

DOCUMENTO DE DECISIÓN

EVALUACIÓN DE RIESGO SOBRE EL AGROECOSISTEMA

Soja (*Glycine max*) genéticamente modificada (GM) BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6, que contiene la acumulación de los eventos BCS-GM151-6 y DAS-444Ø6-6 y presenta tolerancia a herbicidas inhibidores de HPPD y protección frente al ataque del nematodo del quiste de la soja (*Heterodera glycines*) (conferidas por BCS-GM151-6) y tolerancia a los herbicidas glifosato, glufosinato de amonio y 2,4-D (conferidas por DAS-444Ø6-6) . La solicitud fue presentada por BASF Argentina S.A. El presente Documento de Decisión incluye a la soja BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6, y a toda la progenie derivada de los cruzamientos de este material con cualquier soja no GM.

INTRODUCCIÓN

A partir del análisis de la información presentada por el solicitante y del conocimiento científico disponible, los suscritos, miembros de la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA) y de la Coordinación de Innovación y Biotecnología (ClyB) acuerdan en dar por finalizada la evaluación de riesgo sobre el agroecosistema de la soja genéticamente modificada (GM) BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6.

La soja GM BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6, que contiene la acumulación de los eventos de transformación BCS-GM151-6 y DAS-444Ø6-6, fue obtenida mediante cruzamiento convencional de los parentales que contienen los eventos correspondientes. Cabe mencionar que el evento DAS-444Ø6-6 fue autorizado comercialmente bajo el siguiente acto administrativo, resolución SAGYP N° 98/2015 y que el evento BCS-GM151-6 fue autorizado comercialmente bajo el siguiente acto administrativo: Disposición N° 8/2024.

Por otra parte, cabe mencionar que todas las autorizaciones otorgadas durante este proceso se realizaron cumpliendo con las medidas de bioseguridad y las normativas vigentes y con el debido control de los organismos nacionales competentes, según establecen las mencionadas normativas.

El presente Documento de Decisión incluye a la soja GM BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6 y a toda la progenie derivada de los cruzamientos de este material con cualquier soja no GM.

I. CARACTERIZACIÓN DEL ORGANISMO VEGETAL GENÉTICAMENTE MODIFICADO (OVGM)

1. Nombre común y científico: Soja (*Glycine max*)

2. Denominación de la acumulación de eventos: BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6

3. Fenotipo aportado por las modificaciones genéticas introducidas:

La acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6 presenta protección frente al ataque de nematodos fitoparásitos, como es el caso del nemátodo del quiste de la soja, otorgada por la proteína Cry14Ab-1. Además, presenta tolerancia a los herbicidas glifosato, glufosinato de amonio, 2,4-D y herbicidas inhibidores de HPPD otorgada por las proteínas 2mEPSPS, PAT, AAD-12 y HPPD-4, respectivamente. Las actividades biológicas de todas las proteínas se comprobaron oportunamente en instancias del análisis de riesgo de los eventos parentales correspondientes.

3.1. Modo de acción de los herbicidas

El glifosato inhibe la enzima cloroplástica 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), la cual se encuentra involucrada en la ruta bioquímica del shikimato y compuestos derivados (aminoácidos aromáticos, entre otros). De esta manera, el tratamiento con glifosato priva a las plantas de aminoácidos esenciales y de metabolitos secundarios, como el tetrahidrofolato, la ubiquinona y la vitamina K, necesarios para el crecimiento y su normal desarrollo.

El glufosinato de amonio inhibe la actividad de la enzima glutamino sintetasa, compitiendo con el glutamato (sustrato natural) por el sitio activo, lugar donde ocurre la condensación de glutamato con amoníaco para dar glutamina. Esta inhibición evita la síntesis de L-glutamina, que no sólo es un precursor químico importante para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, sino que además funciona como mecanismo para la incorporación de amoníaco en plantas. El tratamiento con glufosinato de amonio provoca la acumulación de amoníaco y el cese de la fotosíntesis.

El 2,4-D actúa como una auxina sintética inhibiendo el crecimiento. Se absorbe por hojas y raíces luego se trasloca por el floema y xilema y se acumula en los meristemas. El isoxaflutole bloquea 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.

3.2. Mecanismo de acción de los productos de expresión

Los mecanismos de acción de cada una de las proteínas responsables de conferir los fenotipos declarados, fueron analizados durante la evaluación de los eventos individuales, resultando en Documentos de Decisión favorables. A continuación se describen los mecanismos de acción de estas proteínas:

Cry14Ab-1 confiere protección frente al ataque causado por nematodos fitoparásitos como es el caso del nematodo del quiste de la soja. Se encuentra presente en el evento BCS-GM151-6.

La proteína Cry14Ab-1 es un miembro de la familia de proteínas de tipo Cry (cristal) producidas por las cepas de *Bacillus thuringiensis* que demuestran una toxicidad específica para los insectos y los nematodos. Cry14Ab-1 pertenece a la 'rama nematocida' de las proteínas Cry. Una vez ingeridos, estos cristales se solubilizan en el intestino medio, las toxinas se activan proteolíticamente y se unen a receptores específicos ubicados en la membrana de la célula intestinal del nematodo, lo que conduce a la ruptura de las células y posterior muerte. La superficie epitelial del tracto gastrointestinal de los mamíferos, incluidos los humanos, carecen de receptores específicos de proteínas Cry.

2mEPSPS confiere tolerancia al herbicida glifosato. Se expresa en el evento DAS-444Ø6-6.

La proteína doble mutante 5-enolpiruvil shikimato-3-fosfato sintasa (2mEPSPS) confiere tolerancia al herbicida glifosato. Está involucrada en la ruta metabólica del shikimato. Esta ruta metabólica no está presente en animales y este es un factor que contribuye al efecto selectivo del glifosato en plantas. La enzima 2mEPSPS cataliza la transformación de 2-fosfoenolpiruvato (PEP) a Shikimato-3-fosfato (S3P).

AAD-12. La ariloxialcanoato dioxigenasa-12, confiere tolerancia al herbicida 2,4-D y se expresa en el evento DAS-444Ø6-6. La proteína AAD-12 es una dioxigenasa dependiente del alfa cetoglutarato que resulta en la inactivación metabólica de los herbicidas de la familia de los ariloxialcanoatos. El gen *aad-12*, que expresa la proteína AAD-12, proviene de *Delftia acidovorans*.

PAT confiere tolerancia al herbicida glufosinato de amonio y se expresa en el evento DAS-444Ø6-6. La enzima fosfinotricina-N-acetiltransferasa (PAT) cataliza la conversión de L-glufosinato (un análogo del ácido L-glutámico) a su forma acetilada, la cual deja de actuar como un inhibidor de la glutamino sintetasa. La glutamino

sintetasa es responsable de la detoxificación del amoníaco en plantas superiores. El resultado de este proceso es la tolerancia de las plantas al L-glufosinato y su sal de amonio, glufosinato de amonio, lo que permite un uso selectivo de herbicidas que contienen dicho principio activo. El gen *bar*, que expresa la proteína PAT, deriva de *Streptomyces viridochromogenes*.

HPPD-4 es una 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa modificada (HPPD) que confiere tolerancia a herbicidas inhibidores de HPPD como es el caso del isoxaflutole y se expresa en el evento BCS-GM151-6. La secuencia codificante de la proteína 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD) se aisló de *Pseudomonas fluorescens*. Cuatro aminoácidos fueron sustituidos (ácido glutámico en la posición 335 por prolina (Glu335Pro), glicina en la posición 336 por triptófano (Gly336Trp), lisina en la posición 339 por alanina (Lys339Ala) y alanina en la posición 340 por glutamina (Ala340Gln) lo cual reduce la eficacia de unión de los inhibidores de HPPD generando tolerancia a la aplicación del herbicida. La proteína modificada se designa como HPPD-4. La HPPD en plantas está involucrada en varias vías anabólicas; su producto de reacción homogentisato (2,5-dihidroxifenilacetato) es el precursor aromático de tocoferol, tocotrienoles y plastoquinona, que son esenciales para la cadena de transporte fotosintético y los sistemas antioxidantes.

Por lo descripto anteriormente es evidente que las rutas metabólicas en las que están involucradas las proteínas expresadas en estos eventos son independientes entre sí, por lo cual no se espera interacción entre ellas.

4. Modificaciones genéticas introducidas

4.1. Método de obtención del OVG

La soja BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6 es el resultado del cruzamiento convencional de la soja conteniendo los eventos parentales BCS-GM151-6 y DAS-444Ø6-6.

4.2. Secuencias introducidas

La información referente a todos los eventos parentales fue evaluada detalladamente en instancias del análisis de riesgo sobre el agroecosistema de los eventos individuales, resultando en cada caso en Documentos de Decisión favorables.

5. Métodos de detección

La presencia de cada uno de los eventos parentales puede ser determinada molecularmente mediante PCR utilizando cebadores específicos para cada evento. En este caso, el método se basa en la detección de la presencia simultánea de cada uno de los eventos parentales a partir de ADN extraído de una única muestra biológica.

II. EVALUACIÓN DE RIESGO

1. Productos de expresión de las secuencias introducidas

La información referente a los niveles de expresión de los productos Cry14Ab-1, 2mEPSPS, PAT, AAD-12 y HPPD-4 ha sido presentada durante el análisis de riesgo sobre el agroecosistema de cada uno de los eventos parentales, resultando en Documentos de Decisión favorables.

Dado que la acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6-7 ha sido obtenida por cruzamiento convencional, no se espera que los niveles de expresión de las proteínas antes mencionadas difieran de los rangos reportados en los eventos parentales.

2. Análisis de interacción de los productos de expresión

Se analizó la posibilidad de interacción entre las proteínas Cry14Ab-1, 2mEPSPS, PAT, AAD-12 y HPPD-4 presentes en la acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6 considerando los mecanismos de acción y se observó que las rutas metabólicas de las mencionadas proteínas difieren entre sí.

Por lo tanto, se puede inferir que no existe interacción entre las cinco proteínas expresadas en la acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6.

3. Organismos no blanco

La evaluación del riesgo sobre los organismos no blanco de la proteína expresada, Cry14Ab-1, fue realizada oportunamente en instancia de evaluación de los mencionados eventos individuales. Dado que no hay interacción entre los productos de expresión mencionados, el riesgo sobre los organismos no blanco del evento acumulado no difiere de los eventos individuales previamente analizados.

4. Formulación de posibles hipótesis de riesgo sobre el agroecosistema

Cada uno de los eventos parentales fueron evaluados en instancia de solicitudes previas concluyendo en todos los casos que:

- a) son estables genética y fenotípicamente a lo largo de las generaciones;
- b) se transfieren a la progenie siguiendo un patrón de herencia mendeliano simple;
- c) no presentan riesgo de transferencia horizontal o intercambio de genes con otros organismos;
- d) expresan productos que carecen de potencial tóxico o alergénico;
- e) no han generado nuevos marcos abiertos de lectura que representen un riesgo para el agroecosistema;
- f) no presentan diferencias biológicamente relevantes en comparación a sus contraparte convencionales salvo por las características introducidas.
- g) no presentan patogenicidad para otros organismos.

En conclusión, de estas evaluaciones la CONABIA emitió Documentos de Decisión favorables para cada uno de los eventos parentales.

A su vez, para la presente evaluación de la acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6, se formuló la hipótesis de riesgo de posible interacción entre los productos de expresión. De acuerdo a la evaluación de las rutas metabólicas de los productos Cry14Ab-1, 2mEPSPS, PAT, AAD-12 y HPPD-4, se descartó la hipótesis de riesgo.

4. Plan de Manejo de Resistencia de Insectos (PMRI)

De acuerdo a lo establecido en la Resolución N° 49/2021 de la ex -Secretaría de Alimentos, Bioeconomía y Desarrollo Regional del entonces Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, el PMRI se deberá presentar para su evaluación por la ClyB y la CONABIA previamente a la inscripción de cultivares de soja que contengan a la acumulación de los eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6 en el Registro Nacional de Cultivares (RNC) del Instituto Nacional de Semillas (INASE). De acuerdo a lo establecido en dicha resolución, la inscripción de los mencionados cultivares quedará supeditada a la evaluación favorable del PMRI por parte de la ClyB y la CONABIA.

CONCLUSIÓN

Del análisis de la información presentada en relación a la acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6, se evidencia que esta soja GM no presenta nuevos riesgos o riesgos incrementados respecto del cultivo de otras sojas y, por lo tanto, se concluye que su liberación al agroecosistema es tan segura como la de cualquier soja comercial.

Esta conclusión de la CONABIA es sobre la bioseguridad de la acumulación de eventos BCS-GM151-6 x DAS-444Ø6-6 en el agroecosistema, sin perjuicio del cumplimiento de normativas y del buen manejo de la tecnología para la prevención de resistencia en las malezas blanco de los herbicidas vinculados a la tolerancia conferida por la acumulación de eventos.