EVALUACIÓN DE RIESGOS
Algodón GLIX Evento BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 - CONSUMO ANIMAL

A. INFORMACIÓN GENERAL

1. Nombre del solicitante BASF QUIMICA COLOMBIANA S.A.	**2. Nombre del contacto** Luis Fernando Martínez García.
3. Dirección del solicitante Calle 99 # 69C-32 Bogotá, Colombia Teléfono: 6322260 Ext.1978	**4. Dirección del contacto** Calle 99 # 69C-32 Bogotá, Colombia Teléfono: 6322260 Ext.1978

5. Nombre del producto (Identificador Único y otros nombres)

Identificador OECD: BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3
Otros Nombres: GHB811 x LLCotton25 x MON 88701
Nombre de la tecnología: Algodón GLIX

6. Objetivo de la solicitud
Autorización de uso del Algodón GHB811 x LLCotton25 x MON 88701como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal.

7. Aprobaciones y usos en otros países

El evento **GHB811** ha sido aprobado en Argentina, Australia, Canadá, Colombia, Filipinas, Paraguay y República de Corea.

El evento **ACS-GHØØ1-3** ha sido aprobado en Argentina, Australia, Canadá, China, Corea del Sur, Costa Rica, Estados Unidos, Filipinas, Japón, Malasia, Nueva Zelanda, Taiwán, Unión Europea y Vietnam para consumo humano y/o animal y/o siembra.

El evento **MON88701** ha sido aprobado en Argentina, Australia, Canadá, Corea del Sur, Costa Rica, Estados Unidos, Filipinas, Japón, Malasia, Nueva Zelanda, Sur África, Taiwán, Unión Europea y Vietnam para consumo humano y/o animal y/o siembra.

Para el evento **BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3** el solicitante manifiesta que está desregulado en Estados Unidos y autorizado en Canadá, Japón y Corea. Ha sido solicitado para autorización de uso a los organismos reguladores en varios países (Corea, Australia, Singapur y Taiwán) quedando en espera el concepto respectivo de cada País.

8. Algún otro uso aprobado en Colombia:

Tabla 1. Aprobación y fecha de la aprobación de cada uno de los eventos individuales.

Evento	Tipo de aprobación	Fecha de aprobación	Número de resolución ICA
GHB811	Uso animal	24 de julio de 2020	072112
ACS-GHØØ1-3	Uso animal	11 de febrero de 2008	000307
MON88701	Uso animal	14 de abril de 2016	00004009

cada evento individual, tienen aprobación de uso en el país, por parte del ICA, como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal (Tabla 1).

B. INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL ORGANISMO VIVO MODIFICADO - OVM

1. Nombre de parentales y/o Donadores:
Familia: Malvaceae
Género: *Gossypium*
Especie: *G. hirsutum* L
Nombre común: Algodón
Línea de mejoramiento: Coker 12, Coker 315, otras líneas.

2. Descripción de la modificación genética:

Las plantas de algodón provenientes del evento **BCS**-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 presenta tolerancia a los herbicidas con i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol)

Evento GHB811

Gen *hppdPf W336*: Codifica para la enzima hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD). La secuencia codificante hppdPF W336 fue desarrollada introduciendo una mutación puntual en el gen silvestre hppd derivado de *Pseudomonas fluorescens*. La expresión de la proteína HPPD W336 confiere tolerancia a los inhibidores de HPPD, tales como el herbicida isoxaflutole.

Los inhibidores de la HPPD bloquean la actividad de la enzima HPPD, implicada en la síntesis de carotenos. Esto impide la pigmentación en los cotiledones y/o hojas nuevas (de las especies blanco) que en estas condiciones serán incapaces de fotosintetizar.

Gen *2mepsps*: Codifica para la proteína 2mepsps. La secuencia codificante de 2mepsps fue desarrollada introduciendo dos mutaciones puntuales en el gen silvestre epsps clonado de maíz (*Zea mays*). La expresión de la proteína 2mepsps confiere tolerancia a herbicidas con base en glifosato.

La proteína 2mepsps es una enzima homóloga a la EPSPS endógena del algodonero (y otras plantas y microorganismos) pero a diferencia de ésta, posee mayor afinidad por su sustrato (fosfoenolpiruvato) que, por el herbicida glifosato, permitiendo que la síntesis del corismato y de los aminoácidos aromáticos continúe del mismo modo en que lo haría en ausencia del glifosato, siendo ésta la base para la tolerancia al herbicida.

Evento ACS-GHØØ1-3

Gen *bar*: Codifica la enzima fosfinotricin acetyl transferasa (PAT), cuya función es acetilar al grupo aminoácido libre del glufosinato para producir N-acetil glufosinato no herbicida y así lo desintoxica de la planta.

Evento MON88701

Gen dmo: El gen dmo se deriva de la bacteria Stenotrophomonas maltophilia (Palleroni y Bradbury, 1993). S. maltophilia es omnipresente en el medio ambiente y se encuentra asociada con la rizosfera de las plantas.

C. INFORMACION RELACIONADA CON LA MODIFICACIÓN GENÉTICA

1. Tipo de modificación genética

Inserción	Deleción	Sustitución de bases	Fusión celular	Otro: **Cruzamiento convencional de eventos individuales**

2. Método usado para transformar la planta

El algodón GLIX se ha obtenido mediante cruce tradicional entre los eventos de transformación BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3, no se ha efectuado nuevas modificaciones genéticas.

Los métodos de transformación utilizados en los eventos individuales fueron:

Evento GHB811

El evento de transformación GHB811 en *Gossypium hirsutum* fue producido por transformación mediada por *Agrobacterium*, usando el vector el cual contiene los casetes de expresión de los genes *hppdPfW336-1Pa* y *2mepsps.*

Se germinaron las semillas de algodón de la variedad Coker312 en medio Murashige & Skoog (MS). Se disectaron fragmentos de hipocolito, que fueron transformados con el vector pTSIH09 utilizando el método de *Agrobacterium tumefaciens* para transformación del hipocolito de algodón. Subsecuentemente, estos hipocólitos fueron incubados en MS para cocultivo. Después de este procedimiento, fueron transferidos a un medio MS para inducción de callo. Este medio contenía Ticarcilina, para eliminar los residuos de *A. tumefaciens* y glifosato para el desarrollo de callo embriogénico (CE). El CE transformado fue subcultivado en medio MS conteniendo glifosato para la inducción de embriones. Los embriones fueron germinados en medio apropiado para regeneración y producción de plántulas. Una vez desarrolladas, las plántulas fueron transferidas al invernadero y se testearon más adelante para su tolerancia con herbicidas inhibidores de HPPD, después de los cuales permitieron la floración y producción de semilla.

Evento LLCotton25: El algodón LLCotton25 se desarrolló mediante transformación por Agrobacterium tumefaciens, método por el cual se realiza un co-cultivo de la bacteria con los plásmidos que llevan los casetes de transformación y explantes de la planta de algodón, se transfieren los explantes a un medio conteniendo el agente de selección para seleccionar las células transformadas. Los brotes transformados se transfieren a nuevos medios de selección para propiciar el crecimiento de brotes y plantas y ser trasplantados a invernadero

Evento MON88701

El evento de transformación MON88701 se desarrolló a través de la transformación mediada por Agrobacterium tumefaciens con el plásmido PV-GHHT6997 en hipocotilos de algodón. En resumen, se extirparon segmentos de hipocótilo de plántulas cultivadas en la oscuridad de semillas Coker. Después del cultivo conjunto con Agrobacterium que lleva el vector, los segmentos de hipocótilo. Las plantas positivas homocigotas que contenían una sola inserción de ADN-T se identificaron mediante una combinación de técnicas analíticas que incluyeron aplicaciones de dicamba y glufosinato, PCRs y análisis de transferencia Southern, lo que resultó en la producción de algodón MON88701 tolerante a dicamba y glufosinato.

