

## **DOCUMENTO DE DECISIÓN**

**Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de algodón COT102  
(SYN-IR1Ø2-7)**



**Dirección de Calidad Agroalimentaria**

**Coordinación de Biotecnología y productos Industrializados**

## INDICE

RESUMEN Y ANTECEDENTES .....	3
EVALUACIÓN .....	3
1 – Historia de uso y especificación del evento de transformación.....	4
2 - Estabilidad genética y caracterización molecular. ....	4
3 –Productos, patrón y niveles de expresión .....	5
4 – Análisis Composicional .....	6
5 - Aptitud Nutricional .....	6
6 - Alergenicidad .....	6
7 - Toxicidad.....	7
8 - Conclusión.....	7
9 - Normativa y recomendaciones .....	8

## **RESUMEN Y ANTECEDENTES**

El proceso de evaluación de riesgo alimentario de eventos de transformación, producto de la biotecnología moderna, lo realiza el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), organismo regulador dependiente del Ministerio de Agroindustria.

La Dirección de Calidad Agroalimentaria del SENASA, es el área responsable de llevar a cabo esta función, contando para ello con un equipo científico y el asesoramiento de un Comité Técnico Asesor, compuesto por expertos de diversas disciplinas científicas, representando a los distintos sectores vinculados a la producción, industrialización, consumo, investigación y desarrollo de organismos genéticamente modificados.

El 22 de abril de 2014 se recibe una solicitud de la empresa Syngenta Agro S.A., para la realización de la evaluación de la aptitud alimentaria humana y animal del evento de transformación COT102, algodón resistente a ciertos insectos lepidópteros.

Se realizó una revisión de la solicitud a los efectos de corroborar el cumplimiento de lo establecido en la Resolución SENASA N° 412/02, normativa que establece los criterios y requisitos de evaluación de aptitud alimentaria humana y animal de organismos genéticamente modificados.

La información presentada fue analizada en primera instancia por el equipo técnico específico, luego fue sometida a evaluación del Comité Técnico Asesor. Finalmente la Dirección de Calidad Agroalimentaria evaluó nuevamente, en tercera instancia, y concluye en el presente documento.

Por lo tanto, la Dirección de Calidad Agroalimentaria (DICA) como resultado del proceso de evaluación de aptitud alimentaria realizado por la Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados y el asesoramiento del Comité Técnico sobre el Uso de Organismos Genéticamente Modificados del SENASA (acta del 21/07/2016) concluye que los productos derivados de materiales que contengan el evento de transformación COT102 son aptos para el consumo humano y animal, no revisten riesgos agregados o incrementados por efecto de la transgénesis, más allá de los inherentes al alimento en cuestión y cumplen con los criterios y requisitos establecidos en la resolución SENASA N° 412/2002 y por el Codex Alimentarius FAO/OMS.

## **EVALUACIÓN**

El algodón COT102, resistente a ciertos insectos lepidópteros, fue evaluado siguiendo los lineamientos expuestos en la Resolución SENASA N° 412/02, sobre los “Fundamentos y Criterios para la Evaluación de Alimentos Derivados de Organismos Genéticamente Modificados”, los “Requisitos y Normas de Procedimiento para la Evaluación de la Aptitud Alimentaria Humana y Animal de los Alimentos derivados de Organismos Genéticamente Modificados”, y la “Información Requerida” para dicha evaluación. La citada Resolución contempla los criterios previstos por el Codex

Alimentarius FAO/OMS. La evaluación fue realizada utilizando la información suministrada en la solicitud Anexo III, junto a información adicional solicitada y consultas a expertos, para establecer la aptitud alimentaria para consumo humano y animal.

## 1 – Historia de uso y especificación del evento de transformación

El algodón es un cultivo ampliamente difundido y posee una extensa historia de uso seguro. No se considera dañino ni patogénico para humanos pero, en condiciones naturales, produce dos tipos de moléculas con potencial toxicidad: el gossipol y los ácidos grasos ciclopropenoides.

El algodón ha sido cultivado por cientos de años con el objetivo de obtener su fibra. Su semilla ha sido utilizada como alimento para el hombre y el ganado en Estados Unidos y otros pocos países. En la actualidad, los principales productos, con fines alimentarios, obtenidos de la semilla son: aceite, torta y harina, cáscaras, línters, semillas sin deslinter, semillas deslinteradas.

