

APLICACIÓN ANTE EL COMITÉ TÉCNICO NACIONAL DE BIOSEGURIDAD DE OVM DE USO EN SALUD Y ALIMENTACIÓN HUMANA EXCLUSIVAMENTE (CTNSalud) PARA AUTORIZACIÓN DEL EVENTO DE TRANSFORMACIÓN MZIR260

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. INTERESADO / SOLICITANTE

	No. RADICADO		FECHA (dd/mm/aa)	
COMPAÑÍA SOLICITANTE	SYNGENTA S.A			
REPRESENTANTE LEGAL	CATALINA SANTANA			
DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA	Calle 116 # 7-15, Oficina 601B Edificio CUSEZAR		CIUDAD	Bogotá
TELÉFONO	6538777	CORREO ELECTRÓNICO	Javier.Castellanos@syngenta.com	

1.2. DATOS DE LA SOLICITUD

TÍTULO	RADICACIÓN DE INFORMACIÓN DE LA TECNOLOGÍA EVENTO MZIR260
ALCANCE DE LA SOLICITUD	ALIMENTO O MATERIA PRIMA PARA LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO
NOMBRE DEL EVENTO	MZIR260
IDENTIFICADOR ÚNICO	MZIR260 (SYN-ØØ26Ø-3)

2. INFORMACIÓN DE LA PLANTA RECEPTORA

NOMBRE CIENTÍFICO	<i>Zea mays</i> L.
NOMBRE COMÚN	Maíz
FAMILIA TAXONOMICA	Poaceae
VARIEDAD, LINEA, CULTIVAR	-
HISTORIA DE USO	Usualmente, miles de productos alimentarios para pienso e industriales, dependen de ingredientes basados en el maíz. El maíz y sus productos procesados no plantean un riesgo para la salud humana, para los animales domésticos o para las especies salvajes. El maíz ha sido utilizado históricamente por los pueblos indígenas del Hemisferio occidental. Actualmente, el maíz se utiliza como elemento de alimentación básico para personas de todo el mundo, sobre todo en áreas de agricultura de subsistencia. El maíz no tiene ninguna patogenicidad, toxicidad o alergenidad conocidas, puesto que más de 500 años de historia documentada y miles de años de uso demuestran que es un alimento de uso seguro para los seres humanos.

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

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL EVENTO DE TRANSFORMACION	El evento MZIR260 aporta a los maíces que lo expresan protección frente a ciertos insectos lepidópteros plaga del maíz, como <i>Spodoptera frugiperda</i>, entre otros. Dicha característica es la única distintiva al compararlo con maíces convencionales. Este producto ha sido desarrollado utilizando la transformación de embriones inmaduros mediada por <i>Agrobacterium tumefaciens</i>, técnica que cuenta con vasta historia de uso seguro. El organismo receptor, <i>Zea mays</i>, también cuenta con familiaridad e historial de uso seguro en la alimentación. Las modificaciones introducidas en el mismo también tienen un historial de uso: • gen <i>pmi-15</i>, que produce la enzima fosfomanosa isomerasa (PMI), que se utilizó como marcador de selección durante el desarrollo del maíz MZIR260. Esta proteína posee historia de uso seguro (HDUS) y forma parte de diferentes OGMs comerciales. • gen <i>eCry1Gb.1lg-03</i> que expresa una proteína insecticida (eCry1Gb.1lg) con un modo de acción ampliamente conocido, y acción específica en el intestino de cierto tipo de insectos lepidópteros.
ALERGENICIDAD	<u>eCry1Gb.1lg</u> La proteína diseñada eCry1Gb.1lg es una quimera de Cry1Gb y Cry1lg. Tanto la proteína Cry1Gb como la Cry1lg derivan de la bacteria del suelo <i>Bacillus thuringiensis</i> y son activas contra varias especies de plagas de lepidópteros. La proteína eCry1Gb.1lg fue diseñada para tener una actividad insecticida mejorada contra el gusano cogollero (<i>Spodoptera frugiperda</i>).

