



INFORME DE LA COMISIÓN NACIONAL DE BIOSEGURIDAD RESPECTO A LOS ESTUDIOS DE TOXICIDAD PARA PLANTAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE.

Introducción

El Reglamento de Ejecución (UE) N° 503/2013 establece la obligatoriedad de los estudios de toxicidad oral de 90 días en animales de experimentación en el proceso de evaluación del riesgo de plantas modificadas genéticamente. Además, este Reglamento incluye una cláusula de revisión de esta obligación en base a nuevos estudios científicos, por lo que se han desarrollado dos proyectos de investigación a nivel europeo, el proyecto GRACE y el proyecto G-Twist.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los proyectos de investigación ya finalizados, el CIOMG ha solicitado un informe a la CNB sobre la necesidad de estos ensayos en animales.

Reglamento de Ejecución (UE) n° 503/2013 de la Comisión, relativo a las solicitudes de autorización de alimentos y piensos modificados genéticamente y de conformidad con el Reglamento (CE) N° 1829/2003

En 2013, entró en vigor el Reglamento (UE) 503/2013 relativo a las solicitudes de autorización de alimentos y piensos modificados genéticamente de conformidad con el Reglamento (CE) N° 1829/2003. Dicho Reglamento incorporaba la novedad de exigir un estudio de alimentación animal a 90 días de duración obligatorio para cada evento modificado genéticamente (MG) individualizado.

En la votación para su aprobación no hubo un consenso general sobre el contenido de este Reglamento, siendo el **problema principal el requisito obligatorio para un estudio de alimentación de 90 días de duración con roedores para identificar posibles efectos adversos toxicológicos**. Anteriormente, tal estudio solo se consideraba relevante “caso por caso”.

Adicionalmente, en esta norma se indica que la Comisión hará un seguimiento de la aplicación del presente Reglamento, la evolución de los conocimientos científicos sobre el principio de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento) en la utilización de animales en los procedimientos científicos y la publicación de las nuevas directrices de la EFSA. En particular, la Comisión hará un seguimiento del resultado del proyecto de investigación denominado GRACE (*GMO Risk Assessment and Communication of Evidence*), en el marco del programa de trabajo de 2012 del VII Programa Marco de Investigación (7 o PM).

Conforme a este Reglamento, cuando se presenta una nueva solicitud para comercializar un alimento o pienso MG, se exige una determinada información científica que tiene que aportar el solicitante para evaluar los riesgos.

En lo que respecta a la Toxicología, se deberá aportar información sobre los siguientes aspectos:

- Ensayo de proteínas de nueva expresión,
- Ensayo de nuevos componentes distintos de las proteínas,
- Información sobre los componentes naturales de los alimentos y piensos,
- Ensayo del alimento o pienso entero modificado genéticamente:
 - Estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores.



- Estudios con animales en relación con la toxicidad reproductiva, del desarrollo o crónica.
- Otros estudios con animales para examinar la inocuidad y las características de los alimentos y piensos modificados genéticamente.

En este sentido en el Anexo II (Requisitos científicos para la determinación del riesgo de los alimentos y piensos modificados genéticamente) se detalla qué ensayos son exigibles en cada caso:

1.4. Toxicología

Se evaluará el impacto toxicológico de todos los cambios en los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente que sean resultantes de la modificación genética, como la introducción de nuevos genes, el silenciamiento génico o la sobreexpresión de un gen endógeno.

La evaluación toxicológica se realizará con objeto de:

- a) demostrar que el efecto o los efectos intencionales de la modificación genética no tienen efectos perjudiciales en la salud humana y animal;*
- b) demostrar que el efecto o efectos no intencionales de la modificación o modificaciones genéticas que se han identificado o que se supone que han surgido basándose en los análisis comparativos moleculares, composicionales o fenotípicos anteriores no tienen efectos perjudiciales sobre la salud humana y animal;*
- c) identificar los efectos perjudiciales potenciales de los nuevos componentes y determinar la dosis máxima que no da lugar a dichos efectos; a partir de datos obtenidos de un estudio adecuado con animales, puede deducirse una ingesta diaria admisible (IDA) de compuestos únicos para las personas, utilizando factores de incertidumbre o de seguridad que tengan en cuenta las diferencias entre los ensayos con especies animales y con personas, así como las variaciones individuales entre las personas;*
- d) identificar los efectos perjudiciales potenciales en los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente o abordar las incertidumbres que sigan existiendo mediante la realización de estudios de alimentación de noventa días de duración en roedores.*

El solicitante deberá considerar la naturaleza de los ensayos toxicológicos que deban realizarse sobre los nuevos componentes y los alimentos y piensos enteros modificados genéticamente, basándose en el resultado de los análisis moleculares y comparativos (...)

(...)

