



PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN DE INOCUIDAD DE ORGANISMOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS DESTINADOS AL USO O CONSUMO HUMANO, PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS, BIORREMEDIACIÓN Y SALUD PÚBLICA

REVISION	ELABORÓ	REVISÓ	AUTORIZÓ
PRIMERA	MARCELO SIGNORINI P. 14/04/2005	JOSÉ LUIS FLORES L. 13/07/2005	ROCIO ALATORRE ÉDEN-WYNTER

ELABORÓ: 12/12/2003 MARCELO SIGNORINI P.	REVISÓ: 12/12/2003 JOSÉ LUIS FLORES L.	VALIDÓ: 12/12/2003 ANTONIO BARRAZA V.	AUTORIZÓ: 12/12/2003 MIGUEL G. LOMBERA G.
---	---	--	--

ELABORÓ: 12/12/2003 MARCELO SIGNORINI P.	REVISÓ: 27/11/2008 SERGIO SARABIA MORÁN	VALIDÓ: 27/11/2008 MATIANA RAMIREZ AGUILAR	AUTORIZÓ: 27/11/2008 ROCIO ALATORRE ÉDEN-WYNTER
---	--	---	--



ÍNDICE

1.- OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

- 1.1.- Objetivo
- 1.2.- Campo de Aplicación

2.- DEFINICIONES

3.- DESARROLLO

- 3.1.- Microorganismos genéticamente modificados
- 3.2.- Vegetales genéticamente modificados
- 3.3.- Productos biotecnológicos con combinación de genes mediante cruzamiento convencional (stacks).

4.- REEVALUACIONES

5.- RESPONSABILIDADES

- 4.1.- De la Gerencia de Análisis Epidemiológico de Riesgos
- 4.2.- De la Subdirección Ejecutiva de Efectos Poblacionales
- 4.3.- De la Dirección Ejecutiva de Evidencia de Riesgos

6.- REFERENCIAS

7.- ANEXOS

- 6.1.- Anexo 1: Requisitos para someter a Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados.
- 6.2.- Anexo 2: Formato para el control de la información proporcionada
- 6.3.- Anexo 3: Formato resumen de las conclusiones de la evaluación de inocuidad de OGMs.



1.- OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

1.1.- OBJETIVO

La evaluación de la inocuidad de los organismos genéticamente modificados (OGMs) se basa en una evaluación integrada, paso por paso y caso por caso; estando dirigida por los resultados de la comparación entre ese organismo y su homólogo convencional que esté siendo consumido por la población mexicana. El concepto de *equivalencia sustancial* es uno de los principales componentes que rigen la evaluación de la inocuidad de alimentos derivados de OGMs. Este concepto incorpora un criterio de base científica por el que se compara un alimento derivado de un organismo genéticamente modificado (OGM) con el homólogo apropiado existente y consumido en México. No tiene por finalidad establecer la inocuidad absoluta, que es un objetivo inalcanzable para cualquier alimento, lo que se propone es garantizar que un alimento, así como cualquier sustancia que haya sido introducida en él como resultado de una modificación genética, sea tan inocuo como su homólogo tradicional bajo las condiciones de consumo en México. Cuando el alimento derivado de un OGM se distingue de su homólogo tradicional por la presencia de uno o varios nuevos genes y sus productos, se deberán aislar y estudiar como se hace en los ensayos convencionales de la toxicidad de aditivos alimentarios; así como establecer el impacto que generará en la salud de los consumidores.

En el proceso de incorporación de un carácter particular (efecto intencionado) al organismo receptor mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en teoría éste podría adquirir caracteres nuevos o perder caracteres existentes (efectos fortuitos). La evaluación de los organismos genéticamente modificados entraña métodos para detectar esos efectos fortuitos y procedimientos para evaluar su importancia biológica y su repercusión en la inocuidad de los alimentos.

Los efectos fortuitos pueden deberse a factores como fenómenos de inserción al azar, que podrían dar lugar a una desorganización de los genes existentes, modificaciones de la expresión de proteínas o formación de nuevos metabolitos. La expresión de enzimas en altas concentraciones puede provocar efectos bioquímicos secundarios, como un flujo metabólico alterado que tenga como resultado un cambio de las proporciones de metabolitos.

Los efectos fortuitos debidos a la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos:
a) aquellos que son “predecibles” en virtud de los vínculos metabólicos con el efecto buscado o por



el conocimiento del lugar de inserción y b) los que son “inesperados”. En teoría, el testigo utilizado para detectar efectos fortuitos debería ser la línea parental isogénica cercana cultivada en condiciones idénticas. En la práctica, quizá no sea posible hacerlo en todos los casos, de modo que debe escogerse una línea lo más próxima posible. La variación natural resultante deberá tenerse en cuenta a la hora de evaluar la significancia estadística del efecto fortuito. Cuando se observan diferencias fortuitas estadísticamente significativas, es preciso evaluar su significación biológica.

La finalidad de la inocuidad es llegar a una conclusión con respecto a si el nuevo alimento es igualmente seguro y no menos nutritivo que el producto homólogo convencional con el que se le ha comparado. Sin embargo, la evaluación de inocuidad deberá reexaminarse a la luz de las nuevas informaciones científicas que puedan poner en tela de juicio las conclusiones de la evaluación original.

1.2.- CAMPO DE APLICACIÓN

De acuerdo a la Ley General de Salud, en sus artículos 282 bis, 282 bis-1 y 282 bis-2; se deberá notificar a la Secretaría de Salud (SALUD) de todos aquellos productos biotecnológicos que se destinen para el uso y consumo humano. Asimismo, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios establece, en sus artículos 164, 165, 166 y 167; que los responsables del proceso de los productos biotecnológicos deberán presentar ante SALUD la información técnica de los resultados de estudios que sustenten su inocuidad y estabilidad, estando su comercialización sujeta a la evaluación que se realice. La Ley General de Salud, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, establecen las condiciones de etiquetado y publicidad para los productos biotecnológicos destinados al uso y consumo humano.

La Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados en su Art. 16 establece la competencia que tiene SALUD al respecto; y en las Fracciones II y V, del citado Artículo, se establece el evaluar caso por caso los estudios que elaboren y presenten los interesados sobre la inocuidad y los posibles riesgos de los OGMs sujetos a autorización en los términos del Título Quinto de dicha Ley. El Título Quinto de la LBOGM, dentro de su articulado, enlista a los OGMs objeto de autorización, establece los requisitos para la solicitud de autorización de un OGM, el plazo máximo de expedición de autorizaciones, los casos por los que se niega la autorización, entre otros.



En la evaluación de OGMs se sigue un proceso paso por paso de análisis y entre los factores que se tienen en cuenta en la evaluación de la inocuidad figuran los siguientes:

- Identidad
- Origen
- Composición
- Efectos de la elaboración/cocción para su consumo
- Proceso de transformación
- ADN recombinante (Ej. estabilidad de la inserción, potencial de transferencia génica)
- Proteína/s expresada/s por el nuevo ADN:
 - Efectos en la función
 - Toxicidad potencial
 - Alergenicidad potencial
- Posibles efectos secundarios de la expresión génica o de la desorganización del ADN del receptor o de las rutas metabólicas, inclusive la composición de macro y micronutrientes críticos, antinutrientes, sustancias tóxicas endógenas, alérgenos y sustancias con actividad fisiológica
- Ingesta potencial y repercusión en la dieta de la introducción del alimento genéticamente modificado.

Los factores anteriores son particularmente pertinentes para la evaluación de alimentos derivados de vegetales modificados genéticamente. Cuando se evalúa la inocuidad de alimentos derivados de microorganismos genéticamente modificados (por ejemplo, aditivos), puede ser necesario tener en cuenta otros factores según sea el caso.

2.- DEFINICIONES

Ácidos nucleicos recombinantes: Nuevas combinaciones de material genético obtenida fuera de una célula vigente, por medio de inserción de segmentos naturales o sintéticos de ácido desoxirribonucleico en un virus, plásmido bacteriano u otras moléculas de ácido desoxirribonucleico, que sirven como sistema vector, para permitir su incorporación en una célula hospedadora en el que no se encuentran en forma natural, pero en la que serán capaces de replicarse.

Biotecnología Moderna: Aplicación de técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos, o la fusión de células más allá de la familia taxonómica que superan las barreras fisiológicas naturales de la



reproducción o de la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional.

Biorremediación: El proceso en el que se utilizan microorganismos genéticamente modificados para la degradación o desintegración de contaminantes que afecten recursos y/o elementos naturales, a efecto de convertirlos en componentes más sencillos y menos dañinos o no dañinos al ambiente.

Caso por caso: La evaluación individual de los organismos genéticamente modificados, sustentada en la evidencia científica y técnica disponible, considerando, entre otros aspectos, el organismo receptor, el área de liberación y las características de la modificación genética, así como los antecedentes que existan sobre la realización de actividades con el organismo de que se trate y los beneficios comparados con opciones tecnológicas alternas para contender con la problemática específica.

Inocuidad: La evaluación sanitaria de los organismos genéticamente modificados que sean para uso o consumo humano, que garantice que dichos organismos no causen riesgos o daños a la salud de la población.

Manipulación genética: transferencia y recombinación intencional de información genética específica de un organismo a otro, que para ello utilice fusión o hibridación de células que naturalmente no ocurren, introducción directa del material hereditable y cualquier otra técnica que, para los mismos fines, pudiera aplicarse en el futuro.

Organismo: Cualquier entidad biológica viva capaz de reproducirse o de transferir o replicar material genético, quedando comprendidos en este concepto los organismos estériles, los microorganismos, los virus y los viroides, sean o no celulares. Los seres humanos no deben ser considerados organismos para los efectos de este protocolo.

Organismo genéticamente modificado: Cualquier organismo vivo, con excepción de los seres humanos, que ha adquirido una combinación genética novedosa, generada a través del uso específico de técnicas de la biotecnología moderna.

OGM u OGMs: Organismo u organismos genéticamente modificados.

Paso a paso: Principio conforme al cual, todo OGM que esté destinado a ser liberado comercialmente debe ser previamente sometido a pruebas satisfactorias conforme a los estudios de riesgo, la evaluación de riesgos y los reportes de resultados aplicables en la realización de actividades de liberación experimental y de liberación en programa piloto.

Ponderación del riesgo: Asignación sistemática de la probabilidad de ocurrencia de un determinado peligro en función de la información con que se cuente (insignificante, baja, media, alta).

Productos biotecnológicos: Aquellos alimentos, ingredientes, aditivos, materias primas, insumos para la salud, plaguicidas, sustancias tóxicas o peligrosas y sus desechos, en cuyo proceso



intervengan organismos vivos o parte de ellos, modificados por técnica tradicional o ingeniería genética.

Registro de un OGM: Catálogo de información derivada de los trámites que sobre un OGM se realiza ante las dependencias competentes.

3.- DESARROLLO

Inicialmente deberemos distinguir entre los microorganismos y vegetales genéticamente modificados, para cuyas evaluaciones de inocuidad se deberá seguir el siguiente procedimiento:

3.1.- Microorganismos genéticamente modificados

Antes de comenzar con el análisis se deberá especificar si el microorganismo genéticamente modificado ha sido sometido a evaluación anterior por otros países y en caso positivo deberá anexarse el documento con el resultado final de dichas evaluaciones. En caso de que el OGM no esté aprobado por el país de origen, no podrá continuar la evaluación.

Adicionalmente se deberá presentar información completa sobre los puntos que se detallan a continuación.

3.1.1.- Información sobre los microorganismos receptores y donantes

Se tomará en consideración para realizar la evaluación de inocuidad, que los microorganismos empleados estén bien caracterizados, sean estables y que posean historia de uso y/o consumo seguro tanto del microorganismo receptor como del donante, haciendo hincapié en la ausencia de patogenicidad o toxicogenicidad (**árbol de decisión 1**).

a) Identidad:

- designación taxonómica más reciente del microorganismo receptor y donante al nivel de especie y donde aplique, incluir subespecies y cepa; acompañado de información técnica que sustente dicha designación
- Otros nombres (sinónimo, uso común, número de cepa, número de acceso al cultivo de colección) asociados con los microorganismos
- Origen (ambiente, clínico, aislamiento a partir de alimentos, cultivo de colección) de los microorganismos
- Desarrollo de las cepas e historia del mejoramiento de los microorganismos



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR

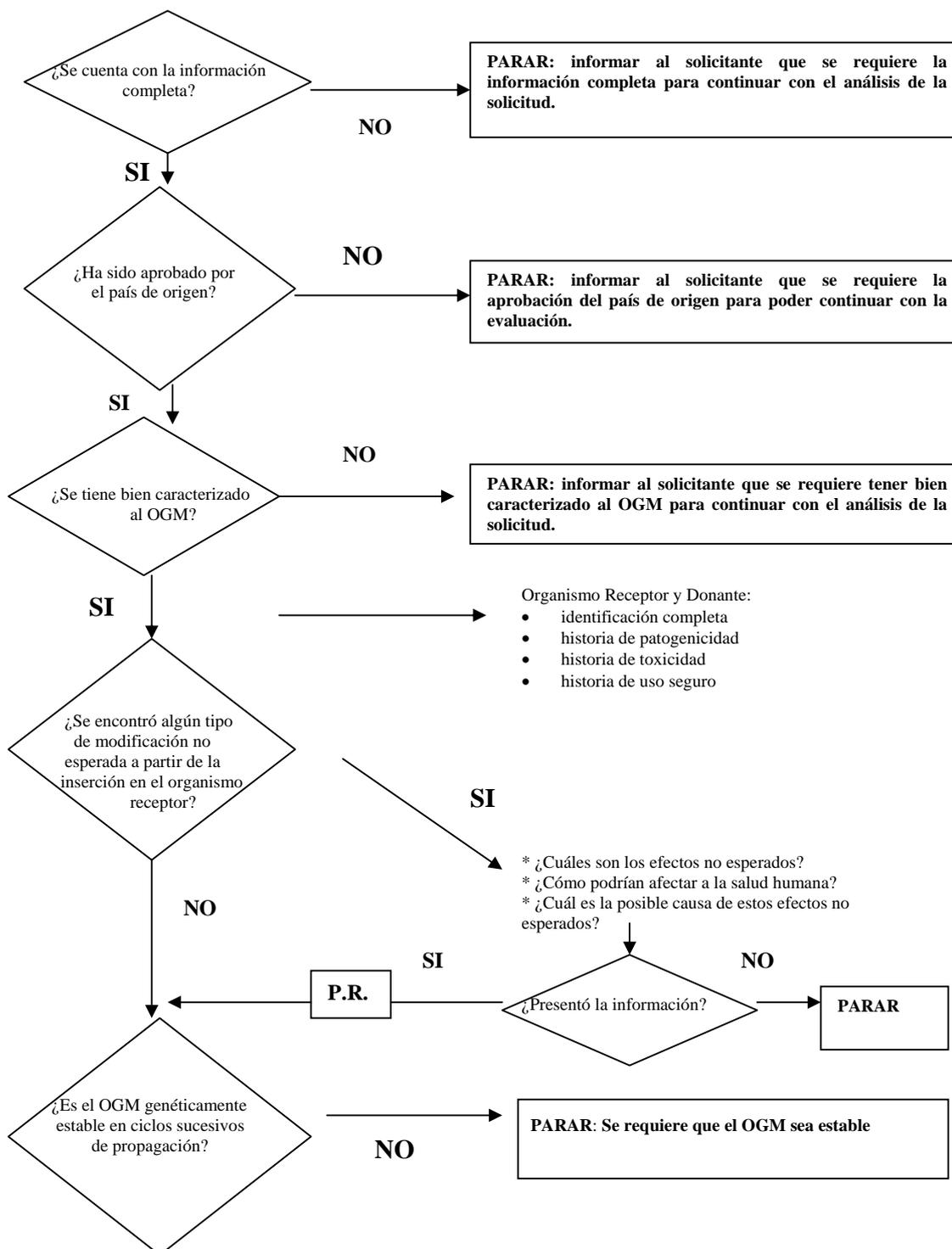
Revisión 1

Página 8 de 52

- b) patogenicidad asociada a los géneros y especies
- c) evidencia pertinente del potencial de producción de compuestos tóxicos
- d) indicación de la presencia de plásmidos, transposones e integrones que contengan genes marcadores de resistencia a antibióticos.
- e) historia de uso seguro, particularmente en alimentos, de los microorganismos y de sus cepas estrechamente relacionadas (toxinas conocidas, antibióticos, factores de resistencia a éstos, u otros factores relacionados con la patogenicidad o impacto inmunológico).