	Para determinar si la secuencia de aminoácidos de eCry1Gb.1lg muestra una similitud biológicamente relevante con las secuencias de aminoácidos de alérgenos conocidos o putativos, se realizaron dos búsquedas diferentes en la base de datos Comprehensive Protein Allergen Resource (COMPARE), versión 2023, que contiene 2.631 secuencias de aminoácidos de alérgenos conocidos o putativos. Se utilizó una búsqueda de secuencia completa utilizando FAST-All (FASTA) y una búsqueda separada de coincidencias exactas de ocho aminoácidos contiguos para comparar eCry1Gb.1lg con cada una de las secuencias de alérgenos conocidas o supuestas. En la búsqueda FASTA, no se observó ninguna similitud de secuencia superior al 35 % de identidad compartida en 80 o más aminoácidos entre la secuencia de aminoácidos de eCry1Gb.1lg y cualquier entrada en la base de datos COMPARE. Los resultados de la búsqueda de coincidencias exactas no mostraron alineamientos de ocho aminoácidos contiguos entre la secuencia de aminoácidos de eCry1Gb.1lg y las secuencias en la base de datos COMPARE. En conjunto, estos resultados respaldan la conclusión de que eCry1Gb.1lg no comparte ninguna similitud en la secuencia de aminoácidos biológicamente relevante con alérgenos proteicos conocidos o putativos. <u>PMI</u> La proteína fosfomanosa isomerasa (PMI) está codificada por el gen <i>pmi</i> de <i>Escherichia coli</i>, también conocido como <i>manA</i>. Las células de maíz que expresan <i>pmi</i> pueden utilizar manosa como fuente primaria de carbono, mientras que las células que carecen de expresión de <i>pmi</i> no podrán proliferar en un medio de cultivo a base de manosa; por lo tanto, el PMI tiene utilidad como marcador seleccionable de plantas. Para determinar si la secuencia de aminoácidos de PMI muestra una similitud biológicamente relevante con las secuencias de aminoácidos de alérgenos conocidos o supuestos, se realizaron dos búsquedas diferentes en la base de datos Comprehensive Protein Allergen Resource (COMPARE), versión 2023, que contiene 2.631 secuencias de aminoácidos de conocidos o supuestos alérgenos. Se utilizó una búsqueda de secuencia completa utilizando FASTA y una búsqueda separada de coincidencias exactas de ocho aminoácidos contiguos para comparar PMI con cada una de las secuencias de alérgenos conocidas o supuestas en COMPARE. En la búsqueda FASTA, no se observó ninguna similitud de secuencia superior al 35% de identidad compartida en 80 o más aminoácidos entre la secuencia de aminoácidos de PMI y cualquier entrada en la base de datos COMPARE. En la búsqueda de coincidencias de ocho aminoácidos, se observó una única coincidencia entre PMI y α-parvalbúmina de la especie <i>Rana</i> CH2001. Esta alineación se ha informado previamente en evaluaciones de la similitud de secuencia de PMI con alérgenos conocidos y putativos (informado por primera vez en Rabe 2004). Investigaciones adicionales utilizando pruebas de detección de IgE en suero no demostraron reactividad cruzada entre PMI y la proteína α-parvalbúmina usando suero del único individuo que se sabe que demostró alergia mediada por IgE a esta α-parvalbúmina específica de la especie <i>Rana</i> CH2001. Los resultados indicaron que la IgE sérica del paciente alérgico no reacciona cruzadamente con la proteína PMI. El presente estudio bioinformático reevaluó la similitud de secuencia de PMI con alérgenos conocidos utilizando la base de datos de alérgenos COMPARE 2023.
--	---