3. Fuente y función pretendida de cada constituyente del fragmento de ADN insertado

Evento GHB811

Tabla 2. Casete de expresión del gen ***HppdPfW336-1Pa*** **(SAH)-**Evento GHB811 **(CONFIDENCIAL)**

Elemento Genético	Origen (Organismo donante)	Tamaño (pb)	Posición en el vector	Descripción	Función.
ThistonAt(SAH)	*Arabidopsis thaliana*	667	83-749	Secuencia que incluye la 3´UTR del gen de la histona H4 de *Arabidopsis thaliana.*	Región terminadora .
***HppdPfW336-1Pa* (SAH)**	*Pseudomonas fluorescens*	1077	766-1842	Secuencia codificante del gen 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa de *Pseudomonas fluorescens* cepa A32 modificado con el reemplazo del residuo glicina 336 por triptófano, adaptado para el uso de codones de algodón.	Confiere tolerancia a herbicidas inhibidores de HPPD.
***TPotpY-1Pa* (SAH)**	*Zea mays* y *Helianthus annuus*	372	1843-2214	Secuencia que codifica para un derivado de péptido de tránsito optimizado(posición 55 cambiada a Tirosina), que contiene la secuencia de la subunidad pequeña de RuBisCO de *Zea mays* y *Helianthus annuus* (Lebrun et al., 1996), adaptado para el uso de codones de algodón	Péptido de tránsito.
Pcsvmv (SAH)	Cassava Vein Mosaic Virus	513	2223-2735	Secuencia promotora del Cassava Vein Mosaic Virus	Promotor

SAH: Sentido contrario a las agujas del reloj en la representación del plásmido.
SH: en el sentido de las agujas del reloj en la representación del plásmido.
1Funcional en el OVM.

Tabla 3. Casete de expresión del gen **2*mepsps*-**evento GHB811**(CONFIDENCIAL)**

Elemento Genético	Origen (Organismo donante)	Tamaño (pb)	Posición en el vector	Descripción	Función.
***Ph4a748*(SH)**	*Arabidopsis thaliana*	917	2834-3750	Secuencia que incluye la región promotora del gen de la historia H4 de *Arabidopsis thaliana*	Promotor
Intron1 h3At (SH)	*Arabidopsis thaliana*	466	3790-4255	Variante del primer intrón del gen II de la histona H3.III de *A. thaliana*	Intrón
***TPotpC* (SH)**	*Zea mays* y *Helianthus annuus*	372	4269-4640	Secuencia codificante del péptido de tránsito optimizado, que contiene la secuencia del gen de la subunidad pequeña de la R	Péptido de tránsito

***2mepsps* (SH)**	*Zea mays*	1338	4641-5978	Confiere tolerancia al herbicida glifosato.	Codifica para proteína doble mutante 5-enolpyruvylshiki mate-3-phosphate synthase de *Zea mays*
***ThistonAt* (SH)**	*Arabidopsis thaliana*	667	5999-6665	Secuencia 3´UTR de la histona H4 de *A. thaliana*.	Terminador

SAH: Sentido contrario a las agujas del reloj en la representación del plásmido.
SH: en el sentido de las agujas del reloj en la representación del plásmido.
[1] Funcional en el OVM.

Evento parental LLCotton25

Tabla 4. Elementos genéticos del plásmido pGSV71 (CONFIDENCIAL)

Elemento Genético	Posición en el Vector	Elementos genéticos y su función
RB	198 -222	Borde derecho del ADN-TL del plásmido pTiB6S3
P35S3	250-1634	P35S3: región del promotor del transcripto VirusMosaico de la Coliflor
bar	1635-2186	Secuencia codificante del gen fosfinotricin acetyl transferasa de Streptomyces hygroscopicus
3'nos	2206-2465	Un fragmento TaqI de 260 bp de la región no traducida 3' del gen nopalina sintasa (3'nos) del ADN-T del plásmido pTiT37
LB	2520-2544	Borde izquierdo del ADN-TL del plásmido pTiB6S3

Evento MON88701

Tabla 5. Elementos funcionales del T-ADN transferido -evento MON88701. **(CONFIDENCIAL)**

Elemento Genético	Ubicacion en el Vector(bp)	Función
Región Borde Derecho	1-331	Región de ADN de Agrobacterium tumefaciens que contiene la secuencia del borde derecho usada para la transferencia del ADN
PC1SV	434-866	El gen sintético *vip3Aa19* usado en transformaciones de plantas codifica una proteína Vip3Aa19Promotor del transcripto Full-Length (FLt) del caulimovirus de raya clorótica de maní (PC1SV) que dirigetranscripción en células vegetales
TEV	873-1004	Secuencia terminadora del gen de la nopalina sintasa de *Agrobacterium tumefaciens*. Su función es proveer un sitio de polyadenilacion. Secuencia líder utR de 5′ del ARN del virus del grabado del tabaco(TEV) que participa en la regulación de la expresión génica
CTP2	1006-1233	Secuencia dirigida del gen ShkG de Arabidopsis thalianaque codifica la región peptídica de tránsito EPSPS que dirige el transporte de la proteína al cloroplasto
Dmo	1234-2256	Secuencia de codificación optimizada para codones para la proteína dicamba monooxigenasa (DMO) de Stenotrophomonasmaltofiliaque confiere tolerancia a dicamba
E6	2311-2625	Secuencia UTR 3′ del gen E6 de Gossypium barbadense(algodón) que codifica una proteína de fibra implicada endesarrollo temprano de fibras que dirige la poliadenilación del ARNm
e35S	2638-3249	Promotor del ARN 35S del virus del mosaico de la coliflor (CaMV) que contiene la región potenciadora duplicada que dirige la transcripciónen células vegetales

Hsp70	3253-3348	Secuencia líder 5′ UTR del gen DnaK de Petunia hybridaque codifica la proteína de choque térmico 70 (HSP70) que participa en la regulación de la expresión génica
Bar	3355-3906	Secuencia de codificación para la Proteína fosfinotricinaN-acetiltransferasa (PAT) de Streptomyces hygroscopicusque confiere tolerancia al glufosinato
Nos	3912-4164	Secuencia 3′ UTR del gen de la nopalina sintasa (nos) deAgrobacterium tumefacienspTi codificando NOS que dirige la poliadenilación
Región Borde Izquierdo	4184-4625	Región de ADN de Agrobacterium tumefaciensque contienela secuencia del borde izquierdo utilizada para la transferencia del ADN-T

4. Diferencias del evento y Cultivar convencional

En principio, el evento de algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es sustancialmente equivalente al algodón convencional.

En términos generales, este evento, no presenta diferencias biológicas significativas con respecto a los algodones convencionales. Los estudios de características agronómicas y nutricionales, muestran que no habría diferencias significativas entre el evento conjunto, los eventos individuales y los testigos convencionales.

La gran diferencia se basa en la expresión de cinco proteínas transgénicas, que fueron introducidas por el cruce de los cuatro eventos transgénicos, las cuales son: hppdPfW336-1Pa, 2mepsps BAR/PAT y DMO que le confiere tolerancia a la aplicación del herbicida i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol).

5. Estabilidad genética y/o fenotípica del inserto:

Se realizó un estudio (Van de Wiele, 2018) con la finalidad de demostrar la estabilidad estructural de los loci transgénicos de las líneas parentales del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 en plantas de algodón individuales conteniendo el evento GLIX mediante análisis de Southern blot.

En conclusión, la estabilidad estructural de los loci transgénicos de las líneas de algodón parental BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3, se demostró en el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3

JUSTIFICACIÓN DE LA INTRODUCCIÓN DEL Algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 COMO ALIMENTO PARA CONSUMO ANIMAL

Particularmente en Colombia el cultivo del algodón en el año 2020 en lo referente a área sembrada fue de aproximadamente 9.532 has (Conalgodon,2021), con 4825 has de algodón GM (Agrobio,2021).

Las zonas de producción están condicionadas por factores climáticos debido a que la mayor o menor calidad de la fibra depende, en gran medida, de la temperatura, la luz y el agua. En Colombia se pueden lograr dos temporadas algodoneras en el año, lo que permite garantizar la continuidad en la oferta.

El algodón ha sido cultivado por cientos de años, con el objetivo de obtener fibra, la que es hilada y utilizada para la elaboración de tejidos. Por el contrario, su semilla fue históricamente desperdiciada, a excepción de la utilidad como alimento para el hombre y el ganado que se le ha dado en Estados Unidos y en otros pocos países.

En la actualidad, los principales productos obtenidos con fines alimentarios a partir de la semilla de algodón son: aceite, torta y harina, cáscaras, linters, semillas sin deslintar y semillas deslintadas.

El objetivo buscado con el cruzamiento BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es la introducción de la coexistencia, tolerancia a herbicidas con i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol) en el cultivo de algodón.

II. EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS POTENCIALES DEL ALGODÓN BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3

La evaluación de los riesgos potenciales se hará teniendo en cuenta la siguiente Matriz[1]:

		ESTIMACION DEL RIESGO[1]		
Probabilidad	Muy Probable	Moderado	Alto	Muy Alto
	Probable	Bajo	Moderado	Alto
	Poco Probable	Insignificante	Bajo	Moderado
		Menores	**Intermedias**	**Mayores**
		Consecuencias		

[1] Un **riesgo insignificante** es considerado insustancial, cuando no hay necesidad de realizar acciones para su mitigación. Un **riesgo bajo** es considerado Mínimo, pero hay necesidad de tomar medidas de mitigación más allá de las prácticas normales. Un **riesgo moderado** se considera de notable preocupación y que se requieren medidas de mitigación que deben ser demostradas como eficaces. Un **riesgo alto** se considera inaceptable a menos que las medidas de mitigación son altamente viables y eficaces. Un **riesgo Muy alto** se considera inaceptable.