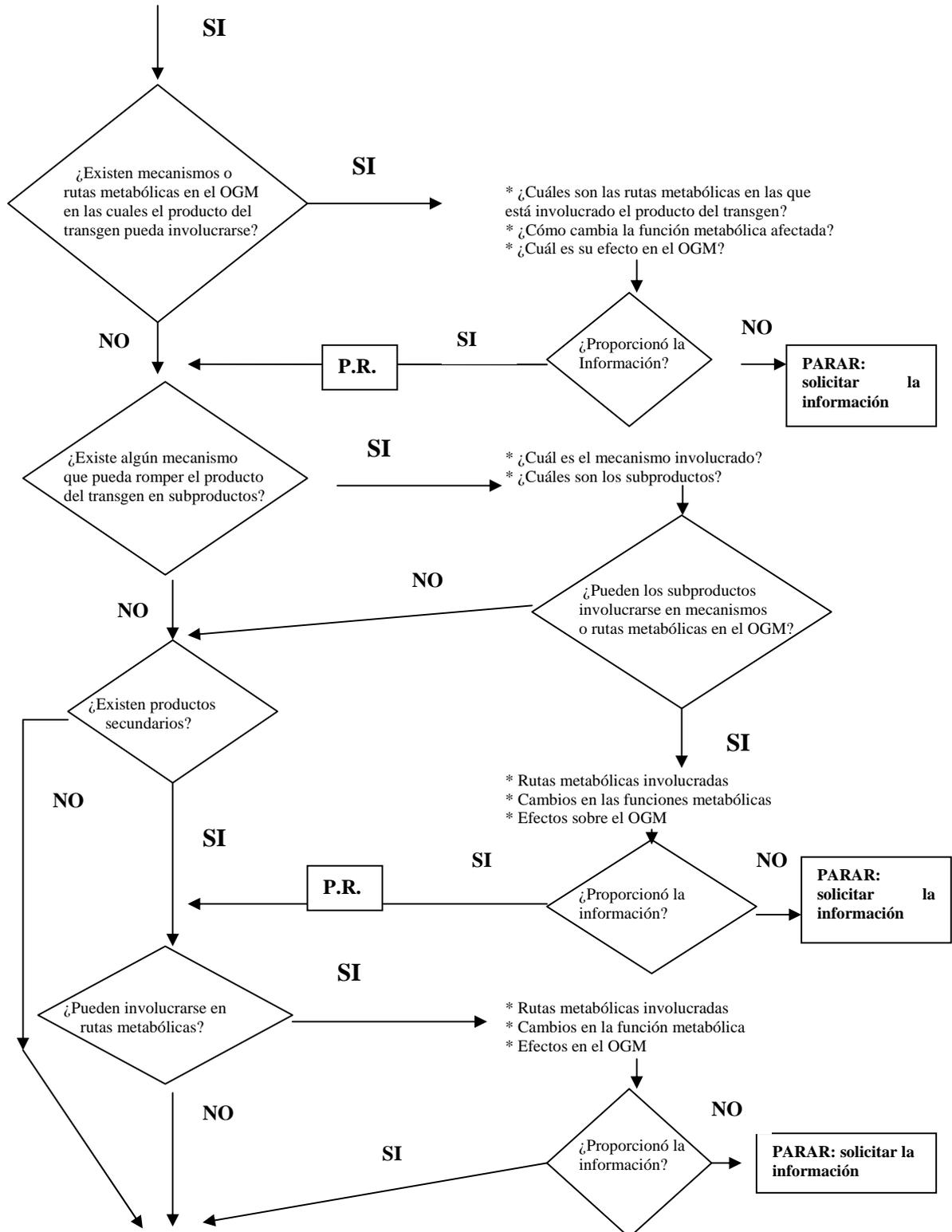
ÁRBOL DE DECISIÓN 1: Información sobre los organismos receptores, donantes y genéticamente modificados e introducción del ADN.





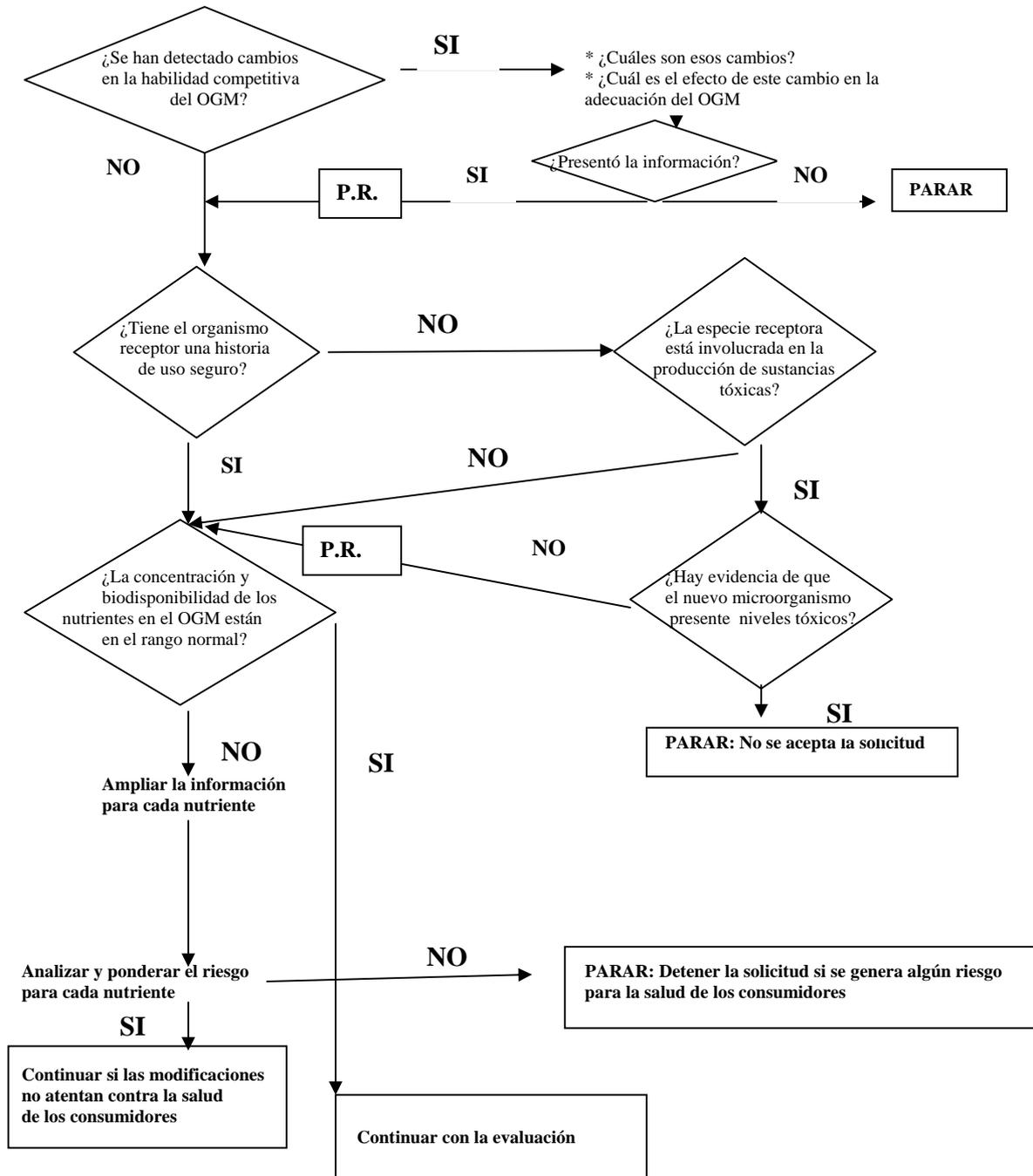
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008
Clave: CEMAR Revisión 1 Página 10 de 52





ÁRBOL DE DECISIÓN 1... continúa



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)

ÁRBOL DE DECISIÓN 1... continúa



3.1.2.- Introducción del ADN

Se deberá anexar información detallada sobre el gen insertado, así como la construcción del vector, considerándose fundamental en la construcción del vector, utilizar material genético proveniente de microorganismos con una historia de uso seguro comprobable. También se deberá presentar un mapa detallado de la posición de todos los elementos funcionales y de otros componentes como los sitios de restricción, la región donde se insertará el gen de interés, etc.

El protocolo de transformación deberá describirse detalladamente y se presentarán las referencias relevantes del método de transformación empleado. Los métodos de transferencia de ADN dentro de los microorganismos (físico, químico o biológico) se analizarán de acuerdo al método que minimice los rearrreglos genéticos del organismo receptor. Cuando el gen insertado se haya integrado al genoma, la secuencia de nucleótidos en las regiones colindantes al sitio de integración debe ser caracterizada (300 pb a los lados del sitio de inserción). Esta información tiene dos objetivos:

- a) Proveer información para la elaboración de métodos de detección evento específico;
- b) Los datos sobre secuencias flanqueantes pueden identificar la presencia de marcos de lectura abiertos o regiones de regulación y/o el potencial de producir nuevas proteínas químicas.

Dependiendo de la información generada, mayores estudios pueden requerirse para realizar una evaluación de riesgos más profunda.

En todos los casos se analizará el grado de conocimiento sobre la modificación genética establecida, sugiriendo el cambio de otro tipo de marcadores que no sean de resistencia a antibióticos y/o que estos no se integren dentro del genoma del hospedero. La información que se requerirá para la evaluación de la introducción del ADN será la siguiente (**árbol de decisión 1**):

- a) función del ADN introducido
- b) localización y orientación del material genético introducido
- c) para todo el ADN introducido:
 - fuente y descripción detallada del ADN
 - secuencia del ADN o mapa de restricción en caso de ser relevante
 - caracterización de todos los componentes genéticos, incluyendo los genes marcadores, genes vectores, elementos reguladores y otros que afectan la función del ADN



- características del sitio de inserción (300 pb a los lados del sitio de inserción)
 - describir detalladamente el método de transformación (físico o biológico)
 - número de secuencias codificadoras (efecto sobre la expresión del producto)
- d) regulación de la expresión: descripción de cómo el o los gen/es insertado/s son regulado/s en el receptor, indicando si el o los gen/es es/son inducible/s o constitutivo/s y detalles del mecanismo de regulación. Si es/son inducible/s, naturaleza o mecanismo de inducción, constancia de regulación y expresión.
- e) Identificación de cualquier marco de lectura abierto dentro del ADN insertado o creados por las modificaciones del ADN contiguo en el cromosoma o en un plásmido, incluidos aquellos que puedan dar origen a proteínas de fusión.

3.1.3- El microorganismo modificado

En este apartado se analizará el resultado de la modificación genética, evaluándose posibles modificaciones en el perfil metabólico del microorganismo modificado, alteraciones en la composición de micro y macronutrientes críticos, antinutrientes, toxinas endógenas (mayor expresión de toxinas normalmente producidas o activación de genes normalmente no expresados), alérgenos y sustancias activas fisiológicamente. Adicionalmente se evaluará la estabilidad del material genético insertado en el organismo receptor.

La información que se deberá recabar para realizar dicha evaluación, incluye (**árbol de decisión 1**):

- a) Se debe proveer información sobre la organización del material genético insertado y los métodos empleados para su caracterización
- b) En el caso que se hayan insertado porciones truncadas, se deberá establecer su tamaño
- c) propósito de la modificación
- d) el producto o productos génicos u otra información tal como el análisis de las transcripciones o de los productos expresados para identificar cualquier sustancia nueva que pueda estar presente en el alimento
- e) perfil metabólico comparado con su organismo parental
- f) actividad biológica, crecimiento, características fisiológicas
- g) patogenicidad potencial
- h) potencial producción de compuestos tóxicos
- i) descripción de cómo es preservado y mantenido el microorganismo modificado
- j) documentación de:



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 14 de 52

- potenciales efectos secundarios de las modificaciones sobre la bioquímica, fisiología y metabolismo secundario
 - estabilidad de la construcción genética bajo condiciones típicas de proceso, incluyendo datos sobre uniformidad o rango de variabilidad
 - estabilidad de las características fenotípicas del microorganismo genéticamente modificado (datos representativos estadísticamente)
 - frecuencia con que el ADN insertado puede ser transferido desde su receptor
- k) expresión y efecto del ADN introducido
- expresión de nuevos materiales o modificación de materiales nativos
 - cuando se produzca una nueva proteína, ésta deberá ser caracterizada (identificación, secuencia aminoacídica, funcionalidad, modificaciones postraduccionales, etc.)
 - posibles alteraciones en la regulación y expresión de genes nativos
 - sensibilidad y especificidad de la acción designada
- l) cuando las modificaciones genéticas alteren o eliminen la expresión de constituyentes naturales o metabolitos microbianos, se deberá informar sobre los posibles efectos secundarios sobre rutas metabólicas relacionadas (rutas metabólicas en las que se está involucrando el producto del transgen, cómo cambia la función metabólica afectada, cuál es el efecto de este cambio en el microorganismo, generación de subproductos)
- m) cinética de expresión del/los gen/es y nivel de expresión
- n) demostrar si se han logrado los efectos buscados con la modificación y si todas las características expresadas se heredan de una manera estable en la cantidad de propagación necesaria para su uso en la producción de alimentos y conforme a las leyes de la herencia
- o) indicar si existen datos que sugieran que uno o más genes del microorganismo receptor han sido afectados por las modificaciones o por el proceso de intercambio genético
- p) métodos de detección e identificación del microorganismo genéticamente modificado, incluyendo infraestructura requerida para su identificación, reactivos requeridos, secuencias de primers y sondas evento específico para detectar el ADN transgénico, anticuerpos específicos para la proteína exógena, y nivel de confiabilidad de cada método.
- q) tamaño y número de copias de todos los insertos detectables, tanto de los insertados completamente como los truncados.



