DOCUMENTO DE DECISIÓN

Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de papa
TICAR 233 (OECD: TIC-AR233-5)

senasa

Dirección de Calidad Agroalimentaria

Elaborado por

Coordinación de Biotecnología y Productos Industrializados

ÍNDICE

RESUMEN Y ANTECEDENTES 3

EVALUACIÓN 4

1 – HISTORIA DE USO ALIMENTARIO Y ESPECIFICACIONES DEL EVENTO DE TRANSFORMACIÓN 4

2 - CARACTERIZACIÓN MOLECULAR, SECUENCIAS FLANQUEANTES, MARCOS ABIERTOS DE LECTURA, Y ESTABILIDAD GENÉTICA DEL EVENTO 5

3 – PRODUCTOS, PATRÓN Y NIVELES DE EXPRESIÓN 6

4 – CARACTERÍSTICAS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA 6

5 – ANÁLISIS COMPOSICIONAL 6

6 – ALERGENICIDAD 7

7 –TOXICIDAD 7

8- APTITUD NUTRICIONAL 8

9- MODIFICACIÓN DE MODOS DE USO, PROCESAMIENTO Y ELABORACIÓN 8

10 – CONCLUSIÓN 8

11 – NORMATIVA Y RECOMENDACIONES 9

Evaluación de la aptitud alimentaria del evento de soja IND-41Ø-5

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 Agricultura, Ganadería y Pesca.

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 *ad honorem* sobre Uso de Organismos Genéticamente Modificados, compuesto por expertos de diversas disciplinas, representando a los distintos sectores vinculados a la producción, industrialización, consumo, investigación y desarrollo de organismos genéticamente modificados.

El 27 de diciembre de 2012 se recibe una solicitud de la empresa Tecnoplant S.A., para la realización de la evaluación de aptitud alimentaria humana y animal del evento de transformación TICAR233 (OECD: TIC-AR233-5), papa tolerante al virus Y (PVY).

Se realizó la revisión de la solicitud a los efectos de corroborar el cumplimiento de lo establecido en la Resolución SENASA Nº 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 y luego fue sometida a evaluación del Comité Técnico Asesor. Algunos de los miembros del mencionado Comité Asesor concluyeron que el evento TIC-AR233-5 es tan seguro y no menos nutritivo que su contraparte convencional, por lo que no encontraron reparos para su aprobación para consumo humano y animal. Otros miembros, en cambio, consideraron que la información no era suficiente (acta del 22/9/2015).

Finalmente, el día 7 de junio de 2018, la empresa Tecnoplant S.A. ha aportado la información complementaria que permite dar por cumplidos todos los criterios técnicos de la Resolución SENASA 412/02. A su vez, a la luz de la nueva evidencia, todos los miembros del Comité Técnico Asesor dieron su opinión favorable para su aprobación.

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 concluye que los productos derivados de materiales que contengan el evento de transformación TIC-AR233-5, 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

La papa TIC-AR233-5 fue evaluada siguiendo los lineamientos expuestos en la Resolución SENASA Nº 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, junto a información adicional solicitada y consultas a expertos, para determinar la aptitud alimentaria para consumo humano y animal.

1 – Historia de uso alimentario y especificaciones del evento de transformación

Historia de uso alimentario:

Se considera que la papa pudo haberse domesticado dentro del área comprendida entre los lagos Titicaca y Poopó, en la región oeste de Bolivia. La papa cultivada se originó a partir de la especie silvestre diploide *Solanum leptophyes* hace unos 10.000 a 7.000 años, y que la primera especie domesticada fue *Solanum stenotomum.*

Existen 235 especies de papa reconocidas hasta el presente, hay 7 cultivadas y 228 silvestres. Las especies silvestres están ampliamente distribuidas desde la región sudoeste de Estado Unidos (Nebraska y Colorado) hasta el extremo sur de los Andes. Existen dos centros de biodiversidad de especies silvestres, uno en la región central de México y otro en la región alta Andina, desde Perú hasta el noroeste Argentino

La producción mundial de papas ha aumentado a una tasa media anual del 4,5% en los últimos 10 años, y ha superado el crecimiento de la producción de muchos otros importantes productos alimentarios en los países en desarrollo, particularmente en Asia. Si bien en Europa ha disminuido el consumo de papa, éste ha aumentado en el mundo en desarrollo, de menos de 10 kilogramos per cápita en 1961-1963 a 21,53 kilogramos en 2003. Si bien el consumo de papa en los países en desarrollo sigue siendo muy inferior que en Europa (93 kilogramos al año), todo indica que en el futuro aumentará considerablemente.

