



La salud
es de todos

Minsalud

EVALUACIÓN DE RIESGOS DEL MAÍZ MON 87411 PARA USO COMO ALIMENTO O MATERIA PRIMA PARA LA ELABORACIÓN DE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO

1. INFORMACIÓN GENERAL

No RADICADO	20211251753	FECHA	26/11/2021
COMPAÑÍA SOLICITANTE	Bayer S.A		
REPRESENTANTE LEGAL	Juliana Velázquez Palacio		
DIRECCIÓN CORRESPONDENCIA	Av. Américas # 57-52		
CORREO ELECTRONICO	Juliana.velazquez@bayer.com	TELÉFONO	4234504
ALCANCE DE LA SOLICITUD	Autorización para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano		
NOMBRE DEL EVENTO	MON 87411		
IDENTIFICADOR ÚNICO	MON-87411-9		
AUTORIZACIONES PREVIAS	El evento individual MON 87411 tiene autorización previa para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano, por medio de la resolución 5850 expedida por el Ministerior de Salud y Protección Social el 28 de noviembre de 2016¹. Con relación a los eventos parentales autorizados para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano: 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: Argentina (2018), Australia (2018), Brasil (2016), Canada (2015), Corea del Sur (2016), Estados Unidos (2014), Japón (2016), Mexico (2015), Nueva Zelanda (2015), Filipinas (2018), y Taiwán (2015)		

1. Dicha resolución cuenta con una vigencia de 5 años, la cual ya expiro. Sin embargo, se realizó la solicitud antes del vencimiento por lo cual continua vigente mientras se expide el nuevo acto administrativo.



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 *cry3Bb1*

Phylum: Firmicutes

Clase: Bacilli

Orden: Bacillales

Familia: Bacillaceae

Género: *Bacillus*

Especie: *Bacillus thuringiensis*, Berliner 1915



2.3. Función pretendida con la modificación

El maíz MON 87411 fue desarrollado para dirigir la producción de la proteína 5-enolpiruvilshikamato-3-fosfato sintasa (CP4 EPSPS) que confiere tolerancia tejida selectiva al herbicida glifosato; expresar la proteína con acción insecticida Cry3Bb1; y la expresión del casete de supresión DVSnf7 el cual resulta en la formación un ARN de doble cadena para el control del gusano de raíz del maíz (*Diabrotica* sp.)

2.4. Descripción general de la modificación

Por otra parte el evento fue obtenido mediante transformación mediado por *A. tumefaciens* empleando el vector de expresión PV-ZMIR10871. Dicho vector contiene un ADN de transferencia (ADN-T) el cual contiene 3 casetes de expresión. El primero contiene el gen de supresión DvSNf7 regulado por el promotor e35S del ARN 35S del virus del mosaico de la coliflor (CaMV), el intrón de la proteína de choque térmico 70 (*HSP70*) de *Zea mays* y la secuencia no traducida 3' del gen *E9* de *Psium sativum*; el segundo casete contiene el gen *cry3Bb1* regulado por el promotor *pIIIG* de *Zea mays*, el intrón *Ract1* de *Oryza sativa* y la región no traducida 3' de la proteína de choque térmico 17 (*Hsp17*) de *Triticum aestivum*; el tercer casete contiene el gen *cp4epsps* regulado por el promotor *TubA* de *Oryza sativa*, el intrón *TubA* de *Oryza sativa*, y la región no traducida 3' *TubA* de *Oryza sativa*.

Posterior al proceso de transformación de embriones (LH244), una única planta transformada fue seleccionada y se realizó un retro-cruce para incrementar las semillas maestra.

2.5. Estabilidad genética del inserto

Mediante secuenciación de próxima generación y análisis de la secuencia de unión (NGS/JSA) se demostró que el ADN del vector se integró en un único locus en el evento.

Por otra parte, mediante secuenciación dirigida se determinó la correcta secuencia completa única del ADN-T con sus respectivos casetes de expresión y sus uniones en los flancos 5' y 3'.

Finalmente, mediante un estudio generacional mediante NGS/JSA se demostró que el inserto único de ADN-T del evento se mantiene intacto durante cinco generaciones de mejoramiento, lo que confirma la estabilidad genética.



3. EVALUACIÓN DE LOS RIESGOS POTENCIALES

Matriz de estimación de riesgos potenciales

Probabilidad	ESTIMACIÓN DEL RIESGO				
	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 MON 87411 tenga algún impacto nutricional para los seres humanos

Estudios composicionales y nutricionales fueron realizados a fin de evaluar la equivalencia sustancial del evento MON 87411 con una isolínea no transgénica (maíz convencional) en muestras de grano y forraje en Argentina durante los años 2011 y 2012 (Bayer S.A, 2021). El análisis incluyó composición de proximales, fibras, minerales, ácidos grasos, aminoácidos, vitaminas, metabolitos secundarios y anti nutrientes.