3.1.4.- Información del producto

Para la evaluación de la inocuidad del producto modificado, se empleará el concepto de equivalencia substancial y cuando sea requerido (detección de sustancias peligrosas, relaciones dosis-respuesta, detección de diferencias significativas con su homólogo no modificado, etc.), deberán anexarse estudios en animales para garantizar la seguridad del OGM. En el uso de estudios en animales, se deberá analizar el diseño experimental del mismo, tomando en cuenta los siguientes aspectos (**árbol de decisión 1**):

1. El uso apropiado y relevante de grupos control.
2. Dosis administradas
3. Variable a medir
4. Análisis estadístico
5. Duración del ensayo
6. Control riguroso de los factores de confusión

Se deberá anexar información completa sobre los siguientes puntos para realizar la evaluación pertinente:

- a) Descripción del producto e información detallada sobre su uso propuesto
- b) Deberán caracterizarse el perfil de crecimiento y metabólico en el alimento donde será utilizado el OGM
- c) Principales características químicas, constitución nutrimental, factores antinutrimientales y tóxicos como toxinas endógenas especialmente asociadas con el microorganismo en cuestión o con microorganismos relacionados.
- d) Información sobre cualquier cambio introducido en el microorganismo genéticamente modificado que pueda modificar la forma en que éste interactúa con la matriz alimentaria (resistencia a las condiciones de producción del alimento, conservación, etc.), en la luz intestinal (incluyendo cambios en la microbiota normal, digestión, tiempo de residencia, modificaciones en la capacidad competitiva, interacciones con el sistema inmunológico, influencia con la circulación enterohepática, interacción con la motilidad intestinal, producción de ácidos orgánicos, nucleótidos, etc.) y con los microorganismos que cohabitan la luz intestinal (especialmente evaluar su competitividad y transferencia horizontal de genes).



3.1.5.- Información nutrimental

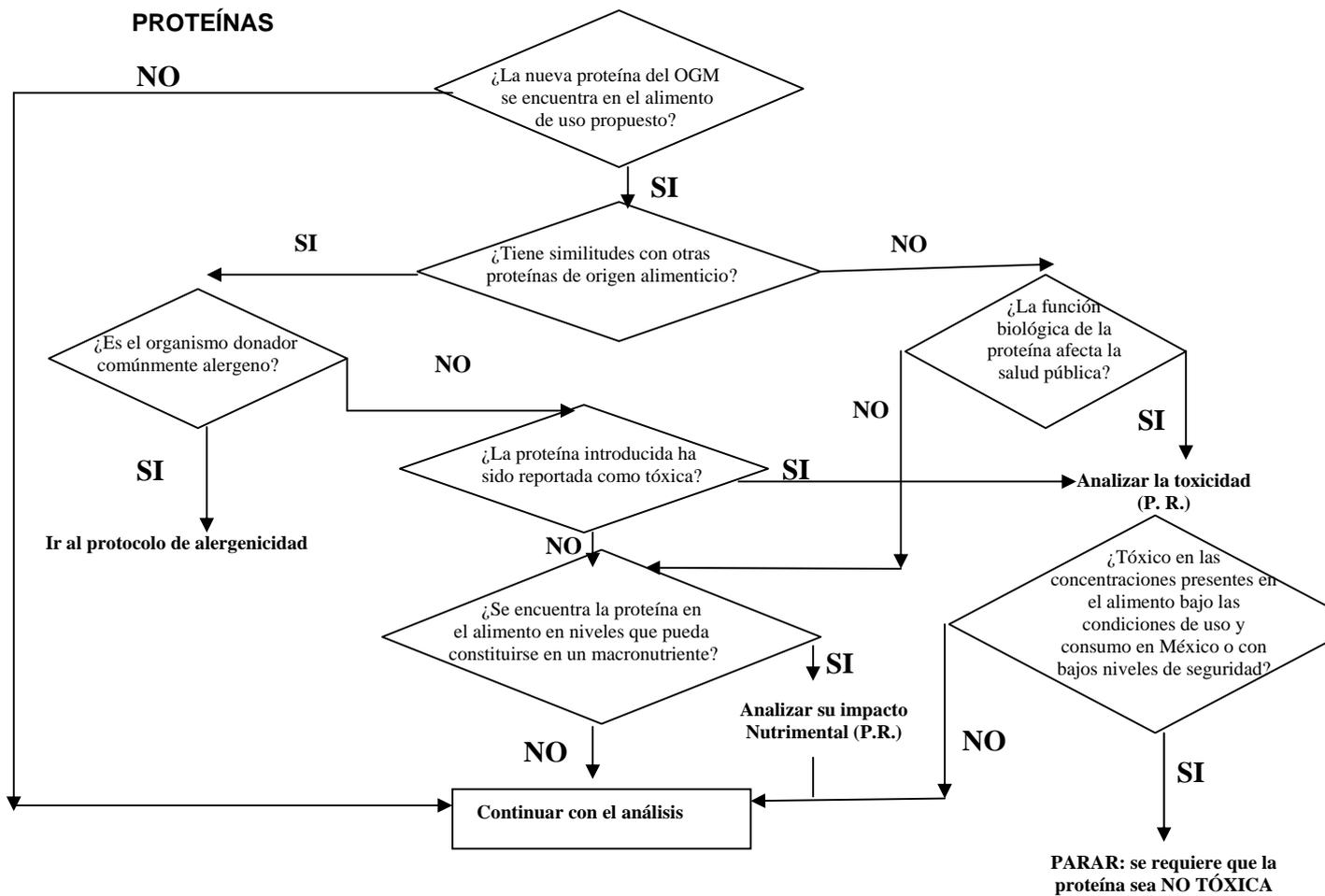
En este apartado se evaluará el efecto nutricional del alimento generado por el uso del organismo genéticamente modificado, comenzando con una comparación con su homólogo no modificado (equivalencia substancial). Cualquier modificación en los niveles de nutrimentos se deberá evaluar teniendo en cuenta el impacto que puede generar sobre el consumo. En estos casos será importante determinar las alteraciones en el contenido de nutrimentos y su biodisponibilidad, su estabilidad con el tiempo, procesamiento y almacenamiento, así como el monitorear los cambios en los patrones alimenticios como resultado de la introducción de alimentos genéticamente modificados y evaluar el efecto sobre la nutrición y salud de los consumidores. La información que deberá reportarse incluye (**árbol de decisión 2**):

- a) Composición proximal (humedad, cenizas, proteína cruda, grasas, carbohidratos)
- b) Contenido de proteína verdadera, nitrógeno no proteico, perfil de aminoácidos
- c) Composición cualitativa y cuantitativa de lípidos totales
- d) Composición de la fracción hidratos de carbono
- e) Composición cualitativa y cuantitativa de vitaminas
- f) Presencia de componentes antinutrimientales
- g) Estabilidad de almacenamiento, especialmente degradación de nutrimentos
- h) Biodisponibilidad de nutrimentos (si la biodisponibilidad de los nutrimentos se ha modificado, pueden ser necesarios estudios adicionales)
- i) Determinar el impacto de los cambios en los componentes nutrimentales que pudieran afectar el perfil global de los nutrimentos

Estos análisis deben llevarse a cabo comparando esta información con su equivalente homólogo no modificado presente en la dieta de la población mexicana, producido en las mismas condiciones. Deben utilizarse los datos sobre los patrones locales conocidos de uso y consumo de un alimento y sus derivados para calcular la ingesta probable del alimento producido por microorganismos genéticamente modificados.



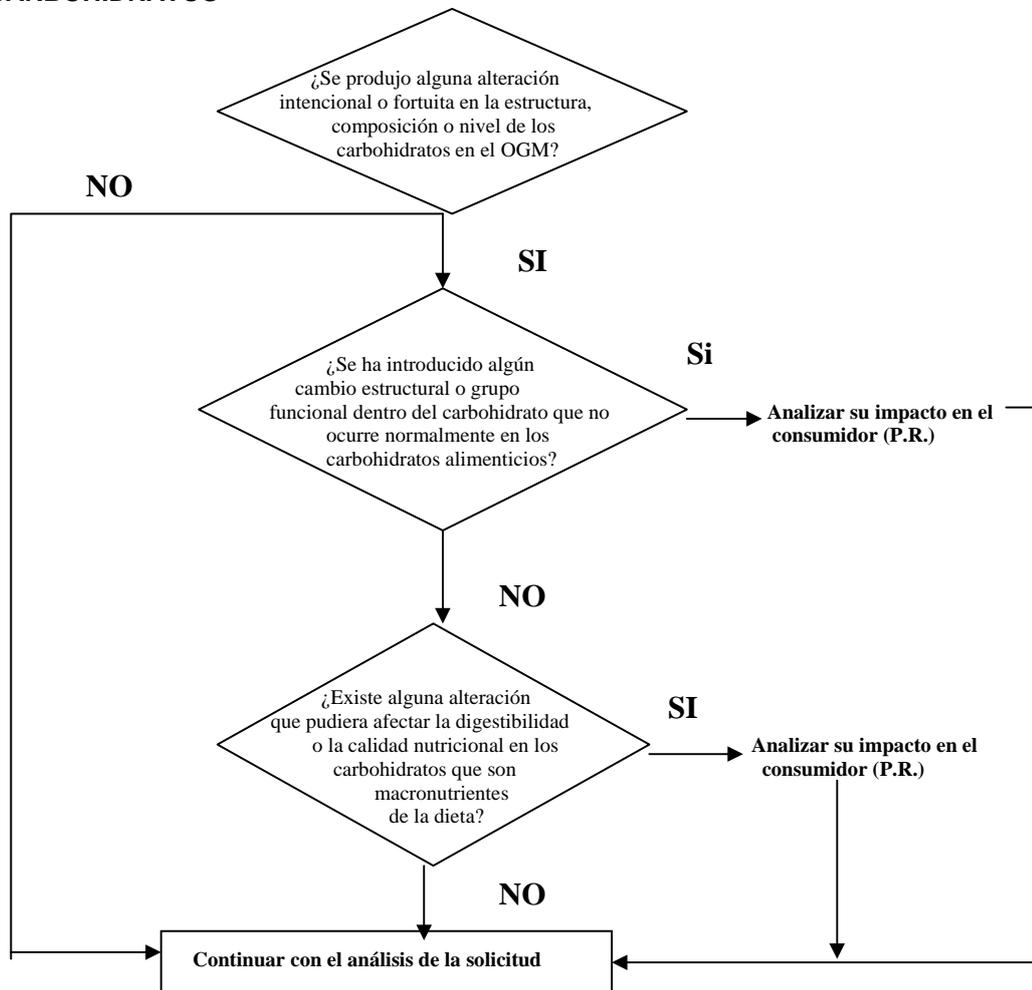
ÁRBOL DE DECISIÓN 2: Efectos sobre la composición nutrimental



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)



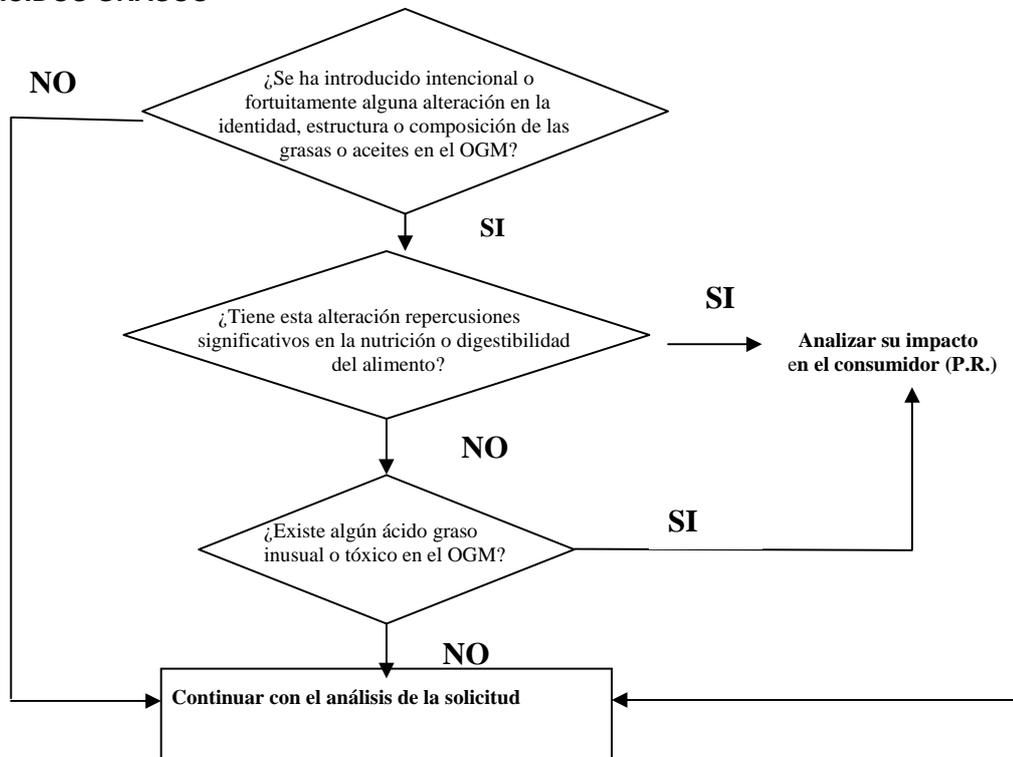
CARBOHIDRATOS



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)



ÁCIDOS GRASOS



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)

3.1.6.- Información toxicológica

Se solicitarán y evaluarán estudios toxicológicos (toxicidad oral aguda y subcrónica; crónica en aquellos casos donde el estudio subcrónico suponga o evidencie algún riesgo a la salud), diseñados apropiadamente siguiendo los protocolos internacionalmente aprobados, sobre el efecto que las nuevas proteínas expresadas en el OGM ocasionan a la salud de los consumidores, considerando su función y concentración en el alimento (teniendo en cuenta los patrones mexicanos de consumo).

Los estudios toxicológicos deberán contemplar la presencia de nuevas proteínas expresadas como consecuencia de la transformación genética, la presencia potencial de otros nuevos constituyentes y/o posibles cambios en los niveles de constituyentes normales.



Cuando el alimento posea historia de ser tóxico o por la introducción de nuevas sustancias o componentes alterados, se deberán incluir estudios detallados de toxicidad del alimento crudo, constituyentes del alimento o componentes específicos en cuestión.