A. POTENCIAL DE QUE EL ALGODON BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 SE CONVIERTA EN MALEZA O INVADA AMBIENTES NATURALES

Caracterización del riesgo

El uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal, por lo tanto, no se prevé este riesgo.

Probabilidad de ocurrencia

Teniendo en cuenta que el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal, la ocurrencia de este riesgo es ***Poco Probable***.

Consecuencias potenciales en caso de ocurrencia.

Parámetros de rendimiento de campo, reproducción, fecundidad susceptibilidad a plagas fueron evaluados y se encontró que no hay cambios en comparación con la contraparte convencional. Esto confirma que el algodón producto del apilado, no tiene ventajas selectivas, ni características que posibiliten que se convierta en malezas diferentes a la de sus parientes silvestres.

De otra parte, no se prevé consecuencias por cuanto el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal. La semilla de algodón no tiene características que hagan suponer que pueda convertirse en maleza o permanecer por largos periodos en el suelo. En caso de persistir luego de la cosecha no llega en general a la campaña siguiente debido a que se degrada fácilmente con la humedad del suelo. Las consecuencias para este riesgo se consideran ***Menores***.

Estimación del riesgo

Teniendo en cuenta la probabilidad de ocurrencia y las consecuencias, se puede concluir que el riesgo de que el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 se convierta en maleza o invada ambientes naturales es ***Insignificante***.

B. POTENCIAL DEL ALGODON BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 DE TRANSFERIR GENES A VARIEDADES CRIOLLAS O PLANTAS SEXUALMENTE COMPATIBLES

Caracterización del riesgo.

El uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal, por lo tanto, no se prevé este riesgo.

Probabilidad de ocurrencia

Teniendo en cuenta que el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal,

la ocurrencia de este riesgo es ***Poco Probable***.

Consecuencias potenciales en caso de ocurrencia.

De llegar a ocurrir un escape del grano para uso como semilla o liberación al ambiente, de acuerdo a estudios realizados para determinar la efectividad de las distancias de aislamiento para controlar el flujo de genes, en diferentes zonas agroecológicas en Colombia, a 50m de la fuente de polen, la polinización cruzada fue inferior de 1% (ICA, 2006). En otros trabajos, realizados en diferentes partes, se concluyó que la polinización cruzada ocurría a una distancia máxima de 200m de la fuente de polen; a 10m contenían niveles inferiores a 0.9%, a 100m sólo un número limitado de polinización cruzada ocurría y a 300m no había evidencia de la ocurrencia de este fenómeno (Luna et al., 2001; Weber et al., 2007).

Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que el cruce entre diferentes materiales, no implica una fijación de una característica dentro de una población. Para ello debe darse el fenómeno de introgresión.

La introgresión de una característica, sea dada por ingeniería genética o por cruce convencional, es un proceso dinámico que toma muchos años y muchas generaciones antes que la característica se fije en el contenido genético de una raza, una variedad, una línea o un pariente silvestre. En este caso debe haber una selección prolongada de las plantas que presentan el carácter de interés y someterla a muchos ciclos.

Teniendo en cuenta lo anterior sumado a que el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal, las consecuencias para este riesgo se consideran ***Menores***.

Estimación del riesgo

Teniendo en cuenta la probabilidad de ocurrencia y las consecuencias, se puede concluir que el riesgo de que el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 transfiera genes a variedades criollas o plantas sexualmente compatibles es ***Insignificante***.

C. POTENCIAL DEL ALGODON BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 DE AFECTAR A ORGANISMOS NO BLANCO.

Caracterización del riesgo

En relación al algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 cada una de las proteínas transgénicas presentes en este evento, ya han sido evaluadas y probadas para establecer su inocuidad en organismos no objetivos.

El algodón GLIX fue desarrollado por medio del cruzamiento convencional de los eventos de algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3. El cruzamiento no implica nuevas modificaciones genéticas y sólo las proteínas en los eventos parentales (HPPD W336, 2mepsps, BAR/PAT,DMO) son expresadas.

Ni el algodón GLIX o los eventos parentales individuales (BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3) tuvieron ningún efecto sobre organismos no objetivo. Por lo tanto, es muy poco probable que el apilado GLIX tenga algún efecto sobre los organismos no blanco.

No existen razones para pensar que la patogenicidad, toxicidad y alergenicidad para los seres humanos, del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3, sea diferente a su contraparte convencional. Así mismo, tal y como se indicó supra, el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal y no se espera que se generen liberaciones intencionales al ambiente que puedan afectar a otros vertebrados y/o artrópodos no blancos.

Probabilidad de ocurrencia

Teniendo en cuenta que el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal y que la posibilidad de que tenga efectos tóxicos o alergénicos sobre organismos no blancos cuando se alimentan o ingieren el algodón es baja la ocurrencia de este riesgo es ***Poco Probable***.

Consecuencias potenciales en caso de ocurrencia

Un efecto adverso en poblaciones de organismos no blanco en el ambiente receptor podría causar un desequilibrio ecológico, así como una toxicidad en estos como consecuencia de la expresión de las proteínas presentes en el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3. Sin embargo y de acuerdo a la información entregada por el solicitante y la historia de uso seguro, se puede deducir que las proteínas expresadas en el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3, no son tóxicas para humanos, otros vertebrados y artrópodos no blanco.

El algodón GLIX posee tolerancia a con i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol) de Esta característica facilita su manejo, particularmente cuando se practica mediante siembra directa, la cual es más amigable con el ecosistema y genera menor disturbio en el suelo. Acorde a lo anterior, las consecuencias en caso que el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 afectara poblaciones de organismos no blanco se consideran ***Menores***.

Estimación del riesgo
Se considera que la estimación del riesgo que el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 afecte poblaciones de organismos no blanco es ***Insignificante***.

D. POTENCIAL QUE LAS PROTEÍNAS INTRODUCIDAS EN EL EVENTO ALGODON BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 PUEDAN SER ALERGÉNICAS Y/O TÓXICAS.

Caracterización del riesgo

Las alergias alimentarias son reacciones adversas a un alimento o a un componente de un alimento, por lo demás inocuo, que causan o pueden promover diferentes tipos de reacciones inmunológicas (Sampson y Burks, 1996), como respuesta a la presencia del alimento o de la proteína.

Las alergias alimentarias representan una fracción pequeña del total de las que se presentan y generalmente involucran anticuerpos de la inmunoglobulina E (IgE). En el caso que la alergia se dé por mediación de la IgE, generalmente son reacciones de hipersensibilidad inmediata y afectan más comúnmente a los lactantes y niños, alcanzando una prevalencia en menores de 3 años hasta del 5 al 8 por ciento (Sampson, 1990).

Evento GHB811

Gen *2mepsps*: La secuencia de codificación en algodón GHB811 se clonó a partir de maíz (*Zea mays*). Las evaluaciones previas de los genes epsps y sus productos enzimáticos (enzimas EPSPS) han demostrado que no comparten una secuencia de aminoácidos similar a las toxinas conocidas y es poco probable que sean alérgenos humanos (ILSI-CERA 2011) Debido al riesgo insignificante que representan las proteínas EPSPS, la EPA ha emitido exenciones permanentes de los límites de tolerancia de alimentos y piensos para CP4EPSPS (derivado de *Agrobacterium* spp.) en todos los cultivos en los Estados Unidos (US-EPA 2007). (USDA, APHIS, BRS).

Gen *hppdPfW336-1Pa*: Codifica la proteína HPPD W336. Las enzimas HPPD, son un grupo de proteínas relacionadas bioquímica y estructuralmente, son ubicuas en alimentos de consumo plantas y animales. La HPPD está presente en la naturaleza, se encuentra en taxones de todos los reinos: bacterias, hongos, plantas y animales. Por ejemplo, se han identificado secuencias de aminoácidos de HPPD en bacterias tales como *Streptomyces avermitiles (*Denoya et al., 1994), plantas como *Arabidopsis thaliana* (Garcia *et al*.,1999), y humanos (Ruetschi et al., 1993).

Es poco probable que los genes 2mepsps y hppdPfw336 y sus productos que se encuentran en la GHB811 presenten algún riesgo para los animales. Los datos presentados anteriormente indican que el GHB811 es esencialmente equivalente al algodón no transgénico según su análisis de composición.