*En cuanto a las solicitudes cuyo objeto de aplicación incluya o se limite a los alimentos y piensos modificados genéticamente producidos a partir de plantas modificadas genéticamente, **deberán proporcionarse estudios toxicológicos con los productos elaborados, salvo si el solicitante proporciona una determinación del riesgo de la planta modificada genéticamente (o de partes pertinentes de la misma) que demuestre su inocuidad y si no hay indicios de que los alimentos y piensos modificados genéticamente difieren de su homólogo convencional.** El solicitante deberá proporcionar una **justificación adecuada al respecto.***

1.4.1. Ensayo de proteínas de nueva expresión

El solicitante deberá proporcionar una evaluación de todas las proteínas de nueva expresión. Los estudios necesarios para investigar la posible toxicidad de una proteína de nueva expresión deberán seleccionarse “caso por caso”, en función de los conocimientos disponibles sobre el origen, la



función o la actividad de la proteína, así como sobre el historial de consumo humano o animal. Respecto a las proteínas expresadas en la planta modificada genéticamente, en caso de que el historial de utilización segura para su consumo como alimento y/o pienso tanto de la planta como de las proteínas de nueva expresión esté debidamente documentado, no será necesario realizar los ensayos de toxicidad específicos establecidos en la presente sección. En tal caso, el solicitante deberá facilitar la información necesaria sobre el historial de utilización segura de las proteínas.

Para demostrar la seguridad de las proteínas de nueva expresión, el solicitante deberá proporcionar:

a) una caracterización molecular y bioquímica de la proteína de nueva expresión, que incluya la determinación de la estructura primaria, el peso molecular (por ejemplo utilizando la espectrometría de masas), estudios sobre modificaciones post-traduccionales y una descripción de su función; (...);

b) una búsqueda actualizada de homología con proteínas de las que consta que causan efectos perjudiciales, como las proteínas tóxicas; (...);

c) una descripción de la estabilidad de la proteína en las condiciones pertinentes de elaboración y almacenamiento, así como con el tratamiento previsto de los alimentos y piensos; (...);

d) datos sobre la resistencia de la proteína de nueva expresión a las enzimas proteolíticas (como la pepsina), por ejemplo en investigaciones in vitro que utilicen ensayos adecuados y normalizados; los productos de degradación estables deberán caracterizarse y evaluarse respecto al potencial para causar efectos perjudiciales para la salud relacionados con su actividad biológica;

*e) un estudio de toxicidad oral con roedores, con dosis repetidas durante veintiocho días que contengan la proteína de nueva expresión; **cuando proceda**, en función del resultado del estudio de toxicidad de veintiocho días de duración, se facilitarán otras investigaciones especificadas, incluido un análisis de inmunotoxicidad.*

Los ensayos de toxicidad aguda de las proteínas de nueva expresión de las plantas modificadas genéticamente tienen poco valor añadido para la determinación del riesgo (...).

*El solicitante deberá realizar estudios con una administración combinada de proteínas cuando la modificación genética dé lugar a la expresión de dos o más proteínas en la planta modificada genéticamente y **cuando, basándose en conocimientos científicos, se determine la posibilidad de interacciones sinérgicas o antagónicas** de los problemas de seguridad.*

(...)

1.4.3. Información sobre la alteración de los niveles de los componentes de los alimentos y piensos

El presente punto se aplicará solo en caso de que el efecto intencional o no intencional de la modificación genética dé lugar a una alteración de los niveles de los componentes de los alimentos y piensos que vaya más allá de la variación natural.

Para demostrar la seguridad de la alteración de los niveles de los componentes de los alimentos y piensos, como los macronutrientes y micronutrientes, los antinutrientes y las toxinas naturales, así como de otros metabolitos vegetales secundarios, el solicitante deberá presentar una determinación del riesgo detallada basada en el conocimiento de la función fisiológica y/o las propiedades tóxicas de estos componentes.

El resultado de dicha determinación del riesgo debe establecer si el solicitante deberá presentar, y en qué medida, ensayos toxicológicos además del estudio de alimentación de noventa días de



duración en roedores con alimentos y piensos enteros modificados genéticamente, sobre componentes seleccionados de los alimentos y piensos.

1.4.4. Ensayo del alimento o pienso entero modificado genéticamente

El solicitante deberá basar principalmente su determinación del riesgo del alimento o pienso modificado genéticamente en la caracterización molecular, y en el análisis comparativo agronómico, fenotípico y de la composición global, así como en la evaluación toxicológica de los efectos intencionales y no intencionales identificados, lo que incluye un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos/piensos enteros modificados genéticamente, como se especifica en el punto 1.4.4.1. En las circunstancias expuestas en los puntos 1.4.4.2 y 1.4.4.3 de la presente sección, se realizarán estudios toxicológicos específicos adicionales con el alimento o pienso entero modificado genéticamente.

(...)

