

20 de julio de 2022.

Posicionamiento del Colectivo TÁ referido a la regulación de las Nuevas Técnicas de Mejoramiento (incluyendo la Edición Génica) en el Proyecto de Ley de Rendición de Cuentas (2022).

El Artículo 194 del Proyecto de Ley de Rendición de Cuentas **(1)** actualmente en discusión en el Parlamento establece, entre otras cosas: i) la creación de un “grupo de trabajo técnico” integrado por expertos en caracterización molecular del MGAP, del MA, del INIA, de INASE y “de cualquier otra institucionalidad asociada”. ii) Dicho grupo de expertos será convocado y coordinado por la "Dirección General de Bioseguridad e Inocuidad Alimentaria" del MGAP. iii) El cometido de tal grupo es establecer y llevar a cabo el análisis científico necesario para determinar, caso a caso, si los productos y organismos obtenidos a través de las Nuevas Técnicas de Mejoramiento (incluyendo la edición génica) son Organismos Genéticamente Modificados (OGM) según la definición del Protocolo de Cartagena. iv) Si se concluye que el producto u organismo es un OGM, se aplica para su tratamiento la normativa vigente en materia de OGM.

Al respecto nuestro Colectivo desea expresar que:

1- Los aspectos sobre la bioseguridad de las Nuevas Técnicas de Mejoramiento (NBT) y su uso en cultivos con fines comerciales y en particular en la alimentación, es un tema de gran trascendencia para la población. Su regulación merece una discusión profunda, meditada y plural; buscando que sea coherente con el resto del sistema jurídico uruguayo. El mencionado artículo en la Ley de Rendición de Cuentas (RdC) no contempla su relevancia.

2- Uruguay cuenta con un Decreto del Poder Ejecutivo (Nro. 353/008, del 21/07/008) para regular la evaluación de riesgo en bioseguridad de organismos vegetales genéticamente modificados (OVGM). El decreto estableció una estructura institucional con ese objetivo cuyo máximo órgano de decisión es el Gabinete Nacional de Bioseguridad integrado por seis ministerios (MGAP, MA, MSP, MEC, MRREE, MIEM). Dicho Decreto estableció la obligación de aprobar una Ley Nacional de Bioseguridad en un plazo determinado, lo cual no se ha cumplido. El Art. 194 propuesto en la RdC, crea una nueva instancia (Grupo de trabajo técnico) para abordar un tema que a nuestro entender sería competencia del actual Sistema Nacional de Bioseguridad. Esto restringe la pluralidad de aportes institucionales que participan en el análisis científico mencionado en dicho artículo.

3- A través la Ley N° 18792 (2011) nuestro país adhirió al Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, el cual establece (entre otras cosas):

- Lit. g) Por "organismo vivo modificado" se entiende cualquier organismo vivo que posea una combinación nueva de material genético que se haya obtenido mediante la aplicación de la biotecnología moderna.

- Lit. i.a) Por "biotecnología moderna" se entiende la aplicación de: Técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos.

4- Los organismos provenientes de las NBTs son obtenidos mediante la aplicación de la biotecnología moderna, dado que se realiza la aplicación de técnicas *in vitro* de ácido nucleico **(2)** y presentan una combinación nueva de material genético **(3)**, por lo que estarían incluidos en el Protocolo de Cartagena y deberían ser regulados, con la correspondiente evaluación de riesgo en bioseguridad.

5- Mientras tanto las “Nuevas Técnicas de Mejoramiento” (incluyendo la edición génica) no sean específicamente reguladas deberá evaluarse su riesgo en bioseguridad como lo establece el Decreto 353/008 para los organismos genéticamente modificados.

6- Es de tener en cuenta que a la hora de realizar el “análisis científico caso a caso” de los organismos desarrollados por NBT, éste debería incluir un análisis profundo de perfiles moleculares, utilizando estudios ómicos de alto rendimiento, para descartar o detectar efectos no intencionales potencialmente peligrosos (tales como los fuera de blanco, efectos no deseado en el blanco, otras inserciones, deleciones o rearrreglos, aparición de nuevos transcritos o proteínas, efectos pleiotrópicos celulares y/o metabólicos, etc).

7- Llamamos especialmente la atención acerca del riesgo del uso de tecnologías fuertemente disruptivas de ganancia de función constitutiva tales como los impulsores génicos (gene drives) por su potencial peligrosidad.

8- El art. 194 no prevé ningún mecanismo de evaluación de riesgo en bioseguridad en el caso que el "grupo de expertos" concluya que los productos u organismos derivados de "Nuevas Técnicas de Mejoramiento" (entre ellas la edición génica) no son OGM, ello amplifica los riesgos potenciales al no prever mecanismos de evaluación y no considerar mecanismos precautorios

9- La eventual aprobación del art. 194 del actual Proyecto de Ley de Rendición de Cuentas incumple diversas normas jurídicas constitucionales y legales uruguayas atinentes a salud, ambiente y defensa del consumidor; y, en especial, normas jurídicas internacionales a las cuales Uruguay ha adherido, tales como el Convenio sobre Diversidad Biológica (Río de Janeiro - 1992); el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología (Montreal - 2000); el Protocolo de Nagoya sobre Acceso a los Recursos Genéticos y Participación Justa y Equitativa en los beneficios de su utilización (Nagoya - 2010); y el Acuerdo Regional sobre Acceso a la Información, la Participación Pública y el Acceso a la Justicia en Asuntos Ambientales en América Latina y el Caribe (Escazú – 2018), respectivamente adheridos por Uruguay en 1993, 2011, 2014 y 2019.

(1)- Art. 194. “Créase un grupo de trabajo técnico, con la participación del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca y del Ministerio de Ambiente, con el cometido de establecer y llevar a cabo el análisis científico necesario para determinar, caso a caso, si los productos y organismos obtenidos a través de las Nuevas Técnicas de Mejoramiento (NBT por sus siglas en inglés, las que incluyen las técnicas de edición de genoma), son Organismos Genéticamente Modificados (OGM), de acuerdo a la definición dada por el Protocolo de Cartagena aprobado por la Ley N° 18.792, de 12 de agosto de 2011. El mencionado grupo de trabajo se integrará con expertos en caracterización molecular del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca, del Ministerio de Ambiente, del Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, del Instituto

Nacional de Semillas y de cualquier otra institucionalidad asociada a uno o ambos Ministerios, de entenderse pertinente. El Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca, a través de la unidad ejecutora 009 "Dirección General de Bioseguridad e Inocuidad Alimentaria", será el organismo encargado de convocar y coordinar el referido grupo, así como de la tramitación del expediente administrativo correspondiente. Las resultancias del análisis científico efectuado serán comunicadas por el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca a quien corresponda. De concluirse que el producto u organismo es un OGM, su tratamiento deberá ser procesado a través de la normativa vigente en materia de OGM. El Poder Ejecutivo, a propuesta del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca, reglamentará el procedimiento necesario para llevar a cabo el cometido definido".

(2) Esto es así para todas las técnicas que utilizan nucleasas dirigidas a sitios específicos tales como las de "dedos de zinc" (ZFN), de nucleasas efectoras similares a activadores de la transcripción (TALEN), meganucleasas y la más conocida y empleada: CRISPR y sus variantes (asociadas a nucleasas –ej. Cas9 -, o sin nucleasas: asociadas a editores de base o transcriptasa reversa –ej. *base* y *prime editing*, respectivamente), así como para las mutagénesis dirigidas por oligonucleótidos (ODMs) y las que utilizan ARN de interferencia (ARNi). A pesar de que a veces no se utiliza la transgénesis tradicional (inserción de un *cassette* de ADN exógeno que se integra al ADN del organismo receptor), todas son técnicas *in vitro* de ácido nucleico, aunque no se incluya ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante. En términos técnicos, la aplicación de meganucleasas, ARNi, TALEN, ODMs, son todas técnicas *in vitro* de ácido nucleico. Otra manera de clasificar estas técnicas de edición génica según alteren en mayor o menor medida el genoma y o el epigenoma es como SDN1, SDN2 y SDN3.

(3) En cuanto a si el organismo obtenido presenta una combinación nueva de material genético, se argumenta frecuentemente que -con relación a los organismos provenientes de las NBTs-: "algunos [son] idénticos a [los] obtenidos por técnicas del mejoramiento tradicional o mutaciones naturales". Si bien el fenotipo puntual buscado en el mejoramiento basado en NBTs puede, a nivel molecular (secuencia de ADN y/o ARN), provenir de una secuencia de ADN "idéntica a la obtenida por técnicas del mejoramiento tradicional o mutaciones naturales", el proceso para su obtención no lo es, no es idéntico a los procesos de mutaciones naturales, y puede dejar huellas en el genoma (y, eventualmente en el epigenoma), lo que se ha demostrado en numerosos casos en vegetales, animales y humanos.

Bibliografía consultada:

- Ahmad, N. et al. (2020). A critical look on CRISPR-based genome editing in plants. *Journal of cellular physiology*, 235(2), 666–682. <https://doi.org/10.1002/jcp.29052>
- Biswas, S. et al. (2020) Investigation of CRISPR/Cas9-induced SD1 rice mutants highlights the importance of molecular characterization in plant molecular breeding. *Journal of Genetics and Genomics*, <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.04.004>
- Braatz, J. et al. (2017) CRISPR-Cas9 targeted mutagenesis leads to simultaneous modification of different homoeologous gene copies in polyploid oilseed rape (*Brassica napus*). *Plant Physiol*, 174, 935-942. doi:10.1104/pp.17.00426
- Eckerstorfer, M. F. et al. (2019) An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 31. doi:10.3389/fbioe.2019.00031
- Heinemann, JA, et al. (2021) Differentiated impacts of human interventions on nature: Scaling the conversation on regulation of gene technologies. *Elem Sci Anth*, 9: 1. DOI: <https://doi.org/10.1525/elementa.2021.00086>
- Höijer, I. et al.. (2022). CRISPR-Cas9 induces large structural variants at on-target and off-target sites in vivo that segregate across generations. *Nature communications*, 13(1), 627. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28244-5>
- Kawall, Katharina & Cotter, Janet & Then, Christoph. (2020). Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. *Environmental Sciences Europe*. 32. 10.1186/s12302-020-00361-2.
- Kosicki, M. et al. (2018) Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol*, 36, 765-771. doi:10.1038/nbt.4192.

Leibowitz, M. L. et al. (2021). Chromothripsis as an on-target consequence of CRISPR-Cas9 genome editing. *Nature genetics*, 53(6), 895–905. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00838-7>

Lusser, M. et al (2012) Deployment of new biotechnologies in plant breeding. *Nat Biotechnol*, 30, 231-239. doi:10.1038/nbt.2142

Mirande, S. (2020). 'Precaver el desarrollo desconocido de alimentos modificados genéticamente'. Información y etiquetado precautorio en el contexto jurídico de la factoría alimentaria. Tesis de Maestría en Derecho (Orientación Derecho de daños), Escuela de Posgrado, Facultad de Derecho, Universidad de la República (aprobada e inédita) (Tutor: Dr. Prof. Andrés Mariño López).

Mirande, S. (2020). "Deconstruir el desarrollo de lo desconocido. Interpretación precautoria de textos normativos". *Anuario de Derecho Civil Uruguayo*. Tomo L. Págs. 893 y ss.

Mirande, S. (2011). "Cultivos transgénicos en el sistema jurídico uruguayo". *Revista de Legislación Uruguayana – Sistematizada y analizada*, Año II. Nro. 11.

Mou, H. et al.(2017) CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome Biol*, 18, 108. doi:10.1186/s13059-017-1237-8

Ono, R. et al. (2019). Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. *Communications biology*, 2, 57. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0300-2>

Raitskin, O., Patron, N. J. (2016) Multi-gene engineering in plants with RNA-guided Cas9 nuclease. *Curr Opin Biotech*, 37, 69-75. doi:10.1016/j.copbio.2015.11.008

Ribarits, A. et al. (2021). Genome-Edited Plants: Opportunities and Challenges for an Anticipatory Detection and Identification Framework. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(2), 430. <https://doi.org/10.3390/foods10020430>

Sander, J. D., Joung, J. K. (2014) CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol*, 32, 347-355. doi:10.1038/nbt.2842

Sharpe, J. J., Cooper, T. A. (2017) Unexpected consequences: exon skipping caused by CRISPR-generated mutations. *Genome Biol*, 18, 109. doi:10.1186/s13059-017-1240-0

Testbiotech (Institute for Independent Impact Assessment in Biotechnology, 2019) Am I Regulated? The US example: why new methods of genetically engineering crop plants need to be regulated. www.testbiotech.org/node/2345

Testbiotech. Christoph Then, Juliana Miyazaki, Andreas Bauer-Panskus, Katharina Kwall (authors) (2020). Overview of genome editing applications using SDN-1 and SDN-2 in regard to EU regulatory issues.

Tuladhar, R. et al (2019) CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nat Commun*, 10(1), 4056. doi:10.1038/s41467-019-12028-5

Wang, H. et al (2016) CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annu Rev Biochem*, 85, 227-264. doi:10.1146/annurev-biochem-060815-014607

Wolt, J.D. et al. (2016) Achieving plant CRISPR targeting that limits off-target effects. *The Plant Genome*, 9(3):1-8. doi: 10.3835/plantgenome2016.05.0047

<https://www.jornada.com.mx/2021/04/17/delcampo/articulos/derroteros-biotecnologicos.html>

<https://www.jornada.com.mx/2022/03/19/delcampo/articulos/edicion-genomica-plantas.html>

Colectivo TÁ



Adhieren a este posicionamiento:

