



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN EN CAMPO DE PLANTAS DE ARROZ MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (B/ES/11/20)

Características, objetivo y duración de los ensayos:

Bajo el título “Producción industrial de la enzima recombinante humana beta glucosidasa ácida (GCasa) para la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher”, la empresa Transactiva presenta una solicitud para llevar a cabo un ensayo de campo con plantas de arroz modificadas genéticamente que contienen el gen hGCasa, que codifica la enzima beta-glucosidasa ácida humana (GCasa). Esta enzima es utilizable como terapia de reemplazo enzimático en pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher, una patología genética rara.

El organismo receptor es *Oryza sativa japónica* (variedad CR W3). La variedad CR W3 utilizada no es apta para el consumo y es fácilmente distinguible de las variedades utilizadas con fines alimentarios.

El material genético introducido constituye un único T-DNA que contiene tres cassettes génicos para la expresión de: 1) el gen primario (hGCasa); 2) el agente selectivo PMI (fosfomanosaisomerasa); y el RNAi dirigido al silenciamiento de los genes alfa (1, 3)-fucosiltransferasa y beta (1, 2)-xilosiltransferasa (FxantiFX). La secuencia de DNA integrada en el genoma corresponde a la suma de los mencionados cassettes.

El cassette de expresión de la hGCasa (la enzima humana que se quiere producir), incluye un promotor endoesperma-específico de la gluteína 4 de arroz (GluB-4) una de las proteínas de reserva más abundantes en la semilla de arroz, el gen GCasa, y el terminador NOS del *Agrobacterium tumefaciens*.

La proteína recombinante humana ha sido localizada únicamente en la semilla madura e inmadura, y no en otros órganos de la planta (incluido el polen).

Se han llevado a cabo estudios con estas plantas de arroz en cámaras de crecimiento, pero el notificador considera necesario efectuar una verificación de los datos en el campo a la vez que se obtiene un incremento cuantitativo del biofármaco para continuar con el posible desarrollo biotecnológico, preclínico y clínico previstas por el plan industrial de la empresa, y necesarias para el registro de la enzima como terapia de reemplazo enzimático para pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher.

El notificador propone llevar a cabo el ensayo en una sola parcela en el término municipal de Vinaròs, en la provincia de Castellón, siendo una zona donde no se cultiva arroz. La parcela tiene una superficie aproximada de 2.000 m².

El período propuesto para la liberación es de abril a noviembre de 2011. El ensayo será supervisado por un técnico del Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA) con amplia



experiencia en el cultivo de arroz y en la realización de ensayos con plantas modificadas genéticamente.

Antecedentes:

Es la primera vez que se llevan a cabo en España ensayos de campo con este arroz modificado genéticamente.

Identificación y caracterización de riesgos potenciales:

a) Capacidad de transferencia del material genético:

Aunque la distancia exigida en programas de obtención de semillas híbridas de arroz para evitar la polinización cruzada es de 10 m, la utilización de plantas para la producción de proteínas terapéuticas exige potenciar las medidas de aislamiento para mitigar al máximo el riesgo de transferencia genética. Por ello, la Comisión Nacional de Bioseguridad considera adecuado en este caso mantener la **distancia de aislamiento de 22 km** propuesta por el notificador, con respecto a otros cultivos de arroz no modificados genéticamente.

La siembra se realizará en hileras y a una baja densidad de plantas, reduciendo la posibilidad de dispersar el polen. Alrededor de la parcela existen naranjos y se dispone de una valla de cerramiento. Además, se rodeará el campo de ensayo con una franja de tierra de 5 m, en la que se eliminará de forma mecánica o química cualquier tipo de vegetación durante todo el ensayo. A su vez esta franja estará rodeada su vez de 4 filas de maíz sembrado con una densidad normal, de modo que en el momento de floración del arroz, las plantas de maíz constituyan una barrera natural contra el viento y una barrera física a los movimientos de polen de arroz fuera del terreno experimental.

El campo será cubierto por una red antigranizo para evitar el daño causado por los pájaros y la consecuente dispersión de las semillas.

Por otra parte, se utilizarán un método de irrigación localizado diseñado para prevenir el desplazamiento de las semillas o plántulas de arroz junto con el agua utilizada para regar el campo fuera de la parcela del ensayo.

El notificador señala que el arroz salvaje no se encuentra en el área elegida para la experimentación, pero en cualquier caso se realizará un seguimiento periódico del campo.

b) Estabilidad genética y fenotípica:

El notificador informa que se ha comprobado la estabilidad genética y fenotípica de las plantas de arroz modificadas genéticamente mediante los correspondientes análisis en las generaciones T1, T2 y T3. **Conforme a los requerimientos establecidos por la Comisión Nacional de Bioseguridad, si se realizan ensayos sucesivos con estas plantas modificadas genéticamente, la información que corrobore dicha estabilidad deberá aportarse en la siguiente notificación.**



c) Caracterización molecular:

La **Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que se siga avanzando en la caracterización molecular de este arroz modificado genéticamente.** En concreto, deberá presentarse la secuenciación de los bordes de inserción en una próxima notificación de ensayos, si fuera el caso.

d) Toxicidad y alergenicidad:

La proteína de interés (GCasa) se expresa naturalmente en los seres humanos y su deficiencia, por causas genéticas, causa la enfermedad de Gaucher, que genera un almacenamiento de esfingolípidos en los macrófagos tisulares, causando distintas patologías graves.

