



La salud
es de todos

Minsalud

**APLICACIÓN ANTE EL COMITÉ TÉCNICO NACIONAL DE BIOSEGURIDAD DE
OVM DE USO EN SALUD Y ALIMENTACIÓN HUMANA EXCLUSIVAMENTE
(CTN Salud) PARA AUTORIZACIÓN DEL EVENTO DE TRANSFORMACIÓN
MIR604 X GA21**

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. INTERESADO / SOLICITANTE

	No. RADICADO	20191135220	FECHA (dd/mm/aa)	17/07/2019
COMPAÑÍA SOLICITANTE	SYNGENTA			
REPRESENTANTE LEGAL	Catalina Santana			
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA	Cra 7 #116-50, Piso 4, Edificio WeWork		CIUDAD	Bogotá, Colombia
TELÉFONO	6538777	CORREO ELECTRÓNICO	catalina.santana@syngenta.com	

1.2. DATOS DE LA SOLICITUD

TÍTULO	Autorización del evento de transformación del maíz MIR604 X GA21
ALCANCE DE LA SOLICITUD	Autorización para uso como alimento o materia prima para la elaboración de alimentos para consumo humano
NOMBRE DEL EVENTO	MIR 604 X GA21
IDENTIFICADOR ÚNICO	SYN-IR604-5 x MON-00021-9

AUTORIZACIÓN DE LOS EVENTOS PARENTALES	<ul style="list-style-type: none">El evento MIR 604 fue autorizada como alimento para consumo humano por el Ministerio de Salud y Protección Social a través de la resolución 000118 del 26 de enero de 2012.El evento GA21 fue autorizada como alimento para consumo humano por el Ministerio de Salud y Protección Social a través de la resolución 001692 del 27 de junio de 2012.
---	--



2. INFORMACIÓN DE LA PLANTA RECEPTORA

NOMBRE CIENTÍFICO	<i>Zea mays</i> L.
NOMBRE COMÚN	Maíz
FAMILIA TAXONÓMICA	Poaceae
VARIEDAD, LINEA, CULTIVAR	N/A
HISTORIA DE USO	El maíz ha sido utilizado históricamente por los pueblos indígenas del Hemisferio occidental y actualmente se usa 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.

3. DOCUMENTOS SUMINISTRADOS POR EL SOLICITANTE PARA LLEVAR A CABO EL ANÁLISIS DE LA EVALUACION DEL RIESGO PRESENTADA

Por ser evento apilado o de más de dos modificaciones genéticas, se realiza una evaluación de este nuevo evento en conjunto, basada en el documento de la Organización Mundial de la Salud “Aplicación de los principios de equivalencia sustancial para la evaluación de la seguridad de alimentos derivados de biotecnología moderna” (OMS, 1995)¹ el cual dispone:

“Cuando la progenie derivada de variedades de alimentos demuestra ser sustancialmente equivalente se esperaría que esta misma sea sustancialmente equivalente. Se esperaría que las prácticas de cultivo tradicional rechazarán cualquier variedad en la cual la característica insertada sea inestable o de lugar a efectos secundarios adversos. Por ejemplo, si ha demostrado equivalencia sustancial tanto para un tomate como un gen que produce un fenotipo de maduración tardía como para un tomate con un gen para resistencia al herbicida, entonces, el cruce de dos variedades daría como resultado una nueva variedad que se esperaría fuera sustancialmente equivalente a sus progenitores”.

METODO DE OBTENCION DEL EVENTO APILADO	Las líneas de maíz genéticamente modificadas MIR604 y GA21 fueron obtenidas mediante el uso de tecnología ADN recombinante; sin embargo el evento apilado MIR604 X GA21 fue obtenido mediante métodos convencionales de mejoramiento por el cruce de los eventos individuales.
---	--

¹ Organización Mundial de la Salud (OMS), 1995. Aplicación de los principios de equivalencia sustancial en la evaluación de seguridad de las plantas derivadas mediante biotecnología. Informe de un taller de la OMS. Organización Mundial de la Salud, Unidad de Seguridad de los Alimentos, Ginebra, WHO/FNU/FOS/95.1.



