idéntica en su secuencia a la PAT nativa que proviene de la bacteria del suelo *Streptomyces viridochromogenes* y que otorga resistencia a los inhibidores de la glutamato sintetasa, por lo cual confiere tolerancia al glufosinato de amonio mediante la inactivación del herbicida.
- **gen 2mepsps - expresa la enzima 5-Enolpiruvilshikimato-3-Fosfato Sintasa (EPSPS) modificada,** es una proteína mutante de la EPSPS del maíz, codificada por el gen epsps de dicho vegetal, excepto por dos sustituciones en los aminoácidos 102 y 106 modificada, lo que le permite a la planta sobrevivir en presencia del herbicida glifosato.

TIPO DE LIBERACIÓN SOLICITADA

La empresa solicita la liberación para producción y uso comercial para consumo directo o procesamiento del evento.

AUTORIZACIONES OTORGADAS EN OTROS PAÍSES:

Pais	Alimento	Ración	Ambiente
Argentina	2015	2015	2015

Australia	2013		
Brazil	2015	2015	2015
Canada	2013	2013	2013
Colombia	2016		
Japan	2014	2015	2015
Mexico	2014		
New Zealand	2013		
South Africa	2013	2013	
South Korea		2014	
Taiwan	2014		
United States of America	2014	2014	2014

<http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/event/default.asp?EventID=345>

PARTE C: INOCUIDAD ALIMENTARIA

C1. Historia de uso alimentario del organismo no modificado (homólogo convencional).

La empresa presenta la descripción de los usos más frecuentes de la soja: molienda para obtención de sémola y harina de uso animal y humano, extracción con solvente para obtención de aceite para fines comestibles e industriales, obtención de concentrados de proteínas y de lecitina también para uso alimentario y otros.

A nivel de la alimentación para humanos, en nuestra población el consumo directo de soja es muy bajo. Según la última encuesta de consumo de hogares, en productos derivados se consume 1 g/p/día en el quintil de mayores ingresos de la población lo cual representa en promedio para el país urbano un consumo de 0,3 g/p/día (Bove *et al.*, 2008).

Cabe destacar que en la referida encuesta se analiza el consumo directo a partir de milanesas, leches y productos macrobióticos, sin embargo el uso de la harina de soja, proteína aislada, aceite y lecitina es amplio en la industria alimentaria como materias primas para la elaboración de diversos tipos de alimentos de consumo regular (por ejemplo en hamburguesas y en productos de panificación y galletería).

Cabe destacar que no se consideran grupos especiales de consumo como los veganos y no se cuenta con información que permita concluir al respecto.

C1.2 Historia de uso de las proteínas expresada por el organismo donante del gen insertado.

En relación a los organismos donantes de los genes a transferir, las bacterias donantes de dos de los productos son bacterias presentes en suelo y agua y para una de ellas existe un uso alimentario mencionado en la bibliografía asociado a la síntesis de vainillina. El organismo donante del tercer producto génico es el maíz, sin embargo éste último producto aparece modificado en su estructura primaria en el presente evento.

C1.3 Aptitud alimentaria del OVGM, en caso de que su utilización como alimento fuera novedosa.

No se conoce actualmente usos novedosos para la soja con el evento DAS - 44406-6

C2 EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD ALIMENTARIA

C2.1 Evaluación de la calidad nutricional producidas por la modificación genética.

La empresa refiere que de acuerdo a los resultados del análisis de composición no existen diferencias sustanciales de composición entre la soja DAS-44406-6 y la soja convencional.

Se evalúa este punto en C2.3

C2.2 Metabolitos producidos que puedan causar efectos adversos al consumidor (humano y animal).