Evento ACS-GHØØ1-3

Gen bar: Por su uso tan extendido en cultivos biotecnológicos, la seguridad de la proteína PAT ha sido ampliamente evaluada. Cuando la secuencia de aminoácidos de la enzima PAT se sometió a análisis comparativo de polipéptidos usando el algoritmo FASTDB de Intelligenetics, no mostró una homología significativa con otras proteínas presentes en las bases de datos, excepto con otras fosfinotricina acetiltransferasas que se originan a partir de diferentes organismos. No se observó semejanza con toxinas potenciales o con alérgenos. No se esperan efectos tóxicos o alérgicos provenientes de la proteína PAT/bar, ya que las acetiltransferasas no poseen estabilidad proteolítica o térmica y tiene una alta especificidad de sustrato (Herouet et al., 2005).

Evento MON88701

Los productos de reacción de dicamba por su desmetilación por DMO son metabolitos que se encuentran naturalmente presentes en plantas: ácido 3,6-diclorosalicilico (DCSA), y formaldehído por lo tanto no se considerarían nocivos para la salud humana o animal. Sin embargo, según se indica en un informe de EFSA (4), los datos disponibles no permiten concluir si dicamba y DCSA actúan con el mismo patrón toxicológico. De acuerdo a esto, EFSA propone un límite máximo para el metabolito (0,4 mg/kg), propuesta que amerita considerar al momento de la liberación y uso de este evento

Stenotrophomonas maltophilias. S. maltophilia es omnipresente en el medio ambiente y se encuentra asociada con la rizosfera de las plantas. S. maltophiliase puede encontrar en una variedad de alimentos y piensos, y está muy extendida en el entorno doméstico (Berg et al., 1999; Denton y Kerr, 1998). La exposición a S. maltophilia es incidental a su presencia en los alimentos. Se ha aislado de ensaladas "listas para comer", verduras, pescado congelado, leche

y aves de corral (Qureshi et al., 2005; Ryan et al., 2009). S. maltophiliase puede encontrar en individuos sanos sin causar ningún daño a la salud humana (Denton et al., 1998) y las infecciones causadas por S. maltophilia son extremadamente poco comunes (Cunha, 2010). Se han encontrado cepas en la flora transitoria de pacientes hospitalizados como organismo comensal y, similar a las bacterias autóctonas del tracto gastrointestinal. Finalmente, no se ha informado que S. maltophiliasea fuente de alérgenos. La presencia ubicua de S. maltophiliaen el medio ambiente, la presencia en individuos sanos sin causar infecciones, la presencia incidental en alimentos sin ningún informe de seguridad adverso y la falta de alergenicidad reportada establece la seguridad del organismo donante. Estos resultados tomados en conjunto conforman evidencia consistente para inferir que es altamente improbable que la proteína DMO tenga características alergénicas o tóxicas.

Probabilidad de ocurrencia

Teniendo en cuenta que el uso del algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal y que la posibilidad de que tenga efectos tóxicos o alergénicos cuando se alimentan o ingieren el algodón es baja, se considera que la ocurrencia de este riesgo es ***Poco Probable***.

Consecuencias potenciales en caso de ocurrencia

Un efecto adverso en poblaciones de organismos no blanco en el ambiente receptor podría causar un desequilibrio ecológico, así como una toxicidad en estos como consecuencia de la expresión de las proteínas presentes en el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3. Sin embargo y de acuerdo a la información entregada por el solicitante y la historia de uso seguro, se puede deducir que las proteínas expresadas en el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3, no son tóxicas para humanos, otros vertebrados y artrópodos no blanco. Se considera que las consecuencias en caso que las proteínas expresadas en el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 sean toxicas o alergénicas son ***Menores***.

Estimación del riesgo

Con los estudios presentados anteriormente se ha demostrado la inexistencia de homología con tóxicos o alérgenos conocidos, la poca o nula actividad de las proteínas en sistemas gastrointestinales simulados, así como exposición a diversas temperaturas y la ausencia de efectos tóxicos en ensayos de toxicidad aguda. A esto se suma que el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 es equivalente desde el punto de vista sustancial a sus contrapartes isogénicas no genéticamente modificadas, siendo equivalentes desde el punto de vista nutricional. Por lo anterior se considera que la estimación del riesgo que el algodón BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3 afecte poblaciones en cuanto a efectos tóxicos o alergénicos es ***Insignificante*.**

E. IMPACTO EN LA NUTRICIÓN ANIMAL DEL ALGODON BCS-GH811-4 x ACS-GHØØ1-3 x MON-887Ø1-3

Caracterización del riesgo

Los niveles de proteína de HPPD W336, 2mEPSPS, PAT / bar y DMO se determinaron utilizando métodos ELISA de sándwich específicos de proteínas para analizar muestras de hojas, raíces, polen, cuadro anterior al cuadro de prefloración, cápsula inmadura, plantas enteras y matrices de semillas con pelusa recolectadas en múltiples etapas de desarrollo de algodón GLIX. Además, se determinaron los niveles proteicos de HPPD W336 y 2mEPSPS presentes en muestras de plantas de algodón GHB811, PAT/bar presente en muestras de plantas de algodón LLCotton25 y DMO y PAT/bar presentes en muestras de plantas de algodón MON88701. El tratamiento con herbicidas para rasgos específicos no tuvo ningún impacto en los niveles de proteínas en los diversos tejidos del algodón GLIX. Los niveles proteicos de HPPD W336, 2mEPSPS y DMO fueron similares en el producto apilado y en su correspondiente línea parental. El nivel de proteína PAT/bar en el algodón MON88701fue bajo en comparación con los niveles encontrados en la otra línea parental y el producto apilado, GLIX. Los niveles de proteína PAT/bar en algodón GLIX (no tratado y tratado) y algodón LLCotton25 fueron similares.

Expresión de **HPPD W336** en matrices de algodón Los niveles de proteína HPPD W336 en hojas de algodón, raíces, cuadro anterior al cuadro de prefloración, cápsula inmadura, plantas enteras y semillas con pelusa fueron encontrados similares en las entradas GLIX (no tratada y tratada) y GHB811 con niveles que iban desde 14.52 a 1094.52, 11.30 a 1031.66 y 15.71 a 1138.01 µg/g DW, respectivamente. HPPD W336 no fue cuantificable en polen a excepción de una sola muestra en la entrada GHB811 que mostró un poco por encima de la expresión LLOQ de la planta 01. valor de LLOQ se utilizó para el <LLOQ y las muestras de <LOD en el cálculo del algodón GHB811 y el nivel de proteína HPPD W336 en polen para la entrada GHB811 fue de <0.62 ± 0.03 µg/g FW.

Se encontró que los niveles de proteína **2mEPSPS** en hojas de algodón, raíces, cuadro anterior al cuadro de prefloración, cápsula inmadura, plantas enteras y semillas con pelusa fueron similares en las entradas GLIX (no tratada y tratada) y GHB811 con niveles que iban desde 61.34 a 2355.07, 89.71 a 2372.36, y 122.32 a 2530.74 µg/g DW, respectivamente. Asimismo, se encontraron niveles similares de proteína 2mEPSPS en el polen de algodón entre las tres entradas con niveles que iban desde 11.75 a 41.03, 13.63 a 44.78, y 15.48 a 59.12 µg/g FW para GLIX (no tratado y tratado) y GHB811, respectivamente. Los niveles medios más bajos (± DE) de la proteína 2mEPSPS en GLIX (no tratado y tratado) y el algodón GHB811 fueron 25.31 ± 5.78, 24.97 ± 9.38, y 26.75 ± 12.99 µg/g FW, respectivamente.

El nivel proteico de **PAT/bar** en GLIX (no tratado y tratado), LLCotton25 y en la hoja de algodón MON88701, raíz, cuadro anterior al cuadro de prefloración, cápsula inmadura, planta entera y semilla con pelusa varió de 66.69 a 1070.91, 92.46 a 1027.97, 74.86 a 957.75 y <LLOQ a 11,26 µg/g DW, respectivamente (Figura 23). En polen, los niveles de proteína PAT/bar en GLIX (no tratados y tratados) y LLCotton25 variaron de <LLOQ a 3.40, <LLOQ a 4.50 y <LLOQ a 10.81 µg/g FW, respectivamente. PAT/bar no fue cuantificable en polen para la entrada MON88701(<LLOQ para todas las muestras). El nivel de proteína PAT/bar en algodón MON88701fue consistentemente bajo, mientras que los niveles en GLIX (no tratado y tratado) y los algodones LLCotton25 fueron similares dentro de cada matriz.