Hasta inicios del decenio de 1990, casi la totalidad de las papas se producían y consumían en Europa, América del Norte y en los países de la antigua Unión Soviética. Desde entonces se ha producido un espectacular aumento de la producción y la demanda de papa en Asia, África y América Latina, donde la producción aumentó de menos de 30 millones de toneladas al principio del decenio de1960 a más de 165 millones en 2007. En 2005, por primera vez, la producción de la papa del mundo en desarrollo excedía la del mundo desarrollado. China se ha convertido en el primer productor mundial de papa, y poco menos de una tercera parte de todas las papas de hoy se cosecha en China y la India.

Especificaciones del evento de transformación:

Las plantas de papa portadoras del evento TIC-AR233-5 han sido obtenidas por transformación mediada por *A. tumefasciens*, con un constructo que contiene el gen *cp-PVY* que codifica para la proteína de la cápside del virus PVY, y le confiere a la

planta tolerancia a la infección del virus Y de la papa, sin presentar síntomas ni disminuir su rendimiento.

El evento TIC-AR233-5 podría aportar una mayor facilidad en el manejo del cultivo, una disminución de la utilización de plaguicidas para el control de los insectos que lo atacan. La construcción presente en el evento permite que la planta responda más rápidamente y logre contener el ataque del patógeno.

2 - Caracterización molecular, secuencias flanqueantes, marcos abiertos de lectura, y estabilidad genética del evento

Caracterización molecular:

Los genes principales del evento TIC-AR233-5 son:

cpPVY: Gen de la proteína de cápside del PVY.

NptII: Gen del transposon Tn5 de *Escherichia coli.*

Para estudiar el número de insertos de la construcción presentes en el genoma de la planta portadora del evento TIC-AR233-5 se realizaron diferentes análisis de *Southern blot* por digestión del ADN con distintas enzimas de restricción. En base a estos estudios, se determinó que los genes y sus secuencias regulatorias, se encuentran formando parte de un único inserto, el cual se comporta como un único locus, y se confirmó que el inserto presente contiene tres copias de tándem (una de ellas invertida) del T-ADN proveniente del plásmido.

Análisis de secuencias flanqueantes:

El análisis bioinformático de las secuencias flanqueantes reveló que el inserto se encuentra en el cromosoma 5 del genoma de la papa. A la vez, permitió corroborar que durante la inserción se produjo una deleción de 574 pb en el genoma de la papa, que no existe una disrupción de los genes endógenos ni hay elementos regulatorios del vector presentes en el sitio de integración.

Análisis de marcos abiertos de lectura:

El análisis bioinformático de los marcos abiertos de lectura (ORF) de las secuencias insertadas y las regiones flanqueantes mostró la presencia de 14 ORF. Las 14 secuencias fueron comparadas frente a bases de datos de alérgenos y toxinas conocidas, sin ser detectada coincidencia alguna.

Estabilidad genética del evento:

Se evaluaron los resultados de 3 análisis independientes de *Southern blot.* Entre el primer y el último ensayo de *Southern* transcurrieron 6 generaciones. Además se han realizado estudios de ensayos a campo en los últimos 7 años sin pérdida del fenotipo. Con estos resultados se concluye que el ADN-T está integrado en forma estable en un único locus y es heredado en forma Mendeliana a través de múltiples generaciones.

