



Evaluación de riesgos en la Salud

Seminario: 20 años de Cultivos Transgénicos en Uruguay
Setiembre de 2016

EVALUACIÓN DE RIESGOS (ER)

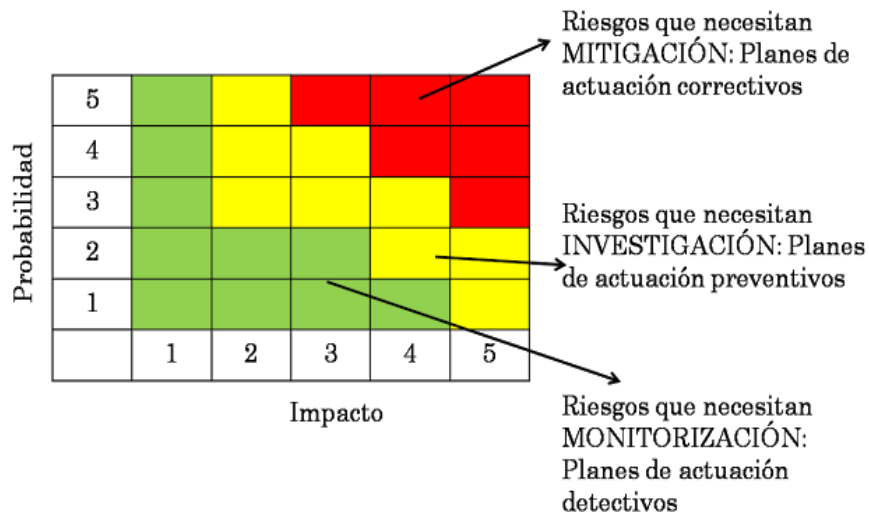
RIESGO

Riesgo = peligro $\times$ probabilidad $\times$ consecuencias

Riesgo = impacto $\times$ posibilidad

- ¿Qué podría ir mal?
- ¿Qué probabilidad hay de que ocurra?
- ¿Cuáles son las consecuencias?

- Riesgos específicos asociado a un impacto estimable y calculables estadísticamente



- Riesgos inciertos, no intencionales e inesperados

INCERTIDUMBRE:

- desconocimiento de la probabilidad
- desconocimiento del peligro

Metodología de Evaluación de Riesgos Vigente - Como se aplica??

Como es la gestión de riesgos en un contexto de incertidumbre?

CIENCIA NEUTRA Y CON CAPACIDAD DE PREDECIR LO QUE SUCEDERÁ EN TODOS LOS ESCENARIOS...

No hay consenso científico sobre la seguridad de los OMGs

Como científicos, médicos, académicos y expertos en disciplinas relevantes para la evaluación de los aspectos científicos, legales, sociales y de seguridad de los organismos genéticamente modificados (OGMs), rechazamos enérgicamente las afirmaciones hechas por aquellos que desarrollan las semillas GM y algunos científicos, comentaristas y periodistas quienes concluyen la existencia de un “consenso científico” sobre la seguridad de los OGMs^{1 2 3}, y que el debate entorno a esta cuestión está “cerrado”⁴.

Carta abierta de científicos del mundo a todos los gobiernos en relación con los organismos modificados genéticamente (OMG)

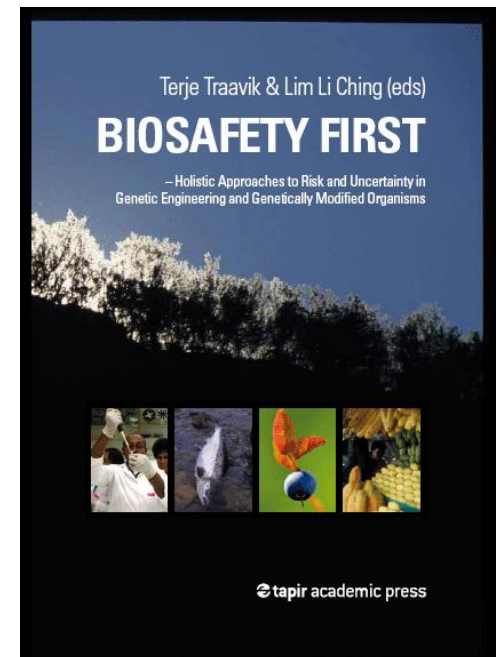
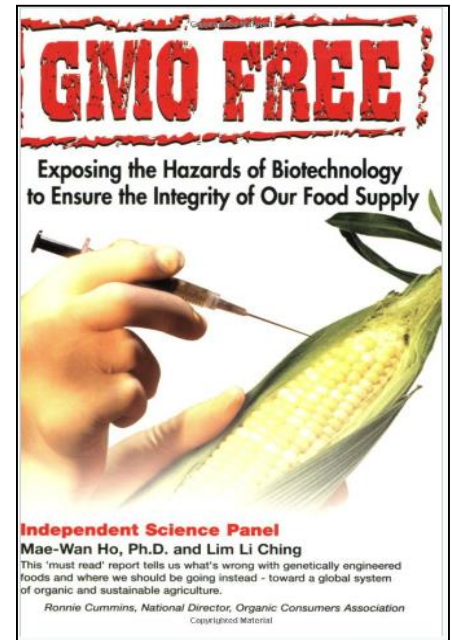
- Declaración de científicos del mundo a partir de 1999.
- Informe del Grupo de Ciencia Independiente en 2003 .
- Informe de prohibir los transgénicos en 2013.