3.1.7.- Alergenicidad

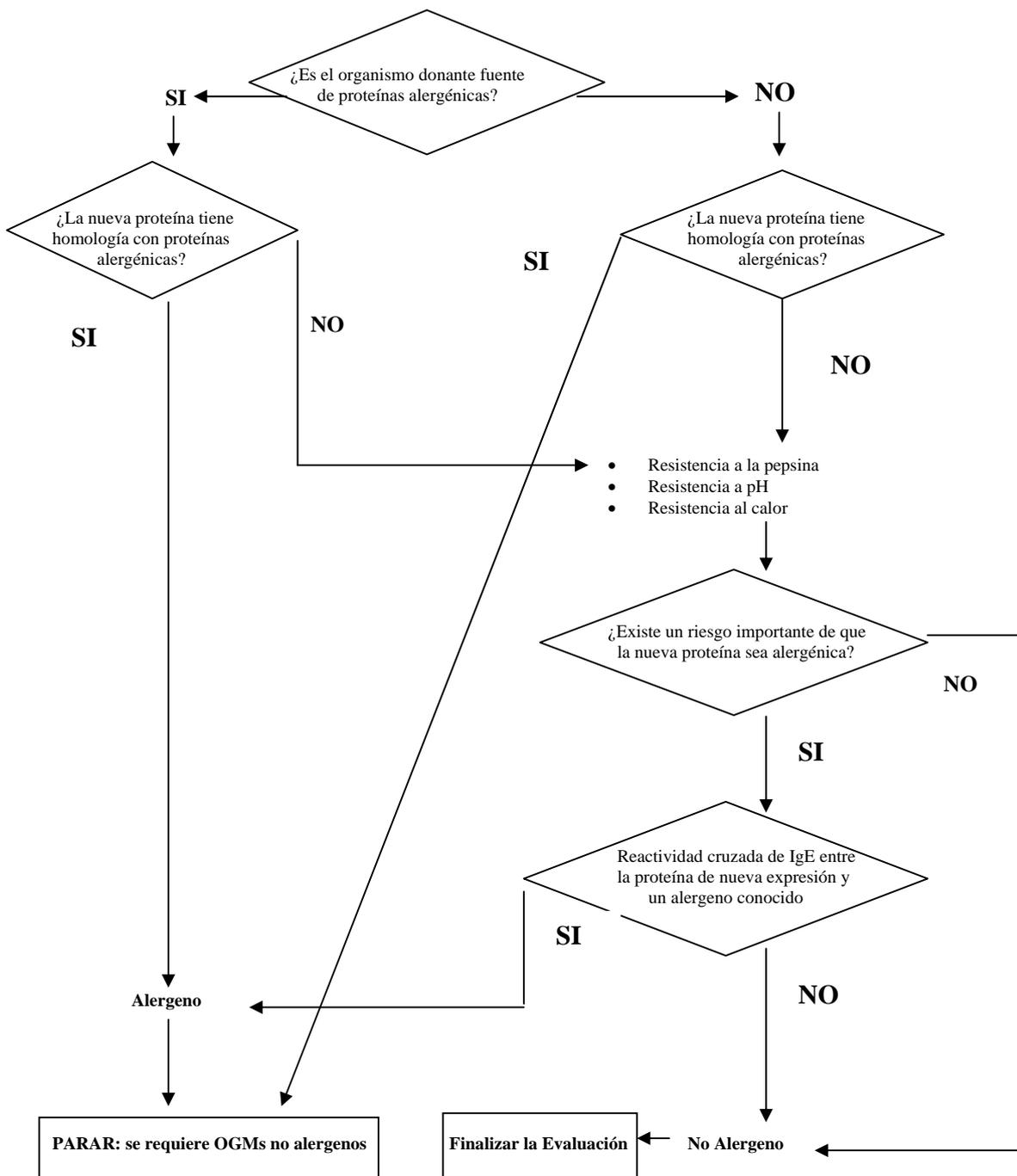
El potencial alergénico deberá estar en consideración basándose en la historia de los microorganismos receptor y donante. Dado que los alimentos genéticamente modificados suelen contener proteínas nuevas, la evaluación de su inocuidad debe incluir una evaluación de su alergenicidad. Los criterios pertinentes utilizados deben incluir los siguientes aspectos (**árbol de decisión 3**):

- a) Origen del material genético transferido, debiéndose adoptar especial precaución si la fuente de ese material contiene alérgenos conocidos. Cuando el alimento genéticamente modificado contiene genes seleccionados de fuentes con efectos alergénicos conocidos, debe suponerse que el nuevo producto génico es alergénico a menos que se demuestre lo contrario. Debe considerarse además, el nivel de expresión de la nueva proteína en el alimento genéticamente modificado, especificando su concentración en el mismo.
- b) Homología de secuencias aminoácidas entre la nueva proteína y alérgenos conocidos (al menos 8 aminoácidos consecutivos homólogos)
- c) Efecto del pH o de la digestión enzimática (pepsina). No deben quedar residuos mayores a 3.5 kDa luego de la digestión enzimática.
- d) Estabilidad frente al calor o la elaboración
- e) La reactividad cruzada de IgE entre una proteína de nueva expresión y un alérgeno conocido debe considerarse posible cuando hay más de 35% de identidad en un segmento de 80 o más aminoácidos o se cumple otros criterios científicamente fundados

Cuando en función de los resultados obtenidos en la evaluación de riesgos se considere necesario, se podrán diseñar estudios post-comercialización para validar las hipótesis realizadas. Estos estudios deberán ser epidemiológicamente coherentes y su diseño permitirá obtener los resultados necesarios y estar libres de factores de confusión que pudieran generar conclusiones erróneas.



ÁRBOL DE DECISIÓN 3: Evaluación de la alergenicidad de las nuevas proteínas





3.2.- Vegetales genéticamente modificados

Existen básicamente dos tipos de plantas genéticamente modificadas, aquellas cuya modificación afectó características agronómicas (rendimiento, resistencia a herbicidas o plaguicidas, tolerancia a la sequía, resistencia a plagas, etc.) o cuando se vieron alteradas sus características alimenticias (maduración retardada, nutrición, conservación, aroma y sabor, etc.).

Antes de comenzar con el análisis se deberá especificar si el vegetal genéticamente modificado ha sido sometido a evaluación anterior por otros países y en caso positivo deberá anexarse el documento final de dichas evaluaciones. Es requisito fundamental, el contar con el documento de aprobación emitido por la autoridad competente del país de origen del OGM sometido a evaluación en México.

Si la planta ha sido sometida a estudios durante sus etapas de liberación con fines experimentales, en programa piloto o comercial en México, se anexarán los informes emitidos por el Subcomité Especializado en Medio Ambiente o el Subcomité Especializado en Agricultura en cada una de dichas etapas.

Adicionalmente se deberá presentar información completa sobre los puntos que se detallan a continuación:

3.2.1.- Información de la planta receptora

Se tomará en consideración para realizar la evaluación de inocuidad, que las plantas empleadas estén bien caracterizadas, sean estables y que posean historia de uso y/o consumo seguro, considerando especialmente la ausencia de patogenicidad o toxicogenicidad. El historial de uso puede incluir información sobre la forma en que suele cultivarse, transportarse y almacenarse, si se requiere una elaboración especial a fin de que pueda consumirse con seguridad y el papel que ocupa normalmente en la dieta (por ej. qué parte de la planta se utiliza como fuente de alimento, si su consumo es importante en subgrupos particulares de la población, qué macronutrientes o micronutrientes importantes aporta a la dieta). La información requerida incluye (**árbol de decisión 4**):

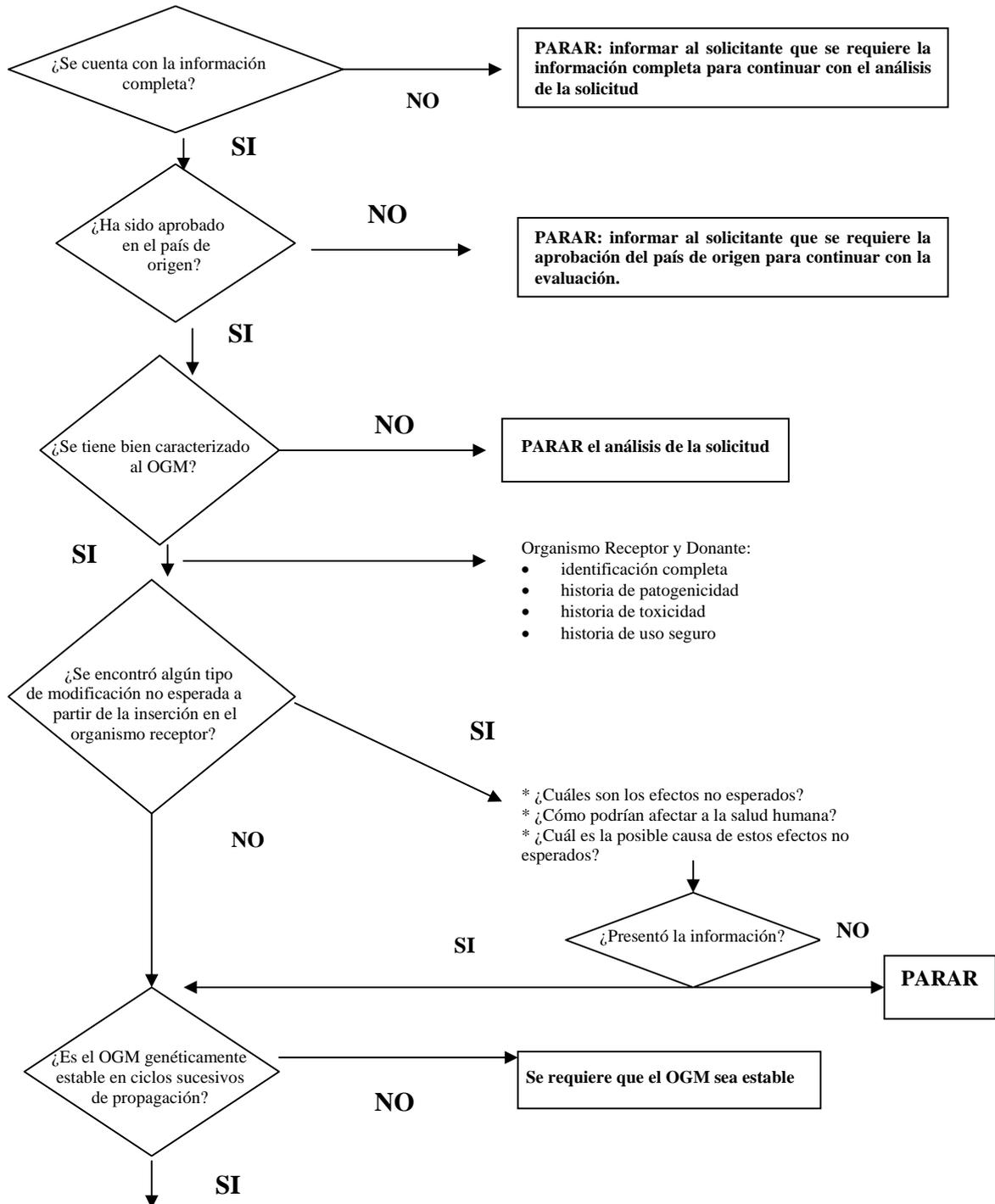
a) identificación:

- designación taxonómica más reciente de la planta receptora y nombre común
- historia de uso seguro en alimentos, experiencias previas, parte de la planta utilizada como alimento, métodos de producción, etc.



- b) patogenicidad asociada a los géneros y especies
- c) evidencia pertinente del potencial de producción de compuestos tóxicos o antinutrientos

ÁRBOL DE DECISIÓN 4: Información sobre los organismos receptores, donantes y genéticamente modificado e introducción del ADN

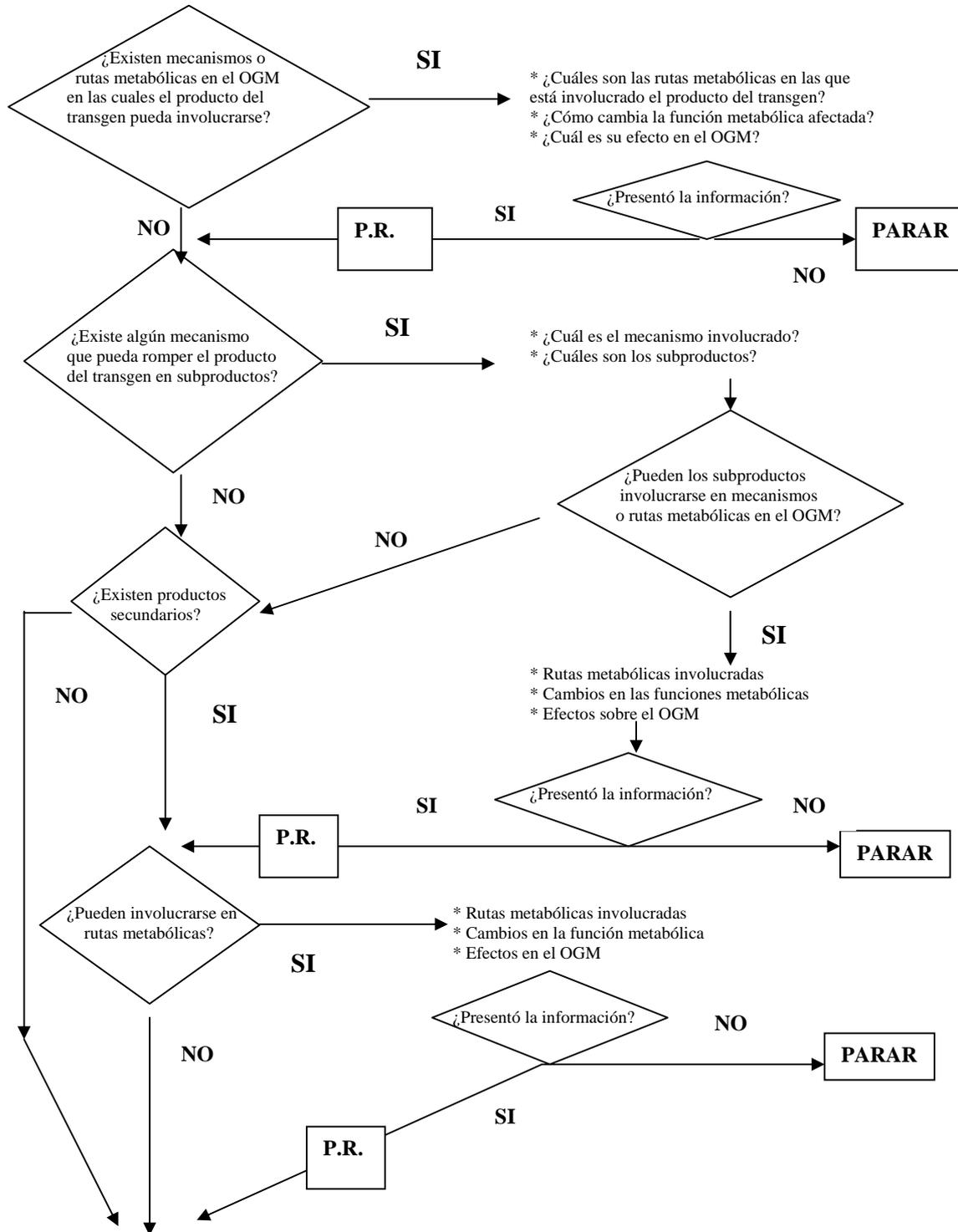


ÁRBOL DE DECISIÓN 4... continúa

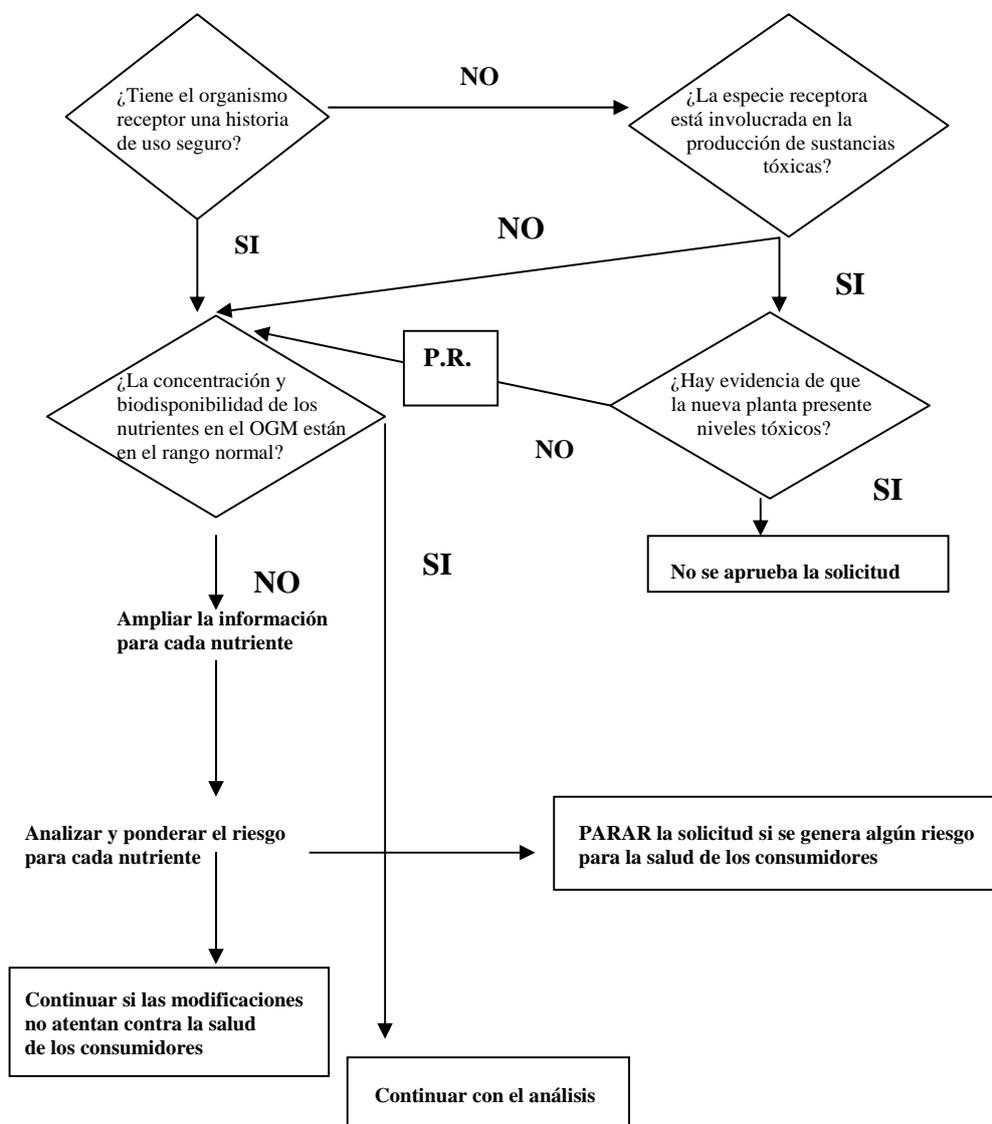


Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008
Clave: CEMAR Revisión 1 Página 24 de 52



