

RESOLUCIÓN 000120 DE 2012

(enero 26)

por la cual se autoriza el uso de tecnología de genes apilados de Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

El Ministro de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por el artículo 6° del Decreto número 4525 de 2005 y,

CONSIDERANDO:

Que el Convenio de las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica, denominado "ley global en Biodiversidad", se adoptó el 5 de junio de 1992 y fue ratificado por Colombia mediante la Ley 165 de 1994, la cual fue declarada exequible por la honorable Corte Constitucional mediante sentencia C-519 de 1994.

Que el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología se aprobó el 29 de enero de 2000 y fue ratificado por Colombia mediante Ley 740 de 2002; la cual fue declarada exequible por la honorable Corte Constitucional en la Sentencia C-071 de 2003.

Que el Gobierno Nacional mediante Decreto número 4525 de 2005 estableció el marco regulatorio de los Organismos Vivos Modificados, OVM de acuerdo con los procedimientos señalados en la Ley 740 de 2002.

Que mediante Resolución número 227 de 2007 expedida por el entonces Ministerio de la Protección Social, se conformó el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad para OVM con uso en Salud o Alimentación Humana exclusivamente (CTNSalud), integrado por delegados de este Ministerio, del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima y del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias.

Que es función del Comité Técnico Nacional de Bioseguridad de Organismos Vivos Modificados (OVM) de uso en salud y alimentación humana exclusivamente (CTNSalud), recomendar al Ministro de la Protección Social hoy Ministro de Salud y Protección Social la expedición del acto administrativo para la autorización de las actividades solicitadas con Organismos Vivos Modificados.

Que la Empresa Syngenta S. A. con domicilio en la ciudad de Bogotá, D. C., mediante Representante Legal doctor Pablo Oyanguren, en oficio dirigido al Invima del 12 de noviembre de 2010 y radicado número 10090274, solicitó autorización de uso de tecnología de genes apilados de Maíz Bt-11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

Que el análisis de la documentación que soporta la evaluación de riesgos y de inocuidad presentada por la citada empresa para las líneas de Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/ LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, fue adelantado por el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad - CTNSalud en las siguientes sesiones:

1. Sesión del CTNSalud del 15 de febrero de 2011 (Acta número 01) en la que se analizó la información aportada por el solicitante y se formuló requerimiento de información adicional, consistente en aportar documento de gestión de riesgo del evento Maíz Bt11 x MIR604 (literal a), artículo 17, Decreto número 4525 de 2005), donde a lo largo del documento se haga referencia al evento apilado y no a uno de los parentales individualmente.

2. Sesión CTNSalud del 3 de junio de 2011 (Acta número 02) en la que se analizó la información remitida por el solicitante, mediante oficio del 25 de abril de 2011 con radicado 11036756 y los resultados de la evaluación del riesgo realizados por la Empresa Syngenta S. A. al evento Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW. Una vez analizada la información, se concluyó por parte del citado Comité que puede autorizarse el uso del evento antes mencionado como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

Que el CTNSalud, en la sesión a que alude el numeral 2 del considerando anterior, realizó la evaluación con base en los estudios presentados por la Empresa Syngenta S. A., en los cuales encontró:

1. Que el Maíz con la tecnología Bt11 x MIR604 (SYN-BT011-1 x SYN-IR604-5) fue obtenido mediante el cruzamiento convencional de los eventos parentales Bt11 y MIR604.

2. Que el evento individual Bt11, se encuentra autorizado como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, mediante Resolución número 001078 del 13 de abril de 2009 del entonces Ministerio de la Protección Social.

3. Que el evento individual MIR604 fue estudiado por el CTNSalud en su sesión del 3 de junio de 2011 (Acta número 02) en la que se analizó la información remitida por el solicitante y los resultados de la evaluación del riesgo realizados por la Empresa Syngenta S. A., al evento Maíz con la tecnología MIR604, y de acuerdo con lo establecido en los artículos números 7°, 8° y 29 del Decreto número 4525 de 2005, recomendaron la expedición del acto administrativo por parte del entonces señor Ministro de la Protección Social, por el cual se autoriza el uso del evento antes mencionado como materia prima en la producción de alimentos para consumo humano.

4. Que el híbrido Bt11 x MIR604 es un evento conjunto que expresa las proteínas Cry1Ab, la proteína fosfotricina acetilasa (PAT), mCry3A y la enzima mannose-6-phosphate isomerasa (PMI).