El notificador ha llevado a cabo estudios preliminares de alergenicidad, en los que ha realizado una búsqueda de homología de la proteína GCasa con alérgenos conocidos. Dado que los resultados conseguidos plantean ciertas dudas, **la Comisión Nacional de Bioseguridad considera que, si bien esta cuestión no afecta a la seguridad de este ensayo en las condiciones de uso propuestas, debe continuarse con la evaluación alérgica de este arroz modificado genéticamente de cara a una futura comercialización** (proceso que será regulado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos).

Cabe destacar que este arroz no será destinado a consumo humano, y que la proteína recombinante se acumula exclusivamente en las semillas de arroz modificado genéticamente y se destruye totalmente durante la cocción y también por los fluidos intestinales. En cualquier caso, **la Comisión Nacional de Bioseguridad considera que el notificador debe tomar las correspondientes medidas de precaución para evitar en todo momento cualquier posible desvío accidental del mismo a consumo humano o animal.**

La Comisión Nacional de Bioseguridad considera apropiadas las medidas de protección individual propuestas por el notificador para llevar a cabo los ensayos. Los operarios que cosechen, manipulen y procesen la semilla de arroz, utilizarán ropa protectora, guantes y una mascarilla antipartícula.

Por otro lado, **la Comisión Nacional de Bioseguridad valora positivamente los estudios toxicológicos adicionales propuestos por el notificador con las plantas de arroz modificadas genéticamente objeto de estudio, y solicita que se remitan los resultados de los mismos tan pronto como estén disponibles.**

e) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

Estas plantas de arroz modificadas genéticamente parecen no diferir de las no modificadas genéticamente es su capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación. Por otro lado, no se espera que este arroz se comporte como una mala hierba en hábitats agrícolas ni como invasor de hábitats naturales.



No obstante, deberá llevarse a cabo una estrecha vigilancia para confirmar que dichas características no se ven alteradas en el entorno natural.

f) Efectos sobre organismos no diana:

El notificador indica que no se esperan efectos adversos sobre organismos no diana (depredadores, parasitoides, fauna auxiliar) derivados del cultivo de este arroz modificado genéticamente. No obstante, la **Comisión Nacional de Bioseguridad** considera que el posible impacto sobre estos organismos es un factor importante a tener en cuenta por lo que **recomienda que se aproveche este primer ensayo para observar posibles efectos sobre la biodiversidad en general**, de cara a una futura cultivo a escala comercial del arroz objeto de esta notificación.

g) Control y tratamiento de residuos:

La Comisión Nacional de Bioseguridad considera en general adecuadas las medidas propuestas por la empresa para llevar a cabo el control post-liberación de la zona. En especial:

- Se procederá a una minuciosa limpieza de cualquier maquinaria utilizada durante la siembra y cosecha de los ensayos.
- Las semillas de arroz GCasa, así como los relativos residuos de la elaboración no serán en ningún modo mezclados con material destinado al consumo humano o animal.
- Las semillas recogidas se colocarán en sacos cerrados, claramente etiquetados y transportados convenientemente a las instalaciones de Transactiva, **extremando las medidas de precaución para evitar un posible vertido accidental de dichas semillas**.
- Tras la cosecha, y cuando las condiciones meteorológicas lo permitan, se procederá a quemar el rastrojo y a efectuar un arado profundo (30 cm como mínimo), enterrando cualquier semilla o residuo vegetal no quemado.
- Se llevará a cabo un seguimiento de la parcela del ensayo durante los **dos años** siguientes a la realización del mismo, y se eliminarán todos los posibles rebrotes que puedan aparecer.
- Cualquier incidencia o efecto adverso que pudiera ocurrir durante la realización de dicho ensayo o el transporte de las semillas se comunicará inmediatamente a la Autoridad competente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

La Autoridad Competente, en su caso, realizará las visitas de inspección que considere oportunas, antes, durante y tras la finalización de los ensayos.

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de control uso propuestas, los ensayos no suponen un riesgo significativo para la salud humana y/o el medio ambiente.

Una vez concluido los ensayos de campo de cada campaña, se remitirá un **informe de resultados** de los mismos, en español y en inglés, a la Autoridad competente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad conforme al modelo que figura en el Anexo XI del Reglamento 178/2004, de 30 de



enero, de desarrollo de la Ley 9/2003, así como la información adicional solicita por la CNB en este informe. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid, a 7 de abril de 2011