<p>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL EVENTO DE TRANSFORMACION</p>	<p>El apilado MIR604 X GA21 fue desarrollado para expresar <i>mcry3A</i>, versión modificada de la proteína Cry3A que confiere tolerancia contra el ataque de ciertas especies de coleópteros y dirigir la expresión de la enzima 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasa doble mutada (<i>mEPSPS</i>) que confiere tolerancia contra el glifosato.</p> <p>En relación al evento MIR604, este se obtuvo por transformación mediada por <i>Agrobacterium tumefaciens</i> realizada sobre embriones inmaduros de líneas de maíz, utilizando el vector de transferencia pZM26. Dicho vector contiene dos casetes de expresión, el primero contiene el gen de interés <i>mcry3A</i> regulado por el promotor derivado de <i>Zea mays</i> MTL y la secuencia terminadora del gen de la nopalina sintasa de <i>Agrobacterium tumefaciens</i> (NOS); el segundo contiene el gen <i>pmi</i> que codifica para la proteína fosfamanosa isomerasa (marcador de selección), regulado por la región promotora del gen de poliubiquitina de <i>Z. mays</i> (ZmUbi1nt) y el terminador NOS.</p> <p>En cuanto al evento GA21, se desarrolló por medio de transformación genética con el procedimiento de aceleración de partículas (Biolística), empleando el vector de transferencia pDPG434. Dicho vector comprende un casete de expresión que contiene el gen de expresión <i>mEPSPS</i> modificado por mutagénesis, controlado por el promotor del gen de la actina1 del arroz, modulado por el primer intrón y exón del gen actina1 del arroz, el péptido de transición optimizado (PTO) y el terminador NOS.</p> <p>Por otra parte, análisis de PCR y de secuenciación realizados para los diferentes eventos demostraron que los sitios de inserción 5' y 3' de los casetes insertados quedaron intactos y que las secuencias de los fragmentos insertados de ADN, fueron las esperadas. En cuanto a los análisis de Southern Blot, se pudo establecer que una única copia de cada uno de los genes de interés, <i>mcry3A</i> y <i>mEPSPS</i>, se encontraron en los híbridos y que no se encuentran restos de la secuencia del vector empleado.</p>
<p>ALERGENICIDAD</p>	<ul style="list-style-type: none">• <u>Proteína mCry3A</u> <p>La empresa Syngenta realizó estudios bioinformáticos comparando las secuencias de mCry3A con la información presente en la base de datos "Food Allergy Research and Resource Program" (FARRP) con valores de identidad > 35% y una ventana de 80 y 8 aminoácidos. Lo anterior con el fin de establecer si existe homología de mCry3A con alérgenos conocidos.</p> <p>Los resultados indicaron que los alineamientos obtenidos en ningún momento superaron el 35% de identidad o arrojaron valores <i>E-Score</i> superior a 1e-5, lo cual indica que los pocos alineamientos no son estadísticamente significativos y los pocos obtenidos fueron obtenidos posiblemente por azar, señalando que no existe homología de ninguno de las nuevas proteínas con alérgenos conocidos.</p> <p>Adicionalmente, se evaluó la susceptibilidad de la proteína mCry3A frente a</p>



	<p>degradación proteolítica en fluido gástrico de mamífero simulado (SGF) en donde la proteína mCry3A proveniente del maíz transgénico, resultó fácilmente degradada en SGF. También se determinó el efecto de la temperatura sobre la proteína mCry3A incubando el material de prueba MCRY3A-0102 durante 30 minutos a distintas temperaturas (4°C, 25°C, 37°C, 65°C and 95°C), en donde se observó una reducción de actividad a mayor temperatura.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Proteína mEPSPS</u> <p>La empresa Syngenta llevo a cabo un estudio bioinformático con el fin de establecer la homología de la secuencia proteica mEPSPS y secuencias de alérgenos conocidos. Utilizando secuencias tipo FASTA y bases de datos de dominio público tales como (GenBank, EMBL, PIR y SwissProt), se buscaron alineamientos de secuencias estadísticamente significativas, con valores de identidad > 35% y una ventana de 80 y 8 aminoácidos.</p> <p>Los resultados indicaron que los alineamientos obtenidos en ningún momento superaron el 35% de identidad o arrojaron valores <i>E-Score</i> superior a 1e-5, lo cual indica que los alineamientos no son estadísticamente significativos y los pocos obtenidos fueron obtenidos posiblemente por azar, señalando que no existe homología de ninguno de las nuevas proteínas con alérgenos conocidos.</p> <p>Adicionalmente, la empresa estudió la susceptibilidad de la proteína mEPSPS a la degradación proteolítica en fluido gástrico simulado de mamífero (SGF). Los resultados arrojaron que mEPSPS, fue degradada tan rápidamente que ninguna enzima intacta pudo ser detectada después de muestrear la reacción en el primer momento de medición (1 minuto). Además ningún fragmento de proteína mEPSPS inmunoreactivo pudo ser detectado al cabo de 5 minutos de incubación en SGF.</p>
<p>TOXICIDAD</p>	<p>La empresa Syngenta realizó el mismo estudio bioinformático de homología utilizando la herramienta de libre uso BLASTp, con valores de identidad > 35% y una ventana de 80 y 8 aminoácidos, para establecer la homología de mCry3 y mEPSPS con toxinas conocidas.</p> <p>Los resultados indicaron que los alineamientos obtenidos en ningún momento superaron el 35% de identidad o arrojaron valores <i>E-Score</i> superior a 1e-5, para alguna de las dos proteínas, lo cual indica que los alineamientos no son estadísticamente significativos y los pocos obtenidos fueron obtenidos posiblemente por azar, señalando que no existe homología de ninguno de las nuevas proteínas con toxinas conocidas.</p> <p>Adicionalmente, estudios anteriormente realizados de toxicidad aguda en ratones no demostraron efectos adversos ni locales o sistémicos en ratones a raíz del uso de la proteína mCry3A.</p> <p>Por otra parte, estudios de toxicidad oral aguda en ratones realizados por Syngenta utilizando las proteínas mCry3a y mEPSPS, confirmaron que las proteínas no</p>