5. Que el evento Bt11, fue desarrollado a través de transferencia directa de la construcción genética a protoplastos de línea H8540 y regeneración en medio selectivo.

6. Que el ADN insertado en el evento Bt11 fue el plásmido pZ01502 que consiste de dos casetes de expresión, un casete 35S-1/intrón/Btk HD-1/NOS en el polilinker del sitio de clonación y el segundo casete 35S2/intrón/PAT/Nos en el sitio Bgl II del plásmido pZ0997.

7. Que el evento MIR604 se obtuvo por transformación genética mediada por *Agrobacterium*, realizada sobre embriones inmaduros de líneas de maíz propiedad de la Empresa Syngenta S. A.

8. Que por este método, los elementos genéticos comprendidos entre los bordes de integración izquierdo y derecho del plásmido pZM26 se transfirieron e integraron establemente al genoma de la célula vegetal; mientras que los elementos por fuera de estos bordes no fueron transferidos.

9. Que el gen *pmi* fue usado como marcador de selección en el evento MIR 604 durante el proceso de regeneración. Las plántulas regeneradas del evento MIR 604 fueron analizadas para la presencia de los genes *mCry3A* y *pmi*, y por la ausencia del gen *spec* (resistencia a espectromicina). Estos análisis se hicieron por PCR.

10. Que la proteína Cry1Ab tiene un historial de uso de más de tres o cuatro décadas de aplicaciones foliares de preparaciones comerciales de *B. thuringiensis* como insecticida, de la cual no se han reportado reacciones alérgicas a la proteína por ingestión oral, dérmica o inhalación.

11. Que datos de experimentos que simulan la digestión, muestran una vida media de la proteína Cry1Ab en el sistema gástrico de 30 segundos.

12. Que la proteína Cry1Ab, extraída de plantas transgénicas como Bt11, no es glicosilada, por cuanto no pasa por el retículo endoplasmático ni los cuerpos de Golgi (donde se glicosilan las proteínas) debido a que no tiene las señales necesarias para entrar en estos compartimientos celulares.

13. Que la proteína Cry1Ab se presenta en niveles muy bajos, menos del 0,00047% del peso fresco del grano de maíz, y menos del 0,0094% del total de la proteína del grano.

14. Que la secuencia de la proteína Cry1Ab comparada con secuencias de alérgenos conocidos, no muestra ninguna similitud al nivel de péptidos inmunológicamente importantes (epítopes de 8 a 12 aminoácidos – los resultados E-valúes de la homología de la secuencia de la proteína Cry1Ab con alérgenos conocidos).

15. Que la proteína Cry1Ab en los granos enlatados está por debajo del límite de detección, lo que indica que el procesamiento (cocción / esterilización a 100 – 110 °C) inactiva o destruye la proteína Cry1Ab.

16. Que para evaluar el potencial alergénico de la proteína fosfinotricina-N-acetil transferasa (PAT), se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos y el resultado demostró que las acetil transferasas como grupo no presentan alergenicidad reportada para mamíferos.

17. Que la proteína PAT es lábil al calor, al medio ácido y altamente digerible y que no se pudo establecer la generación de fragmentos de bajo peso molecular (peso molecular <6.000) durante los ensayos de digestibilidad in vitro. Sin embargo, estos posibles fragmentos se encuentran por fuera del rango de peso molecular de la mayoría de los alérgenos alimentarios.

18. Que la secuencia de la proteína comparada con secuencias de alérgenos conocidos, no muestra ninguna similitud al nivel de péptidos inmunológicamente importantes (epítopes de 8 a 12 aminoácidos) los resultados E-valúes de la homología de la secuencia de la proteína PAT con alérgenos conocidos.

19. Que la proteína PAT es inestable a temperaturas mayores a 45 °C.

20. Que el nivel extremadamente bajo de la proteína PAT en los granos de maíz Bt11, junto con la inestabilidad de dicha proteína durante el procesamiento, hace que sea improbable que los humanos se encuentren expuestos a una proteína PAT activa cuando consuman maíz Bt11 o sus productos derivados.

21. Que se realizaron comparaciones de las secuencias exactas de la proteína mCry3A con las entradas presentes en la base de datos de Food Allergy Research and Resource Program Protein Allergen (versión 8.0) con una similitud de 35% en péptidos sucesivos de 80 aminoácidos y secuencias comunes de 8 o más aminoácidos contiguos entre mCry3A y las secuencias de alérgenos conocidos.

22. Que no se encontraron similitudes de la proteína mCry3A lo que sugiere que no hay homología significativa de aminoácidos con ninguna proteína alergénica potencial o conocida.