3 – Productos, patrón y niveles de expresión

En la siguiente tabla se presentan los productos de expresión contenidos en el evento:

Genes principales	Org. Donante	Producto expresado	Función
NptII	Transposón Tn5 de *E. coli*	NPTII	Marcador de selección
cpPVY	Virus Y de la papa	CP-PVY	Confiere Resistencia a PVY

Patrón y niveles de expresión:

- CP-PVY:
Si bien no se ha detectado la proteína de cápside en western-blot, sí se pudieron detectar muy bajos niveles de los transcriptos del gen *cpPVY*. Estos transcriptos mostraban un tamaño menor y heterogéneo, características de degradación. Fueron necesarios tiempos de exposición largos de las membranas para poder ver los transcriptos de cp-PVY en tallo, hojas y raíces, también puede verse el tamaño heterogéneo de PVY ampliamente difundido en los campos de producción de la República Argentina y otros países de la región.

- NPTII:
Como se esperaba, la proteína NPTII se detecta fácilmente en hojas y tubérculos del evento TIC-AR233-5 ensayados con antisueros comerciales. Los niveles de expresión no suponen riesgos para el consumo.

4 – Características y actividad biológica

La evidencia presentada por la empresa indica que la configuración de secuencias enfrentadas en la región 3´ explica el mecanismo de silenciamiento responsable de la resistencia al virus Y, ya que a partir de ella se genera el RNA doble cadena que contiene secuencias de cápside del virus responsable del silenciamiento.

El sistema de silenciamiento génico postranscripcional, que es la base para obtener la resistencia al virus en este evento, es un mecanismo natural presente en las plantas para defenderse del ataque del virus Y de la papa.

5 – Análisis composicional

Siguiendo las recomendaciones de la OECD (OECD, 2012), se evaluaron dos estudios composicionales, en dos campañas: 2015-2016 y 2016-2017. Se comparó la papa TIC-AR233-5 con su homólogo convencional variedad Spunta. Para cada campaña, se realizaron en 3 localidades con 3 repeticiones, en un diseño en bloques completos al azar (DBCA).

En la campaña 2015/2016 las localidades ensayadas fueron Malargüe (Mendoza), Quines (San Luis) y Villa Dolores (Córdoba). En la campaña 2016/2017 las localidades fueron Malargüe (Mendoza), Quines (San Luis) y Mar del Plata (Buenos Aires).

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un análisis de varianza (ANOVA). Los 14 analitos comparados incluyen los recomendados en el documento de consenso de composición para nuevas variedades de papa de la OCDE y adicionan otros nutrientes clave para papa (almidón, cenizas, hidratos de carbono, proteínas, vitamina C, fibra alimentaria, fructosa, glucosa, humedad, materia grasa, sacarosa, valor energético, glicoalcaloides solaninas y chaconinas).

El estudio composicional presentado para el evento evidencia que, si bien se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas en la comparación con su contraparte no genéticamente modificada variedad Spunta, utilizada comúnmente en el mercado argentino, los valores obtenidos estuvieron dentro del rango de la literatura científica. Dichas diferencias no fueron consistentes en las mediciones de todas las localidades, por lo que las diferencias no fueron consideradas biológicamente relevantes. No se encontraron diferencias significativas para los glicoalcaloides analizados (solaninas y chaconinas).

En base a esto, se ha determinado la equivalencia sustancial del evento comparado con su contraparte no genéticamente modificada.

6 – Alergenicidad

La alergenicidad potencial de las secuencias expresadas en el evento TIC-AR 233 fue examinada utilizando la base de datos de acceso público AllergenOnLine, www.allergenonline.com y SDAP. Las homologías se analizaron comparando las secuencias contenidas en una ventana corrediza de 80 aminoácidos (criterio de homología significativa ≥ 35%) o de 6 aminoácidos contiguos (criterio: identidad con un epitope alergénico).

Los análisis bioinformáticos de las posibles similitudes de secuencias (homologías, alineamientos o identidades) de la proteína CP-PVY con alérgenos, no ha dado como resultado la existencia de alineamientos que presenten alguna preocupación desde el punto de vista de la seguridad alimentaria, en relación a la reactividad cruzada con proteínas alergénicas. La proteína NPTII ya posee historial de evaluación en diversos eventos y es considerada segura.

