

DOCUMENTO DE DECISIÓN

Flexibilización de las condiciones de los permisos para la experimentación y/o liberación al medio del maíz genéticamente modificado conteniendo el evento de transformación NK603 que confiere resistencia al herbicida glifosato de la empresa Monsanto Argentina S.A.I.C..

Sobre la base de la información considerada para analizar la presentación de la empresa Monsanto Argentina S.A.I.C. que ha solicitado la flexibilización de las condiciones de los permisos para la experimentación y/o liberación al medio del organismo vegetal genéticamente modificado (OVGM) definido en el punto I, y del conocimiento científico disponible, los suscriptos, miembros de la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria recomiendan autorizar la flexibilización solicitada, ya que no se prevén riesgos de bioseguridad para el agroecosistema, derivados del cultivo en gran escala de dicho OVGM.

El maíz genéticamente modificado conteniendo el evento de transformación NK603 ha sido ensayado a campo desde el año 1997 en Estados Unidos de Norteamérica y desde 1999 en la Unión Europea. Para la liberación de este evento al ambiente en Argentina fueron solicitadas ante la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria dieciocho (18) permisos para experimentación y/o liberación al medio de organismos genéticamente modificados.

Los permisos fueron otorgados mediante las siguientes resoluciones del Secretario de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación: 668/00, 554/00, 65/00, 471/01 y los permisos para los expedientes N^{os} 6121/01, 6335/01, 6340/01, 9475/01, 10023/01, 181394/02, 181397/02, 181398/02, 181399/02, 183640/02, 184089/02, 189875/02, 219914/02, 227189/02 fueron otorgados mediante providencia del Secretario de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos.

Las siembras fueron realizadas en:

Buenos Aires: Fontezuela, Salto, Bragado, Inés Indart, Miramar, Pergamino, Monroe, Los Indios, Tacuarí, Rojas.

Córdoba: Manfredi, Marcos Juárez

Santa Fe: Venado Tuerto, Villa Cañás, Teodelina, María Teresa.

Chaco: Presidencia Roque Sáenz Peña.

El presente Dictamen de Flexibilización incluye sólo al maíz genéticamente modificado conteniendo el evento de transformación NK603 y a toda la progenie derivada de los cruzamientos de este material con cualquier maíz obtenido en forma tradicional.

I. ORGANISMO VEGETAL GENÉTICAMENTE MODIFICADO (OVGM)

1. Nombres común y científico: Maíz, *Zea mays L.*

2. Denominación del evento: NK603.

3. Modificaciones introducidas:

Tolerancia al herbicida glifosato.

3.1. Expresadas en la planta:

3.1.1. gen CP4 EPSPS (dos copias en tandem), proveniente de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* cepa CP4, el cual codifica para la proteína CP4 EPSPS (la enzima 5-enolpiruvil-shiquimato 3-fosfato sintetasa) que confiere tolerancia al herbicida glifosato.

3.1.2. Estos genes se encuentran formando parte de un solo inserto, que se comporta como un único locus, constituido por dos *cassettes*, con los genes indicados arriba. La expresión de cada uno de estos genes está controlada por sendos promotores: el correspondiente a la primer copia del gen es el P-ract1/ract1 (promotor del gen de actina conteniendo el primer intrón) derivado de arroz; el correspondiente a la segunda copia del gen es el e35S (promotor del virus del mosaico del coliflor con la región potenciadora duplicada).

3.2. Otros elementos:

3.2.1. *ctp2*: (para ambas copias del gen *CP4-EPSPS*) que corresponde a la secuencia de ADN del péptido de tránsito al cloroplasto de *Arabidopsis thaliana*.

3.2.2. *Zmhsp70*: (solamente para la segunda copia del gen *CP4-EPSPS*) que corresponde al intrón del gen *hsp70* (proteína de golpe de calor, proveniente de maíz) presente para estabilizar el nivel de transcripción del gen principal.

3.2.3. *nos3'*: la señal de terminación de transcripción y poliadenilación del ARN mensajero del gen *nos* (que codifica para la enzima nopalina sintasa)

de *Agrobacterium tumefaciens*, y determina el fin de la transcripción; una copia para cada uno de los dos genes *CP4-EPSPS*.

3.3. integridad del inserto

Se dispone de las secuencias de genoma de la planta que flanquean el inserto y de las pruebas experimentales sobre la integridad del mismo.

II. EVALUACION DE RIESGO

1. Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación.

