RESOLUCIÓN No. 003046

(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

LA GERENTE GENERAL DEL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO, ICA

en uso de sus facultades legales y en especial por las conferidas por los Decretos 2141 de 1992,1840 de 1994, 4525 de 2005, 4765 de 2008

CONSIDERANDO:

Que el gobierno nacional, en desarrollo de la Ley 740 de 2002 expidió el Decreto 4525 de 2005, y designó al Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, a través del Instituto Colombiano Agropecuario, ICA la competencia para la autorización de movimientos transfronterizos, el tránsito, la manipulación y la utilización de los Organismos Vivos Modificados, OVM con fines agrícolas pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustriales que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica.

Que el Decreto 4525 de 2005 estableció el marco regulatorio de los Organismos Vivos Modificados, OVM de acuerdo con los procedimientos señalados en la Ley 740 de 2002 y creó el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad, CTNBio para OVM con fines agrícolas, pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustria cuya función es, entre otras, recomendar al Gerente General del ICA la expedición del acto administrativo para la autorización de actividades solicitadas con organismos vivos modificados.

Que la empresa Syngenta S.A., en el marco de la legislación vigente, solicitó autorización al ICA para utilizar el maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

Que el evento Maíz Bt11 x MIR604 x GA21 fue obtenido por medio de hibridación convencional, a partir de líneas portadoras de los eventos Bt11, MIR604 y GA21 desarrolladas de manera independiente por métodos de ingeniería genética

Que la línea de maíz Bt11 fue desarrollado a través de la transferencia directa de la construcción genética a los protoplastos de maíz de la línea H8540 y posterior regeneración en medio selectivo. La transformación de protoplastos se realizó mediante electroporación aprovechando la acción sinérgica del MgCl2 y el Polietilen-Glicol (PEG). Para la construcción genética, se utilizó el plásmido pZO1502 que contenía una copia de la secuencia de expresión del gen *cry1Ab* derivado de la bacteria *B. thuringiensis* subs. kurstaki que codifica para la delta-endotoxina Cry1Ab toxica para ciertos insectos lepidópteros que tengan los receptores específicos para esta proteína, en el epitelio del intestino medio; y una copia sintética del gen *pat* derivado del actinomiceto aerobio del suelo, *Streptomyces viridochromogenes* (Cepa Tu494), que codifica para la enzima fosfinotricina-N-acetil transferasa, la cual desactiva el componente activo (L-fosfinotricina) de los herbicidas a base de Glufosinato de Amonio. La enzima PAT, también se utilizó como marcador de selección para permitir la identificación de las células vegetales transformadas, las cuales fueron crecidas en presencia de Glufosinato de

RESOLUCIÓN No. 003046
(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

---

amonio. La inserción del gen *cry1Ab* incluyó el promotor 35-S del virus del mosaico de la coliflor, el intrón *IVS6* del gen de la alcohol-deshidrogenasa del maíz y la señal de poliadenilación del gen nopalina sintasa (*nos*) de *Agrobacterium tumefaciens*, como secuencia de terminación. La inserción del gen *pat* incluyó igualmente el promotor 35-S del virus del mosaico de la coliflor, el intrón *IVS2* del gen de la alcohol-deshidrogenasa del maíz y la señal de poliadenilación del gen *nos* de *A. tumefaciens*, como secuencia de terminación.