	En conjunto, estos resultados respaldan la conclusión de que PMI no comparte ninguna similitud en la secuencia de aminoácidos biológicamente relevante con alérgenos proteicos conocidos o putativos.
TOXICIDAD	eCry1Gb.1lg La proteína diseñada eCry1Gb.1lg es una quimera de Cry1Gb y Cry1lg. Tanto la proteína Cry1Gb como la Cry1lg derivan de la bacteria del suelo <i>Bacillus thuringiensis</i> y son activas contra varias especies de plagas de lepidópteros. La proteína eCry1Gb.1lg fue diseñada para tener una actividad insecticida mejorada contra el gusano cogollero (<i>Spodoptera frugiperda</i>). Se realizó una comparación de la secuencia de la proteína eCry1Gb.1lg con secuencias en dos bases de datos utilizando el programa BLASTP. Las comparaciones se utilizaron para determinar si la secuencia de aminoácidos de la proteína eCry1Gb.1lg muestra una similitud significativa con toxinas de mamíferos conocidas o supuestas. Se usó la biblioteca compilada de todas las secuencias de proteínas en la base de datos de Entrez® del NCBI, para identificar proteínas relevantes con una similitud de secuencia significativa con eCry1Gb.1lg. Las proteínas del NCBI con similitud que cumplieran con los criterios de inclusión se evaluaron más a fondo para determinar si eCry1Gb.1lg posee potencial de toxicidad en mamíferos. También se utilizó una base de datos seleccionada de secuencias de toxinas de mamíferos conocidas o supuestas (base de datos de toxinas Syngenta) en la comparación de alineamiento utilizando BLASTP para identificar más claramente todas las toxinas de mamíferos conocidas que comparten una similitud significativa con eCry1Gb.1lg. Los resultados muestran que 1000 de las 1000 alineaciones más similares del NCBI estaban por debajo del valor E del umbral de detección de 1×10^{-5}. De estas alineaciones, 950 se clasificaron como “proteínas Cry”, la misma clase de proteína a la que pertenece eCry1Gb.1lg. El resto de las proteínas identificadas se categorizaron como “hipotéticas/desconocidas” o “proteínas vectoriales”. Una evaluación de estas alineaciones demostró que ninguna de ellas indicaba el potencial de eCry1Gb.1lg para actuar como una toxina para mamíferos. Se observaron nueve alineamientos cuando se comparó eCry1Gb.1lg con la base de datos de toxinas de Syngenta; ninguno fue significativo según la medida de similitud del valor E utilizando un umbral de 1×10^{-5}. Los resultados de ambas comparaciones de bases de datos confirman que eCry1Gb.1lg no es una toxina de mamíferos, ni eCry1Gb.1lg comparte una similitud de secuencia significativa con otras toxinas proteicas de mamíferos conocidas o supuestas. PMI La proteína fosfomanosa isomerasa (PMI) está codificada por el gen <i>pmi</i> de <i>Escherichia coli</i>, también conocido como <i>manA</i>. Las células de maíz que expresan <i>pmi</i> pueden utilizar manosa como fuente primaria de carbono, mientras que las células que carecen de expresión de <i>pmi</i> no podrán proliferar en un medio de cultivo a base de manosa; por lo tanto, el PMI tiene utilidad como marcador seleccionable de plantas. Se realizó una comparación de la secuencia de la proteína PMI con secuencias en dos bases de datos utilizando el programa BLASTP. Las comparaciones se utilizaron para determinar si la secuencia de