Para realizar la evaluación de este punto, la empresa realizó un análisis de composición nutricional de semilla de la línea no transgénica, del evento DAS-44406-6 sin la aplicación de los herbicidas resistentes y del evento DAS-44406-6 con la aplicación de los herbicidas resistentes por separado y los tres herbicidas combinados

Se realizó el análisis de composición nutricional y de antinutrientes para las muestras de granos de soja. En el caso de ácido fitico, estaquiosa y gliciteína total, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el control y el evento DAS-44406-6 con y sin la aplicación de los herbicidas resistentes. Si hubo diferencias significativas en el contenido de lecitina, rafinosa, inhibidor de la tripsina, daidzeína y genisteína total para algunas de las combinaciones de herbicidas aplicadas en el evento DAS-44406-6 en comparación con el control. De todas formas los valores hallados caen dentro de lo establecido según la bibliografía.

C2.3 Composición química cuali-cuantitativa del OVG

Para realizar la evaluación de este punto, la empresa realizó un análisis solicitante realizó el análisis de composición nutricional de semilla y forraje de la línea no transgénica y del evento DAS-44406-6 con y sin la aplicación de los herbicidas resistentes.

En el caso del forraje se realizaron los análisis de composición nutricional recomendados por OECD 2002 para la evaluación de nuevas variedades de soja. No se encontraron diferencias significativas para la mayoría de los parámetros evaluados: carbohidratos, cenizas, materia grasa, ADF (fibra detergente ácida), FDN (fibra detergente neutra), calcio y fósforo. Solamente se observó una diferencia significativa en los valores medios para humedad. Los valores medios encontrados, tanto para el parámetro humedad como para el resto de los componentes evaluados están en el rango considerado por bibliografía.

En el caso de los análisis de composición realizados en los granos de soja, no se encontraron diferencias significativas para el contenido de materia grasa, cenizas, humedad, fibra detergente ácido (FDA), fibra detergente neutro (FDN) y fibra total provenientes de los distintos tratamientos. Si se encontraron diferencias significativas para el caso de proteínas y carbohidratos, pero los resultados obtenidos caen dentro de lo considerado por la bibliografía.

En cuanto al perfil aminoácido se obtuvieron diferencias significativas para algunos de los aminoácidos. En el caso del contenido de cisteína, histidina, lisina, triptófano y tirosina se encontraron diferencias significativas para algunos tratamientos con herbicidas con el evento DAS-44406-6 comparadas con el control. Estas diferencias en el promedio no se consideran significativas desde el punto de vista biológico ya que los promedios se encuentran dentro de los rangos de la literatura y de las variedades de referencia incluidas en el estudio.

En cuanto al perfil de ácidos grasos, solamente se encontraron diferencias significativas para el caso del palmítico (16:0), oleico (18:1), linoleico (18:2), linolenico (18:3), araquidico (20:0) y behenico (22:0) para algunas entradas con el evento DAS-44406-6 al ser comparadas con el control, pero al igual que en el caso anterior, todos los valores se encontraron dentro de los rangos de la literatura y de las variedades de referencia. En cuanto a los minerales, solamente se encontraron diferencias significativas entre el contenido de calcio, potasio y zinc que caen dentro de los rangos establecidos en la literatura.

Las diferencias en los distintos nutrientes o micronutrientes (como el contenido de ácidos grasos) encontrados en los distintos estudios, no significarían un perjuicio a la salud humana, considerando que de acuerdo a la encuesta de hogares (Bove, 2008), el consumo de este alimento es bajo. No se considera grupos especiales de consumo como los veganos (Vit B9) y no se cuenta con información que permita concluir al respecto.

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

No se presentan estos estudios debido a que la empresa se apoya en los resultados del análisis composicional, siendo que todos los valores obtenidos se encuentran dentro de los rangos de referencia. No se considera necesario solicitar a la empresa información adicional al respecto.

C2.5 Biodisponibilidad de nutrientes

No se presentan estos estudios debido a que la empresa se apoya en los resultados del análisis composicional, siendo que todos los valores obtenidos se encuentran dentro de los rangos de referencia. No se considera necesario solicitar a la empresa información adicional al respecto.