ÁRBOL DE DECISIÓN 4... continúa



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)

3.2.2.- Información del/los donante/s

Se deberá proporcionar información sobre el organismo u organismos donantes y, cuando sea apropiado, sobre otros miembros del género correspondiente. Es particularmente importante que se determine si el organismo u organismos donantes, o bien otros miembros de la familia estrechamente vinculados, presentan naturalmente características de patogenicidad o producción de toxinas u otros rasgos que afecten a la salud humana. Se deberá anexar la siguiente información (**árbol de decisión 4**):



- a) tipo de organismo donante (vegetal, bacteria, virus, etc.)
- b) identificación taxonómica más reciente y nombre habitual o común
- c) historia de uso (presencia, nivel e identificación de sustancias tóxicas, factores antinutricionales, alérgenos y para microorganismos informaciones adicionales sobre la patogenicidad y la relación con los patógenos conocidos)

3.2.3.- Introducción o modificación del ADN

El protocolo de transformación deberá describirse detalladamente y se presentarán las referencias relevantes del método de transformación empleado. Así mismo, se deberá evaluar el tipo de material genético insertado, la localización y orientación del ADN en el vector, número de copias insertadas, evaluar posibles componentes genéticos responsables de efectos toxicológicos, factores de patogenicidad o irritantes. Adicionalmente se evaluará la habilidad del material transgénico para ser expresado en la planta transformada y en sus líneas derivadas (ciclos vegetativos de propagación) de una forma consistente y de una manera predecible (**árbol de decisión 4**).

Para tal fin, se deberá anexar a la solicitud la siguiente información:

- a) función del ADN introducido
- b) localización y orientación del material genético introducido
- c) para todo el ADN introducido:
 - fuente y descripción detallada del ADN
 - secuencia del ADN o mapa de restricción en caso de ser relevante
 - caracterización de todos los componentes genéticos, incluyendo los genes marcadores, genes vectores, elementos reguladores y otros que afectan la función del ADN
 - los genes marcadores están presentes en las plantas transgénicas como mecanismo para seleccionarlas. Para el caso de genes marcadores de resistencia a antibióticos, definir bajo qué tipo de promotor están regulados.
 - inserción de la secuencia correspondiente al plásmido empleado en la transformación
 - características del sitio de inserción (300 pb a los lados del sitio de inserción)
 - describir detalladamente el método de transformación (físico o biológico)
 - número de secuencias codificadoras (efecto sobre la expresión del producto)
 - integridad de los genes introducidos
- d) regulación de la expresión: descripción de cómo el o los gen/es insertado/s es/son regulado/s en el receptor, indicando si el o los gen/es es/son inducible/s o constitutivo/s



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR

Revisión 1

Página 27 de 52

y detalles del mecanismo de regulación. Si es/son inducible/s, naturaleza o mecanismo de inducción, constancia de regulación y expresión.

- e) identificación de cualquier marco de lectura abierto dentro del ADN insertado o creados por las modificaciones del ADN contiguo en el cromosoma, incluidos aquellos que puedan dar origen a proteínas de fusión
- f) estabilidad de la modificación (Se deberá entregar información completa sobre estudios de estabilidad genética del transgen que incluya un número representativo de generaciones. Esta información deberá ser analizada empleando métodos estadísticos apropiados.)
- g) organismos hospedadores intermedios, incluidos los utilizados para producir o elaborar ADN para la transformación del organismo base

En este anexo se evaluará el empleo de genes de selección, considerándolos como genes nuevos para el organismo receptor y por ende se los deberá analizar de acuerdo a criterios de seguridad para el consumidor, examinando los potenciales efectos toxicológicos y de alergenicidad de los productos de estos genes. Adicionalmente se contemplará el potencial efecto de la transmisión horizontal de los genes marcadores a hospedadores no intencionados y su posible impacto sobre la salud pública. Sugiriendo el cambio de otro tipo de marcadores que no sean de resistencia a antibióticos (ponderación de riesgo media o alta) por otro tipo de genes marcadores (inactivación de toxinas, activación de citocinas, uso de fuentes de carbono especiales y marcadores visuales, entre otros). Debido a que cada marcador posee propiedades distintivas, cada uno deberá ser evaluado independientemente. Se deberá evaluar si el gen marcador ha sido retirado (ponderación de riesgo insignificante) o no del vector de transformación y si éste se encuentra en el organismo receptor (ponderación del riesgo insignificante a alta según el tipo de gen marcador empleado en el evento de transformación).

Se considera que las posibilidades de transferencia de genes de plantas y productos alimenticios derivados de éstas a microorganismos intestinales o células humanas o animales son sumamente escasas, considerando los numerosos eventos complejos y poco probables que deberían producirse consecutivamente para que tal transferencia ocurriera. No obstante, debido al reconocido hecho del aumento en el número de microorganismos resistentes a antibióticos, y debido a que la biotecnología permite omitir este tipo de genes marcadores en los eventos de transformación, se tenderá a omitir este tipo de genes.

Se deberá evaluar el tipo de antibiótico generado a partir del gen marcador en el organismo receptor, considerando especialmente la familia de antibiótico a la que pertenece (ej.: penicilina,



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 28 de 52

cefalosporina, aminoglucósido, etc.), espectro de actividad y posibilidades de generar resistencias antibióticas cruzadas. Es bien conocido que los genes que codifican para la resistencia a la ampicilina pueden sufrir mutaciones y resultar en una ampliación en el rango de productos antibióticos que podría ser inactivada como resultado de dicho gen de resistencia, incluido un número importante de cefalosporinas ampliamente empleadas en medicina humana. Otro aspecto a evaluar es la importancia que el antibiótico expresado presenta tanto en medicina humana como veterinaria, y las resistencias que se hayan reportado al mismo por parte de microorganismos patógenos, analizándose la existencia o no de alternativas terapéuticas para el mismo. Haciendo uso del principio precautorio, se deberá otorgar una ponderación de riesgo alta si el organismo modificado genéticamente contiene un gen marcador que codifica para un antibiótico de amplio espectro, efectivo contra patógenos de importancia médica y con bajas posibilidades de ser reemplazado por otro fármaco y empleado cotidianamente en la práctica clínica humana y/o veterinaria.

Al evaluar la inocuidad de alimentos que contienen genes marcadores de resistencia a antibióticos deberán tomarse en cuenta los siguientes factores:

- Uso clínico y veterinario del antibiótico para el cual el transgén genera resistencia: algunos antibióticos constituyen el único medicamento disponible para tratar ciertas condiciones clínicas (ej.: la vancomicina en ciertas infecciones de estafilococos). No deben emplearse en plantas de ADN recombinante genes marcadores que participan en la resistencia a tales antibióticos.
- Si la presencia en el alimento de la enzima o proteína que forma parte del gen marcador de resistencia al antibiótico compromete la eficacia terapéutica del antibiótico administrado por vía oral (esta evaluación debería proporcionar una estimación de la cantidad de antibiótico ingerido por vía oral que puede ser degradado por la presencia de la enzima en el alimento, teniendo en cuenta factores como la dosificación del antibiótico, la cantidad de enzima que se prevé que permanecerá en el alimento tras su exposición a las condiciones digestivas, considerando condiciones estomacales neutras y alcalinas y la necesidad de cofactores de la enzima para la actividad enzimática y la concentración estimada de tales factores en el alimento).
- Inocuidad del producto génico, al igual que para cualquier otro producto génico expresado.

Si la evaluación de los datos e informaciones disponibles parece indicar que la presencia del gen marcador de resistencia a antibióticos o el producto génico supone riesgos para la salud humana o animal, el gen marcador o el producto génico no deberán estar presentes en el alimento (ponderación del riesgo alta). En general, no deberían estar presentes, en vegetales de distribución



amplia, genes utilizados en la producción de alimentos que presenten resistencia a antibióticos clínicamente utilizados.

3.2.4.- El organismo modificado

Para la evaluación de la inocuidad del producto modificado, se empleará el concepto de equivalencia substancial y cuando sea requerido (detección de sustancias peligrosas, relaciones dosis-respuesta, detección de diferencias significativas con su homólogo no modificado, etc.), deberán anexarse estudios en animales para garantizar la seguridad del OGM. La información que deberá anexarse para caracterizar el organismo genéticamente modificado, incluye (**árbol de decisión 4**):

- a) Se deberá proveer información sobre la organización del material genético insertado y los métodos empleados para su caracterización
- b) En el caso que se hayan insertado porciones truncadas, se deberá establecer su tamaño
- c) propósito de la modificación
- d) mecanismo de acción. Si el gen codifica para propiedades de resistencia a herbicidas, plaguicidas, tolerancia a factores ambientales estresantes; se deberá anexar información sobre las consecuencias sobre la composición final en la planta (Ej. acumulación de toxinas naturales, residuos de plaguicida o sus metabolitos, etc.)
- e) estabilidad genética y fenotípica del organismo modificado
- f) el producto o los productos génicos u otra información tal como el análisis de las transcripciones o de los productos expresados para identificar cualquier sustancia nueva que pueda estar presente en el alimento
- g) perfil metabólico comparado con su organismo parental
- h) actividad biológica, crecimiento, características fisiológicas
- i) patogenicidad potencial
- j) potencial producción de compuestos tóxicos
- k) documentación de:
 - potenciales efectos secundarios de las modificaciones sobre la bioquímica, fisiología y metabolismo secundario
 - estabilidad de la construcción genética bajo diferentes condiciones (ej. cond. típicas de proceso) incluyendo datos sobre uniformidad o rango de variabilidad, frecuencia de transferencia del material insertado desde su receptor, etc
 - estabilidad de las características fenotípicas del OGM (datos representativos estadísticamente)



-
- l) expresión y efecto del ADN introducido
- expresión de nuevos materiales o modificación de materiales nativos
 - si la nueva planta no genera la expresión de una nueva proteína deberá determinar la expresión del ADN insertado directamente o mediante la cuantificación del ARN producido por transcripción.
 - cuando se produzca una nueva proteína, ésta deberá ser caracterizada (identificación, secuencia aminoacídica, funcionalidad, modificaciones postraduccionales, etc.) y se determinará la concentración según su localización teniendo especial consideración en los tejidos empleados para su uso y consumo humano
 - posibles alteraciones en la regulación y expresión de genes nativos
 - sensibilidad y especificidad de la acción designada. Si el producto del gen es una sustancia que genera resistencia a antibióticos y éste se encuentra bajo el control de un promotor procariota, la ausencia de expresión en el organismo receptor debe ser demostrada
- m) cuando las modificaciones genéticas alteren o eliminen la expresión de constituyentes naturales o metabolitos, se deberá informar sobre los posibles efectos secundarios sobre rutas metabólicas relacionadas (rutas metabólicas en las que se está involucrando el producto del transgen, cómo cambia la función metabólica afectada, cuál es el efecto de este cambio en el vegetal, generación de subproductos)
- n) cinética de expresión del/los gen/es y nivel de expresión en las diferentes estructuras de la planta
- o) demostrar si se han logrado los efectos buscados con la modificación y si todas las características expresadas se heredan de una manera estable en la cantidad de propagación necesaria para su uso en la producción de alimentos y conformes a las leyes de la herencia
- p) indicar si existen datos que sugieran que uno o más genes del organismo receptor han sido afectados por las modificaciones o por el proceso de intercambio genético
- q) métodos de detección e identificación del organismo genéticamente modificado, incluyendo infraestructura requerida para su identificación, reactivos requeridos, secuencias de primers y sondas evento específico para detectar el ADN transgénico, anticuerpos específicos para la proteína exógena, y nivel de confiabilidad de cada método.
- r) tamaño y número de copias de todos los insertos detectables, tanto las insertadas completamente como los truncados.



Las características del vegetal genéticamente modificado deberán ser comparadas con las correspondientes a su homólogo no modificado presente y consumido por la población mexicana.

3.2.5.- Información del producto

En este apartado se analizará el resultado de la modificación genética, evaluándose posibles modificaciones en el perfil metabólico del organismo modificado, alteraciones en la composición de micro y macronutrientes críticos, factores antinutrimientales, toxinas endógenas (mayor expresión de toxinas normalmente producidas o activación de genes normalmente no expresados), alérgenos y sustancias activas fisiológicamente. Adicionalmente se evaluará la estabilidad del material genético insertado en el organismo receptor. Se deberá presentar información que permita conocer y comprender el producto modificado. La información que se deberá recabar para realizar dicha evaluación, incluye (**árbol de decisión 4**):

- a) Información sobre el desarrollo de la expresión del transgen durante el ciclo de vida de la planta
- b) Partes de la planta donde el inserto es expresado
- c) Descripción del producto e información detallada sobre su uso propuesto, detallando información sobre su procesamiento
- d) Principales características químicas, constitución nutrimental y de no nutrientes como toxinas endógenas especialmente asociadas con el vegetal en cuestión o con plantas relacionadas.
- e) Información sobre cualquier cambio introducido en la planta genéticamente modificada que pueda alterar la forma en que éste interactúa con la matriz alimentaria (resistencia a las condiciones de producción del alimento, conservación, etc.)