Del total de 60 analitos evaluados, 12 mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los datos medios del evento apilado y del maíz convencional. Sin embargo, todos los analitos 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%.

Adicionalmente, un análisis de varianza teniendo en cuenta la diferencia entre medias del evento y su contraparte convencional, con el rango del control del convencional (valor máximo menos valor mínimo), demostró que el valor de medias es menor al rango, lo que indica poca dispersión de los datos sugiriendo que las diferencias estadísticamente significativas pueden atribuirse a una variación natural del material vegetal empleado.

Por lo anterior, es muy poco probable que el maíz MON 87411 sea diferente en su equivalencia sustancial composicional a su contraparte convencional. Aún cuando se reportaron diferencias significativas, estas no son un riesgo desde un punto de vista de seguridad alimentaria, y todos los valores medios de los analitos estuvieron dentro de los rangos de referencia internacionales y del rango de tolerancia del 99%. De acuerdo a la matriz de estimación del riesgo, se puede concluir



que el potencial para que el maíz MON 87411 tenga algún impacto nutricional para los seres humanos es **BAJO** ya que es muy 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 MON 87411 tenga algún impacto alergénico para los seres humanos

En primer lugar, al analizar la incidencia alergénica en los seres humanos, de los fragmentos ARNbc como el que se encuentra en este evento, debemos indicar que la ubicuidad y conservación de los ácidos nucleicos en la biología molecular de prácticamente todos los organismos vivos asegura que casi cada bocado de alimento consumido por los humanos y animales contenga ARN y ADN. Utilizar un enfoque bioinformático para evaluar el potencial alergénico, no tendría mucho valor, ya que estos fragmentos conservados de ARN estarían generando falsos positivos dado su grado de conservación a través de diferentes organismos.

El peso de la evidencia técnico científica, respalda que la diana molecular ARNbc es específico de artrópodos, pero no se encuentran en vertebrados, lo cual causa curiosidad dado que una importante cantidad de alimentos y piensos contienen fragmentos de ARNbc. La razón es que en mamíferos existen barreras físicas, enzimáticas, bioquímicas y moleculares bien caracterizadas, que actúan en reducir la exposición de estos ARNbc, por lo cual podemos inferir que no debería representar un riesgo al consumirse por parte de los seres humanos.

Para las proteínas Cry3Bb1 y CP4 EPSPS se realizaron estudios bioinformáticos para establecer posibles similitudes y/o homologías con alérgenos conocidos (Bayer S.A, 2021). 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 Cry3Bb1 y CP4 EPSPS. Por otra parte, la búsqueda de 8-meros no mostró segmentos que compartieran 100% identidad con alérgenos conocidos, por parte de las proteínas mencionadas.

Por otra parte, mediante distintos estudios de digestibilidad en fluidos gástricos simulados se ha demostrado que las proteínas Cry3Bb1 y CP4 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 MON 87411 presente un impacto alergénico diferente al del maíz convencional, ya que las proteínas Cry3Bb1 y CP4 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 MON 87411 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 MON 87411 tenga algún impacto toxico para los seres humanos

En cuanto a la incidencia toxica en los seres humanos, de los fragmentos ARNbc como el que se encuentra en este evento, se puede extrapolar el mismo análisis realizado en el literal B), por lo cual podemos inferir que no debería representar un riesgo al consumirse por parte de los seres humanos.

En cuanto a las proteínas Cry3Bb1 y CP4 EPSPS se realizaron estudios bioinformaticos para establecer posibles similitudes y/o homologías con toxinas conocidas. (Bayer S.A, 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. 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 Cry3Bb1 y CP4 EPSPS utilizando ratones a los cuales se les suministró diferentes sobredosis del material de prueba no registraron sintomatología o efectos adversos locales y sistémicos, 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 MON 87411 presente un impacto toxico diferente al del maíz convencional, ya que las proteínas Cry3Bb1 y CP4 EPSPS 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 MON 87411 sea toxico 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 BAJO.
- No se evidenciaron homologías con alérgenos o toxinas conocidas o posibles efectos alérgicos o tóxicos asociados a las nuevas proteínas expresadas en MON 87411. La estimación del riesgo fue de BAJO para ambos casos.



La salud
es de todos

Minsalud

- El maíz MON 87411 presenta los mismos riesgos a su contraparte convencional.
- La consulta pública para esta solicitud, no registro comentarios.
- El evento MON 87411 ya presentaba una autorización previa.

Por lo anterior se sugiere que se **RECOMIENDE** la autorización del maíz MON 87411 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.

Bayer S.A (2021). Dossier tecnico para solciitud de autorizaci3n de evento de transformaci3n de ma3z MON 87411.

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.