C2.6 Patogenicidad en mamíferos

La empresa aduce que no existen antecedentes de que el grano o la planta de soja, el inserto o los productos de expresión del evento DAS-44406-6 sean capaces de causar enfermedades en mamíferos, ni poseen características que permitan inferir esta posibilidad. Informes actualizados de EFSA (febr. 2017) no hacen referencia a este punto en particular. Se considera que el evento GMO es equivalente a su contraparte no modificada, por lo cual no se esperan efectos patógenos asociados al mismo.

C2.7 Alergenicidad

C2.7.1 Análisis bioinformático de las proteínas producidas por los genes introducidos.

La empresa presenta informes de estudios bioinformáticos de la homología entre las proteínas producidas por los genes introducidos y los alérgenos conocidos según una base de datos elegida.

Se usaron diferentes versiones de bases de datos para las tres proteínas. No se encuentra homología con alérgenos conocidos para ninguna de las 3 proteínas del evento GMO.

Se consulta informe actualizado de EFSA, donde concluyen que no existen indicaciones que las proteínas expresadas individualmente o en conjunto puedan ser alergénicas.

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

Consideramos que no corresponde hacer un análisis de los alérgenos presentes en la especie receptora. Con respecto a las especies donantes, no presentan características alérgicas.

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

Idem 2.7.1

C2.7.4 Otras características potencialmente alérgicas

La empresa presenta en el dossier información referente al peso molecular, resistencia al procesamiento y digestibilidad in vitro de las 3 proteínas involucradas en el evento en estudio. La metodología utilizada es la misma que se reporta en el informe EFSA actualizado a febrero 2017. Para ninguna de las 3 proteínas se reporta potencial alérgico de acuerdo a los resultados presentados, siendo todas de bajo peso molecular y digiriéndose rápidamente en fluido gástrico simulado (0.5 y 1 min). No se muestran los resultados de geles SDS Page para la proteína PAT.

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en el dossier así como las evaluaciones realizadas por otros paneles internacionales (EFSA, Food Standards Australia New Zealand - FSANZ), este grupo considera que no existe evidencia para afirmar que el evento en estudio sea potencialmente alérgico en comparación con su contraparte no GM.

http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A1073_AppR.pdf

C2.8 Toxicidad

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

La empresa hace referencia a que no se identificaron toxinas conocidas presentes en las especies donantes, ni en la especie receptora. Estudios toxicológicos en ratones demuestran que las proteínas dadoras poseen una DL50 alta (ver punto 2.8.3).

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

Se evaluaron las proteínas productos de los transgenes, para determinar su similitud con secuencias de toxinas conocidas.

Se presentan, para las tres proteínas, los estudios bioinformáticos para homología con toxinas conocidas (Larrinua y Herman, 2007; Song, 2011 y Guttikonda, 2011b).

En ninguno de los tres casos se encontró homología con secuencias de toxinas conocidas.

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

Los estudios se analizaron teniendo en cuenta las recomendaciones de la guía OECD 420 (Acute Oral Toxicity adoptado el 17/12/2001) y 423 (Acute oral toxicity – Acute Toxic Class Method adoptado 17/12/2001).

Para la proteína AAD-12:

Se presenta estudio de Wiscinski, 2008: Se utilizaron 5 ratones Clr: CD1 por sexo. La dosis ensayada, fue 2000 mg de la proteína/ kg de peso corporal, luego del ajuste por pureza (5665 mg de la sustancia de interés con 35,5% de pureza).

Se detalla que todos los animales sobrevivieron durante el período del ensayo, y no se observaron signos clínicos durante el mismo. Se describe el detalle de las observaciones clínicas que se hicieron en el transcurso del ensayo, pero no se presentan los resultados de cada observación. Todos los animales subieron de peso al día 15. A la necropsia, solamente se encontró un quiste en la corteza renal de una de las hembras, no habiendo relación con la proteína en estudio.

Los autores del estudio concluyen que en la condiciones de este estudio, la DL50 oral aguda para AAD-12 en ratones es mayor a 2000 mg/kg.