23. Que la evaluación de la susceptibilidad de la proteína mCry3A frente a degradación proteolítica en fluido gástrico de mamífero simulado (SGF) conteniendo pepsina, tanto la proteína mCry3A proveniente de maíz transgénico como de *E. coli* recombinante, resultó fácilmente degradada en SGF.

24. Que no se detectó la proteína mCry3A ni fragmentos inmunorreactivos luego de 2 minutos de digestión en SGF, según los resultados de ensayos de Western Blot.

25. Que 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), mostró que a 95°C mCry3A resultó completamente inactivada, a 4°C, 25°C, y 37°C hubo escaso o nulo efecto sobre la actividad de mCry3A, mientras que a 65°C hubo reducción en la actividad.

26. Que la secuencia de aminoácidos de la proteína PMI fue comparada con la Base de Datos de Alérgenos de Syngenta Biotechnology, Inc. [(SBI) Allergen Database (vr. 4.0)] para determinar si había identidad de secuencia significativa a proteínas conocidas como alérgenos o alérgenos putativos, indicando posibles implicaciones para el potencial alergénico de la proteína PMI.

27. Que se compararon péptidos conformados por 80 aminoácidos secuenciales de la secuencia de la proteína PMI con las secuencias de proteínas de la base de datos de alérgenos de SBI usando el algoritmo de búsqueda Fasta. Los resultados de este análisis revelaron que no hubo identidad significativa con ninguna entrada de la base de datos de alérgenos de SBI y que la proteína PMI no comparte ninguna homología de secuencia con proteínas alergénicas conocidas.

28. Que la secuencia de la proteína PMI también fue analizada para encontrar coincidencias de ocho aminoácidos adyacentes de la secuencia de la proteína PMI y las secuencias de alérgenos de la base de datos de SBI.

29. Que se encontró una región de homología de secuencia los 8 aminoácidos idénticos adyacentes entre la proteína PMI y un alérgeno conocido como α -parvalbumina de la especie Rana CH2001 (rana comestible sin identificar). Investigaciones posteriores usando la metodología con suero sensitivo de acuerdo al CODEX, demostraron que no había reactividad cruzada entre la proteína PMI y el suero de un sólo individuo del cual se conocía que había demostrado alergia mediada por la inmunoglobulina IgE a esta α -parvalbumina específica.

30. Que se puede concluir que las proteínas Cry1Ab, la proteína fosfinotricina acetilasa (PAT), mCry3A y la enzima mannose-6-phosphate isomerase (PMI) expresadas en el Maíz Bt11 x MIR604 no presentan las características asociadas con las proteínas alergénicas. Por tanto el maíz no plantea ningún riesgo alergénico significativo para los humanos y animales.

31. Que la proteína Cry1Ab es un producto de alto peso molecular no volátil el cual no se puede absorber por la piel. Adicionalmente no hay receptores para las delta-endotoxinas de la proteína de las subespecies *B. thuringiensis* en la superficie de las células intestinales en los mamíferos, por tanto los humanos no son susceptibles a dichas proteínas.

32. Que la proteína Cry1Ab por lo general es degradada por la digestión en el tracto alimentario de los mamíferos.

33. Que para la proteína Cry1Ab, se realizó un estudio de toxicidad en ratones, con la versión truncada de la d-endotoxina purificada en *E. coli*. Este estudio mostró que el LD50 es superior a 4000 mg/kg. La misma concentración de proteína (4000 mg/kg) se determinó como el nivel al cual no se observa efecto.

34. Que estudios de digestibilidad in vitro demostraron una rápida degradación de la proteína Cry1Ab dentro del fluido gástrico humano simulado.

35. Que se realizó búsqueda en las bases de datos de dominio público la similitud entre las secuencias de aminoácidos de la proteína Cry1Ab y se comparó con las 2632 secuencias disponibles y no se encontraron homologías biológicas significativas con secuencias diferentes a los cristales de proteína insecticida Cry1Ab.

36. Que el gen *pat* codifica la enzima fosfinotricin-N-acetil transferasa, enzimas comunes tanto en células bacteriales como de plantas y animales, y juegan un papel central en el metabolismo de las grasas. No hay reportes de toxicidad o alergenicidad asociada con acetil transferasas en la literatura. Estas enzimas no se parecen en su secuencia a toxinas proteicas conocidas como los venenos de serpientes, endotoxinas bacterianas o alérgenos.