Que el maíz MIR604 se desarrolló por transformación genética mediada por *A. tumefaciens*, utilizando el plásmido binario pZM26 como vector de clonación, con dos construcciones genéticas en la misma región T-DNA del vector para que se insertaran de manera consecutiva en el genoma de *Z. mays*. La primera construcción tenía la secuencia de expresión del gen *mcry3A*. Esta es una versión modificada del gen *cry3A* proveniente de *B. thuringiensis* Subsp. Tenebrionis, que le confiere resistencia a algunos insectos coleópteros. Esta secuencia se encuentra bajo la regulación del promotor del gen de la metalotioneina (MTL) de *Z. mays*. Este promotor provee expresión diferencial en la raíz de las plantas transformadas. Adicionalmente, la construcción contiene la secuencia de terminación de la Nopalina Sintasa (*nos*) de *A. tumefaciens*, cuya función es proveer un sitio de poliadenilación al RNA mensajero del gen *mcry3A*. La segunda construcción genética está constituida por el gen *pmi* de *E. coli* cepa K-12, el cual estuvo bajo el control del promotor del gen de la poliubiquitina de *Z. mays* (ZmUbiInt), incluyendo el primer intrón (1010bp). Este promotor provee expresión constitutiva en monocotiledóneas. De manera similar a la primera construcción, se utilizó la secuencia de terminación *nos*, para generar una señal de poliadenilación.

Que para desarrollar la línea de maíz GA21, se realizó la transformación genética con el método de aceleración de partículas o microbombardeo, utilizando un fragmento de ADN de 3.4 Kb derivado del plásmido pDPG434. Para la construcción genética, se tomó el plásmido pDPG434 y se le introdujo una copia funcional de la secuencia sintética de expresión de la enzima 5-enolpiruvilsiquimato-3-fosfatosintasa proveniente del maíz y modificada de manera *in vitro*por mutagénesis sitio-especifica, a la cual se le denominó mEPSPS. La expresión del gen *mepsps* está controlada por el promotor y el intrón del gen de actina del arroz. Igualmente el constructo consta de una secuencia codificante para el péptido señal de tránsito al cloroplasto que permite que la proteína mEPSPS sea transportada hasta él, tal como ocurre con la EPSPS nativa de las plantas, para dar inicio a la síntesis de aminoácidos aromáticos, y otra secuencia que corresponde al gen *nos* que codifica para la enzima Nopalina Sintasa (*nos*) de *A. tumefaciens*, como secuencia de terminación. La enzima mEPSPS le confiere a las plantas tolerancia al herbicida Glifosato.

Que la estabilidad genética y fenotípica en cada uno de los eventos individuales ya ha sido demostrada mediante análisis moleculares que fueron realizados sobre individuos de varias generaciones. Igualmente se establecieron pruebas de ELISA para demostrar la expresión de los genes introducidos en cada uno de los eventos. Los análisis revelaron que estos genes se mantenían a través de las diferentes generaciones evaluadas y que su herencia seguía un patrón Mendeliano.

RESOLUCIÓN No. 003046

(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

Que el maíz Bt11x MIR604 x GA21, de manera similar y de una forma indirecta (sobre todo para la prueba de ELISA), se evaluó la estabilidad genotípica y fenotípica de los 5genes (*cry1Ab*, *pat*, *mcry3A*, *pmiy mepsps*) transferidos a este híbrido conjunto, por medio de análisis de *Southern Bloty* prueba de ELISA. Los resultados del análisis *de Southern Blot* demostraron, de manera cualitativa, que durante el proceso de fitomejoramiento todos los eventos individuales fueron transferidos, de manera correcta y que se mantienen en el evento combinado. En el caso de la determinación de concentraciones de cada una de las proteínas presentes el maíz Bt11x MIR604 x GA21, usando la metodología de análisis ELISA, se definió de manera cuantitativa (análisis de varianza de dos colas con prueba F y $p<0.05$), que la concentración de las proteínas Cry1Ab, PAT, mCry3A, mEPSPS y PMI presentes en las hojas, raíces, granos y polen del maíz Bt11x MIR604 x GA21, a excepción del contenido las proteínas Cry1Ab y mEPSPS presentes en las raíces de los respectivos eventos que dieron diferencias significativas, fueron estadísticamente similares a las concentraciones presentes en los eventos individuales Bt11, MIR604 y GA21, corroborando de esta manera la integración y expresión adecuada de cada una de los constructos presentes en cada uno de los eventos individuales.

Que el híbrido Bt11 x MIR604 x GA21 es igual a sus contrapartes no transgénicas. La diferencia básicamente está dada por la resistencia que presenta el híbrido a ciertos insectos lepidópteros, resistencia a ciertos insectos coleópteros y la tolerancia a los herbicidas Glufosinato de amonio y Glifosato.

Que el maíz Bt11 x MIR604 x GA21 expresa las proteínas Cry1Ab, PAT, Cry3A, PMI y mEPSPS, las cuales han sido evaluadas anteriormente para conocer su inocuidad y función específica.

Que la proteína Cry1Ab es reconocida por receptores de alta afinidad presentes en el intestino de insectos Lepidópteros, sin embargo estos receptores están ausentes en los insectos no lepidópteros, aves, mamíferos y peces, por lo que se espera que esta proteína no tenga ningún tipo actividad o efectos adversos en estas especies.

Que se han realizado muchos estudios de alimentación con animales y en ninguno de ellos se ha evidenciado problemas por el consumo de estas proteínas. Un estudio de alimentación en bovinos llevados a cabo con un maíz que expresa la proteína Cry1Ab, mostró que no hay efectos tóxicos, ni nutricionales en terneros, ganado en pie y ganado lechero que utilizados en este trabajo. Los investigadores no encontraron diferencias significativas en la producción de leche, pH ruminal, relación acetato:propionato y cinética digestiva de fibra detergente ácido. Estudios clínicos-bioquímicos en terneros alimentados con maíz con la proteína Cry1Ab tampoco mostraron efectos adversos en estos animales. De igual manera, mediante análisis *in vitro* no se encontraron daños apreciables en células epiteliales de rumen de ovejas y aunque se detectó un leve incremento en la producción de lactosa deshidrogenasa (LDH) en hepatocitos de bovino, no hubo cambios apreciables en la morfología, síntesis de albúmina o en la integridad de las membranas celulares

.

Que estudios llevados a cabo en aves de corral y salmones alimentados con maíz transgénico no mostraron ningún efecto nocivo en la salud de dicho animales. En roedores alimentados por

RESOLUCIÓN No. 003046

(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

---

90 días con maíz y arroz transgénico que expresan la proteína Cry1Ab, no se observaron efectos tóxicos significativos asociados al consumo de esta proteína. Resultados similares obtuvieron Kiliç and Turan en el 2008, en un estudio donde se evaluaron 3 generaciones de ratones alimentados con un maíz que produce la proteína Cry1Ab. Los resultados obtenidos por estos autores muestran que no hubo consecuencias consideradas críticas para la salud de los roedores, aunque si se detectaron algunos efectos histopatológicos leves, en hígado y riñones, asociados a cambios bioquímicos. En cuanto a la proteína PAT, pruebas de toxicidad aguda en ratones, mostraron que a dosis intravenosas de 10mg/kg de peso animal, no se detectó ningún síntoma de toxicidad.

Que bovinos alimentados con maíz que produce la proteína PAT, no presentaron deficiencias nutricionales o episodios de intoxicación significativos. No hubo diferencias significativas en la producción de leche, pH ruminal, relación acetato:propionato y cinética digestiva de fibra detergente ácido. De igual manera ganado lechero alimentado con maíces que producen la proteína PAT, no se mostró afectación en el crecimiento, tampoco en la producción y composición química en su leche ni en las características de la canal. Igualmente pasó con Pollos de engorde, Cerdos y Gallinas ponedoras alimentados con este tipo de maíces.

Que la proteína Cry3A también ha sido sometida a diferentes evaluaciones de inocuidad. Mediante pruebas bioinformáticas se pudo establecer que esta proteína no presenta homología con toxinas conocidas. Igualmente, pruebas de toxicidad mostraron que esta proteína no causó efectos adversos, en ratones alimentados durante 90, cuando se le suministraban dosis altas de hasta 2377 mg/kg.

Que la proteína PMI está ampliamente distribuida en varios reinos naturales, sin embargo en plantas es poco común. Estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en roedores, mostraron que a dosis de 3030 mg/kg de PMI no se observaron efectos adversos significativos en los animales.

Que el gen mepsps codifica para la proteína 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasa doble mutada (mEPSPS) aislada del maíz (*Z. mays* L.). La enzima 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) participa en la biosíntesis de aminoácidos aromáticos en todas las plantas, hongos y bacterias. Para esta proteína también existen trabajos donde se demuestra la inocuidad de esta cuando es suministrada en la dieta de animales.

Que ensayos de digestión in-vitro en una solución similar al fluido gástrico humano demostró que la proteína Cry1Ab se degrada en un lapso de tiempo de 0 a 7 minutos y no llega al intestino en su forma integral (EPA, 2000). Paul et al. (2010) encontraron que la proteína Cry1Ab se degrada ampliamente durante la digestión bovina, sin embargo, estudios llevados a cabo en cerdos, jabalíes y terneros alimentados con maíz transgénico, demuestran que la proteína Cry1Ab puede no degradarse completamente en el tracto gastrointestinal de estos animales. A pesar de los indicio de los estudios anteriores, a la fecha no se ha documentado ningún caso de alergenicidad causada por esta proteína.

RESOLUCIÓN No. 003046
(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

Que un estudio de bioseguridad de la proteína PAT, mostro que la proteína no presenta homología con ningún alérgeno conocido y es rápidamente degradada en fluidos gástrico (pH 2) e intestinal humano simulado (pH 7.5), en presencia de pepsina y pancreatina, respectivamente.

Que estudios bioinformáticos mostraron que la proteína Cry3A y la proteína PMI no presentan homología con alérgenos conocidos. Mediante ensayos de digestibilidad en fluido gástrico de mamífero simulado, se observó que las proteínas Cry3A y la PMI eran degradadas luego de 2min. Además, que las proteínas eran inactivadas a temperaturas superiores a 65 y 55°C respectivamente. Igual ocurrió con la proteína mEPSPS. De acuerdo a los estudios que se han realizado y al historial de uso que tienen estas proteínas, se podría considerar que las proteínas Cry1Ab, PAT, Cry3A, PMI y mEPSPS expresadas en el maíz Bt11 x MIR604 x GA21 no constituyen factores potencialmente alergénicos.

Que para corroborar la calidad nutricional del maíz Bt11 x MIR604 x GA21, se realizaron diferentes análisis de la calidad composicional de grano y forraje y se comparó con los niveles presentes en un —isohíbrido y con los rangos publicados para variedades convencionales comerciales (ILSI, *International Life Sciences Crop Composition database*). Un total de 65 componentes fueron analizados en muestras de grano (56) y forraje (9), para determinar y comparar los niveles de Nutrientes, anti-nutrientes, y metabolitos 17 secundarios, presentes en el híbrido Bt11 x MIR604 x GA21 y en su contraparte —no transgénica, basado en las recomendaciones de la OECD. Los resultados de los análisis y las comparaciones muestran que para algunos casos, se dieron diferencias estadísticamente significativas. A pesar de estas diferencias significativas se puede indicar que estas diferencias no permiten decir que hubo o hay detrimento en la calidad nutricional de este híbrido ya que todos los niveles de los componentes analizados, estuvieron dentro de los rangos reportados para maíces convencionales. En este sentido y teniendo en cuenta que los niveles de los componentes evaluados siempre estuvieron dentro de los rangos encontrados en los maíces convencionales, se puede considerar que las diferencias estadísticas observadas, no son debidas a fenómenos biológicos como tal, sino que se deben a variaciones aleatorias normales dentro de este cultivo. Igualmente, los resultados obtenidos en los ensayos de alimentación de pollos de engorde con una dieta a base del Bt11 x MIR604 x GA21, apoya este planteamiento. De acuerdo con datos de Brake (2008), no hubo diferencias significativas en pollos de engorde alimentados con una dieta a base de este híbrido comparado con su contraparte no transgénica o con un híbrido de maíz convencional.

Que el híbrido de maíz Bt11 x MIR604 x GA21 está autorizado en Canadá, Corea, E.E.U.U., Filipinas, Japón, La Unión Europea, Méjico, Sur África Taiwán

Que en Colombia, el híbrido de maíz Bt11 x MIR604 x GA21, no cuenta aún, con aprobación para ningún uso. Sin embargo, los eventos individuales y algunas combinaciones de ellos si han sido aprobados, como por ejemplo: Bt11 x GA21, MIR 604 x GA21, Bt11 x GA21, BT11 x MIR 604 x GA21, Bt11 x GA21.

Que teniendo en cuenta lo anterior, en la vigésima cuarta sesión del Comité Técnico Nacional de Bioseguridad CTNBio, realizada el 18 de abril de 2013, del cual hacen parte los Ministerios

RESOLUCIÓN No. 003046
(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

---

de Ambiente y Desarrollo Sostenible; de Salud y Protección Social; de Agricultura y Desarrollo Rural; Colciencias y el ICA, se presentaron los resultados de la "Evaluación de riesgos potenciales en maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la elaboración de alimentos para animales domésticos" y por consenso concluyó que se debe recomendar al ICA autorizar el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la elaboración de alimentos para animales domésticos.

Que en virtud de lo anterior:

RESUELVE:

ARTÍCULO 1.- Autorizar el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la elaboración de alimentos para animales domésticos presentado por la empresa Syngenta S.A., NIT 830.074.222-7, cuyo representante es el señor Andrés Correa LaVerde.

ARTÍCULO 2.- Por razones justificadas de bioseguridad, cuando el ICA lo estime necesario podrá revocar la presente resolución sin consentimiento previo y sin derecho a indemnización alguna.

ARTÍCULO 3.- Las empresas que utilicen maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la elaboración de alimentos para animales domésticos quedan obligadas a cumplir las disposiciones que trata el Decreto 4525 de 2005 y demás normas vigentes sobre la materia.

ARTÍCULO 4.- Las empresas que utilicen maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la elaboración de alimentos para animales domésticos deberán cumplir además las siguientes obligaciones:

1. El maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) de que trata la presente resolución no podrá ser destinado como material de semilla para siembra.
2. Permitir al ICA la verificación, supervisión, control y toma de muestras necesarias para el cumplimiento de su función.
3. Informar oportunamente al ICA el conocimiento de un riesgo o daño actual o inminente en materia de bioseguridad
4. Aplicar oportuna y eficazmente las medidas de mitigación necesarias para un caso de emergencia.
5. Cumplir con las demás normas vigentes en materia de productos agropecuarios.

ARTÍCULO 5.- Las infracciones a la presente resolución serán sancionadas administrativamente por el ICA, de conformidad con el Decreto 1840 de 1994 y el Decreto 4525

RESOLUCIÓN No. 003046

(05 JUL. 2013)

Por la cual se autoriza el uso del maíz Bt11 x MIR604 x GA21 (SYN-BTØ11-1 x SYN-IR6Ø4-5 x MON-ØØØ21-9) para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos.

---

de 2005 o las normas que los modifiquen o sustituyan, sin perjuicio de las demás atribuciones del ICA relativas a la bioseguridad.

ARTÍCULO 6.- La presente resolución será publicada de acuerdo con lo estipulado en el artículo 37 del Decreto 4525 de 2005, en la página web del Instituto Colombiano Agropecuario, ICA: www.ica.gov.co.

ARTÍCULO 7.- Notifíquese el presente acto administrativo de acuerdo con lo consagrado en los artículo 67 a 69 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

ARTÍCULO 8.- Contra la presente Resolución procede el recurso de reposición, el cual de acuerdo con lo contenido en el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011), deberá interponerse dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a su notificación.

ARTÍCULO 9.- La presente Resolución rige a partir de la fecha de su expedición

COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE.
Dada en Bogotá, a

05 JUL. 2013

TERESITA BELTRAN OSPINA
Gerente General

Aprobado por: ALDU
Elaborado por: / A A R
Revisión Jurídica
VoBo: Jefe Oficina Jurídica.