La modificación introducida en el algodón COT102 otorga protección frente al ataque de las ciertas plagas de insectos lepidópteros, gracias a la expresión de la proteína Vip3Aa19. El evento expresa también, y en muy bajos niveles a la proteína APH4, que fue utilizada como marcador de selección durante el proceso de desarrollo del evento y no otorga ninguna característica de interés agronómico o productivo.

## 2 - Estabilidad genética y caracterización molecular.

Genes principales	Org. Donante	Proteína expresada	Función
<i>vip3Aa19</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Vip3Aa19	Endotoxina con actividad insecticida específica para cierto tipo insectos Lepidópteros.
<i>aph4</i>	<i>E. coli</i>	Aph4	Utilizada como marcador de selección durante el proceso de desarrollo del evento. No aporta ninguna característica de interés agronómico.

El evento COT102 fue obtenido por transformación mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. El inserto está presente como copia única. No se identificaron secuencias del inserto en otra región del genoma del algodón, ni del esqueleto del vector.

El análisis bioinformático de potenciales ORF identificó un marco abierto de lectura (174pb) que se genera entre el ADN-T y la secuencia genómica flanqueante hacia el extremo 3' del inserto. No se identificó similitud de secuencia con alérgenos o toxinas.

Se evaluó la estabilidad genética mediante PCR sobre plantas de diferentes generaciones de COT102 con el objetivo de determinar el patrón de herencia de los genes *vip3Aa19* y *aph*, corroborando que los insertos son heredados de una manera predecible consistente con los principios de herencia mendeliana.

### 3 –Productos, patrón y niveles de expresión

Los nuevos productos se expresan en bajos niveles, lo cual determina un bajo nivel de exposición.

Las proteínas no interactúan entre sí y no comparten vías metabólicas descartándose dicha hipótesis de riesgo.

#### Vip3Aa19

Confiere protección contra el daño causado por ciertos insectos Lepidópteros.

Es idéntica a la proteína expresada por el evento MIR162 (Vip3Aa20), salvo por cambio en un único aminoácido. Esta diferencia ocurre por fuera del core tróptico de la proteína.

Posee historia de uso y consumo.

Origen de Vip3Aa	Designación de la toxina	N° Aminoácidos	Aminoácido en Posición 129
COT102	Vip3Aa19	789	Metionina
MIR162 maíz	Vip3Aa20	789	Isoleucina

Los valores medios medidos en planta total se encontraron entre 1 a 13 µg/g de tejido fresco (1-73 µg/g tejido seco). Las hojas fueron las que tuvieron el mayor valor medido para Vip3Aa19: 3 a 22 µg/g de tejido fresco (5-118 µg/g tejido seco). La concentración media en botones florales, raíces y cápsulas no excedió los 4µg/g de tejido fresco (17 µg/g tejido seco), 2µg/g de tejido fresco (7 µg/g tejido seco) y 1µg/g de tejido fresco (9 µg/g tejido seco), respectivamente. En semilla se midió un valor medio de 3µg/g de tejido fresco y en polen secado al aire 1µg/g. No se detectó en fibras.

#### ApH4 (Higromicina B fosfotransferasa)

Utilizada como marcador de selección durante el proceso de desarrollo del evento. Permite el crecimiento de las células transformantes en medios conteniendo Higromicina B. Sin interés agronómico.

No se identificó APH4 en la mayoría de los tejidos (o se encontró en valores muy bajos para ser detectados). Solo se identificó en polen en valores de 2,3µg/g. Las tablas 5 a 7, muestran los resultados en detalle.

#### 4 – Análisis Composicional

La empresa presentó un análisis composicional comparativo entre COT102 y un comparador no-transgénico. Los resultados fueron comparados con la base de datos de ILSI (2006) y de la OECD (2009) que contienen valores para variedades de referencia.

El ensayo se realizó en dos años: 2001 y 2002. En 2001 se realizó en 3 localidades, mientras que en 2002 se realizó en 2 localidades en 4 repeticiones.

Se analizaron en semilla 17 analitos en 2001 y 21 analitos en 2002. No se identificaron diferencias significativas en ninguno de los analitos medidos a partir del ensayo del año 2001 entre COT102 y el control. Se identificaron diferencias significativas en 5 analitos medidos a partir del ensayo del año 2002.