3.2.6. Información nutrimental

Un aspecto central a evaluar son las modificaciones que el OGM pueda contener con respecto a su homólogo no modificado y determinar el impacto que dichos cambios pueden generar en la salud de los consumidores. Cualquier modificación en los niveles de nutrimentos se deberá evaluar teniendo en cuenta el impacto que puede generar sobre el consumo. En estos casos será importante determinar las alteraciones en el contenido de nutrimentos y su biodisponibilidad, su estabilidad con el tiempo, procesamiento y almacenamiento, así como el monitorear los cambios en los patrones alimenticios como resultado de la introducción de alimentos genéticamente modificados y evaluar el efecto sobre la nutrición y salud de los consumidores. Los cambios no intencionados en los niveles de nutrimentos pueden, en teoría, provenir de diferentes vías: a) inserción de material genético que podría alterar la normal expresión de los genes del



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 32 de 52

organismo receptor, b) expresión del transgen que podría reducir la disponibilidad de aminoácidos empleados para la síntesis de componentes normales, c) la producción de compuestos normales de la planta podrían afectarse si la expresión de la proteína transgénica emplea sustratos de otras rutas metabólicas importantes y d) la expresión de la proteína o niveles alterados de otras proteínas presentan efectos antinutricionales. Si se han asociado efectos adversos al organismo no-modificado, se deberán considerar en la descripción para realizar una efectiva comparación. La información que deberá reportarse incluye (**árbol de decisión 5**):

- a) Composición proximal (humedad, cenizas, proteína cruda, grasas, carbohidratos)
- b) Contenido de proteína verdadera, nitrógeno no proteico, perfil de aminoácidos
- c) Si se ha introducido una nueva proteína: presencia y nivel en las diferentes partes de la planta y en el alimento propuesto, evidencias de consumo en otros alimentos, efectos de procesamiento, función biológica, digestibilidad
- d) Composición cualitativa y cuantitativa de lípidos totales (relación ácidos grasos saturados/insaturados, ácidos grasos con cadenas mayores a C-22, ácidos grasos con sustituyentes cíclicos u otros sustituyentes no comunes, ácidos grasos tóxicos)
- e) Composición de la fracción hidratos de carbono (incluyendo cambios estructurales o introducción de otros grupos funcionales que no se evidencian en su homólogo no modificado, cambios en la digestibilidad)
- f) Composición cualitativa y cuantitativa de vitaminas
- g) Presencia de componentes antinutricionales y tóxicos inherentes al alimento. Los efectos potencialmente adversos a la salud humana pueden ser el resultado de una sobreexpresión de una proteína ya existente u otro compuesto activo toxicológicamente resultando en una mayor expresión de sus componentes que los previamente hallados en la dieta.
- h) Estabilidad durante el almacenamiento, especialmente degradación de nutrientes
- i) Biodisponibilidad de nutrientes (si la biodisponibilidad de los nutrientes se ha modificado, pueden ser necesarios estudios adicionales)
- j) Determinar el impacto de los cambios en los componentes nutricionales que pudieran afectar el perfil global de los nutrientes

Se debe presentar información nutricional sobre variaciones debidas a interacciones con el ambiente. Es particularmente útil los datos representativos de un amplio intervalo de condiciones ambientales en las cuales se presume se cultive el OGM.

Los protocolos deberán especificar:

- Número de sitios de cultivo, campañas agrícolas y regiones agronómicas



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 33 de 52

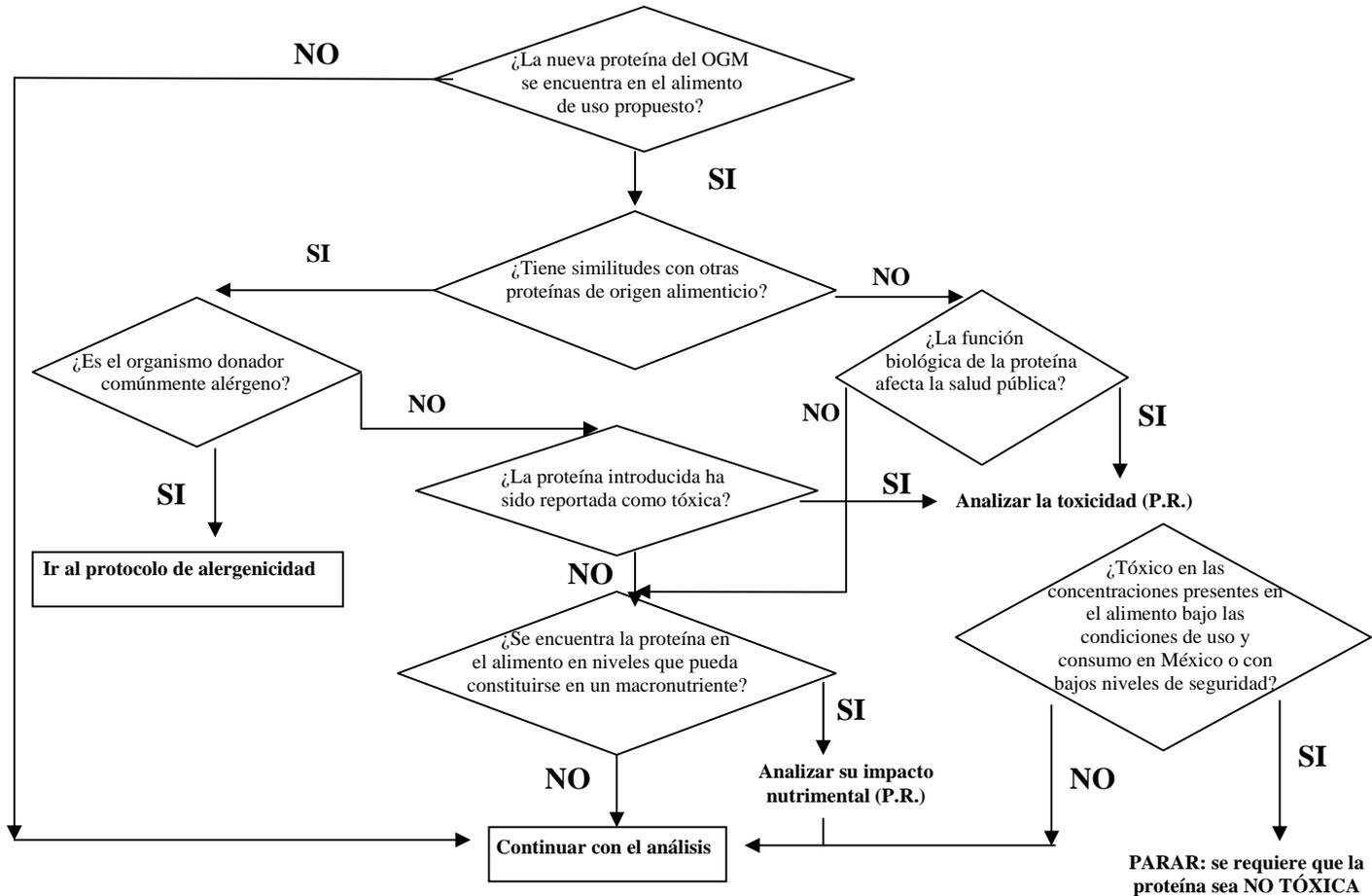
-
- La escala del estudio y número de experimentos suficientes para reflejar el efecto de las diferentes condiciones de cultivo en los diferentes ciclos agrícolas
 - La comparación entre el OGM y su contraparte convencional, contemplando diferentes ciclos agrícolas y múltiples regiones geográficas para poder establecer el efecto generado en múltiples condiciones ambientales

Estos análisis deben llevarse a cabo comparando esta información con su equivalente homólogo no modificado presente en la dieta mexicana y producida en las mismas condiciones. Deben utilizarse los datos sobre los **patrones locales conocidos de uso y consumo de un alimento y sus derivados** para calcular la ingesta probable del alimento producido por organismos genéticamente modificados. Esto conlleva a la necesidad de contar y actualizar las bases de datos sobre las variedades consumidas en México.

Si se han introducido un número significativo de cambios nutrimentales en el OGM, se podrán requerir estudios de post-comercialización para determinar si la dieta a nivel poblacional se modifica y cuales son sus efectos en la salud pública.



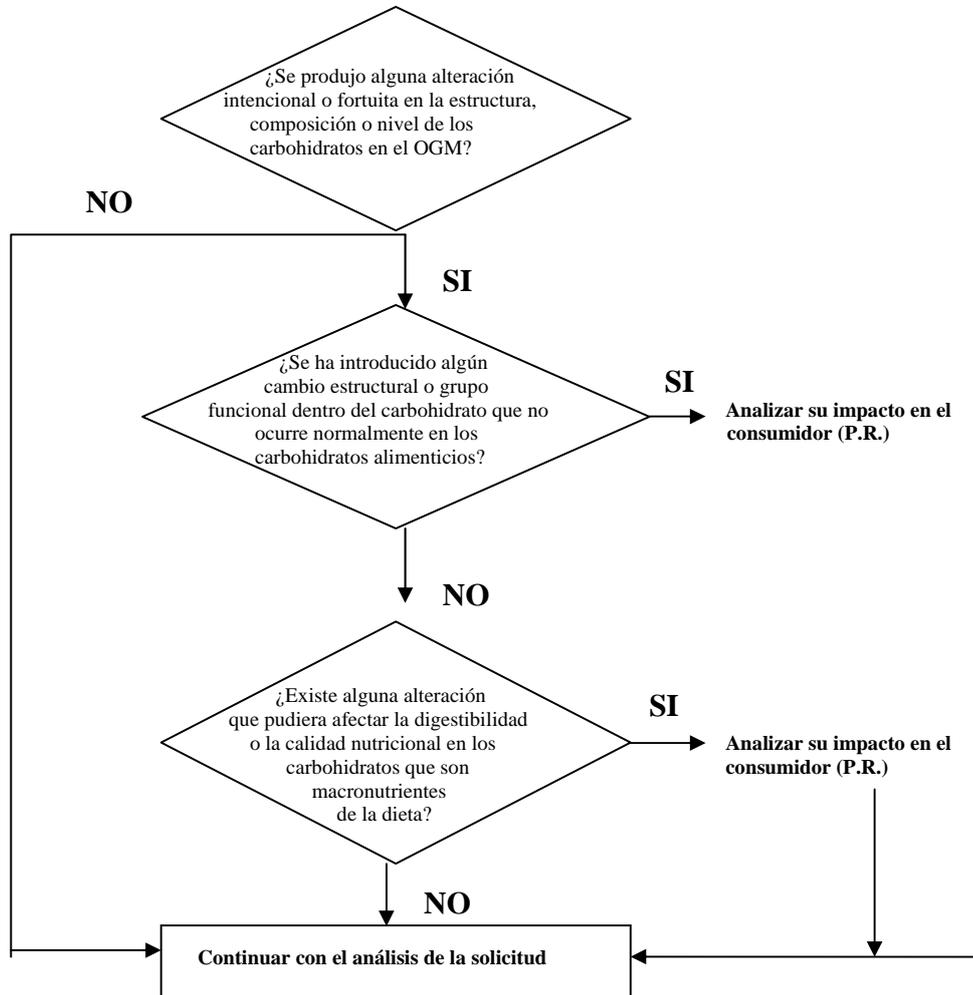
ÁRBOL DE DECISIÓN 5: Efectos sobre la composición nutricional PROTEÍNAS



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)



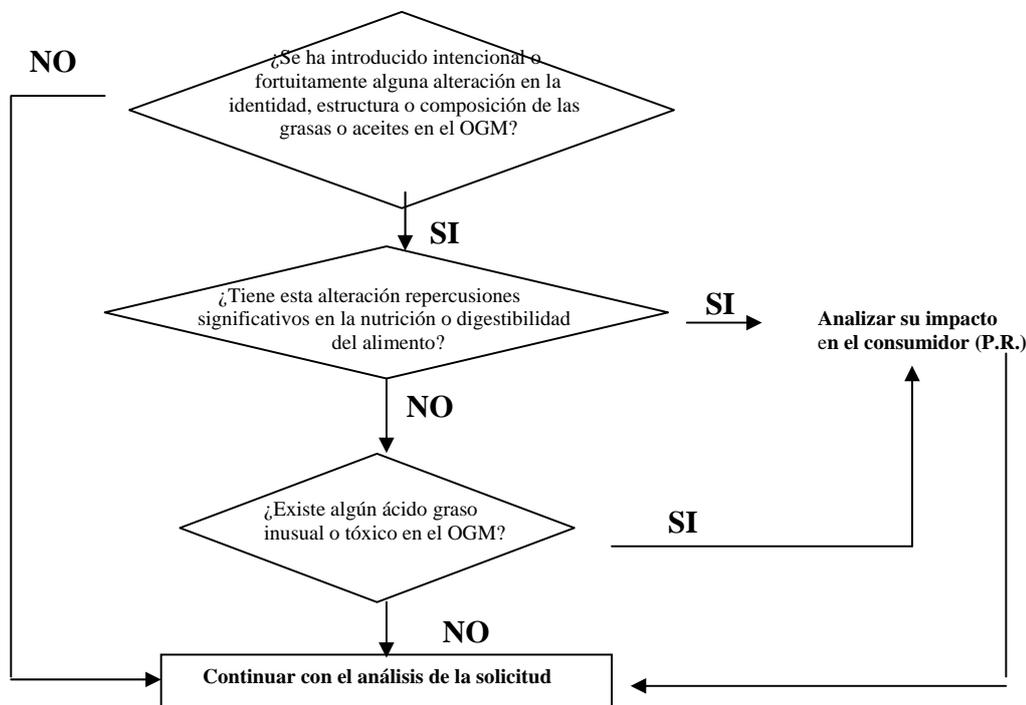
CARBOHIDRATOS



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)



ÁCIDOS GRASOS



Referencia: P.R.: Ponderación del riesgo (insignificante, bajo, medio, alto)

Si no se pudiera corroborar la equivalencia substancial entre el OGM y su contraparte no modificada, se deberán realizar estudios sobre desbalance nutricional.

3.2.7.- Información toxicológica

La evaluación de la toxicidad potencial deberá concentrarse en la analogía entre las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de toxinas y factores antinutrimientales proteicos conocidos, así como en la estabilidad térmica o durante la elaboración y la degradación en modelos apropiados y representativos de los sistemas gástrico e intestinal.

Se solicitarán y evaluarán estudios toxicológicos (toxicidad oral aguda y subcrónica; crónica en aquellos casos donde el estudio subcrónico suponga o evidencie algún riesgo a la salud) diseñados apropiadamente siguiendo los protocolos internacionalmente aprobados (tiempo, dosis, número de animales, grupos control, estadística, etc.), sobre el efecto que las nuevas proteínas expresadas en el OGM ocasionan a la salud de los consumidores, considerando su función y concentración en el alimento (teniendo en cuenta los patrones mexicanos de consumo).



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 37 de 52

Los estudios toxicológicos deberán contemplar la presencia de nuevas proteínas expresadas como consecuencia de la transformación genética, la presencia potencial de otros nuevos constituyentes y los posibles cambios en los niveles de constituyentes normales.

Se requerirá de una caracterización molecular y bioquímica de la/s proteína/s transgénica/s que incluya información sobre secuencia primaria, peso molecular, modificaciones postraduccionales y en el caso de que estas proteínas sean enzimas, actividad catalítica, pH y temperatura óptima de actividad, punto isoeléctrico, sustrato específico y posibles productos de la reacción. Se buscarán, adicionalmente, homologías con proteínas de reconocida actividad tóxica.

La estabilidad de las proteínas bajo condiciones de procesamiento y almacenamiento deberá ser entregado, incluyendo estabilidad térmica y a cambios de pH.

Cuando el alimento posea historia de ser tóxico o por la introducción de nuevas sustancias o componentes alterados, se deberán incluir estudios de toxicidad del alimento crudo, constituyentes del alimento o componentes específicos en cuestión.

Los estudios de toxicidad oral aguda a dosis repetidas deberán ser de al menos 28 días de duración para concluir la inocuidad de la proteína transgénica. Independientemente de los resultados obtenidos en el estudio de toxicidad oral aguda (detección de cambios con apariencia proliferativa), esta dependencia se reserva el derecho de solicitar otros estudios complementarios (toxicocinética, toxicidad subcrónica, genotoxicidad, toxicidad crónica, etc.) que permitan establecer la evaluación de riesgos más adecuada.

Se deberán incluir los estudios *in extenso* de toxicidad del alimento crudo, constituyentes del alimento o componentes específicos en cuestión. Describir detalladamente el bioensayo (duración del bioensayo, tipo de animales empleados, número de animales, etc.) y toda la información toxicológica (Ej. DL₅₀, dosis diaria admisible, nivel máximo sin efectos observables, NOAEL, etc.) deben estar basada en información sobre patrones locales conocidos de uso y consumo de un alimento y sus derivados.

Cuando se utilice para el bioensayo proteína transgénica obtenida a partir de cultivos bacterianos, se debe demostrar que la proteína expresada en la planta posee el mismo peso molecular e inmunoreactividad que la proteína nativa, debiendo incluir la equivalencia estructural, bioquímica y funcional entre ambas proteínas.



3.2.8.- Alergenicidad

El potencial alergénico deberá estar en consideración basándose en la historia del vegetal receptor y del organismo donante. Dado que los alimentos genéticamente modificados suelen contener proteínas nuevas, la evaluación de su inocuidad debe incluir una evaluación de su alergenicidad. Los criterios pertinentes utilizados deben incluir los siguientes aspectos (**árbol de decisión 6**):

- a) Origen del material genético transferido, debiéndose adoptar especial precaución si la fuente de ese material contiene alérgenos conocidos. Cuando el alimento genéticamente modificado contiene genes seleccionados de fuentes con efectos alergénicos conocidos, debe suponerse que el nuevo producto génico es alergénico a menos que se demuestre lo contrario. Debe considerarse además, el nivel de expresión de la nueva proteína en el alimento genéticamente modificado, especificando su concentración en el mismo.
- b) Homología de secuencias aminoacídicas entre la nueva proteína y alérgenos conocidos. Muchos de los alérgenos (porción de la proteína responsable de generar respuestas inmunológicas) de las proteínas, contienen menos de 8-12 aminoácidos. Existen bases de datos que contienen las secuencias aminoacídicas de proteínas conocidas como alérgenos, las cuales sirven para comparar con las secuencias de aminoácidos de las proteínas transgénicas. Si existe homología en por lo menos 8 aminoácidos consecutivos, la proteína transgénica deberá considerarse como potencialmente alergénica y requerirá mayores estudios. Examinando la secuencia aminoacídica, solamente se identifican las homologías lineales con una proteína alergénica, pero muchos alérgenos generan su actividad inmunológica en virtud de su conformación espacial terciaria, debiendo recurrirse a ensayos de reactividad cruzada con IgE.
- c) Efecto del pH o de la digestión enzimática (pepsina). La habilidad de los alérgenos alimentarios para alcanzar y cruzar la membrana intestinal y por ende ingresar a la circulación sanguínea, es un prerrequisito de alergenicidad. Una proteína que es estable a las condiciones ácidas y proteolíticas del tracto digestivo posee una mayor probabilidad de ser considerado como alérgeno.
- d) Estabilidad frente al calor o la elaboración
- e) La reactividad cruzada de IgE entre una proteína de nueva expresión y un alérgeno conocido debe considerarse posible cuando hay más de 35% de identidad en un segmento de 80 o más aminoácidos o se cumple otros criterios científicamente fundados
- f) Modificaciones postraduccionales



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 39 de 52

La introducción de un gen simple que codifica para una proteína alergénica que constituye una pequeña fracción de las proteínas del organismo hospedador, puede ser suficiente para generar una reacción alérgica en el hombre. La cantidad de proteína alergénica que se requiere consumir para generar una reacción adversa puede ser muy baja.

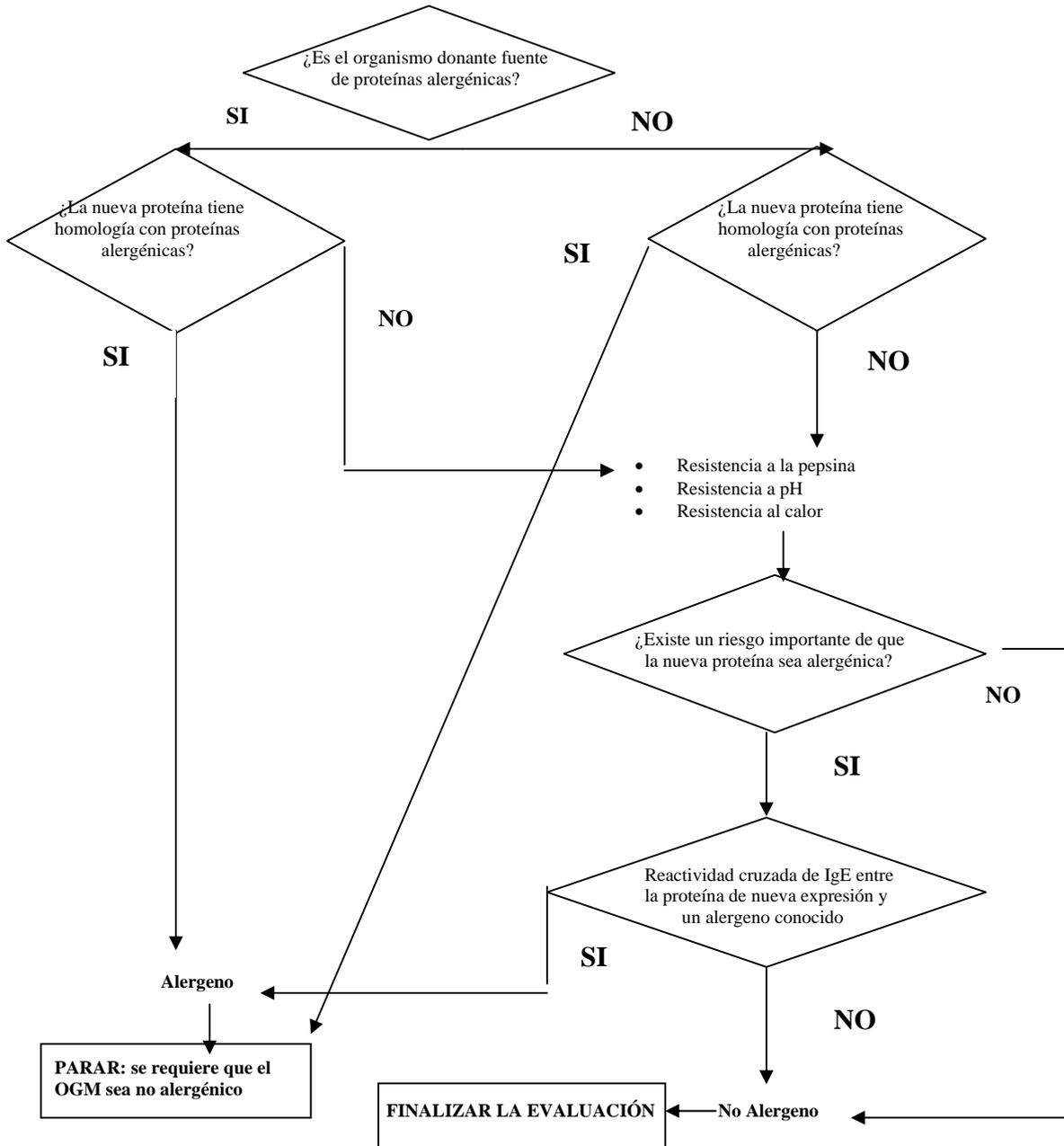
El grado de exposición a la proteína alergénica es importante, especialmente su repetición, uso prolongado y nivel de expresión.

Las proteínas alérgicas tienden, en general, a presentar ciertas características como poseer un peso molecular entre 10 y 70 kDa, resistir a la digestión de enzimas proteolíticas y ambientes ácidos, ser termorresistentes, poseer un punto isoeléctrico ácido, ser hidrosolubles, constituir una parte sustancial del contenido proteico del alimento (1-80%) y sufrir modificaciones postraduccionales (glicosilaciones).

Cuando en función de los resultados obtenidos en la evaluación de riesgos se considere necesario, se podrán diseñar estudios post-comercialización para validar las hipótesis realizadas. Estos estudios deberán ser epidemiológicamente coherentes y su diseño permitirá obtener los resultados necesarios y estar libres de factores de confusión que pudieran generar conclusiones erróneas.



ÁRBOL DE DECISIÓN 6: Evaluación de la alergenicidad de las nuevas proteínas





3.3.- Productos biotecnológicos con combinación de genes mediante cruzamiento convencional (stacks)

Si el OGM sometido a evaluación es un producto biotecnológico con combinación de genes (entendiéndose aquellos transgénicos obtenidos del cruzamiento tradicional de dos o más eventos genéticamente modificados), se toman los siguientes criterios para la evaluación del riesgo:

De acuerdo a las características de los eventos parentales empleados en la generación de eventos con combinación de genes, los productos se clasifican de la siguiente forma:

Categoría 1.- Parentales con características fenotípicas no relacionadas.

Categoría 2.- Parentales que poseen características relacionadas pero su acción deriva de rutas diferentes o se incluyen a distintos modos de acción.

Categoría 3.- Parentales con características relacionadas con actividad en la misma ruta metabólica o biosintética.

3.3.1.- Autorización de cada evento parental

Los eventos parentales involucrados en la generación del evento con combinación de genes, deben estar previamente autorizados por la COFEPRIS, de lo contrario se niega la autorización.

3.3.2.- Esquema de generación del evento con combinación de genes

Se debe describir detalladamente el procedimiento seguido para la obtención del evento con combinación de genes, incluyendo las características genotípicas y fenotípicas de sus líneas parentales.

3.3.3.- Modo de acción de las proteínas transgénicas integradas en el evento con combinación de genes

Se debe describir detalladamente las rutas metabólicas en las que actúen las proteínas transgénicas codificadas en el evento con combinación de genes, incluyendo sitios de acción de cada una de las proteínas, efectos buscados con cada modificación y efecto global esperado.

En los eventos considerados dentro de la categoría 3, se deberá describir detalladamente las rutas metabólicas implicadas con cada transgen y el efecto global de las interacciones bioquímicas generadas.

3.3.4.- Estabilidad de los genes insertados/ensayos de bioeficacia

Se debe verificar la presencia (Southern blot) de todos los elementos transgénicos objeto de esta modificación en el híbrido F1.



Cómo método indirecto para determinar la expresión y acción independiente de cada uno de los transgenes presentes en los eventos con combinación de genes, se pueden presentar, adicionalmente a los estudios moleculares, estudios de concentración de proteína transgénica o bioeficiencia, en los cuales se demuestre que la eficiencia biológica buscada del evento híbrido es equivalente al generado en cada uno de sus líneas parentales.

3.3.5.- Información nutrimental

En aquellos eventos correspondientes a las categorías 1 y 2, en los que se hayan presentado estudios de bioeficacia, se deberán presentar los resultados del análisis proximal que contengan, como mínimo, información sobre contenido de humedad, cenizas, carbohidratos, grasas y proteínas.

En los eventos correspondientes a las categorías 3 o en aquellos de las categorías 1 y 2 en los que no se hayan presentado ensayos de bioeficacia, deberán anexar estudios de equivalencia substancial que incluya, además del contenido proximal, el perfil de aminoácidos, ácidos grasos, hidratos de carbono, vitaminas y minerales; tóxicos inherentes a la planta receptora y factores antinutrimientales.

3.3.6.- Información toxicológica y alergénica

Los estudios *in extenso* de toxicidad (oral aguda y subcrónica; crónica en aquellos casos donde el estudio subcrónico suponga o evidencie algún riesgo a la salud) y los estudios de alergenicidad *in extenso* deben presentar y cumplir con toda la información y requisitos que se solicitan en las secciones 3.2.7.- Información toxicológica y 3.2.8.- Alergenicidad.



4.- REEVALUACIONES:

En virtud de que la biotecnología moderna es una ciencia relativamente nueva, dinámica y susceptible a cambios frecuentes, los eventos aprobados serán reevaluados una vez por año, atendiendo especialmente a los aspectos toxicológicos y de alergenidad; actualizando la información a los nuevos conocimientos que se generen.

Este protocolo se revisará en función a los nuevos conocimientos que se alcancen para la detección de efectos no intencionales generados por la introducción de nuevos genes.

5.-RESPONSABILIDADES

5.1.- Gerencia de Análisis Epidemiológico de Riesgos: realizar la evaluación de inocuidad de organismos genéticamente modificados, siguiendo los lineamientos del protocolo de evaluación.

5.2.- Subdirección Ejecutiva de Efectos Poblacionales: validar la evaluación de inocuidad de organismos genéticamente modificados.

5.3.- Dirección Ejecutiva de Evidencia de Riesgos: revisar y autorizar la evaluación de inocuidad de organismos genéticamente modificados.

6.- Referencias

European Food Safety Authority. 2004. Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed. The EFSA Journal. 99: 1-94.

FAO-OMS. 2000. Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal genéticamente modificados. Informe de una consulta mixta FAO/OMS de Expertos sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos. Ginebra, Suiza, pp 37.

FAO-OMS. 2000. Topic 13 allergenicity. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from Biotechnology, pp 11.

FAO-OMS. 2001. Evaluation of Allergenicity genetically modified foods. Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of foods derived from Biotechnology, pp. 29.

FAO-OMS. 2003. Informe de la cuarta reunión del grupo de acción intergubernamental especial del Codex sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Comisión del Codex Alimentarius, pp 55.

FDA. Department of health and human services 1992. Statement of policy: Foods derived from new plants varieties. Federal Register, **57**(104):22984-23005.

Food Directorate Health Protection Branch. 1994. Guidelines for the safety assessment of novel foods. Volume I: Preamble and guidance scheme for notification, Health Canada, pp 19.

International Life Science Institute. 2004. Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 3: 38-69.

OECD. 2002. Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods. OECD, pp 57.



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 44 de 52

The Royal Society of Canada. 2001. Elements of precaution: recomendation for the regulation of food biotechnology in Canada. Health Canada, pp. 265.

United State General Accounting Office. 2002. Genetically modified foods. Experts view regimen of safety tests as adequate, but FDA's evaluation proces could be enhaced. Report to Congressional Requesters, pp 52.