Comparado con el maíz genéticamente mejorado por técnicas convencionales, el maíz conteniendo el evento de transformación NK603 no tiene mayor capacidad que sus homólogos convencionales de sobrevivir como maleza, fuera de los agroecosistemas locales del cultivo, sin asistencia humana y en ausencia de los factores que le confieren la ventaja selectiva. La presencia del gen de tolerancia a glifosato confiere una ventaja selectiva al maíz conteniendo el evento de transformación NK603 cuando se lo expone al herbicida glifosato, pero ello no es suficiente para que adquiera características de maleza.

2. Potencial para la transferencia horizontal o intercambio de genes del OVGM con otros organismos.

2.1. La presencia de los genes contenidos en el inserto del evento de transformación NK603 puede ser determinada en plantas de maíz mediante técnicas moleculares de dominio corriente (PCR y ELISA).

2.2. En el maíz con el evento de transformación NK603, la producción de polen y su viabilidad son similares a las del maíz no modificado genéticamente. No existen en el país malezas sexualmente compatibles o parientes silvestres cuya polinización con polen de maíz conteniendo el evento de transformación NK603 pueda resultar en híbridos viables. Las distancias de aislamiento necesarias para impedir el cruzamiento de otras variedades de maíz con polen del evento de transformación NK603 no son mayores de las que se requieren para obtener el aislamiento reproductivo de las variedades convencionales de maíz.

2.3. No se ha informado sobre la existencia de fenómenos de transferencia horizontal de genes desde el maíz hacia vectores virales o insectos. Como esta característica no se ha modificado en el maíz con el evento de transformación NK603, se considera que no existen razones para

suponer que se producirá la transferencia de los genes introducidos en el evento de transformación NK603 hacia vectores virales o insectos.

2.4. Las características del inserto en el evento de transformación NK603 (entendidas como los genes insertados y los correspondientes elementos genéticos para el control de su expresión), determinan que no existe potencial para transferir genes hacia microorganismos, desde alimentos que contengan ácidos nucleicos y que sean derivados del maíz con el evento de transformación NK603. Entre las razones para esta determinación, pueden mencionarse: la acción degradadora de las enzimas digestivas sobre los ácidos nucleicos ingeridos con los alimentos y la ausencia, en el inserto, de elementos de conjugación, transposición u otras formas de movilización que favorezcan la transferencia de genes desde los materiales involucrados hacia microorganismos.

3. Productos de la expresión de los genes introducidos.

3.1. Niveles de expresión de las proteínas codificadas por los genes introducidos:

GEN	PROTEINA	Unidad	EXPRESION	
			Forraje	Grano
CP4 EPSPS	CP4 EPSPS	µg/g ¹	25.6 Int18.0-31.2 ² SD 3.8 ³	10.9 Int 6.9-15.6 SD 2.6

3.2. Ensayos de toxicidad de la proteína CP4 EPSPS sobre especies de insectos no blanco o benéficos fueron realizados en Estados Unidos desde 1997 y en las campañas de siembra en Argentina (páginas 1 y 2 de este documento) y no se ha observado toxicidad ni alteración en los niveles poblacionales de insectos benéficos, pájaros ni otras especies que frecuentan el cultivo de maíz. Se puede concluir entonces que el nivel de exposición de los organismos presentes en el agroecosistema a la proteína CP4 EPSPS, será muy bajo, y por lo tanto no son esperables efectos significativos de esta proteína sobre estos organismos. Estudios de toxicidad oral aguda en ratones muestran asimismo que no existen efectos tóxicos causados por la proteína CP4 EPSPS sobre estos animales.

¹ Sobre peso de tejido fresco, cuantificado por ELISA.

² Intervalo

³ Desviación Standard

3.3. En cuanto a mamíferos, la rápida degradación de la proteína CP4 EPSPS en fluido gástrico simulado (menos de 15 segundos), así como estudios de toxicidad oral aguda en ratones antes mencionados, indican que tampoco son esperables fenómenos de toxicidad para estos animales.

En los ensayos de toxicidad aguda en ratones, utilizando la proteína CP4 EPSPS expresada en *Escherichia coli* y administrada por sonda, el nivel de no efecto (NOEL) fue mayor que 572 mg/kg.

Teniendo en cuenta el consumo diario medio de maíz en adultos y la expresión media de la proteína en el grano de maíz conteniendo este evento, el NOEL supone un margen de seguridad de 260000 veces (para Estados Unidos). Cálculos similares realizados sobre la población latinoamericana indican un valor cercano a 91000. (Margen de seguridad: Número de veces que habría que aumentar la ingesta de maíz habitual en humanos, para llegar a consumir una cantidad igual a la mayor dosis administrada en los estudios de toxicidad, a la que tampoco llegan a observarse efectos tóxicos).