	<p>produjeron efectos nocivos sobre la condición clínica de los individuos. No se presentaron efectos negativos en el peso corporal, consumo de alimento, patologías clínicas, peso de órganos, patologías macroscópicas y microscópicas que fueran relacionadas a la administración de la proteína en ratones machos y hembras; confirmando nuevamente el perfil no tóxico de esta proteína.</p>
ANALISIS DE PROXIMALES	<p>Estudios composicionales y nutricionales fueron realizados a fin de evaluar la equivalencia sustancial del apilado MIR 604 X GA21 con una línea isolinea no transgénica (maíz convencional) en muestras de granos y forraje en 6 localidades de Estados Unidos durante el 2005.</p> <p>Los proximales analizados incluyen en el forraje calcio y fosforo (total 9 analitos) y en grano minerales, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas, metabolitos secundarios y antinutrientes (total de 56 analitos). Adicionalmente niveles promedios de componentes nutricionales fueron comparados con los rangos de variación de maíz híbrido convencional publicado en la base de datos del International Life Science Institute (ILSI).</p> <p>Los resultados indicaron que en forraje, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y todas las mediciones se encontraron entre los rangos de variación de los híbridos convencionales de maíz publicados en la base de datos del ILSI. En cuanto a grano se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de proteínas, Zinc, Vitamina B1 y algunos aminoácidos (era de esperarse de acuerdo a las diferencias en los niveles de las proteínas). No obstante estos valores se encontraban dentro de los rangos reportados en la literatura incluida la base de datos del ILSI y dentro del intervalo de tolerancia de 99%.</p>
DOCUMENTO DE GESTIÓN DEL RIESGO (Art. 17 Literal a, Decreto 4525 de 2005)	<p>Se adjuntó el documento de gestión del riesgo con el dossier</p>

4. OTRA INFORMACION

PAISES Y USOS EN DONDE ESTA AUTORIZADO	País	Uso directo o procesamiento para alimentación humana	Uso directo o procesamiento para alimentación animal	Cultivo para uso doméstico/no doméstico
	Colombia	2014	2012	
	Corea del Sur	2011	2011	
	Filipinas	2007	2007	
	Japón	2007	2007	2007
	México	2007		
	Sudáfrica	2011	2011	
	Tailandia	2013		
	Taiwán	2009		



La salud
es de todos

Minsalud

	Unión Europea	2011	2011	
SOLICITUDES EN CURSO O APROBACIONES EN OTRO CTN	<p>El apilado MIR604 X GA21, fue autorizada como alimento para consumo humano por el Ministerio de Salud y Protección Social a través de la resolución 769 del 12 de marzo de 2014. Dicha resolución contaba con una vigencia de 5 años.</p> <p>Por otra parte el maíz Bt11 x MIR604 X GA21 fue autorizado para consumo directo y/o como materia prima para la producción de alimentos para animales domésticos por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) a través de la resolución 0230 de febrero Junio de 2012.</p>			