Los niveles medios más bajos (± DE) de la proteína PAT/bar en GLIX (no tratado y tratado), LLCotton25 y algodón MON88701fueron <0.67 ± 0.91, <1.17 ± 1.41, <2.64 ± 3.25 y <0.15 ± 0.01

µg/g FW, respectivamente. El nivel de proteína de las muestras de polen en algodón MON88701fue <LLOQ. El valor medio aquí presentado (<0.15 ± 0.01 µg/g FW) se basó en el cálculo utilizando el valor LLOQ. Además del polen, todas las muestras de planta entera y cuadro anterior al cuadro de prefloración en la entrada MON88701fueron <LLOQ. El valor de LLOQ se utilizó para las muestras de <LLOQ en los cálculos de media (DE ±).

Se encontró que los niveles de proteína DMO en hojas de algodón, raíces, cuadro anterior al cuadro de prefloración, cápsula inmadura, plantas enteras y semillas con pelusa fueron similares en las entradas GLIX (no tratada y tratada) y MON88701con niveles que iban desde 16.01 a 1100.52, 15.34 a 875.73 y 17.65 a 1024.24 µg/g DW, respectivamente (Figura 24). Asimismo, se encontraron niveles similares de proteína DMO en el polen de algodón entre las tres entradas con niveles que iban desde <LOD a 2.57, <LOD a 3.06 y <LOD a 1.17 µg/g FW para GLIX (no tratado y tratado) y MON88701, respectivamente. Los niveles medios más bajos (± DE) de la proteína DMO en GLIX (no tratado y tratado) y el algodón MON88701fueron <0.41 ± 0.75, <0.41 ± 0.88 y <0.17 ± 0.32 µg/g FW, respectivamente. Para cada entrada, se utilizó el valor LLOQ para las muestras <LLOQ y <LOD en los cálculos. Al menos la mitad de las muestras fueron <LLOQ/<LOD en cada entrada.

Tabla 7. Descripción de las entradas de algodón.

Entrada	Material	Descripción
A	Coker 312	Contraparte no GM
D	GHB811 x LLCotton25x MON88701(GLIX)	GM no tratado
E	GHB811 x LLCotton25 x MON88701(GLIX)	GM tratado
F	ST457	Referencia no modificada genéticamente
G	ST468	Referencia no modificada genéticamente
H	DP491	Referencia no modificada genéticamente
I	FM958	Referencia no modificada genéticamente
J	FM966	Referencia no modificada genéticamente
K	FM989	Referencia no modificada genéticamente
L	FM993	Referencia no modificada genéticamente

Proximales y fibra en la semilla motosa

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las contrapartes no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratados o tratados con herbicidas para rasgos específicos (Entrada D y Entrada E) para la humedad, cenizas, carbohidratos y fibra dietética total. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la contraparte no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratado con los herbicidas para rasgos específicos (entrada D) para la fibra detergente neutral. Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tratada con herbicidas para rasgos específicos (Entrada E) para este analito. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la contraparte no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tratado con los herbicidas para rasgos específicos (entrada E) para la fibra ácida del detergente.

Tabla 8. Comparación de proximales y fibra en semilla de algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 con pelusa con su contraparte no OMGa

	Contraparte no OMG (Entrada A)	GHB811 X LLCotton25 X MON 88701 No tratado (Entrada D)	GHB811 X LLCotton25 X MON 88701 tratado (Entrada E)	Intervalo de variedades de referencia no OMG (Entrada F-L) [a]	Intervalo de tolerancia variedades de referencia no OMG (Entrada F-L) [b]	Prueba t de comparación A vs D [c]	Prueba t de comparación A vs E [d]
Analito	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	(Min-Max)	(Interior-Superior)	Valor p	Valor p
Humedad (%FW)	11.1 ± 1.5	11.1 ± 0.8	10.7 ± 0.9	8.36 - 12.6	7.9 - 13.5	0.932	0.261
Ceniza (%DW)	3.88 ± 0.36	3.79 ± 0.32	3.78 ± 0.36	2.99 - 4.55	2.90 - 4.86	0.096	0.072
Carbohidratos (%DW)	53.9 ± 2.6	54.4 ± 1.9	55.3 ± 2.4	49.6 - 64.7	48.7 - 62.7	0.469	0.061
Grasa cruda (%DW)	19.7 ± 2.4	20.4 ± 2.4	20.3 ± 2.3	11.5 - 22.6	12.6 - 26.0	0.016	0.034
Proteína cruda (%DW)	22.5 ± 2.7	21.4 ± 2.8	20.6 ± 2.3	16 - 29.3	13.4 - 28.8	0.048	0.002
Fibra detergente acida (%DW)	40.7 ± 2.6	39.4 ± 2.0	40.9 ± 2.5	35 - 44.9	33.3 - 45.3	0.016	0.733
Fibra detergente neutra (%DW)	45.6 ± 2.3	44.9 ± 1.8	47.3 ± 2.6	41.6 - 50.4	39.4 - 52.5	0.215	0.007
Fibra total en la dieta (%DW)	50.6 ± 2.6	49.5 ± 2.4	51.2 ± 2.8	46.6 - 61.6	44.4 - 60.1	0.118	0.344

[a] Las muestras de composición se derivaron de ocho ensayos de campo realizados en los EE. UU. en 2017.
[b] Rango de resultados para siete variedades de referencia
[c] 99% intervalo de tolerancia. Rango de variedades de referencia basado en intervalos de tolerancia especificados para contener el 99 % de la población con un 95 % de confianza.
[d] Test p-valor: comparación por pares con la contraparte no GM (entrada A)

Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados con herbicidas para rasgos específicos (Entrada D) para este analito. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre las contrapartes no modificadas genéticamente (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados y tratados con herbicidas para rasgos específicos (Entrada D y Entrada E) para grasa y proteína crudas. Sin embargo, los valores medios de GHB811 x LLCotton25 x MON88701, para todos los próximos y fibra, estaban dentro del rango de las variedades de referencia y los intervalos de tolerancia. Por lo tanto, las diferencias estadísticamente significativas no se consideran biológicamente relevantes.

Aminoácidos en la semilla motosa

No se observó ningunas diferencias estadísticamente significativas entre las contrapartes no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados con los herbicidas para rasgos específicos (entrada D) para la alanina, la cistina, la glicocola, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, la serina, la treonina, la tirosina, y la valina. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701tratados con herbicidas para rasgos específicos (Entrada E) para estos analitos. Las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) fueron observadas entre las contrapartes del no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratados y tratados con los herbicidas para rasgos específicos (entrada D y entrada E) para la arginina, el ácido aspártico, el ácido glutámico, la histidina, la fenilalanina, la prolina, y el triptófano. Sin embargo, los valores medios de GHB811 x LLCotton25 x MON88701, para todos los aminoácidos, estaban dentro del rango de las variedades de referencia y los intervalos de tolerancia. Por lo tanto, las diferencias estadísticamente significativas no se consideran biológicamente relevantes. biológicamente relevantes.

Tabla 9. Comparación de aminoácidos en semilla de algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 con pelusa con su contraparte no OGMa (%PS)

	Contraparte no OMG (Entrada A)	GHB811 X LLCotton25 X MON 88701 No tratado (Entrada D)	GHB811 X LLCotton25 X MON 88701 tratado (Entrada E)	Intervalo de variedades de referencia no OMG (Entrada F-L) [a]	Intervalo de tolerancia variedades de referencia no OMG (Entrada F-L) [b]	Prueba t de comparación A vs D [c]	Prueba t de comparación A vs E [d]
Analito	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	(Min-Max)	(Interior-Superior)	Valor p	Valor p
Alamina	0.888 ± 0.104	0.813 ± 0.090	0.778 ± 0.116	0.701 - 1.06	0.613 - 1.069	0.002	<.001
Arginina	2.53 ± 0.42	2.19 ± 0.33	2.09 ± 0.42	1.57 - 3.37	1.24 - 3.34	<.001	<.001
Ácido Aspártico	2.04 ± 0.30	1.82 ± 0.25	1.76 ± 0.30	1.4 - 2.58	1.14 - 2.63	<.001	<.001
Cistina	0.383 ± 0.048	0.344 ± 0.051	0.325 ± 0.054	0.287 - 0.514	0.233 - 0.493	<.001	<.001
Ácido glutámico	4.14 ± 0.62	3.66 ± 0.53	3.48 ± 0.62	2.77 - 5.25	2.33 - 5.26	<.001	<.001
Glicina	0.919 ± 0.109	0.830 ± 0.092	0.794 ± 0.117	0.689 - 1.11	0.607 - 1.116	<.001	<.001
Histidina	0.591 ± 0.084	0.525 ± 0.070	0.502 ± 0.081	0.392 - 0.743	0.352 - 0.750	<.001	<.001
Isoleucina	0.712 ± 0.083	0.647 ± 0.074	0.615 ± 0.095	0.548 - 0.864	0.475 - 0.862	0.002	<.001
Leucina	1.286 ± 0.151	1.163 ± 0.132	1.109 ± 0.176	0.944 - 1.54	0.855 - 1.551	0.001	<.001