Hilbeck et al. *Environmental Sciences Europe* (2015) 27:4
DOI 10.1186/s12302-014-0034-1

 Environmental Sciences Europe
a SpringerOpen Journal

No existe consenso científico sobre la seguridad de los OMG

Angelika Hilbeck^{1,2*}, Rosa Binimelis^{1,3}, Nicolas Defarge^{1,4,5}, Ricarda Steinbrecher^{1,6}, András Székacs^{1,7}, Fern Wickson^{1,3}, Michael Antoniou⁸, Philip L Bereano⁹, Ethel Ann Clark¹⁰, Michael Hansen¹¹, Eva Novotny¹², Jack Heinemann¹³, Hartmut Meyer¹, Vandana Shiva¹⁴ and Brian Wynne¹⁵



Riesgos potenciales en la salud

1) la modificación genética del vegetal:

- a) efectos no intencionales de la modificación genética que se le realiza al vegetal**
- b) la generación de resistencia a antibióticos**
- c) el desarrollo o aumento de alergias asociadas a la exposición al producto del transgen**
- d) toxicidad a corto o largo plazo**

2) al sistema de producción asociado a los cultivos (principalmente aumento del uso de herbicida):

- a) una mayor exposición por parte de la población, como sucede con los trabajadores que aplican o preparan las mezclas;**
- b) una mayor exposición de las personas que viven o trabajan en las zonas de producción como vecinos, apicultores y las escuelas rurales;**
- c) la contaminación de fuentes de agua por deriva y por escorrentía;**
- d) la pérdida de la inocuidad de estos alimentos por residuos de herbicidas.**

Documentos Guía – Referencias para la Evaluación de Riesgos de OVGM:



- ❖ Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos obtenidos por Medios Biotecnológicos 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
- ❖ Evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados. Instrumento para capacitadores, FAO, 2009.
- ❖ Protocolo de Cartagena Sobre Seguridad de la Biotecnología



Enfoque CASO A CASO

Concepto de la Equivalencia Sustancial

- **Es una Evaluación de Riesgos Comparativa**

Existen guías o documentos consensuados: **OECD** (Organización para la Economía, la Cooperación y el Desarrollo) o **ILSI** (<https://www.cropcomposition.org>) que establecen rangos para nutrientes clave y algunos antinutrientes y/o metabolitos secundarios.



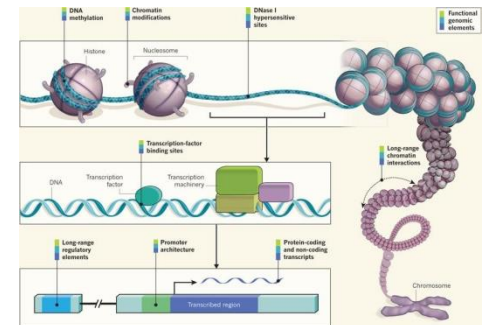
El mejoramiento genético convencional y la ingeniería genética ¿son sustancialmente equivalentes ó diferentes desde el punto de vista **tecnológico y biológico?**

Los mecanismos moleculares por el cual el ADN transformante es insertado en el genoma del hospedador no están aún bien comprendidos.

(Extraído de: Informe de la UE: BEETLE Final Report. 2007-9)

El conocido hasta ahora como «ADN basura» (información que no es útil) es, en realidad, un gran panel de control con millones de interruptores que regulan la actividad de nuestros genes y sin los cuales los genes no funcionarían y aparecerían enfermedades.

A partir de: ENCODE Project Consortium, 2012



«Las **comparaciones entre organismos, bajo parámetros exclusivamente químicos**, sólo puede detectar sustancias previstas, pero **jamás determinar inocuidad**» (Fagan JB, 1998).

«La equivalencia sustancial **es un concepto pseudo-científico**, porque se trata de un criterio comercial y político enmascarado como si fuera científico. Es, por otra parte, inherentemente anti-científico, porque **proporciona una excusa para no requerir pruebas bioquímicas o toxicológicas**» (Millstone *et al.*, 1999)

«La equivalencia sustancial **absuelve a los proponentes de la tecnología, de realizar pruebas toxicológicas y nutricionales en animales**, necesarias para establecer si el **efecto biológico de los cultivos transgénicos** es sustancialmente equivalente al de sus contrapartes no GM» (Nodari RO, 2009).

