

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 TC1507 que confiere resistencia a insectos Lepidópteros y tolerancia al herbicida glufosinato de amonio, de las empresas Pioneer Argentina S.A. y Dow AgroSciences Argentina S.A.

Sobre la base de la información considerada para analizar la presentación de las empresas Pioneer Argentina S.A. y Dow AgroSciences Argentina S.A. que han 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 (CONABIA) 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 **TC1507** ha sido ensayado a campo en Estados Unidos de América desde el año 1997, en Chile desde el año 1998, en Brasil en el año 2000, en Canadá en el año 2000, en Francia en los años 1999 y 2000, en Italia en los años 1998 a 2000, en Sudáfrica en los años 1998 y 2000 y en la República Argentina desde el año 1997 hasta la fecha. Para la liberación de este evento al ambiente en la República Argentina fueron analizadas por la CONABIA quince (15) solicitudes para experimentación y/o liberación al medio de organismos genéticamente modificados otorgándose los respectivos permisos.

Los permisos de liberación de este evento fueron otorgados mediante las Resoluciones N° 161/98, 111/99, 136/00, 668/00 y 681/00 de la ex Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación para las solicitudes presentadas por la empresa Mycogen S.A. (actual Dow AgroSciences Argentina S.A.) y Resoluciones N° 668/00 y 136/01 de la ex Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación para las solicitudes presentadas por la empresa Pioneer Argentina S.A..

El permiso solicitado por la empresa Dow AgroSciences Argentina S.A. en el expediente N° 800-07750/01 y los solicitados por la empresa Pioneer Argentina S.A. en los expedientes N° 800-07188/01 y 800-010232/01

fueron otorgados mediante providencia del Secretario de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación.

Los permisos solicitados por la empresa Dow AgroSciences Argentina S.A. en los expedientes S01:151268/02 y S01:189899/02 y los solicitados por la empresa Pioneer Argentina S.A. en los expedientes S01:187800/02 y S01:209325/02 fueron otorgados mediante providencia del Secretario de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos.

Las siembras fueron realizadas en las siguientes localidades:

Provincia de Buenos Aires: Colón, Pergamino, Mariano Alfonso, Salto, 9 de Julio, Chivilcoy, Chacabuco, Rojas, San Antonio de Areco, Arrecifes y General Arenales.

Provincia de Santa Fe: Venado Tuerto y Hughes.

Provincia de Córdoba: Marcos Juárez y Manfredi.

Provincia de Santiago del Estero: Santiago del Estero.

Provincia de Salta: Nuestra Señora de Talavera.

Provincia de Tucumán: Trancas.

Provincia de Formosa: Laguna Blanca.

El presente Dictamen de Flexibilización incluye sólo al maíz genéticamente modificado conteniendo el evento de transformación **TC1507** y a toda la progenie derivada de los cruzamientos de este material con cualquier maíz obtenido en forma convencional.

I. ORGANISMO VEGETAL GENÉTICAMENTE MODIFICADO (OVGM)

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

2. Denominación del evento: **TC1507**.

3. Modificaciones introducidas:

Resistencia a insectos Lepidópteros y tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3.1. Expresadas en la planta:

3.1.1. El gen *cry1F* (truncado) proveniente de la bacteria *Bacillus thuringiensis* var. *aizawai*, el cual codifica para la proteína CRY1F que confiere resistencia a insectos Lepidópteros.

3.1.2. El gen *Pat* proveniente de la bacteria *Streptomyces viridochromogenes* cepa Tü494, que codifica para la enzima fosfinotricina-acetil transferasa, el cual confiere tolerancia al herbicida glufosinato de amonio.

3.1.3. 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 al primer gen (*cry1F*) es el *ubiZM1* (promotor de ubiquitina, más el intrón de ubiquitina y una región 5' no traducida) proveniente de maíz, y el correspondiente al segundo gen (*Pat*) es el *CaMV35S* (promotor del transcripto 35S del virus del mosaico del coliflor).

3.2. Otros elementos:

3.2.1. *ORF25PolyA*: Terminador de la transcripción para el gen *cry1F* proveniente de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*.

3.2.2. *CaMV35S*: Terminador de la transcripción para el gen *Pat*, proveniente del transcripto 35S del virus del mosaico del coliflor.

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 **TC1507** 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. En presencia de las correspondientes presiones de selección, el gen de resistencia a insectos Lepidópteros como así también el que introduce tolerancia al herbicida glufosinato de amonio, confieren ventajas selectivas al maíz conteniendo el evento de transformación **TC1507**, 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 **TC1507** puede ser determinada en plantas de maíz mediante técnicas moleculares de dominio corriente.