Lisina	0.955 ± 0.119	0.874 ± 0.101	0.829 ± 0.125	0.651 - 1.25	0.609 - 1.210	0.010	<.001
Metionina	0.347 ± 0.036	0.319 ± 0.037	0.303 ± 0.045	0.275 - 0.41	0.242 - 0.411	0.005	<.001
Feninalalina	1.181 ± 0.168	1.046 ± 0.139	0.994 ± 0.177	0.762 - 1.45	0.686 - 1.468	<.001	<.001
Prolina	0.832 ± 0.109	0.749 ± 0.092	0.713 ± 0.114	0.601 - 1.03	0.530 - 1.023	<.001	<.001
Serina	0.959 ± 0.125	0.865 ± 0.110	0.821 ± 0.127	0.708 - 1.18	0.613 - 1.172	0.001	<.001
Treonina	0.724 ± 0.081	0.663 ± 0.071	0.634 ± 0.091	0.562 - 0.864	0.503 - 0.867	0.003	<.001
Tirosina	0.701 ± 0.084	0.630 ± 0.073	0.602 ± 0.096	0.519 - 0.862	0.451 - 0.866	<.001	<.001
Valina	0.974 ± 0.123	0.886 ± 0.104	0.842 ± 0.132	0.7 - 1.18	0.641 - 1.182	0.002	<.001
Triptofano	0.312 ± 0.034	0.277 ± 0.036	0.284 ± 0.039	0.222 - 0.396	0.192 - 0.394	<.001	<.001

[a] Las muestras de composición se derivaron de ocho ensayos de campo realizados en los EE. UU. en 2017.
[b] Rango de resultados para siete variedades de referencia (Entradas F,G,H,I, J, K y L).
[c] 99% intervalo de tolerancia. Rango de variedades de referencia basado en intervalos de tolerancia especificados para contener el 99 % de la población con un 95 % de confianza.
[d] Test p-valor: comparación por pares con la contraparte no GM (entrada A)

Ácidos grasos en la semilla motosa

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la contraparte no GM(Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados o tratados con herbicidas de rasgos específicoss (Entrada D y Entrada E) para ácidos C16:0 palmítico, C18:0 esteárico, C18:1 oleico, C18:2 linoleico, C18:3 linolénico, C20:0 araquídico, C22:0 behénico, y C24:0 lignocérico.

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la contraparte no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701tratado con los herbicidas para rasgos específicos (entrada E) para el ácido palmitoleico C16:1.Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados con herbicidas para rasgos específicos (Entrada D) para este analito.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la contraparte no modificada genéticamente (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados y tratados con herbicidas de rasgos específicos (entrada D y entrada E) para ácidos C14:0 mirístico y C17:0 heptadecanoico.

Tabla 10. Comparación de ácidos grasos en semilla de algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 con pelusa con su contraparte no OMGa (% de ácidos grasos totales).

Parámetros	No – GM Contraparte (Entrada A) Promedio ± SD	GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratado (Entrada D) Promedio ± SD	GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tratado (Entrada E) Promedio ± SD	No-GM Referencia Variedades Rango (Entradas F-L) [b] (Min-Max)	Intervalo de tolerancia No- GM Referencia Variedades (Entradas F-L) [c] Bajo – Superior	Comparación t-test A vs D [d] p-value	Comparación t-test A vs E [d] p-value
C14:0 Miristico	0.825 ± 0.126	0.801 ± 0.133	0.802 ± 0.128	0.621 - 1.07	0.453 - 1.156	0.021	0.024
C16:0 Palmitico	25.7 ± 1.3	25.7 ± 1.3	25.7 ± 1.2	23 - 27.7	21.4 - 28.9	0.355	0.455
C16:01 Palmitoleico	0.556 ± 0.043	0.566 ± 0.043	0.565 ± 0.041	0.46 - 0.656	0.391 - 0.660	0.040	0.056
C:17:0 Heptadecanoico	0.0776 ± 0.0116	0.0829 ± 0.0042	0.0826 ± 0.0042	0.0399 - 0.1000	0.0456 - 0.1150	0.036	0.047
C:18:0 Estearico	2.46 ± 0.20	2.49 ± 0.19	2.46 ± 0.18	2.1 - 2.99	1.94 - 3.23	0.366	0.909
C.18:1 Oleico	14.6 ± 1.0	15.0 ± 1.2	14.8 ± 1.1	13.3 - 22.3	9.4 - 22.5	0.173	0.475
C:18:2 Linoleico	54.3 ± 2.0	53.9 ± 2.4	54.0 ± 2.3	44 - 57.7	43.7 - 62.9	0.066	0.263
C:18:3 Linolenico	0.151 ± 0.020	0.145 ± 0.019	0.145 ± 0.019	0.109 - 0.297	0.058 - 0.235	0.278	0.301
C:20:0 Araquidónico	0.296 ± 0.024	0.302 ± 0.029	0.298 ± 0.027	0.243 - 0.399	0.203 - 0.407	0.100	0.594
C: 20: Eicosenoico	<LOQ - 0.06	<LOQ - 0.0612	<LOQ - 0.0655	<LOQ - 0.0694	NA	NA	NA
C 22: 0 Behenico	0.136 ± 0.014	0.139 ± 0.017	0.135 ± 0.014	0.109 - 0.192	0.077 - 0.200	0.356	0.741
C24:0 Lignocerico	0.0937 ± 0.0140	0.0908 ± 0.0141	0.0886 ± 0.0131	0.0455 - 0.1220	0.0472 - 0.1314	0.311	0.078

[a] Las muestras de composición se derivaron de ocho ensayos de campo realizados en los EE. UU. en 2017.
[b] Rango de resultados para siete variedades de referencia (entradas F,G,H,I, J, K y L).
[c] 99% intervalo de tolerancia. Rango de variedades de referencia basado en intervalos de tolerancia especificados para contener el 99 % de la población con un 95 % de confianza.
[d] Test p-valor: comparación por pares con la contraparte no GM (entrada A)
NA= No aplicable debido a que más de 1/3 de los valores son <LOQ. Mínimos y máximos son reportados en lugar de media y desviación estándar

Minerales y alfa-tocoferol en semilla de algodón con pelusa

No se observó ningunas diferencias estadísticamente significativas entre las contrapartes no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados o tratados con los herbicidas para rasgos específicos (entrada D y entrada E) para el hierro, el magnesio, el manganeso, el potasio, y el alfa-tocoferol.

Las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) fueron observadas entre las contrapartes no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratados y tratados con los herbicidas para rasgos específicos (entrada D y entrada E) para el calcio, el cobre, el fósforo, y el cinc.

Sin embargo, los valores medios de GHB811 x LLCotton25 x MON88701, para todos los minerales y alfa-tocoferol, estaban dentro del rango de las variedades de referencia y los intervalos de tolerancia. Por lo tanto, las diferencias estadísticamente significativas no se consideran biológicamente relevantes.