Para la proteína PAT:

Se presenta estudio de Brooks, 2000: Se utilizaron 5 ratones CD1 por sexo. La dosis ensayada, fue 5000 mg de la proteína/ kg de peso corporal, luego del ajuste por pureza (6000 mg de la sustancia de interés con 84,4% de pureza).

Se detalla que todos los animales sobrevivieron durante el período del ensayo excepto una hembra, y no se observaron signos clínicos durante el mismo. Se describe el detalle de las observaciones clínicas que se hicieron en el transcurso del ensayo, pero no se presentan los resultados de cada observación. Todos los animales subieron de peso al día 15. A la necropsia, no se encontraron efectos patológicos relacionados al tratamiento.

Los autores del estudio concluyen que en la condiciones de este estudio, la DL50 oral aguda para PAT en ratones es mayor a 5000 mg/kg.

Para la proteína 2mEPSPS:

Se presenta estudio de Jeong y Golden, 2011: Se utilizaron 5 ratones Clr: CD1 por sexo. La dosis ensayada, fue 5000 mg de la proteína/ kg de peso corporal, luego del ajuste por pureza (7519 mg/kg de la sustancia de interés con 66,5% de pureza).

Se detalla que todos los animales sobrevivieron durante el período del ensayo, y no se observaron signos clínicos durante el mismo. Se describe el detalle de las observaciones clínicas que se hicieron en el transcurso del ensayo, pero no se presentan los resultados de cada observación. Todos los animales subieron de peso al día 15. A la necropsia, no se encontraron efectos patológicos relacionados al tratamiento.

Los autores del estudio concluyen que en la condiciones de este estudio, la DL50 oral aguda para 2mEPSPS en ratones es mayor a 5000 mg/kg.

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

No se llevaron a cabo estudios toxicológicos subcrónicos.

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

No se llevaron a cabo estudios toxicológicos subcrónicos ni crónicos con el alimento completo.

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

No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad.

C3 OTRAS CONSIDERACIONES

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

Se realizó un estudio en pollos parrilleros (45 días) para evaluar la aptitud nutricional (Papineni, 2012). El estudio se realizó con 120 pollos (12 réplicas de 10 pollos en cada grupo), los cuales recibieron dietas conteniendo soja DAS 44406-6, control o fórmulas comerciales en proporciones según las recomendaciones: 39, 35 y 31% durante las fases de inicio, crecimiento y final, respectivamente.

Los niveles de proteína transgénica resultaron en todos los casos por debajo del nivel de detección, lo cual se indica era esperable debido a la desnaturalización por calor de las proteínas.

Se analizaron los efectos sobre la mortalidad, ganancia de peso, eficiencia de conversión de alimento, peso de carcasa, músculos, hígado y grasa abdominal.

Las diferencias significativas encontradas estuvieron vinculadas a un peso más alto de los muslos (7,6%) y porcentaje de muslos (5,3%) para el grupo alimentado con la soja DAS 44406-6. Sin embargo no hubo diferencia significativa en este aspecto cuando se comparó la soja DAS 44406-6 con otras dietas comerciales. Tampoco se encontraron anomalías en la necropsia de todos los pollos al terminar el estudio.

Según los datos aportados por la empresa, no se revelan en general diferencias biológicamente significativas entre las aves alimentadas con alimentos conteniendo soja transgénica y no transgénica (control), sin embargo en algunos casos la soja transgénica tuvo un mayor rendimiento. Se infiere por lo tanto que no habría diferencias a nivel de la seguridad y características nutritivas.

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

No existe diferencia en los modos de uso y procesamiento con la soja convencional.

C3.3 Uso de genes marcadores de resistencia a antibióticos

El evento no posee genes marcadores de resistencia a antibióticos.

CONCLUSIONES

Dentro de los términos de referencia solicitados por la CGR, se evaluó la solicitud de liberación para producción y uso comercial del evento DAS 44406-6, y se analizaron en detalle 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.

Consideramos fundamental hacer hincapié en el uso y aplicación de la tecnología que acompaña al uso de los OVGGM siguiendo las Buenas Prácticas Agrícolas recomendadas a nivel internacional.