Analito	Análisis combinado año 2002	Análisis combinado año 2001
Potasio	↓	=
Zinc	↓	=
Cobre	↓	=
Serina	↓	=
Lisina	↓	=

↓: el evento presenta un nivel significativamente menor que el control  
 = : sin diferencias entre materiales

Todos los analitos medidos en los dos años se encontraron dentro de los valores reportados para algodones convencionales (base de datos de ILSI y OECD), por lo que no se diferencian en cuanto a su aptitud nutritiva y alimentaria de estas últimas. Los resultados obtenidos demuestran que el evento analizado es sustancialmente equivalente a su contraparte no transgénica.

#### 5 - Aptitud Nutricional

Luego de analizar los estudios composicionales, los resultados determinan que no existen diferencias biológicamente significativas, y puede concluirse que el algodón COT102 es sustancial y nutricionalmente equivalente a su contraparte no transgénica.

#### 6 - Alergenicidad

##### Homología con proteínas alergénicas conocidas:

Las proteínas Vip3Aa19 y ApH4 carecen de homología con alérgenos conocidos cuando se las evaluó (considerando similitud de secuencia superior al 35% en un segmento de al menos 80 aminoácidos o 100% de identidad en un segmento de 8 aminoácidos contiguos) utilizando la base de datos Food Allergy Research and Resource Program (FARRP, 2012).

##### Otras características:

Las características de peso molecular, concentración, digestibilidad simulada y termoestabilidad de las nuevas proteínas fueron evaluadas. Para ninguna de las proteínas

se encontró evidencia que las indique como potenciales alérgenos. Tampoco se encontró evidencia de una potencial glicosilación.

De acuerdo a la evidencia evaluada, se concluye que es altamente improbable que el evento de algodón COT102 exprese alérgenos.

## **7 - Toxicidad**

Se utilizó el program BLASTP (alignments with Basic Local Alignment Search Tool for Proteins, Altschul et al. 1997) para buscar en la base de datos de NCBI Entrez® que contiene todas las secuencias de dominio público [NCBI 2012], secuencias con similitud significativa con Vip3Aa19 (Leiner K., 2012) o APH4 (Leiner K., 2012b). Ninguna de las proteínas identificadas en ambos estudios se corresponde con proteínas conocidas como toxinas.

Para evaluar la toxicidad de las proteínas Vip3Aa19 y APH4, se evaluaron unos estudios en donde se administraron dosis orales agudas a ratones. Para el caso de Vip3Aa19 se realizaron estudios en ratones, a los cuales se administraron dosis desde los 1616 a 3675 mg de proteína/kg de peso corporal. No se observaron efectos adversos aún a la máxima cantidad utilizada, por lo tanto el NOEL se determinó a 3675 mg Vip3Aa19/kg peso y la LD50> a 3675 mg Vip3Aa19/Kg peso. Estudios similares fueron realizados con APH4 sin observar efectos con dosis de hasta 778mg de proteína/Kg de peso corporal.

## **8 - Conclusión**

Luego de haber realizado la evaluación completa de riesgo alimentario a la información suministrada por la empresa Syngenta Agro S.A. y teniendo en cuenta que:

- Las proteínas de nueva expresión se expresan en bajos niveles.
- Es sustancial y nutricionalmente equivalente a su contraparte no transgénica.
- No se encontró evidencia de similitud u homología con proteínas tóxicas conocidas.
- No se encuentra evidencia de expresión de sustancias alergénicas conocidas para las proteínas expresadas.

Se concluye que el evento de algodón COT102 es sustancialmente equivalente a su contraparte convencional, por lo tanto, es tan seguro y no menos nutritivo que los algodones comerciales convencionales.

De acuerdo a lo anteriormente descrito, y en función del conocimiento científico actualmente disponible y de los requisitos y criterios internacionalmente aceptados, no se encuentran reparos para la aprobación para consumo humano y animal de eventos de algodón COT102.

## 9 - Normativa y recomendaciones

- Resolución SENASA N° 1265/99.
- Resolución SENASA N° 412/02.
- Principios para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológico modernos (CAC/GL 44-2003).
- Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN Recombinante (CAC/GL 45-2003).
- Consensus Document's for the work on the Safety of Novel Foods and Feeds (OECD).
- Resolución MAGyP N° 701/2011.
- Base de datos ILSI 2007.
- Base de datos de Alérgenos (FARRP database).



Ing. Agr. JUAN C. BATISTA  
DIRECTOR de CALIDAD AGROALIMENTARIA  
SENASA