Tabla 11. Comparación de minerales y alfa tocoferol en semilla de algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 con pelusa con su contraparte no OMG (mg/kg PS)

Parámetros	No – GM Contraparte (Entrada A) Promedio ± SD	GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratado (Entrada D) Promedio ± SD	GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tratado (Entrada E) Promedio ± SD	No-GM Referencia Variedades Rango (Entradas F-L) b (Min-Max)	Intervalo de tolerancia No-GM Referencia Variedades (Entradas F-L) [c] Bajo – Superior	Comparación t-test A vs D [d] p-value	Comparación t-test A vs E [d] p-value
Calcio	1392 ± 388	1488 ± 357	1508 ± 336	1030 - 2390	564 - 2347	0.049	0.018
Cobre	8.01 ± 2.11	7.37 ± 2.32	7.44 ± 2.16	2.61 - 14.4	0.64 - 15.12	0.011	0.022
Hierro	44.9 ± 6.4	42.5 ± 7.2	43.7 ± 10.6	30.5 - 71	19.6 - 69.5	0.088	0.371
Magnesio	3881 ± 369	3793 ± 358	3802 ± 407	2930 - 4570	2698 - 4934	0.099	0.139
Manganeso	14.9 ± 1.5	14.7 ± 1.4	14.8 ± 1.1	12.4 - 19.3	11.7 - 20.5	0.390	0.571
Fosforo	6428 ± 1195	6061 ± 1162	6068 ± 1284	3990 - 8530	3087 - 9805	0.004	0.004
Potasio	12472 ± 989	12366 ± 840	12447 ± 880	11000 - 14600	10312 - 15217	0.419	0.848
Sodio	<LOQ - 115	<LOQ - 157	<LOQ - 189	<LOQ	NA	NA	NA
Zinc	36.3 ± 4.8	34.4 ± 4.5	34.5 ± 4.1	24.3 - 53.2	21.1 - 51.9	0.031	0.042
Alpha Tocoferol (Vitamina E)	132 ± 26	133 ± 28	128 ± 26	54.4 - 162	48 - 193	0.836	0.089

[a] Las muestras de composición se derivaron de ocho ensayos de campo realizados en los EE. UU. en 2017.
[b] Rango de resultados para siete variedades de referencia (entradas F,G,H,I, J, K y L)
[c] 99% intervalo de tolerancia. Rango de variedades de referencia basado en intervalos de tolerancia especificados para contener el 99 % de la población con un 95 % de confianza.
[d] Test p-valor: comparación por pares con la contraparte no GM (entrada A)
NA= No aplicable debido a que más de 1/3 de los valores son <LOQ. Mínimos y máximos son reportados en lugar de media y desviación estándar

Antinutrientes en semilla de algodón con pelusa

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las contrapartes no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados o tratados con herbicidas para rasgos específicos (Entrada D y Entrada E) para gosipol libre, ácido dihidroesterínico y ácido malvalico.

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la contraparte no-GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratado con herbicidas para rasgos específicos (entrada D) para el gosipol total.

Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25x MON88701tratada con herbicidas para rasgos específicos (Entrada E) para este analito.Una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) fue observada entre las contrapartes no GM (entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratado y tratado con los herbicidas para rasgos específicos (entrada D y entrada E) para el ácido esterculico.

Tabla 12 Comparación de antinutrientes en semilla de algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 con pelusa con su contraparte no OGMa (mg/kg PS)

Parámetros	No – GM Contraparte (Entrada A) Promedio ± SD	GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no tratado (Entrada D) Promedio ± SD	GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tratado (Entrada E) Promedio ± SD	No-GM Referencia Variedades Rango (Entradas F-L) b (Min-Max)	Intervalo de tolerancia No- GM Referencia Variedades (Entradas F-L) [c] Bajo – Superior	Comparación t-test A vs D [d] p-value	Comparación t-test A vs E [d] p-value
Libre de Gosipol (% PS)	0.652 ± 0.139	0.634 ± 0.129	0.628 ± 0.136	0.292 - 1.12	0 - 1.356	0.285	0.157
Gosipol Total (% PS)	0.740 ± 0.157	0.708 ± 0.140	0.658 ± 0.169	0.355 - 1.32	0 - 1.542	0.139	<.001
Ácidos grasos ciclopropenoides							
ácido dihidroestercúlico	0.182 ± 0.018	0.179 ± 0.015	0.177 ± 0.015	0.167 - 0.34 0	0.156 - 0.354	0.691	0.381

(% ácidos grasos totales)							
Ácido esterculico (% ácidos grasos totales)	0.195 ± 0.022	0.208 ± 0.023	0.209 ± 0.024	0.15 - 0.307	0.132 - 0.338	0.013	0.008
Ácido malválico (% ácidos grasos totales)	0.409 ± 0.056	0.415 ± 0.061	0.418 ± 0.060	0.299 - 0.616	0.220 - 0.670	0.585	0.375

[a] Las muestras de composición se derivaron de ocho ensayos de campo realizados en los EE. UU. en 2017.
[b] Rango de resultados para siete variedades de referencia (entradas F,G,H,I, J, K y L)
[c] 99% intervalo de tolerancia. Rango de variedades de referencia basado en intervalos de tolerancia especificados para contener el 99 % de la población con un 95 % de confianza.
[d] Test p-valor: comparación por pares con la contraparte no GM (entrada A)

Conclusiones

En resumen, de los 70 analitos de composición, 51 tuvieron niveles suficientes por encima de la LOQ para el análisis estadístico. De los 51 analitos que se analizaron estadísticamente, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) para 31 analitos, 16 de los cuales fueron estadísticamente diferentes entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados y tratados con herbicidas de rasgos específicos (Entrada D y Entrada E), 2 de los cuales fueron estadísticamente significativamente diferentes solo entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados con herbicidas de rasgos específicos (Entrada D y Entrada E), 2 de los cuales fueron estadísticamente significativamente diferentes solo entre la contraparte no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701no tratados con herbicidas de rasgos específicos (Entrada D), y 13 de los cuales fueron estadísticamente diferentes solo entre los homólogos no GM (Entrada A) y GHB811 x LLCotton25 x MON88701tratados con herbicidas de rasgos específicos (Entrada E).

Sin embargo, los valores medios de GHB811 x LLCotton25 x MON88701, no tratados y tratados con herbicidas para rasgos específicos, para todos los analitos estaban dentro del rango de las variedades de referencia y los intervalos de tolerancia. Por lo tanto, las diferencias estadísticamente significativas no se consideran biológicamente relevantes.

La evaluación estadística de los niveles de nutrientes y antinutrientes de la semilla de algodón con pelusa GHB811 x LLCotton25 x MON88701(no tratada y tratada con herbicidas de rasgos específicos) en comparación con la contraparte no GM, Coker 312, reveló diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) para 31 de los 51 analitos examinados. Sin embargo, los valores medios de GHB811 x LLCotton25 x MON88701de los 31 analitos estaban dentro del rango (mín.-máx.) de las variedades de referencia y los intervalos de tolerancia. Por lo tanto, las diferencias estadísticamente significativas no se consideran biológicamente relevantes debido a que los valores se encuentran dentro del rango de variabilidad natural. Sobre la base de la evaluación comparativa, los niveles de nutrientes y antinutrientes de la semilla de algodón con pelusa GHB811 x LLCotton25 x MON88701son comparables a las variedades de referencia y contraparte no modificadas genéticamente.

Probabilidad de ocurrencia

En relación a los análisis comparativos se puede concluir que los niveles de nutrientes y anti-nutrientes de semillas de algodón desmotadas de GLIX son comparables con su contraparte no GM y las variedades de referencia.

De acuerdo a los estudios realizados por el solicitante, es ***Poco Probable*** que algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 genere impactos negativos en la nutrición animal, ya que no se han observado cambios relevantes en su composición nutricional.

Consecuencias potenciales en caso de ocurrencia

En caso de que el algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 mostrará algún cambio en su composición nutricional, que genere algún impacto negativo en la nutrición animal, se podrían presentar cambios en el crecimiento animal, bajo rendimiento y desnutrición que podrían afectar la salud animal a largo plazo, si no se realizara una acción correctiva de suplemento nutricional. Se considera que las consecuencias son ***Menores***.

Estimación del riesgo

Se concluye que el algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 es sustancialmente equivalente a su contraparte convencional y que la probabilidad de que ocurra un riesgo nutricional por la expresión o la presencia de las proteínas transgénicas se considera ***Insignificante***.

A continuación, se detallan en forma resumida los resultados del análisis de riesgo:

ALGODÓN EVENTO GHB811 x LLCotton25 x MON88701

¿Existe familiaridad basada en introducciones con historial de uso seguro?

SI, el evento GHB811 x LLCotton25 x MON88701, según la información suministrada por el usuario está aprobado en Australia, Brasil, Canadá, Corea (MSFD), Costa Rica, Estados Unidos y Japón. Y ha sido solicitado para autorización de uso a los organismos reguladores en Corea (RDA) y Singapur quedando en espera el concepto respectivo de cada País.

¿Es la planta modificada genéticamente un producto de métodos genéticos clásicos?

SI, las plantas de algodón provenientes del evento GHB811 x LLCotton25 x MON88701 presentan tolerancia a los herbicidas con con i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol). El método utilizado es cruzamiento convencional de eventos individuales.

¿La planta modificada genéticamente, es fenotípicamente equivalente a un producto de un método clásico?

SI, los resultados de la evaluación de nutrientes demostraron que la composición nutricional del grano derivado del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 es comparable a la del algodón convencional

¿Puede haber cruces con otras especies o con variedades cultivadas del género Gossypium presentes?

No, la aplicación del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 es para uso como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal, por lo tanto, no se prevé que haya cruces con variedades cultivadas del género *Gossypium* o especies relacionadas.

III. EFECTOS POTENCIALES DEL Algodón EVENTO GHB811 x LLCotton25 x MON88701 EN EL AMBIENTE.

¿Hay cambios en la progenie obtenida por cruzamiento convencional?

No, el uso del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal, por lo tanto, no se prevé que haya cambios en la progenie obtenida por cruzamiento convencional.

¿Cuál es el modo de acción de las proteínas?

El gen pat, el cual le confiere tolerancia al herbicida glufosinato de amonio, fue aislado a partir del microorganismo *Streptomyces viridochromogenes*, el cual tiene una amplia distribución en la naturaleza, especialmente en el suelo. El gen pat codifica la enzima PAT que metaboliza el componente fosfinotricina a un derivado acetilado inactivo; este gen bacteriano ha sido expresado en plantas bajo el control de un promotor de plantas específico (Thompson et al., 1987; De Block et al., 1987). El glufosinato de amonio actúa como inhibiendo la enzima vegetal glutamina sintasas, la enzima vegetal glutamina sintasas, la enzima vegetal que detoxifica el amonio incorporándolo al aminoácido glutamina. La inhibición de esta enzima conduce a la acumulación de amonio en los tejidos vegetales, que causa la muerte de los mismos. La enzima PAT cataliza la acetilación del i.a. glufosinato de amonio, convirtiéndolo en un compuesto inactivo, detoxificando los tejidos vegetales del mismo.

¿Tienen las proteínas mecanismos de acción igual o diferente?

El algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 posee las proteínas 2 Mepsps, HPPD w336 y PAT/BAR que le confieren tolerancia a la aplicación del herbicida con i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol). El mecanismo de acción de estas proteínas es diferente, la primera actúa sobre la ruta metabólica de biosíntesis de compuestos aromáticos presentes en microorganismos y en plantas. Y la enzima PAT cataliza la acetilación del i.a. glufosinato de amonio, convirtiéndolo en un compuesto inactivo, detoxificando los tejidos vegetales del mismo

¿En qué parte de la planta se acumulan las proteínas transgénicas?
Las proteínas transgénicas del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701, se expresan en todos los tejidos de la planta.

¿Expresa el hibrido los niveles esperados resistencia a insectos y tolerancia a herbicidas?

Si, las plantas de algodón provenientes del evento GHB811 x LLCotton25 x MON88701 presentan tolerancia a la aplicación del herbicida i.a. glufosinato de amonio, glifosato, dicamba y HPPD (como isoxaflutol).

¿Se esperan cambios en el consumo humano o animal?

No. Tal como muestran los datos suministrados por los solicitantes y la literatura general, la calidad nutricional del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 no cambia, por lo tanto, no implica que haya un cambio en las cantidades y calidades del consumo**.**

IV. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta:

1) Que el algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tiene muy pocas posibilidades de convertirse en supermaleza o en maleza persistente, dado que el uso es como alimento directo o como materia prima para la producción de alimentos de consumo animal.

2) Que algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 y los alimentos para consumo animal derivados de él son tan seguros y nutritivos como las variedades comerciales.

3) Que la calidad nutricional del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701es equivalente a su contraparte no transgénica.

4) Que la inocuidad de las proteínas expresadas ya ha sido evaluada en diferentes ensayos, sin que se haya evidenciado algún potencial tóxico o alergénico.

5) Que las proteínas transgénicas expresadas del algodón GHB811 x LLCotton25 x MON88701 tienen muy pocas posibilidades de ser alergénicas y de causar efectos adversos en la salud humana y animal.

6) Que los eventos individuales del evento GHB811 x LLCotton25 x MON88701, se encuentran autorizados en el país para siembras, consumo humano y animal.

En virtud de lo anterior,

Se propone al CTNBio recomendar al ICA autorizar a la empresa BASF Química Colombiana S.A., el uso del algodón **GHB811 x LLCotton25 x MON88701** como alimento o como materia prima para la elaboración de alimentos de consumo animal.

Bibliografía

Asociación de Biotecnología vegetal Agrícola (AGROBIO), 2021 Estadisticas de areas sembradas de algodón GM en Colombia

Betz F., B.G. Hammond, R.L. Fuchs, 2000. Safety and advantages of *Bacillus thuringiensis*-protected plants to control insect pests Regul. Toxicol. Pharmacol., 32, pp. 156-173

Confederación Colombiana de Algodón (Conalgodon), 2021. Estadisticas de areas sembradas de algodón en Colombia.

De Block, M., Botterman, J., Vandewiele, M., Dockx, J., Thoe, D., Gossele, V., Movva, N., Thompson, C. Van Montegue, M., Leemans, J., 1987. Engineering herbicide resistant plants by expression of a detoxifying enzyme. EMBO J 6 (9) pp. 2513-2518.

Garcia I, Rodgers M, Pepin R, Hsieh TF, Matringe M., 1999 Characterization and subcellular compartmentation of recombinant 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase from *Arabidopsis* in transgenic tobacco. Plant Physiol, (4):1507-1516

Herouet, C., D. J. Esdaile, B. A. Mallyon, E. Debruyne, A. Schulz, T. Currier, K. Hendrickx, R.-J. van der Klis, and D. Rouan. 2005. Safety evaluation of the phosphinothricin acetyltransferase proteins encoded by the pat and bar sequences that confer tolerance to glufosinate ammonium herbicide in transgenic plants. Regul. Pharmacol. Toxicol. 41:134-149

ILSI-CERA. 2011. A review of the environmental safety of the CP4EPSPS protein, Environ. Biosafety Res. 10, pp. 5-25. Retrieved from http://www.cera-gmc.org/files/cera/uploads/ebr_cp4epsps.pdf

Koch M., Ward J., S.L. Levine, Baum,J., Vicini,J. and B.G. Hammond, 2015
The food and environmental safety of Bt crops Front. Plant Sci., 6 (2015), p. 283

Lee L., Saxena D., and G Stotzky, 2003 Activity of free and clay-bound insecticidal proteins from *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* against the mosquito *Culex pipiens* Appl Environ Microb, 69 (2003), pp. 4111-4115

Luna, S.V., Figueroa, J.M., Baltazar, B.M., Gomez, R.L., Townsend, R. and Schoper J. 2001. Maize pollen longevity and distance isolation requirements for effective pollen control. Crop Sci. 41:1551-1557.

McClintock, J.T., Schaffer, C.R. and Sjoblad, R.D., 1995. A comparative review of the mammalian toxicity of *Bacillus thuringiensis*-based pesticides. Pestic. Sci., 45: 95-105. https://doi.org/10.1002/ps.2780450202

OECD, 2007. Consensus document on safety information on transgenic plants expressing Bacillus thuringiensis-derived insect control protein: 109

Onose, J-i., Imai, T., Hasumura, M., Ueda, M., Ozeki, Y. and Hirose, M., 2008. Evaluation of subchronic toxicity of dietary administrated Cry1Ab protein from *Bacillus thuringiensis* var kurustaki HD-1 in F344 male rats with chemically induced gastrointestinal impairment. Food and Chemical

Toxicology 46:2184-2189.
Rûetschi U, Dellsen A, Sahlin P, Stenman G, Rymo L, Lindstedt S. Human 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, primary structure and chromosomal localization of the gene. Eur J Biochem. 1993;213:1081–1089.

Sampson, H.A. 1990. Food allergy. Curr. Opinion Immunol. 2: 542-547.

Sampson, H. A. and Burks A. 1996 Mechanisms of food allergy. *Annu. Rev. Nutr*. 16,161-177

Thompson C.J., Movva Rao N., Tizard R., Crameri R., Davies J. E., Lauwereys M., Botterman, J. 1987. Characterization of the herbicide resistance gene bar from *Streptomyces hygroscopicus*. EMBO J.6(9). 2519-2523

US-EPA. 2007.40 *CFR§174.523 – CP4 Enolpyruvylshikimate-3-Phosphate (CP4 EPSP) Synthase in all Plants; Exemption from the Requirement of a Tolerance.* U.S. Environmental Protection Agency. Retrieved from http://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2010-Title40-vol123/CFR-2010-title40-vol23-sec174-523/content-detail.html

USDA, 2011. Determination of plant Pest Risk for Insect- Resistant and Glufosinate Ammonium – Tolerant (TwinLink ™) Cotton, Gossypium hirsutum, events T304-40 x GHB119.

USDA-APHIS-BRS, 2017 Draft Environmental Assessment OECD unique identifier BCS GH811-4.