2.2. En el maíz transformado con el evento **TC1507**, 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 **TC1507** pueda resultar en híbridos viables. Las distancias de aislamiento necesarias para impedir el cruzamiento de maíz con polen del evento de transformación **TC1507** no son mayores de las que se requieren para obtener el aislamiento reproductivo de las variedades convencionales de maíz.

2.3. No se ha registrado evidencia 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 **TC1507**, se considera que no existen razones para suponer que se pueda producir la transferencia de los genes introducidos en el evento de transformación **TC1507** hacia vectores virales o insectos.

2.4. Las características del inserto en el evento de transformación **TC1507** (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 **TC1507**. 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:

Proteína CRY1F

Tejido	Promedio ¹ CRY1F (pg ² CRY1F/μg ³ TEP ⁴)	Desviación estándar	Rango Mín/Máx
Hoja	110.9	27.2	56.6 – 148.9
Polen	135.5	13.5	113.4 – 168.2
Barbas	50.3	16.5	26.8 – 79.8
Tallo	550.0	104.0	355.9 – 737.4
Planta entera	1063.8	361.7	803.2 – 1572.7
Grano	89.8	23.3	71.2 – 114.8

¹ Valores promedio calculados a partir del análisis de cinco muestras individuales de: hoja, polen, barbas, tallo, grano y planta entera. (fuente: Pioneer Argentina S.A. y Dow AgroSciences Argentina S.A. Julio de 2001. Stauffer y Rivas, 1999).

² Picogramos.

³ Microgramos.

⁴ Proteína extraíble total.

Planta entera senescente	714.3	95.5	622.2 – 845.3
---------------------------------	-------	------	---------------

Proteína PAT:

Tejido	Promedio¹ PAT (pg² PAT/μg³ TEP⁴)	Desviación estándar	Rango Mín/Máx
Hoja	< LOD ⁵	NA	< LOD – 40.8
Polen	< LOD	NA	< LOD
Barbas	< LOD	NA	< LOD
Tallo	< LOD	NA	< LOD
Planta entera	< LOD	NA	< LOD
Grano	< LOD	NA	< LOD
Planta entera senescente	< LOD	NA	< LOD

¹Valores promedio calculados a partir del análisis de cinco muestras individuales de: hoja, polen, barbas, tallo, grano y planta entera. (fuente: Pioneer Argentina S.A. y Dow AgroSciences Argentina S.A. Julio de 2001. Stauffer y Rivas, 1999).

² Picogramos.

³ Microgramos.

⁴ Proteína extraíble total.

⁵ Límite de detección

senescente			
------------	--	--	--

3.2. La rápida degradación de las proteínas CRY1F y PAT en fluido gástrico simulado así como estudios de toxicidad oral aguda en ratones, indican que tampoco son esperables fenómenos de toxicidad para estos animales.

La toxicidad potencial para seres humanos y animales de la proteína CRY1F fue examinada en un estudio toxicológico en el cual se evaluó su toxicidad oral aguda en ratones (Kuhn, 1998). La dosis más elevada que se sometió a ensayo fue de 5050 mg/kg. En el curso del estudio, se realizaron observaciones sobre mortalidad, síntomas de patología clínica y de comportamiento, como también se tomaron los pesos corporales, y al concluir el estudio se realizaron necropsias totales. No se observó mortalidad en el curso del estudio. Además, durante el estudio no se presentaron signos clínicos adversos ni se observaron resultados adversos en las necropsias. Asimismo, el rango de dosis utilizado no provocó mortalidad entre los individuos del ensayo y por lo tanto no pudo determinarse la DL₅₀ (dosis letal 50) de la proteína CRY1F.

Se realizó un estudio de toxicidad oral aguda de la proteína PAT en cuyo transcurso se alimentó a los ratones con 6000 mg/kg de material de ensayo que contenía aproximadamente 5000 mg de proteína PAT/kg ("Brooks, 2000"). De la evaluación de las observaciones clínicas no surgieron efectos adversos relacionadas con el tratamiento. Todos los ratones, 5 machos y 5 hembras, aumentaron de peso durante el período de observación de dos semanas y no se presentaron lesiones patológicas en ninguno de los animales en estudio. En las condiciones del estudio, y debido a la ausencia de cualquier toxicidad observable, no se pudo determinar la DL₅₀ de la proteína PAT.

3.3. Con relación a la proteína CRY1F, su toxicidad está restringida a los insectos Lepidópteros, dado que solo las células del epitelio del intestino medio de estos insectos presenta receptores específicos para dicha proteína. No se han registrado evidencias que demuestren que estos receptores se encuentren en organismos no blanco tales como otros insectos, aves y mamíferos, quedando el espectro de acción de la proteína CRY1F restringido así a los insectos antes mencionados.