37. Que la proteína PAT es rápidamente inactivada y digerida a pH ácido, igual al del sistema digestivo de mamíferos, lo que confirma que no son tóxicas en ratones.

38. Que se evaluó la toxicidad potencial de la proteína mCry3A realizando una extensiva búsqueda bioinformática con el programa BLASTP para realizar una búsqueda en la base de datos NCBI Entrez Protein, con el fin de determinar si la secuencia de aminoácidos de dicha proteína tiene homología significativa con secuencias de proteínas identificadas como toxinas, y llevando a cabo un estudio de toxicidad oral aguda en ratones.

39. Que la proteína mCry3A no comparte una homología significativa con toxinas conocidas (distintas a las toxinas proteicas Cry) y no produjo efectos adversos relacionados con el tratamiento cuando se administró a ratones en altas dosis.

40. Que se realizó un estudio de toxicidad aguda de la proteína en ratones con una dosis oral simple de 2632 mg MCRY3A0102/KG. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento al analizar el peso corporal y el consumo de alimento durante el estudio y al evaluar su efecto *post mortem*.

41. Que el potencial de toxicidad de la proteína PMI fue evaluado por medio de una extensa búsqueda de bioinformática, para determinar si la secuencia de aminoácidos de la proteína PMI tenía homología significativa con secuencias de proteínas identificadas como toxinas.

42. Que la proteína PMI no comparte homología significativa con toxinas conocidas y no mostró efectos adversos relacionados con el tratamiento cuando fue administrado a altas dosis en ratones.

43. Que no fueron observados efectos adversos relacionados con el tratamiento en ratones, cuando esta se administró a una sola dosis alta (3030 mg/kg de peso corporal) de proteína PMI; por lo tanto no se considera que la proteína PMI sea tóxica.

44. Que durante el año 2005 en los Estados Unidos, se analizaron los componentes nutricionales de forraje y grano del híbrido transgénico de MAÍZ Bt11 x MIR604, y se comparó con maíz convencional, en ocho localidades de este país.

45. Que en forraje fueron analizados fibra detergente ácida (ADF), fibra detergente neutra (NDF), calcio, fósforo, cenizas, humedad, ácidos grasos, proteínas y carbohidratos, y para el grano se analizaron ADF, NDF, fibra total dietaria, cenizas, ácidos grasos, humedad, proteínas, carbohidratos, almidón, calcio, hierro, cobre, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, sodio, selenio zinc, antinutrientes (ácido p-cumarico, ácido ferúlico, furfural, inositol, ácido fítico, rafinosa, inhibidor triptófano) y vitaminas (A, B1, B2, B3, B6, B9 y E).

46. Que para el forraje no se observaron diferencias estadísticas significativas en humedad, grasa, ceniza o NDF. La única diferencia estadística significativa fue observada en ADF.

47. Que para todos los componentes medidos cuantificables, en forraje y grano del Maíz Bt11 x MIR604, y el correspondiente maíz no transgénico, incluyendo aquellos para los cuales las diferencias de genotipos fueron estadísticamente significativas, los niveles promedio estuvieron dentro de la variación natural para híbridos de maíz convencional.

48. Que el solicitante presentó la documentación de gestión del riesgo de acuerdo con lo establecido por el Decreto 4525 de 2005.

Que la evaluación se condujo con base en lo establecido en la Ley 740 de 2002, el Decreto número 4525 de 2005 y las directrices CAC/GL 44-2003 y CAC/GL 45-2003 enmendadas en 2008 por la Comisión del *Codex Alimentarius* y teniendo en cuenta el uso intencionado para el cual se solicitó autorización.

Que la evaluación del riesgo como alimento para consumo humano, realizada previo a la puesta en el mercado de líneas de Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, demuestra que este evento de transformación genética y sus productos derivados son tan seguros y nutritivos como su contraparte convencional, no se introducen nuevas toxinas, ni alérgenos, y los riesgos asociados no son diferentes a los riesgos por el consumo de maíz convencional o sus productos derivados.

Que por todas las razones técnicas antes señaladas y teniendo en cuenta que la evaluación de la inocuidad para consumo humano MAÍZ Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, fue realizada bajo el criterio de equivalencia sustancial, el CTNSalud considera que no se presentan riesgos para la salud humana relacionados con el evento en mención.