3.4. Puesto que los estudios de toxicidad aguda en ratones muestran ausencia de efectos tóxicos, y considerando además que la proteína CP4 EPSPS es rápidamente degradada en el fluido gástrico simulado, y que ella no presenta homología de secuencia de aminoácidos con proteínas tóxicas o alergénicas conocidas (ver más abajo), no hay por consiguiente razones para esperar que ocurra alguna acumulación de esta proteína en los organismos que consuman productos proteicos derivados del maíz conteniendo el evento de transformación NK603, y consecuentemente, no son esperables efectos de toxicidad en mamíferos.

4. Estabilidad fenotípica y genética.

4.1. Los ensayos del comportamiento agronómico del maíz conteniendo el evento de transformación NK603 muestran que la característica fenotípica que se expresa debido a la introducción de los genes de *CP4 EPSPS* es establemente heredada como un único *locus* mendeliano.

4.2. Los ensayos del comportamiento agronómico y las determinaciones de la composición de los tejidos de plantas de maíz conteniendo el evento de transformación NK603 muestran que, con respecto a estas características, no existen diferencias detectables o significativas entre este maíz y su isolínea no genéticamente modificada, fuera de las diferencias en el comportamiento agronómico conferidas por la expresión de los genes introducidos en el evento de transformación NK603.

5. Patogenicidad para otros organismos.

5.1. El maíz es reconocido como una planta no patógena, y esta característica no se encuentra alterada por la introducción del evento de transformación NK603.

5.2. Si bien algunos de los elementos genéticos contenidos en el evento de transformación NK603 provienen de fitopatógenos (el promotor y la señal de poliadenilación del 35S del virus del mosaico del coliflor, y la señal de terminación de transcripción del gen *nos* de *A. tumefaciens*), no se encuentran presentes en dicho evento de transformación los genes que confieren las correspondientes características patogénicas en los organismos de los que provienen, careciendo por lo tanto este evento de transformación, de riesgos de patogenicidad producidos por estos elementos.

6. Potencial para producir impactos en el ambiente.

Los ensayos realizados, que son los generalmente utilizados para medir el potencial para producir impactos negativos en el ambiente, no muestran evidencias que permitan inferir que el maíz conteniendo el evento de transformación NK603 pueda producir impactos en el agroecosistema, más allá de los que son esperables del cultivo de maíz no genéticamente modificado. Las plantas de maíz conteniendo el evento NK603 fueron ensayadas a campo y no se observó que la interacción de estas plantas con su medio ambiente, incluidos malezas, patógenos e insectos, sea diferente de su contraparte no modificada genéticamente.

La equivalencia del evento NK603 con maíces convencionales ha sido estudiada en una serie de aspectos, que cubren desde su comportamiento agronómico a su composición bioquímica, y evaluada en cuanto a su aptitud nutricional e inocuidad. Para el caso de NK603, todos los organismos vivos típicos del ecosistema donde crece normalmente el maíz se consideran no objetivo y no se han detectado interacciones con ellos que difieran de otros maíces convencionales disponibles en el mercado. De este enfoque comparativo, es posible concluir que las características de la plantas portadoras de este evento son similares a las de las no GM que actualmente se encuentran disponibles en el mercado en cuanto a su comportamiento en los agroecosistemas donde serán cultivadas.

7. Potencial para producir efectos negativos sobre humanos.

7.1. Los ensayos y las informaciones disponibles indican que no son esperables efectos tóxicos sobre humanos que tengan contacto con materiales vegetales conteniendo el evento de transformación NK603.

La comparación de las secuencias de aminoácidos de las proteínas nuevas expresadas en el evento de transformación NK603, con las secuencias conocidas de proteínas tóxicas o alergénicas, no muestra homologías que permitan indicar posibles similitudes con tales proteínas tóxicas o alergénicas. Por lo tanto, no son esperables efectos tóxicos o alergénicos producidos por el contacto y/o consumo de materiales vegetales conteniendo el evento de transformación NK603.

7.2. Se realizaron estudios sobre el extremo 3' flanqueante del inserto, con relación a los posibles péptidos putativos que podrían derivarse debido a la eventual expresión de secuencias presentes, a partir de una porción de la secuencia del promotor de la actina de arroz que se encuentra dentro del inserto, en orientación inversa en este extremo de la construcción. En estos estudios se demuestra la orientación del mismo, la ubicación en el inserto y su tamaño. Los análisis bioinformáticos realizados (comparación de la secuencia de aminoácidos con los datos de bancos de secuencias de proteínas tóxicas o alergénicas) demuestran que en el improbable caso de que algunas secuencias fueran traducidas, éstas no comparten homologías significativas, que sugieran un potencial toxicológico o alergénico que pudiera tener impacto sobre la salud.