«**No existe una definición específica estadística o biológica para definir el concepto «sustancial»** por lo tanto **no hay límites** definidos **para la preocupación** con respecto a las diferencias entre los organismos comparados» (Ricroch *et al.*, 2011).

Existen actualmente **estudios con enfoques** de “biología de sistemas” **que apuntan a entender la complejidad del organismo completo, como un sistema, más allá de estudiar sus partes de una manera reduccionista**, los cuales podrían proveer un marco para determinar el criterio apropiado reconociendo que la modificación genética en menor o mayor escala, puede afectar las propiedades emergentes del sistema completo. (Ayyadurai VAS, Deonikar P, 2015)

Caracterización genético-molecular utilizando métodos de alta procesividad (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, etc.).

- **Falta investigación** (correlación, cambios en los perfiles, implicancias o relevancia biológica)
- Hasta ahora los estudios presentan **falta de homogeneidad en el diseño experimental y metodológico**. La mayoría se han centrado en la comparación de eventos simples. (Agapito S., 2014).
- Algunos estudios han evidenciado **efectos por la transgénesis y por factores ambientales** (ubicación de cultivo, tiempo del muestreo durante la estación que corresponda o en diferentes estaciones, nutrición mineral). En muchos estudios los últimos tienen mayor influencia, sobre los perfiles de composición, que la transgénesis.
- En un estudio sobre **maíz MON810 y su isogénico** no transgénico los autores observaron **alteraciones en la regulación de 43 proteínas** en la planta genéticamente modificada. El entorno afectó la expresión de proteínas más de la manipulación genética por bombardeo de partículas (en términos de cantidad) pero es evidente que la inserción de un solo gen no resulta en una única nueva proteína (Zolla *et al.* 2008).
- Otro estudio en **maíz MON810 (en condiciones de campo)** presentan hasta **32 proteínas diferencialmente expresadas** entre las variedades transgénicas vs. convencional. Las funciones putativas de estas proteínas corresponden al metabolismo energético, el procesamiento de la información genética y la respuesta al stress, (Agapito-Tenfen *et al.*, 2013).

Continuando con la ER de los OGM: CASO A CASO

c) el desarrollo o aumento de efectos adversos para la salud asociados a la exposición al producto del transgen y alergias

Caso de la incorporación de genes para la expresión de las proteínas Bt, insecticidas:

- Aumento en la exposición a las proteínas Cry a causa de la expresión de éstas proteínas en los cultivos transgénicos (Heinemann JA., 2010) y no cumplen MIP (Székács *et al.*, 2012).
- Diferencias en las características moleculares específicas de la toxinas (proteínas Cry) de las bacterias *Bacillus thuringiensis* (siendo estas un conjunto de proteínas de una misma familia), en comparación a las proteínas Cry recombinantes. (Székács *et al.*, 2012)
- Algunas proteínas Cry tendrían acción inmunogénica o coadyuvante y necesidad de mayor investigación. (Vázquez-Padrón *et al.* 1999 y 2000; Moreno-Fierros *et al.* 2000; Finamore *et al.*, 2008; Guimaraes *et al.*, 2008; Andreassen M, 2014)
- Al menos un estudio detectó proteína Cry que no fue totalmente degradada a nivel gastrointestinal y en otro caso se encontró a nivel sérico. (Chowdhury *et al.*, 2003; Aris *et al.*, 2011)
- Efectos hematotóxicos y citotóxicos, sugieren la necesidad de seguir profundizando en los posibles efectos de las proteínas Cry en mamíferos. (Mesnage *et al.*, 2013; Mezzomo *et al.*, 2013; Mezzomo *et al.*, 2015)

➤ Evaluación de la alergenicidad

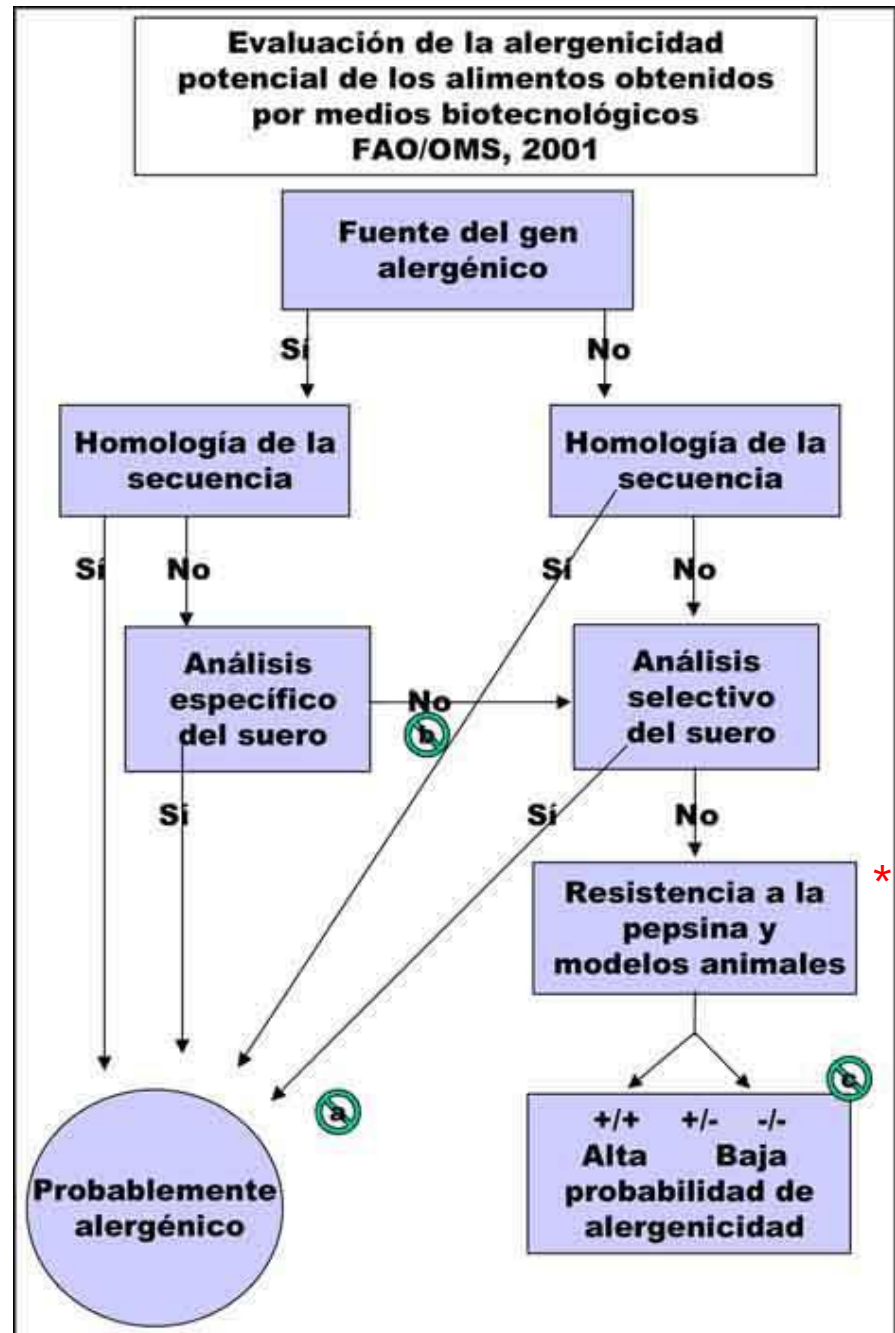
- No existe un ensayo definitivo
- Árbol de decisiones elaborado por la **consulta FAO/OMS de 2001**

Debido a:

- la amplia variabilidad genética de la población humana
- las diferencias geográficas en el consumo de alimentos.

Se sugiere:

Vigilancia posterior a la comercialización y se reconoce importancia de evaluación ulterior en relación con posibles efectos negativos de los alimentos GM una vez en el mercado (FAO/OMS, 2001)



* Guimaraes et al., 2010. *In vitro* digestion of Cry1Ab proteins and analysis of the impact on their immunoreactivity. J Agric Food Chem, 58(5): 3222-3231.

➤ d) Evaluación de la Toxicidad

De acuerdo a la metodología de ER basada en el concepto de la Equivalencia Sustancial:

Toxicidad de la proteína transgénica: trayectoria de uso inocuo; mecanismo de acción; digestibilidad *in vitro** en su forma comestible principal; similitud de la secuencia de aa en bases informática; niveles de expresión

➤ **Toxicidad aguda – determinación de NOAEL** (mg/kg peso corporal) utilizando proteínas homólogas (requiere demostrar equivalencia)

Ensayos de toxicidad subcrónica o crónica de las nuevas proteínas o del alimento completo, así como estudios de carcinogenicidad y teratogénicos: en general **no se realizan** si los estudios previos no muestran elementos de preocupación.

Revisiones de la literatura científica sobre ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS A LARGO PLAZO ó IMPACTOS EN SALUD del CONSUMO de OGMs

- Domingo JL. (2007). *Toxicity Studies of Genetically Modified Plants: A Review of the Published Literature*. Critical Reviews In Food Science And Nutrition Vol. 47 , Iss. 8.

Revisión de artículos publicados (entre 2000 y 2006) en revistas científicas internacionales sobre estudios toxicológicos o efectos para la salud humana y animal del consumo de OGMs: prácticamente inexistentes.

Dónde está la evidencia científica mostrando que las plantas/alimentos GM son toxicológicamente seguros?

- Domingo JL, Bordonaba JG. (2011). *A literature review on the safety assessment of genetically modified plants*. Environment International. Volume 37, Issue 4, May 2011, Pages 734–742

Revisión de estudios publicados (desde 2006 a 2011) sobre maíz, arroz y soja, constatándose un aumento en la información disponible fundamentalmente estudios realizados por las empresas biotecnológicas.

Existe un equilibrio en el número de **grupos** de investigación **que sugieren, que los productos transgénicos** (principalmente maíz y soja) **son tan inocuos y nutritivos como sus pares convencionales, y los grupos que señalan aún serias preocupaciones.**

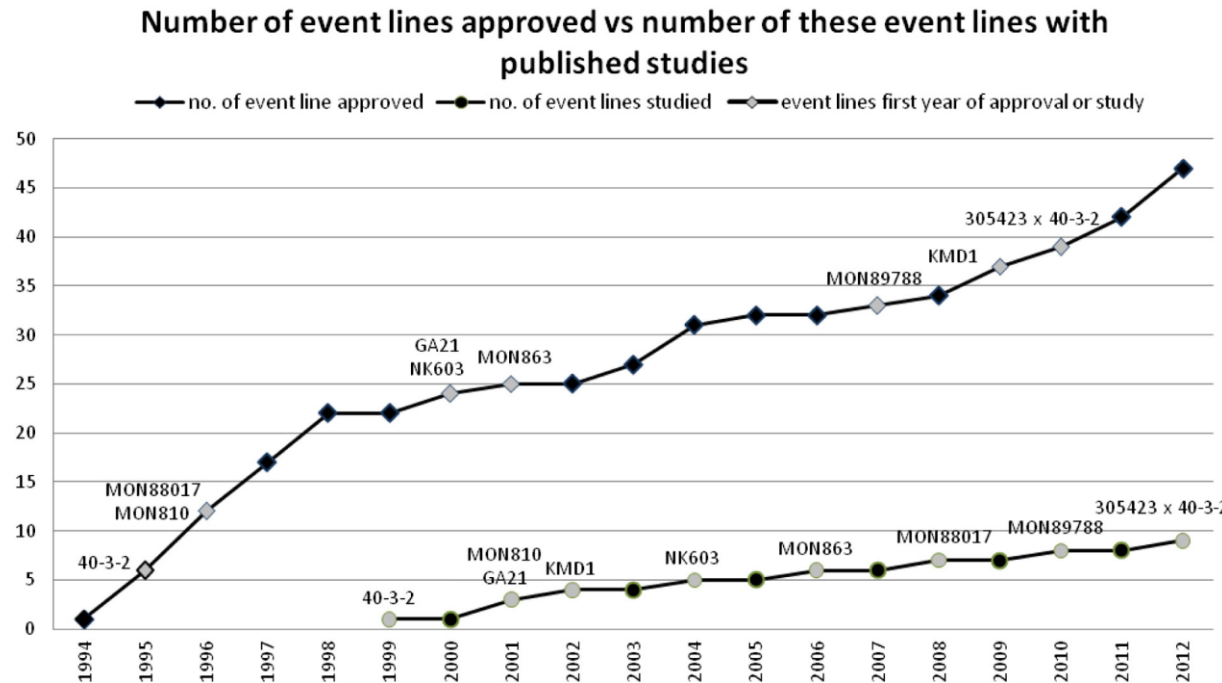
Zdziarski et al., 2014:

Revisión de literatura de estudios con **observaciones histopatológicas del tracto digestivo en ratas alimentadas con cultivos GM** con: tolerancia a herbicida vía EPSPS y/o resistencia a insectos vía CryA1b y/o Cry3Bb1.

Resultó en **47 eventos aprobados para consumo humano o animal**. Se identificaron **solamente 9 estudios de toxicidad de más de 90 días** y que tenían análisis histopatológicos del tracto gastrointestinal

Todas las publicaciones:

- **carecen de uniformidad** en el abordaje analítico y de un enfoque unificado y de **transparencia en su metodología** y resultados.
- **carecen de definición de toxicidad o signos de patología**, ni justifican los métodos de análisis seleccionados.
- **No se presenta la evidencia de hallazgos que son desestimados** por ser “normales”.



Estudios toxicológicos a largo plazo. Trabajos científicos independientes:

Los que están disponibles, que evidencian efectos adversos han sido cuestionados por presentar errores metodológicos o estadísticos pero no se han repetido.

- Irina Ermakova (2005): Soja GM en peso al nacer y supervivencia de crías de ratas.
- Velmirov A, Binter C, Zentek J. (2008): Alimentación de ratones a largo plazo con maíz NK603*MON810 y estudios de reproducción.
- Trbalza-Marinucci M, *et al.* (2008): Estudio a 3 años en ovejas con dietas conteniendo maíz Bt176.
- Carman JA, *et al.* (2013). Estudio a largo plazo con cerdos alimentados con alimentados con soja y maíz GM.
- Seralini GE *et al.* (2014) . Estudio republicado a largo plazo en ratas con maíz GM tolerante a Roundup.

Algunos estudios advierten **posibles signos de toxicidad** (especialmente asociado a **hígado y riñones**) y los autores sugieren **más estudios con animales**, pero **no se han continuado**. Ej: Malatesta, *et al.* 2002; Seralini *et al.*, 2007; Kilic *et al.*, 2008; Oraby *et al.* 2015.

En **animales experimentales (*D. magna*)** se observaron **efectos adversos crónicos (fecundidad y producción de efipios)** de un maíz Bt-GM (MON810), con diferencias significativas en comparación a la línea isogénica no-GM. (Ferreira *et al.*, 2015).

Proyectos de investigación en la Unión Europea (European Union as part of the 7th Research Framework Programme (FP7)):

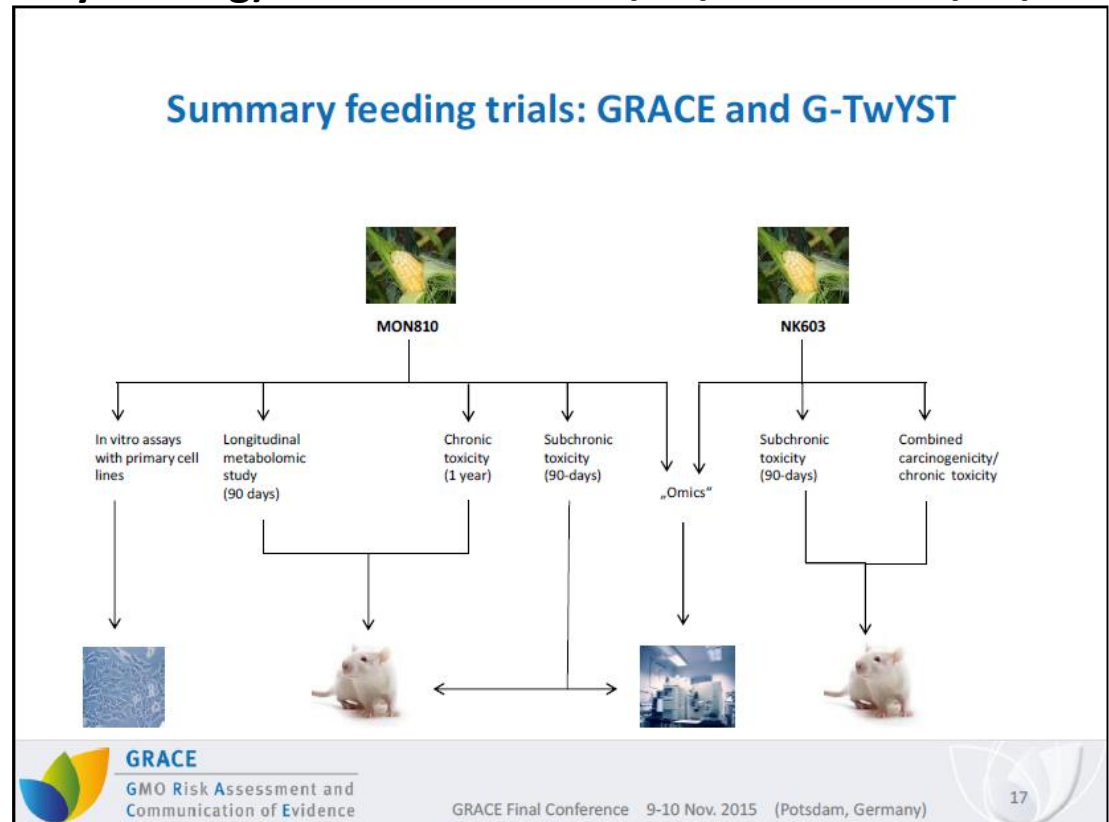
❖ **GRACE (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence):** Culminado, publicado: Zeljenková, D., Aláčová, R., Ondrejková, J. et al. *One-year oral toxicity study on a genetically modified maize MON810 variety in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE)* Arch Toxicol (2016). doi:10.1007/s00204-016-1798-4

❖ **G-TwYST (GMP Two Year Safety Testing):** duración del 21/04/2014 al 20/04/2018.
Evento: maíz NK603

❖ **MARLON** (Monitoring of Animals for Feed related Risks in the Long Term)

❖ **PRICE** (Practical Implementation of Coexistence in Europe)

❖ **PRESTO** (Preparatory steps towards a GMO research ERA-Net).



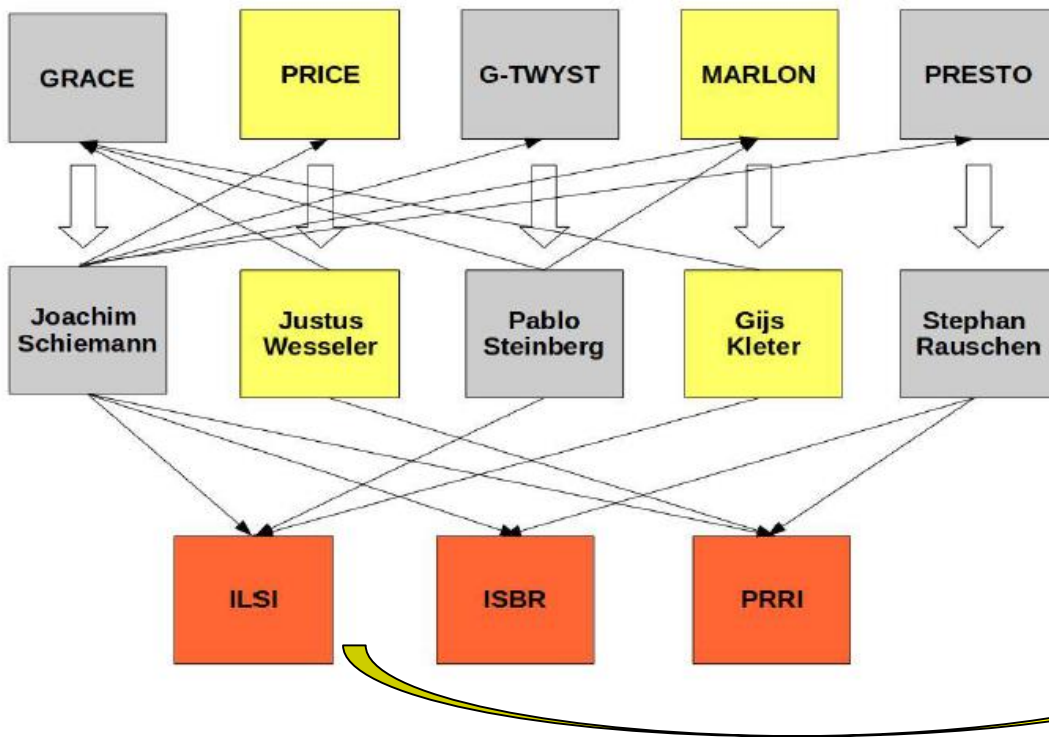
Proyecto GRACE: (evento: maíz MON810).

Entre sus Objetivos:

Evaluar la utilidad (fortalezas y limitaciones desde el punto de vista científico) **de los estudios de alimentación con animales** para la evaluación de los transgénicos (efectos “no intencionales”) **(Reg 503/2013)**.

Resultados:

- GRACE data did not provide any indication that the performance of 90-day feeding studies (following OECD or EFSA guidelines and current practice) with whole food/feed would provide additional information on the safety of maize MON810 when compared to the compositional comparison of the GM line and its closest conventional comparator in terms of an initial comparative safety assessment. These findings are in line with the EFSA Guidance Document (EFSA 2011) that forms the basis of the current Implementing Regulation 503/2013.
- The data generated by GRACE showed that non-targeted feeding studies may generate outcomes at the level of the variability of the lab i.e. generating significant differences randomly. Such results do not inform the risk assessment nor do they increase the confidence in the data provided.
- GRACE data support the scientific reasoning that only in case a trigger is available from the initial molecular, compositional, phenotypic and/or agronomic analyses, feeding trials with whole food/feed may provide an added scientific value for the risk assessment of GM crops (EFSA, 2011).



Bauer-Panskus A y Then C, 2015
(Testbiotech e.V. Institute for
Independent Impact Assessment in
Biotechnology)

Liderazgo ILSI:

Peter van Bladeren, PhD
ILSI President
Nestlé
Switzerland
Todd Abraham, PhD
Mondelēz
USA
Scott Belanger, PhD
Procter & Gamble
USA
Ary Bucione
Dupont
Brazil
John O'Brien, PhD
Nestlé
Switzerland
Timothy Pastoor, PhD, DABT
on behalf of Syngenta Crop
Protection
USA
Tracey Reynolds, PhD
Monsanto Company
USA
Elizabeth Westring, PhD
General Mills, Inc.
USA

Figure 2: The EU research projects GRACE, G-TwYST, MARLON, PRESTO and PRICE, their coordinators and relevant links to industry-related institutions, as well as participation of the coordinators in other projects.

Table 1: Overview of EU funding and duration of the projects

Project	EU funding (€)	Duration
GRACE	5.981.013	2012 – 2015
G-Twyst	2.999.890	2014 - 2018
MARLON	999.593	2012 - 2015
PRICE	2.999.751	2011 – 2015
AMIGA	5.997.963	2011 – 2015
PRESTO	996.739	2013 - 2015
Total sum	19.974.949	



FACTOR GMO

- ❖ Estudio **organizado por la Asociación Nacional de Seguridad Genética** con apoyo del Instituto de Investigación de Ecología Humana y Salud Medioambiental del **Ministerio de Sanidad de la Federación de Rusia**. Fase preparatoria se inició a principios de 2014, **para comenzar en 2015 y durará 2 o 3 años**. (<http://factorgmo.com/es/>).

Presupuesto: 25 millones de dólares.

Analizará: un maíz transgénico tolerante a herbicidas en un total de más de 6.000 ratas.

Ubicaciones confidenciales de Europa Occidental y Rusia.

Los científicos que participan en Factor GMO pertenecen a sectores “neutrales”.

La Asociación Nacional de Seguridad Genética (NAGS), una ONG con sede en Moscú (Rusia) fundada en 2004, es la impulsora y coordinadora.

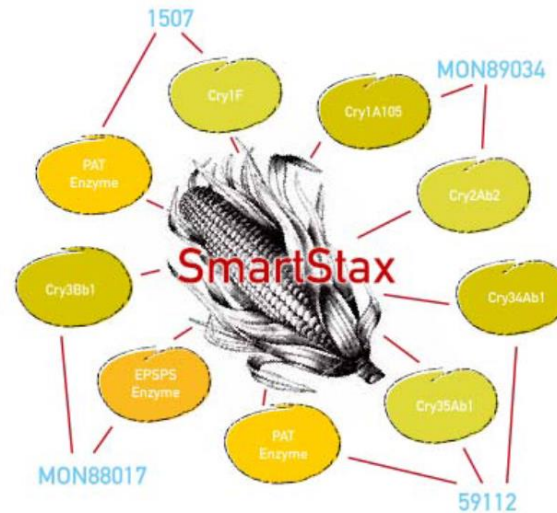
Eventos Apilados



- 6 toxinas bacterianas modificadas
- enzimas para la tolerancia a los 2 herbicidas

Resistente a:

- insectos: Lepidópteros (mariposas y polillas) y Coleópteros (escarabajo)
- herbicidas: Glifosato y Glufosinato





DAS-59122-7
Herculex™ RW Rootworm Protection maize

Read barcode or type above URL into internet browser to access information on this LMO in the Biosafety Clearing-House © SCBD 2012



<http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentId=15165>



MON-89034-3
YieldGuard™ VT Pro™

Read barcode or type above URL into internet browser to access information on this LMO in the Biosafety Clearing-House © SCBD 2012



<http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentId=43773>



MON-88017-3
YieldGuard™ VT™ Rootworm/RR2™ Maize

Read barcode or type above URL into internet browser to access information on this LMO in the Biosafety Clearing-House © SCBD 2012



<http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentId=15106>



DAS-01507-1
Herculex™ I maize

Read barcode or type above URL into internet browser to access information on this LMO in the Biosafety Clearing-House © SCBD 2012



<http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentId=14841>

Reflexiones finales:

- Desde el punto de vista científico **no existe consenso acerca de metodología de ER ni de la seguridad de los transgénicos**, señalándose como principales cuestionamientos: la escasez de estudios toxicológicos a largo plazo e investigación independiente.
- Es importante destacar que el **enfoque necesario es caso a caso** dadas las características no predecibles de la tecnología utilizada en la obtención de los transgénicos.
- **No se han evidenciado efectos adversos por el consumo de transgénicos, pero** para que esta observación se constituya en evidencia científica **se requiere implementar sistemas de monitoreo y vigilancia** y realizar estudios epidemiológicos.
- Está **pendiente implementar el monitoreo post-comercialización** para identificar posibles efectos adversos sobre la salud para lo cual **se requiere fortalecer los mecanismos que permitan implementar la trazabilidad** a nivel de la producción primaria y en los procesos de fabricación de alimentos.
- **La ER es tan buena como el estado del arte del conocimiento científico** en el momento dado, por lo cual puede estarse basando en información científica limitada, **dejando algunas incertidumbres.**

- **El aumento y la diversificación de los eventos autorizados y comercializados dificulta el seguimiento y el monitoreo** por lo cual una forma de reducir la incertidumbre podría ser acotar el número de eventos autorizados, sobre todo teniendo en cuenta que **es necesario realizar una valoración de las necesidades reales, locales (desde el punto de vista socioeconómico y ambiental) de introducir cierto tipo de eventos.**

GRACIAS