	aminoácidos de la proteína PMI muestra una similitud significativa con toxinas de mamíferos conocidas o supuestas. La biblioteca compilada de todas las secuencias de proteínas en la base de datos de proteínas Entrez® del NCBI se usó para identificar proteínas relevantes con una similitud de secuencia significativa con PMI. Las proteínas del NCBI con similitud que cumplieran con los criterios de inclusión se evaluaron más a fondo para determinar si el PMI posee potencial de toxicidad en los mamíferos. También se utilizó una base de datos seleccionada de secuencias de toxinas de mamíferos conocidas o supuestas (base de datos de toxinas Syngenta) en la comparación de alineamiento utilizando BLASTP para identificar más claramente todas las toxinas de mamíferos conocidas que comparten una similitud significativa con PMI. Los resultados muestran que 1000 de las 1000 alineaciones más similares del NCBI estaban por debajo del valor E del umbral de detección de 1×10^{-5}. Las 1000 alineaciones se clasificaron como proteínas "PMI". Una evaluación de estas alineaciones demostró que ninguna de ellas indicaba el potencial de que PMI actuara como una toxina para los mamíferos. Se observaron seis alineamientos cuando se comparó PMI con la base de datos de toxinas de Syngenta; ninguno fue significativo según la medida de similitud del valor E utilizando un umbral de 1×10^{-5}. Los resultados de ambas comparaciones de bases de datos confirman que la PMI no es una toxina de mamíferos, ni que la PMI comparte una similitud de secuencia significativa con otras toxinas proteicas de mamíferos conocidas o supuestas.
ANÁLISIS DE PROXIMALES	Se realizaron análisis composicionales en muestras de maíz MZIR260, la versión isogénica no transgénica cercana y seis variedades de maíz de referencia, sembradas en 11 localidades de USA. Se cultivaron tres de los seis híbridos de referencia en cada localidad, y todas las entradas se cultivaron en un diseño de bloques completos aleatorizados con cuatro repeticiones por entrada. Se recogieron muestras de forraje y grano y se analizaron en busca de nutrientes y antinutrientes clave para la alimentación humana y animal. Del forraje se analizaron los proximales, fibra y minerales; el grano se analizó en cuanto a proximales, fibra, almidón, minerales, vitaminas, aminoácidos, ácidos grasos, metabolitos secundarios y antinutrientes. Se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) para comprobar los efectos de la entrada tanto entre localidades como dentro de cada localidad. Se realizaron comparaciones estadísticas entre la prueba y el control. Además, los niveles medios de los componentes se compararon con los rangos (mínimo a máximo) de los valores de los híbridos de referencia no transgénicos y con los rangos del maíz convencional publicados en la Base de Datos de AFSI. Composición de proximales y fibra en forraje No se detectaron diferencias entre la prueba y el control en los niveles de cenizas, fibra detergente ácida (ADF) o fibra detergente neutra (NDF). Se detectaron diferencias en los niveles de humedad, proteína, grasa y carbohidratos totales. Los niveles de humedad, proteína y grasa fueron inferiores en la prueba con respecto al control, mientras que el nivel de carbohidratos totales fue superior en la prueba con respecto al control. Los niveles medios de todos los proximatos y fibra en el evento se encontraban dentro de los intervalos de los híbridos de referencia y dentro de los intervalos notificados en la base de datos AFSI. Composición de proximales, fibra y almidón en grano No se detectaron diferencias entre el evento objeto de evaluación y el control en los niveles de todos los proximatos, tipos de fibra o almidón. Los niveles medios de todos los proximatos, tipos de fibra y almidón

	en la prueba estaban dentro de los rangos de los híbridos de referencia y de los rangos de la base de datos AFSI. Los niveles de humedad de los granos se ajustaron mediante secado, ya fuera mecánico o en el campo, por lo que no se compararon estadísticamente. En comparación con la muestra de forraje de control, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ninguno de los componentes medidos en el maíz MZIR260. La mayoría de los componentes evaluados del forraje y del grano no difirieron del testigo. En los casos en que se produjeron diferencias, los niveles medios de la prueba se situaron dentro de los intervalos considerados normales para el maíz convencional. Por lo tanto, la conclusión es que el forraje y el grano del maíz MZIR260 no difieren materialmente en composición de nutrientes (incluidos los próximos) de los del maíz convencional no transgénico.
DOCUMENTO DE GESTIÓN DEL RIESGO (Art. 17 Literal a, Decreto 4525 de 2005)	El solicitante adjunta documento de gestión del riesgo al dossier.

4. OTRA INFORMACION

PAISES Y USOS EN DONDE ESTA AUTORIZADO	El evento MZIR260 aún no posee autorizaciones, pero ha sido presentado en países como: Argentina, Australia, Brasil, China, Estados Unidos, Japón, Singapur, Tailandia, Unión Europea, Uruguay
SOLICITUDES EN CURSO O APROBACIONES EN OTRO CTN	Aún no ha sido presentado para su evaluación en otros CTNs, se presentará simultáneamente en Colombia para aprobación del evento para consumo animal y siembra