7.- ANEXO 1: Requisitos para someter a Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados

- General**
- Especificar si el organismo genéticamente modificado (OGM) ha sido sometido a evaluación anterior por otros países y en caso positivo deberá anexarse el documento final de dichas evaluaciones. Se requerirá la aprobación por parte de la autoridad competente del país de origen del OGM para completar la evaluación de inocuidad.
- Si el OGM ha sometido estudios para su liberación con fines experimentales, en programa piloto, o comercial en México, se anexarán los informes emitidos por el Subcomité Especializado en Medio Ambiente y el Subcomité Especializado en Agricultura en cada una de dichas etapas.
- Incluir en la solicitud el “número único de identificación de organismos transgénicos”, según la guía emitida por la OECD y el campo de aplicación para el mismo.
- Declarar si toda la información que a continuación se solicita ha sido ya proporcionada anteriormente a otros gobiernos (países) para que éstos hagan la evaluación de riesgos correspondiente y así emitir una autorización.
- Microorganismo o planta receptora**
- identificación:
 - designación taxonómica más reciente de la planta o microorganismo receptor
 - historia de uso seguro en alimentos, experiencias previas, parte de la planta utilizada como alimento (cuando aplique), métodos de producción, etc.
 - patogenicidad asociada a los géneros y especies. Evidencia pertinente del potencial de producción de compuestos tóxicos o antinutrientales
 - Origen (ambiente/clínico/aislamiento a partir de alimentos, cultivo de colección) de los microorganismos (cuando aplique)
 - indicación de la presencia de plásmidos, transposones e integrones que contengan genes de resistencia a antibióticos (cuando aplique)
- Organismo donante**
- tipo de organismo donante (vegetal, bacteria, virus, etc.)
 - clasificación taxonómica más reciente, historia de uso (presencia, nivel e identificación de sustancias tóxicas, factores antinutrientales, alérgenos)
 - Origen (ambiente/clínico/aislamiento a partir de alimentos, cultivo de colección) de los microorganismos (cuando aplique).
 - indicación de la presencia de plásmidos, transposones e integrones que contengan genes de resistencia a antibióticos (cuando aplique)
- Introducción del material genético**
- función del ADN introducido
 - localización y orientación del material genético introducido
 - para todo el ADN introducido:
 - fuentes y descripción detallada del ADN
 - secuencia del ADN o mapa de restricción en caso de ser relevante
 - caracterización de todos los componentes genéticos, incluyendo los genes marcadores, elementos reguladores, promotores, terminadores y otros que afectan la función del ADN
 - características del sitio de inserción (300 pb a los lados del sitio de inserción)
 - describir detalladamente el método de transformación (físico o biológico)
 - número de secuencias codificadoras (efecto sobre la expresión del producto)



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 46 de 52

- d) regulación de la expresión: descripción de cómo el o los gen/es insertado/s es/son regulado/s en el receptor, indicando si el o los gen/es es/son inducible/s o constitutivo/s y detalles del mecanismo de regulación. Si es/son inducible/s, naturaleza o mecanismo de inducción, constancia de regulación y expresión.
- e) identificación de cualquier marco de lectura abierto dentro del ADN insertado o creados por las modificaciones del ADN contiguo en el cromosoma, incluidos aquellos que puedan dar origen a proteínas de fusión
- f) estabilidad de la modificación (número representativo de generaciones)
- g) si es resultado del cruzamiento de dos variedades transgénicas (híbrido) se deberá anexar la información de cada evento independiente y de su híbrido
- h) organismos hospedadores intermedios, incluidos los utilizados para producir o elaborar ADN para la transformación del organismo base

El organismo genéticamente modificado

- a) información sobre la organización del material genético insertado y los métodos empleados para su caracterización
- b) en el caso que se hayan insertado porciones truncadas, se deberá establecer su tamaño
- c) propósito de la modificación
- d) mecanismo de acción. Si el gen codifica para propiedades de resistencia a herbicidas, plaguicidas, tolerancia a factores ambientales estresantes; se deberá anexar información sobre las consecuencias sobre la composición final en la planta (Ej. acumulación de toxinas naturales, residuos de plaguicida o sus metabolitos, etc.)
- e) el producto o los productos génicos u otra información tal como el análisis de las transcripciones o de los productos expresados para identificar cualquier sustancia nueva que pueda estar presente en el alimento
- f) perfil metabólico comparado con su organismo parental
- g) actividad biológica, crecimiento, características fisiológicas
- h) patogenicidad potencial
- i) potencial producción de compuestos tóxicos
- j) descripción de cómo es preservado y mantenido el microorganismo modificado (cuando aplique)
- k) documentación de:
 - potenciales efectos secundarios de las modificaciones sobre la bioquímica, fisiología y metabolismo secundario
 - estabilidad de la construcción genética bajo diferentes condiciones de proceso, incluyendo datos sobre uniformidad o rango de variabilidad
 - frecuencia con que el ADN insertado puede ser transferido desde su receptor
- l) expresión y efecto del ADN introducido
 - expresión de nuevos materiales o modificación de materiales nativos
 - cuando se produzca una nueva proteína, ésta deberá ser caracterizada (identificación, secuencia aminoacídica, funcionalidad, modificaciones postraduccionales, etc.)
 - posibles alteraciones en la regulación y expresión de genes nativos
 - sensibilidad y especificidad de la acción designada
- m) cuando las modificaciones genéticas alteren la expresión de constituyentes naturales o metabolitos, se deberá informar sobre los posibles efectos secundarios sobre rutas metabólicas relacionadas (rutas metabólicas en las que se está involucrando el producto del transgen, cómo cambia la función metabólica afectada, cuál es el efecto de este cambio en



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 47 de 52

-
- microorganismo o el vegetal, generación de subproductos)
- n) cinética de expresión del/los gen/es y (si aplica) nivel de expresión en las diferentes estructuras de la planta
 - o) demostrar si se han logrado los efectos buscados con la modificación y si todas las características expresadas se heredan de una manera estable en la cantidad de propagación necesaria para su uso en la producción de alimentos y conformes a las leyes de la herencia
 - p) indicar si existen datos que sugieran que uno o más genes del organismo receptor han sido afectados por las modificaciones o por el proceso de intercambio genético
 - q) métodos de detección e identificación del organismo genéticamente modificado, incluyendo infraestructura requerida para su identificación, reactivos requeridos, secuencias de primers y sondas evento específico para detectar el ADN transgénico, anticuerpos específicos para la proteína exógena, y nivel de confiabilidad de cada método
 - r) tamaño y número de copias de todos los insertos detectables, tanto de los insertados completamente como los truncados
- Información del producto**
- a) Descripción del producto e información detallada sobre su uso propuesto, especificando información sobre su procesamiento
 - b) Principales características químicas, constitución nutricional y de no nutrientes como toxinas endógenas especialmente asociadas con el vegetal o microorganismo en cuestión o con plantas/microorganismos relacionada/os
 - c) Información sobre cualquier cambio introducido en el organismo genéticamente modificado que pueda alterar la forma en que éste interactúa con la matriz alimentaria (resistencia a las condiciones de producción del alimento, conservación, etc.) y, cuando aplique, en la luz intestinal (incluyendo cambios en la microbiota normal, digestión, tiempo de residencia, modificaciones en la capacidad competitiva, interacciones con el sistema inmunológico) y con los microorganismos que cohabitan la luz intestinal (especialmente evaluar su competitividad y transferencia horizontal de genes)
 - d) Y cuando aplique, información sobre el desarrollo de la expresión del transgen durante el ciclo de vida de la planta y partes donde el inserto es expresado
- Información nutricional (cuando aplique para vegetales)**
- a) Composición proximal (humedad, cenizas, proteína cruda, grasas, carbohidratos)
 - b) Contenido de proteína verdadera, nitrógeno no proteico, perfil de aminoácidos
 - c) Si se ha introducido una nueva proteína: presencia y nivel en las diferentes partes de la planta y en el alimento propuesto, evidencias de consumo en otros alimentos, efectos de procesamiento, función biológica, digestibilidad.
 - d) Composición cualitativa y cuantitativa de lípidos totales (relación ácidos grasos saturados/insaturados, ácidos grasos con cadenas mayores a C-22, ácidos grasos con sustituyentes cíclicos u otros sustituyentes no comunes, ácidos grasos tóxicos)
 - e) Composición de la fracción hidratos de carbono (incluyendo cambios estructurales o introducción de otros grupos funcionales que no se evidencian en su homólogo no modificado, cambios en la digestibilidad)
 - f) Composición cualitativa y cuantitativa de vitaminas
 - g) Presencia de componentes antinutrimientales
 - h) Estabilidad durante el almacenamiento, especialmente degradación de



nutrimentos

- i) Biodisponibilidad de nutrimentos (si la biodisponibilidad de los nutrimentos se ha modificado, pueden ser necesarios estudios adicionales)
- j) Determinar el impacto de los cambios en los componentes nutrimentales que pudieran afectar el perfil global de los nutrimentos

Estos análisis deben llevarse a cabo comparando esta información con su equivalente homólogo no modificado presente en la dieta mexicana y producido en las mismas condiciones. Deben utilizarse los datos sobre los **patrones locales conocidos de uso y consumo de un alimento y sus derivados** para calcular la ingesta probable del alimento producido por el OGM.

Información toxicológica

Se deberán incluir los estudios *in extenso* de toxicidad (oral aguda y subcrónica; crónica en aquellos casos donde el estudio subcrónico suponga o evidencie algún riesgo a la salud) del alimento crudo, constituyentes del alimento o componentes específico en cuestión. Éstos deberán estar diseñados apropiadamente siguiendo los protocolos internacionalmente aprobados y deberán describir detalladamente el estudio (duración del bioensayo, tipo de animales empleados, número de animales, etc.) y toda la información toxicológica (Ej. DL₅₀, dosis diaria admisible, nivel máximo sin efectos observables, NOAEL, etc.) debe estar basada en información sobre patrones locales conocidos de uso y consumo de un alimento y sus derivados. Cuando se utilice para el bioensayo, proteína transgénica obtenida a partir de cultivos bacterianos, se debe demostrar que la proteína expresada en la planta posee el mismo peso molecular e inmunoreactividad que la proteína nativa.

Alergenicidad

Se deberán anexar los estudios de alergenidad *in extenso*. Los criterios pertinentes utilizados deben incluir los siguientes aspectos:

- a) Origen del material genético transferido, especificando si la fuente del material contiene alérgenos conocidos.
- b) Homología de secuencias aminoácidas entre la nueva proteína y alérgenos conocidos. Incluir la base de datos empleada para realizar el análisis de homología.
- c) Efecto del pH o de la digestión enzimática (pepsina)
- d) Estabilidad frente al calor o la elaboración
- e) Modificaciones postraduccionales

Cuando, a pesar de que no exista homología entre la proteína transgénica y alérgenos conocidos, pero las pruebas citadas en los incisos c y d, demuestren su potencial alérgico, se deberán aportar datos del análisis de reactividad cruzada de IgE entre una proteína de nueva expresión y un alérgeno conocido.

OGMs híbridos (stacked)

Los eventos parentales involucrados en la generación del evento con combinación de genes, **deberán estar previamente autorizados por la COFEPRIS**, de lo contrario se negará la autorización

La información deberá contener:

- Especificar a cuál de las siguientes categorías pertenece el evento:
 - Categoría 1.- Parentales con características fenotípicas no relacionadas
 - Categoría 2.- Parentales que poseen características relacionadas pero su acción deriva de rutas diferentes o se incluyen a distintos modos de acción
 - Categoría 3.- Parentales con características relacionadas con actividad en la misma ruta metabólica o biosintética
- Descripción detallada del procedimiento seguido para la obtención del



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 49 de 52

evento con combinación de genes, incluyendo las características genotípicas y fenotípicas de sus líneas parentales

- Detallar las rutas metabólicas en las que actúen cada de las proteínas transgénicas codificadas en el evento con combinación de genes (sitios de acción de cada una de las proteínas, efectos buscados con cada modificación y efecto global esperado)
- Estudios sobre la estabilidad de los genes insertados
- Presentar estudios de equivalencia substancial (análisis proximal, ensayos de bioeficacia, el perfil de aminoácidos, ácidos grasos, hidratos de carbono, vitaminas y minerales; tóxicos inherentes a la planta receptora y factores antinutrimientales)
- Los estudios *in extenso* de toxicidad (oral aguda y subcrónica; crónica en aquellos casos donde el estudio subcrónico suponga o evidencie algún riesgo a la salud) deben presentar y cumplir con toda la información y requisitos que se solicitan anteriormente para toxicidad.
- Los estudios de alergenicidad *in extenso* deben presentar y cumplir con toda la información y requisitos que se solicitan anteriormente para alergenicidad.

La solicitud de evaluación del organismo genéticamente modificado debe redactarse en español, presentando una copia en formato papel y otra en formato electrónico. Para que sea autorizada la introducción de granos desarrollados dentro del territorio nacional destinados para el consumo humano o elaboración de subproductos, inicialmente deben emitirse las aprobaciones del Subcomité Especializado en Medio Ambiente y del Subcomité Especializado en Agricultura.

La evaluación de inocuidad podrá reexaminarse a la luz de las nuevas informaciones científicas que puedan poner en tela de juicio las conclusiones de la evaluación original.



ANEXO 2: Formato para el control de la información proporcionada:

No. entrada:	Fecha de recepción:
--------------	---------------------

1.- Información General

País de origen, empresa solicitante, nombre del responsable y dirección de la empresa:

--

Nombre del organismo/producto genéticamente modificado y del cultivo receptor:

--

Nombre del organismo donante:

--

Identificador OECD y campo de aplicación del organismo/producto genéticamente modificado:

--

País/es, incluyendo el de origen, por el/los que el organismo/producto genéticamente modificado ha sido anteriormente autorizado (anexar documento final de dichas evaluaciones):

--

¿El organismo/producto MG ha sido sometido a estudios para fines experimentales, en programa piloto o comercial en México? (en caso afirmativo, anexar los informes emitidos por el SEMA y el SEA)

--

2.- Microorganismo o planta receptora/donadora

1) Historia de uso seguro	
2) Origen de los microorganismos (cuando aplique)	
3) Tipo de organismo donante	

3.- Introducción del material genético

1) Información concerniente a fuente, identidad y función del material genético introducido, incluyendo pruebas de estabilidad	
2) Información sobre la descripción de la modificación genética y su caracterización (descripción del método de transformación genética, caracterización y descripción de los materiales genéticos insertados)	

4.- El organismo genéticamente modificado (incluyendo stacks)

1) Información concerniente a la identidad y función de la expresión de los productos modificados, incluyendo un estimado de la concentración de la modificación en el cultivo modificado o su alimento derivado	
2) Información concerniente a cualquier alergenicidad esperada o conocida de la expresión del producto y el fundamento para concluir que el alimento que la contiene pueda ser consumido con seguridad	
3) Información comparando la composición o características de los alimentos modificados con los alimentos derivados de la variedad original u otras variedades comúnmente consumidas, con particular énfasis sobre los	



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 51 de 52

nutrientes importantes y tóxicos que de manera natural puedan presentarse en el alimento	
4) Información adicional (relevante para la seguridad y evaluación nutricional del alimento modificado)	
NOTA: Todos los esquemas, fotos de Southern Blot, tablas, etc., deberán estar presentados de tal forma que la información sea entendible y legible, de lo contrario se le solicitará al interesado de la autorización mejore aquellos que no se entiendan. Hasta no obtener de nuevo esto, no se podrá continuar con la evaluación ya que se considerará que la información proporcionada está incompleta.	

Observaciones:

Nombre y firma de quien analiza la solicitud:



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Procedimiento de Evaluación de Inocuidad de Organismos Genéticamente Modificados destinados
al uso o consumo humano, procesamiento de alimentos, biorremediación y salud pública

Fecha de emisión: 03/11/2003 Fecha de Revisión: 25/11/2008

Clave: CEMAR Revisión 1 Página 52 de 52

ANEXO 3: Formato resumen de las conclusiones de la evaluación de inocuidad de OGMs.

No. entrada:	Fecha:
--------------	--------

Palabras clave:

--

Asunto:

--

Usos propuestos:

--

Descripción del producto:

--

Sustancias expresadas, caracterización y estabilidad:

--

Evaluación de la inocuidad:

Alergenicidad:

--

Toxicidad:

--

Información Nutricional:

--

Autorizaciones del producto para consumo humano emitidas por otros países:

--

Conclusión:

--

Nombre y firma de quien analizó la solicitud:

Fecha de emisión:

--	--