En conclusión, las proteínas provienen de organismos no alergénicos, carecen de similitud estructural en comparación con alérgenos conocidos, son rápidamente digeridos en fluidos gástricos simulados y constituyen una muy pequeña proporción de las proteínas totales de tubérculo de papa. Toda esta información sustenta el hecho de que las proteínas NPTII y la indetectable proteína de la cápside viral CP-PVY carecen de potencial alergénico.

7 –Toxicidad

La proteína CP-PVY expresada en el evento TIC-AR233-5, fue analizada bioinformáticamente con el fin de evaluar la similitud potencial con toxinas e identificar

péptidos inmunológicamente relevantes. Las comparaciones se llevaron a cabo utilizando una base de datos que contiene secuencias de toxinas y alérgenos. Se utilizó la herramienta de alineación de secuencias FASTA y no se encontró similitudes de importancia desde el punto de vista toxicológico.

Como conclusión, puede decirse que el análisis bioinformático de las posibles similitudes de secuencias (homologías, alineamientos o identidades) de la proteína CP-PVY con toxinas conocidas, no ha dado como resultado la existencia de alineamientos que presenten alguna preocupación desde el punto de vista de la seguridad alimentaria, en relación a la similitud con proteínas tóxicas. La proteína NPTII ya posee historial de evaluación en diversos eventos y es considerada segura.

8- Aptitud nutricional

La evidencia presentada por el desarrollador indica que la proteína CP-PVY no se expresa, por lo que no puede detectarse en planta. A lo largo de la extensa historia en la exposición dietaria de humanos y animales a papas infectadas con el virus Y, nunca se ha registrado un efecto adverso derivado de su consumo.

A su vez, los análisis bioinformáticos no detectaron homología con toxinas o alérgenos.

Los estudios composicionales demuestran la equivalencia sustancial, reforzando la confirmación de la inocuidad alimentaria y la equivalencia nutricional de la papa TIC-AR233-5 con la papa convencional.

En base a lo expuesto, se concluye que la evidencia indica que no es necesario solicitarle al desarrollador efectuar estudios de toxicidad en animales o de alimentación con el alimento completo con la papa TIC-AR233-5.

9- Modificación de modos de uso, procesamiento y elaboración

Las papas portadoras del evento TIC-AR233-5 no requerirán ninguna modificación de uso, procesamiento o elaboración que su contraparte no transgénica.

10 – Conclusión

Luego de haber realizado la evaluación completa de la información suministrada por la empresa Tecnoplant S.A., y teniendo en cuenta que:

- Los estudios de caracterización molecular demuestran que el inserto se ha mantenido de forma estable en el genoma de la planta a lo largo de generaciones sucesivas y en distintos ambientes y entornos genéticos.
- Las proteínas de nueva expresión se expresan en muy bajos niveles o son indetectables.
- Es composicionalmente 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 papa TIC-AR233-5 es sustancialmente equivalente a su contraparte convencional, por lo tanto, es tan seguro y no menos nutritivo que las variedades de papa comerciales convencionales.

De acuerdo a lo anteriormente descripto, 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 la papa TIC-AR233-5.

11 – Normativa y recomendaciones

- Resolución SENASA Nº 1265/99.
- Resolución SENASA Nº 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° 763/2011.
- Base de datos ILSI.
- Base de datos de Alérgenos (FARRP database)

Buenos Aires, 05/07/2018.

Ing. Agr. JUAN CARLOS RAMIREZ
COORDINADOR GENERAL DE ASEGURAMIENTO Y GESTIÓN DE LA CALIDAD

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2018-32384688-APN-DCA#SENASA

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 6 de Julio de 2018

Referencia: Documento de decisión evento de papa TIC-AR233-5 Tecnoplant S.A.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.06 16:14:09 -03'00'

Andres Ignacio Maggi
Analista
Dirección de Calidad Agroalimentaria
Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.06 16:14:12 -03'00'