Que el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad para OVM con uso en Salud y Alimentación Humana exclusivamente – CTNSalud, en la sesión llevada a cabo el 3 de junio de 2011 (Acta número 02), presentó los resultados obtenidos en los estudios de bioseguridad realizados con el evento MAÍZ Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, de la Empresa Syngenta S. A. y de acuerdo con lo establecido en los artículos 7°, 8° y 29 del Decreto 4525 de 2005, recomendó la expedición del acto administrativo por parte del Ministro de la Protección Social hoy de Salud y Protección Social, para que se use el evento de transformación MAÍZ Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

En mérito de lo expuesto, este Despacho,

RESUELVE:

Artículo 1°. Autorizar a la Empresa Syngenta S.A. con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., el uso de líneas Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano.

Parágrafo 1°. La autorización a que se refiere el presente artículo, tendrá una vigencia de diez (10) años contados a partir de la fecha de ejecutoria de la presente resolución, es válida en todo el territorio nacional y debe ser renovada por un período igual a solicitud de parte, efectuada con no menos de sesenta (60) días de anticipación a la fecha de su vencimiento.

Parágrafo 2°. Durante el tiempo de vigencia de la autorización que se expide mediante la presente Resolución, la autoridad sanitaria competente realizará las acciones de inspección, vigilancia y control que sean pertinentes.

Artículo 2°. Cualquier importación que se realice de Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, para siembra o consumo animal, debe surtir los trámites establecidos en el Decreto 4525 de 2005 o las normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan ante el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad de OVM de uso con fines exclusivamente agrícolas, pecuarios, pesqueros, plantaciones forestales comerciales y agroindustria (CTNBio).

Artículo 3°. El importador debe dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 18.2 (a) del Protocolo de Cartagena aprobado en Colombia mediante la Ley 740 de 2002 y la Resolución número 4254 de

2011, en el cual se establece que en la documentación que acompaña el cargamento se debe identificar claramente que "puede contener OVM" y que no está destinado a ser introducido intencionalmente en el medio ambiente.

Artículo 4°. La Empresa Syngenta S.A. debe dar cumplimiento a lo establecido en la presente resolución y tomar las medidas que deban adoptarse para prevenir, evitar, mitigar y controlar los efectos adversos a la salud humana, acorde al documento de gestión de riesgo presentado por parte de la empresa.

Artículo 5°. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima ejercerá las funciones de inspección, vigilancia y control de las actividades autorizadas en su respectivo ámbito de competencia de acuerdo a lo establecido en la Ley 1122 de 2007, para lo cual podrá aplicar las medidas de seguridad e imponer las sanciones correspondientes, de conformidad con lo establecido en la Ley 9ª de 1979, según el procedimiento establecido en el Decreto número 3075 de 1997 o en las normas que lo modifiquen, adicionen o sustituyan.

Cualquier efecto adverso a la salud humana por el uso de líneas Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, que no haya sido anticipado en el análisis del riesgo, será objeto de las acciones correspondientes derivadas de las funciones de inspección, vigilancia y control por parte de la autoridad sanitaria competente conforme a la normatividad sanitaria vigente.

Artículo 6°. Cualquier fabricante de alimentos que emplee como materia prima o ingrediente las líneas de Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW, como materia prima para la producción de alimentos para consumo humano, debe dar cumplimiento a las disposiciones establecidas en la Resolución 4254 de 2011 expedida por el Ministerio de la Protección Social hoy de Salud y Protección Social, relacionadas con el etiquetado o rotulado de alimentos derivados de Organismos Genéticamente Modificados, OGM para consumo humano y la identificación de las materias primas para consumo humano que los

contengan. De igual forma, es responsabilidad de la Empresa Syngenta S.A., asegurarse que el material que contiene la tecnología anteriormente mencionada, la cual será utilizada para generar los granos de maíz que posteriormente serán empleados como alimento humano del grano y sus derivados, mantenga una clara identificación del Maíz Bt11 x MIR604, Agrisure® CB/LL/RW.

Artículo 7°. Notificar el contenido de la presente resolución al Representante Legal de la Empresa Syngenta S.A. o a su apoderado, dentro de los cinco (5) días siguientes a su expedición, haciéndole saber que contra la misma procede el recurso de reposición, en los términos previstos en el Código Contencioso Administrativo.

Parágrafo. Si no pudiere realizarse la notificación personal, deberá surtirse por edicto de conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 del Código Contencioso Administrativo.

Artículo 8°. La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación y surte efectos desde su ejecutoria.

Publíquese, notifíquese y cúmplase.

Dada en la ciudad de Bogotá, D.C. a 26 de enero de 2012.

La Ministra de Salud y Protección Social,

Beatriz Londoño Soto.

(C. F.).