En cuanto a la proteína PAT su seguridad ha sido determinada en detalle durante la evaluación del maíz tolerante al glufosinato de amonio ("EPA, 1995b"; "EPA, 1997"; "CFIA, 1998"; "SCP, 1998"; "OECD, 1999"). El

gen *Pat* se obtuvo originalmente de la cepa Tü494 de la bacteria *Streptomyces viridochromogenes* la cual no posee potencial tóxico o patogénico conocido. La proteína PAT es enzimáticamente activa pero tiene una alta especificidad de sustrato y no existe tal sustrato, ni en la planta de maíz ni en las dietas animales y humanas, en donde pudiera reaccionar.

3.4. Se realizaron estudios para evaluar los posibles efectos de la proteína CRY1F expresada en el maíz conteniendo el evento de transformación **TC1507** sobre organismos no objetivo tales como aves (*Colinus virginianus*), insectos benéficos (*Chrysoperla carnea*, *Hippodamia convergens*, *Nasonia vitripennis*, *Cycloneda munda*, *Coleomegilla maculata*, *Orius insidiosus*, *Chrysoperla plorabunda*, *Danaus plexippus*, *Apis mellifera*, *Eisenia foetida*, *Folsomia candida*), mamíferos (ratones) y organismos acuáticos (*Daphnia magna*) no encontrándose efectos tóxicos en ninguno de ellos.

3.5. Puesto que los estudios muestran ausencia de efectos tóxicos, y considerando además que las proteínas CRY1F y PAT son rápidamente degradadas en el fluido gástrico simulado, y que ellas no presentan homología de secuencia de aminoácidos con proteínas tóxicas o alergénicas conocidas, no hay por consiguiente razones para esperar que ocurra alguna acumulación de estas proteínas en los organismos que consuman productos proteicos derivados del maíz conteniendo el evento de transformación **TC1507**, y consecuentemente, no son esperables efectos de toxicidad en mamíferos.

3.6. Los estudios presentados muestran que las proteínas CRY1F y PAT no experimentan glucosilación cuando se expresan en el maíz conteniendo el evento de transformación **TC1507**. Puesto que muchas proteínas alergénicas son glucosiladas, este dato contribuye a sostener que las proteínas CRY1F y PAT no incrementan su potencial para convertirse en alergénicas cuando se expresan en el maíz conteniendo el evento de transformación **TC1507**.

4. Estabilidad fenotípica y genética.

4.1. Los ensayos de segregación de las características introducidas en el maíz conteniendo el evento de transformación **TC1507** muestran que dichas características fenotípicas que se expresan debido a la introducción de los genes *cry1F* y *Pat* en el genoma de maíz, son establemente heredadas 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 **TC1507** muestran que, con respecto a estas características, no existen diferencias significativas entre este maíz y su aislina no genéticamente modificada, fuera de las diferencias en el comportamiento agronómico conferidas por la expresión de los genes introducidos en el evento de transformación **TC1507**.

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 **TC1507**.

5.2. Si bien algunos de los elementos genéticos contenidos en el evento de transformación **TC1507** provienen de fitopatógenos (el promotor y la señal de poliadenilación del transcritpo 35S del virus del mosaico del coliflor, y la señal de terminación de transcripción *ORF25PolyA* de *Agrobacterium tumefaciens*), no se encuentran presentes en dicho evento los genes que confieren las correspondientes características patogénicas en los organismos de los que provienen, careciendo por lo tanto este evento de riesgos de patogenicidad producidos por estos elementos.

6. Potencial para producir impactos en el ambiente.

6.1. Los resultados de los ensayos realizados según protocolos internacionales ("USDA, 1995"; "EPA, 1997"; "EPA 1995b") 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 **TC1507** 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 de transformación **TC1507** 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

6.2. La equivalencia del evento **TC1507** 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 del evento **TC1507**, todos los organismos vivos típicos del ecosistema donde se cultiva normalmente el maíz se consideran “no objetivo” y no se han detectado interacciones con ellos que difieran de las que presentan otros maíces convencionales disponibles en el mercado. De este enfoque comparativo, es posible concluir que las características de las plantas portadoras de este evento son similares a las de las no genéticamente modificadas que actualmente se encuentran disponibles en el mercado en cuanto a su comportamiento en los agroecosistemas donde serán cultivadas, a excepción de su acción sobre los organismos blanco.

7. Potencial para producir efectos negativos sobre humanos.

La comparación de las secuencias de aminoácidos de las proteínas nuevas expresadas en el evento de transformación **TC1507**, 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 con materiales vegetales conteniendo el evento de transformación **TC1507**. La base de datos fue compilada usando el programa de análisis de secuencias Wisconsin Genetics Computer Group.

Las afirmaciones vertidas en este documento que se refieran a la evaluación de inocuidad para el consumo humano y/o animal no constituyen un antecedente vinculante para la evaluación de aptitud alimentaria a cargo del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA).