



La salud
es de todos

Minsalud

EVALUACIÓN DE RIESGOS DEL MAÍZ 59122 X TC1507 X NK603 PARA USO COMO ALIMENTO O MATERIA PRIMA PARA LA ELABORACIÓN DE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO

1. INFORMACIÓN GENERAL

No RADICADO	20211300553	FECHA	30/12/2021
COMPAÑÍA SOLICITANTE	Corteva Agriscience de Colombia S.A.S		
REPRESENTANTE LEGAL	Carlos Rebolledo		
DIRECCIÓN CORRESPONDENCIA	Calle 113 N° 7-21, Piso 14 Oficina 1401		
CORREO ELECTRONICO	claudia.pena@corteva.com	TELÉFONO	6575100
ALCANCE DE LA SOLICITUD	Autorización para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano		
NOMBRE DEL EVENTO	59122 x TC1507 x NK603		
IDENTIFICADOR ÚNICO	DAS-59122-7 X DAS- Ø15Ø7-1 x MON- ØØ6Ø3-6		
AUTORIZACIONES PREVIAS	<p>El evento apilado 59122 X TC1507 X NK603 tiene autorización previa para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano, por medio de la resolución 1486 expedida por el Ministerior de Salud y Protección Social el 13 de junio de 2012. Con relación a los eventos parentales autorizados para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano:</p> <ul style="list-style-type: none">• 59122 - Res. 202104547317 del 12 de octubre de 2021• TC1507 - Acta SEABA 2006• NK603 - Acta SEABA 2006 <p>Por otra parte, según la información suministrada el evento cuenta con autorización para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano en: Corea del Sur (2006), Filipinas (2007), Japón (2005), Mexico (2006), Sudafrica (2011), Taiwán (2014) y la Unión Europea (2010).</p>		



2. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR

2.1. Organismo receptor u organismo parental

Familia: Poaceae

Género: *Zea*.

Especie: *Zea mays* L.

Cultivar: N/A

Nombre común: Maíz.

El maíz ha sido utilizado históricamente por los pueblos indígenas del hemisferio occidental y actualmente se utiliza como alimento básico para personas de todo el mundo, sobre todo en áreas de agricultura de subsistencia. Es la principal materia prima para la obtención de almidón, la cual puede ser refinada en productos complejos como aceites, jarabes, goma de mascar, entre otros. Es el segundo cultivo comercial del mundo a nivel de producción y el primer cereal en rendimiento de grano por hectárea (SINAVIMO, 2018).

En cuanto a sus características fenotípicas *Zea mays* L., es una planta anual de 1.5-3 m de altura. El tallo es simple erecto, de elevada longitud pudiendo alcanzar los 4 metros de altura, es robusto y sin ramificaciones. Se caracteriza por ser una planta monoica con inflorescencias masculinas y femeninas separadas. La inflorescencia masculina es una panoja laxa y apical, mientras que la femenina es una espiga compuesta y axilar, cubierta por brácteas foliáceas conocidas comúnmente como chala. Las hojas son largas, de gran tamaño, lanceoladas y alternas (SINAVIMO, 2018).

2.2. Organismo(s) donador(es)

i) Gen *cp4epsps*

Clase: Alphaproteobacteria

Orden: Rhizobiales

Familia: Rhizobiaceae

Género: *Agrobacterium*

Especie: *Agrobacterium tumefaciens*, (Smith & Townsend, 1907) Conn, 1942

Cepa: CP4

ii) Gen. *cry1F*, *cry34Ab1* y *cry35Ab1*

Phylum: Firmicutes

Clase: Bacilli

Orden: Bacillales

Familia: Bacillaceae

Género: *Bacillus*

Especie: *Bacillus thuringiensis*, Berliner 1915



iii) Gen *pat*

Phylum: Actinobacteria

Clase: Actinobacteria

Orden: Streptomycetales

Familia: Streptomycetaceae

Género: *Streptomyces*

Especie: *Streptomyces viridochromogenes*, (Hugh 1981) Palleroni and Bradbury 1993

Nombre común: N/A

2.3. Función pretendida con la modificación

El maíz 59122 x TC1507 x Nk603 fue desarrollado para dirigir la producción de la proteína 5-enolpiruvilshikamato-3-fosfato sintasa (CP4 EPSPS) que confiere tolerancia tejido selectiva al herbicida glifosato; expresar las proteínas con acción insecticida Cry1F, Cry34Ab1 y Cry35Ab1; y expresar la proteína fosfinotricina acetil transferasa (PAT) que confiere tolerancia contra herbicidas con ingrediente activo glufosinato de amonio.

2.4. Descripción general de la modificación

Los eventos individuales fueron obtenidos mediante el uso de tecnología ADN recombinante, sin embargo el evento apilado fue obtenido a través de métodos convencionales de mejoramiento por el cruce de los eventos individuales.

59122

Obtenido mediante transformación mediada por *A. tumefaciens* empleando el vector de expresión PHP17662. Dicho vector contiene dos casetes de expresión en su ADN-T. El primero contiene los genes de interés *cry34Ab1* y *cry35Ab1*, regulados por la región intrón del gen 1 de ubiquitina de *Zea mays* y la región terminadora del gen inhibidor de la proteinasa II (*pin II*) de la papa (*Solanum tuberosum*); y el segundo casete contiene el gen de interés *pat* regulado por la región promotora y terminadora e35S del virus del mosaico de la nervadura de la mandioca (CsVMV).

TC1507

Se produjo a través de transformación por bombardeo de micropartículas, en donde micropartículas de oro o tungsteno fueron recubiertos con el vector binario PHP8999. Dicho vector contiene un ADN-T compuesto de dos casetes de expresión. El primero se compone del gen *cry1F* regulado bajo el promotor de ubiquitina de *Zea mays* (ZmUbi1) y la región terminadora ORF25PolyA de *A. tumefaciens*; el segundo casete, contiene el gen *pat* regulado por el promotor y terminador del virus del mosaico del coliflor (P-35S y CAMV35S).

NK603

Se produjo a través de transformación por bombardeo de microproyectiles utilizando el vector binario PV-ZMGT32. Dicho vector comprende dos casetes de expresión del gen cp4epsps en tándem, el primero contiene el gen cp4epsps regulado por el promotor 1 de la actina del arroz (pAct1) y el terminador T-NOS, y el segundo se contiene el gen cp4epsps regulado por el promotor p35S el terminador T-NOS.

2.5. Estabilidad genética del inserto



Mediante análisis Southern Blot se confirmó la inserción y presencia de los casetes de expresión con los respectivos genes de interés en los sitios de integración 5' y 3'. Adicionalmente, se confirmó la ausencia de los vectores plasmídicos empleados en el proceso de transformación

3. EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS POTENCIALES

Matriz de estimación de riesgos potenciales

		ESTIMACIÓN DEL RIESGO			
Probabilidad	Muy Probable	Bajo	Moderado	Alto	Alto
	Probable	Bajo	Bajo	Moderado	Alto
	Poco Probable	Insignificante	Bajo	Moderado	Moderado
	Muy Poco Probable	Insignificante	Insignificante	Bajo	Moderado
		Marginales	Menores	Intermedias	Mayores
Consecuencias					

Un **riesgo Insignificante** es considerado insustancial y cuando no hay necesidad de realizar acciones para su mitigación. Un **riesgo Bajo** es considerado Mínimo, pero puede existir la necesidad de tomar medidas de mitigación más allá de las prácticas normales. Un **riesgo Moderado** se considera de notable preocupación y que requiere medidas de mitigación que deben ser demostradas como eficaces. Un **riesgo Alto** se considera inaceptable a menos que las medidas de mitigación sean altamente viables y eficaces.

A) Potencial que el apilado de maíz TC1507 X 59122 X NK603 tenga algún impacto nutricional para los seres humanos

Estudios composicionales y nutricionales fueron realizados a fin de evaluar la equivalencia sustancial del evento apilado 59122 X TC1507 X NK603 con una isolínea no transgénica (maíz convencional) en muestras de grano y forraje en regiones de Estados Unidos durante los años 2003 y 2004 (Corteva Agriscience de Colombia S.A.S, 2022). El análisis incluyó únicamente composición de proximales.

Del total de las 16 comparaciones realizadas (grasa, proteína, fibra, ceniza, humedad, carbohidratos y proteína total, tanto para grano como forraje), ninguna mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los datos medios del evento apilado y del maíz convencional. Adicionalmente, todos los análisis evaluados estuvieron dentro de los valores dentro de los rangos de referencia reportados en la literatura y dentro de los rangos de tolerancia del 99%. Cabe aclarar que aunque el número de comparaciones realizadas es inferior con relación a la mayoría de solicitudes de eventos OGM realizadas en el pasado, esta en línea con lo establecido por el Codex Alimentarius ya que en su artículo 44 de la directriz 45 se indica que el análisis debe realizarse con los suficientes componentes esenciales, más no se establece un número, ni cuáles son los mínimos contemplados (Codex Alimentarius, 2003).

Por lo anterior, es poco probable que el maíz 59122 X TC1507 X NK603 sea diferente en su equivalencia sustancial composicional a su contraparte convencional. En las comparaciones



realizadas para analitos proximales no se reportaron diferencias significativas, y todos los valores medios de los analitos estuvieron dentro de los rangos de referencia internacionales y del rango de tolerancia del 99%. Aun cuando el número de comparaciones realizadas podría llevar a considerar una mayor incertidumbre, los antecedentes de seguridad alimentario en estudios de composición de apilados e individuales involucrando los eventos 59122, TC1507 y NK603, nos llevan a inferir la equivalencia nutricional entre el evento y el maíz convencional. De acuerdo a la matriz de estimación del riesgo, se puede concluir que el potencial para que el maíz 59122 X TC1507 X NK603 tenga algún impacto nutricional para los seres humanos es **MODERADO** ya que es poco probable que ocurra basado en la información presentada y en el hipotético caso que sucediera un cambio composicional sustancial las consecuencias serían intermedias, ya que podrían observarse cambios en el crecimiento y rendimiento en los seres humanos que podrían afectar su salud.

B) Potencial que el maíz TC1507 X 59122 X NK603 tenga algún impacto alergénico para los seres humanos

Para las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT del evento apilado, se presentan estudios bioinformáticos independientes para establecer posibles similitudes y homologías con alérgenos conocidos (Corteva Agriscience de Colombia S.A.S, 2022). Los análisis fueron realizados empleando el software de alineamiento FASTA, la base de datos COMPARE (Comprehensive Protein Allergen Resource) en su versión 2020 y una ventana de búsqueda de 80 y 8 aminoácidos con un umbral de identidad del 35%. Adicionalmente se realizó una búsqueda de 8 meros para identificar cualquier secuencia corta de 8 aminoácidos o más, que compartan un 100% de identidad con una proteína alergénica. Esta búsqueda se realizó utilizando el software FUZZPRO.

Los resultados no arrojaron alineamientos estadísticamente significativos, por lo cual se sugiere que no existen homologías con alérgenos conocidos por parte de las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT. Por otra parte, la búsqueda de 8-meros no mostró segmentos que compartieran 100% identidad con alérgenos conocidos, por parte de las proteínas mencionadas.

Finalmente, mediante distintos estudios de digestibilidad en fluidos gástricos simulados se ha demostrado que las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT se degradan a niveles no detectables rápidamente, lo cual no sucedería con un componente alergénico (Astwood *et al.*, 1996).

Por lo anterior, es muy poco probable que el maíz 59122 X TC1507 X NK603 presente un impacto alergénico diferente al del maíz convencional, ya que las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT no presentan homologías con alérgenos conocidos y se degradan rápidamente. De acuerdo con la matriz de estimación del riesgo, se puede concluir que el potencial para que el maíz 59122 X TC1507 X NK603 sea alergénico para los seres humanos es **BAJO** ya que es muy poco probable que ocurra basado en la información analizada y en el hipotético caso que sucediera las consecuencias serían intermedias, ya que la presencia de una alergia podría desencadenar efectos nocivos para la salud humana, y en casos extremos ser letal.

C) Potencial que el maíz TC1507 X 59122 X NK603 tenga algún impacto toxico para los seres humanos

Para las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT del evento apilado, se



presentan estudios bioinformáticos independientes para establecer posibles similaridades y homologías con toxinas conocidas (Corteva Agriscience de Colombia S.A.S, 2021). Los análisis fueron realizados empleando la herramienta de libre acceso BLAST (específicamente BLASTp), utilizando un umbral e de 10^{-4} y la base de datos de toxinas de UniProt/Swiss-Prot manualmente curada (versión 2020). Los resultados no devolvieron alineamientos con un valor inferior a 10^{-4} , por lo cual se sugiere que no existen homologías con toxinas conocidas por parte de las tres proteínas.

Por otra parte, los estudios de toxicidad aguda, para las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT utilizando ratones a los cuales se les suministró diferentes sobredosis del material de prueba no registraron sintomatología o efectos adversos locales y sistemáticos, para ninguno de los estudios. Lo anterior refuerza la información consultada que las proteínas no son tóxicas para los seres humanos.

Por lo anterior, es muy poco probable que el maíz 59122 X TC1507 X NK603 presente un impacto tóxico diferente al del maíz convencional, ya que las proteínas Cry1F, Cry34Ab1, Cry35Ab1, CP4EPSPS y PAT no presentan homología con toxinas conocidas y que son proteínas que en sobredosis no presentan efectos adversos. De acuerdo a la matriz de estimación del riesgo, se puede concluir que el potencial para que el maíz 59122 X TC1507 X NK603 sea tóxico para los seres humanos es **BAJO** ya que es muy poco probable que ocurra basado en la información analizada y en el hipotético caso que sucediera las consecuencias serían intermedias, ya que la presencia de una toxina podría desencadenar efectos nocivos para la salud humana, y en casos extremos ser letal.

4. COMENTARIOS FINALES

Basado en la estimación de los riesgos potenciales desarrollados en este documento y la información consultada se puede concluir que:

- La caracterización molecular no reveló problemas o riesgos en relación a las técnicas biotecnológicas, metodología de transformación u organismos utilizados en la obtención del evento.
- La evaluación de equivalencia sustancial composicional y nutricional, no arrojó diferencias significativas entre el evento y su contraparte convencional. La estimación del riesgo fue de MODERADO.
- No se evidenciaron homologías con alérgenos o toxinas conocidas o posibles efectos alérgicos o tóxicos asociados a las nuevas proteínas expresadas en 59122 X TC1507 X NK603. La estimación del riesgo fue de BAJO para ambos casos.
- El maíz 59122 X TC1507 X NK603 presenta los mismos riesgos a su contraparte convencional.
- La consulta pública para esta solicitud, no registro comentarios.
- El evento 59122 X TC1507 X NK603 ya presentaba una autorización previa. Todos los eventos individuales están debidamente aprobados o por expedir el nuevo acto administrativo de aprobación



La salud
es de todos

Minsalud

Por lo anterior se sugiere que se **RECOMIENDE** la autorización del maíz 59122 X TC1507 X NK603 para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano

5. REFERENCIAS

ASTWOOD, J. D., Leach, J. N & Fuchs, R. L. (1996). Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nature Biotechnology*. 14: 1269- 1273 pp.

CODEX ALIMENTARIUS. 2003. CAC/GL 45-2003. Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante.

CORTEVA AGRISCIENCE DE COLOMBIA S.A.S (2022). Dossier tecnico para solciitud de autorización de evento de transformación de maíz 59122 X TC1507 X NK603

SINAVIMO. (2018). Sistema Nacional de Vigilancia y Monitoreo de Plagas. *Zea Mays* (L.). <https://www.sinavimo.gov.ar/cultivo/zea-mayz>. Consultado: 17 mayo de 2019.