Apartado 1.4.4.1. Estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos/piensos enteros modificados genéticamente

*El solicitante **deberá incluir un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos y piensos enteros, para la evaluación de alimentos y piensos que contengan, estén compuestos por o se hayan producido a partir de plantas modificadas genéticamente con un evento de transformación único o con eventos de transformación apilados no obtenidos mediante hibridación convencional de plantas modificadas genéticamente que contengan un evento de transformación único.***

*En el caso de **eventos de transformación apilados obtenidos mediante hibridación convencional de plantas modificadas genéticamente que contengan uno o varios eventos de transformación, se incluirá un estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos y piensos enteros, para cada planta modificada genéticamente con un evento de transformación único que se haya utilizado. Se incluirá otro estudio de alimentación de noventa días de duración en roedores, con alimentos y piensos enteros, con la planta modificada genéticamente con los eventos de transformación apilados en caso de que se identifiquen indicios de posibles efectos perjudiciales durante la evaluación de: i) la estabilidad de los insertos, ii) la expresión de los insertos, y iii) los posibles efectos sinérgicos o antagónicos resultantes de la combinación de los eventos de transformación.***

(...)

Es decir, **en conclusión:**

- 1) Se realizará un estudio de toxicidad oral de 28 (sub-agudo) en roedores cuando no se disponga de un historial de uso seguro de la **proteína**.
- 2) Se debe realizar un estudio toxicidad oral de 90 días (sub-crónico) en roedores con el **alimento y/o pienso**:
 - a. Con cada evento único.
 - b. Con eventos apilados cuando no han sido obtenidos por cruce convencional.
 - c. Con eventos apilados obtenidos por cruce convencional siempre y cuando haya indicios de riesgos (inestabilidad o cambios de expresión de los insertos, posibles efectos sinérgicos o antagónicos).



- 3) Los ensayos toxicológicos con eventos apilados obtenidos por cruce convencional se realizarán o no basándose en los resultados de los análisis moleculares y comparativos previamente realizados.

Guía de EFSA sobre la evaluación de alimentos y piensos modificados genéticamente

El panel de OMG de EFSA publicó una Guía revisada para la evaluación de alimentos modificados genéticamente derivados de plantas modificadas genéticamente (PMG) en el año 2011 (*EFSA Journal 2011; 9(5):2150*). La evaluación a seguir se basa en un proceso de análisis comparativo entre la PMG y su homólogo convencional¹.

Para dicho análisis comparativo se utilizan, simultáneamente, dos pruebas complementarias:

- 1) Prueba de diferencia: para evaluar si la planta GM, aparte de las modificaciones genéticas introducidas, es diferente de su comparador y tiene el potencial de causar efectos adversos.
- 2) Prueba de equivalencia: se utiliza en la evaluación de riesgos para evaluar si las características agronómicas, fenotípicas y de composición de la PMG se encuentran dentro del rango de variación natural. El rango de variación natural se estima a partir del conjunto de variedades de plantas no modificadas genéticamente de referencia con un historial de uso seguro (EFSA, 2010).

Los requisitos de datos que deben suministrarse para la evaluación del riesgo serán relativos a:

- La modificación genética y sus consecuencias;
- Características agronómicas, morfológicas y de composición de la PMG y sus productos derivados;
- La toxicidad potencial (a largo plazo) y alergenicidad de la planta GM y sus productos;
- La influencia del procesado;
- El impacto nutricional e ingesta dietética.

Para obtener material de referencia para estos estudios se realizan ensayos de campo con un diseño experimental también establecido por EFSA (sitios, durante 1 o más años, al menos 6 variedades comerciales en todos los sitios, etc.).

Con el material obtenido se realizan los análisis comparativos de composición, con unos límites mínimos y máximos de equivalencia, sobre el/los compuestos objetivo, los macro y micro nutrientes, las toxinas naturales, los antinutrientes y la especificidad y sensibilidad de los métodos.

Igualmente se procede a una evaluación de un amplio espectro de compuestos para intentar detectar vías interconectadas y relaciones complejas o una mayor probabilidad de detectar efectos no deseados.

Específicamente y en relación con la evaluación toxicológica de los componentes de los alimentos/piensos modificados genéticamente

- 1) Para la evaluación de las nuevas proteínas expresadas se debe tener en cuenta:

¹ Homólogo convencional: un alimento o pienso similar al producido sin la ayuda de modificación genética y para el cual hay un historial ya establecido de uso seguro.



- La evaluación de las nuevas proteínas o aquellas expresadas de forma diferente.
- La evaluación de posibles nuevos constituyentes distintos de las proteínas.
- La evaluación de posibles alteraciones en el contenido de los alimentos naturales y constituyentes de los piensos más allá de la variación normal.
- El impacto de otros cambios en la composición debido a la modificación genética.
- La evaluación de alimento/pienso MG completo.
- La exposición de los consumidores, trabajadores profesionales al alimento MG.
- La equivalencia de la nueva proteína expresada (producida microbianamente) con la proteína expresada en la PMG.
- La fuente, presencia, función/actividad fisiológica de la proteína e historial del consumo humano/animal.
- Características de la proteína (estabilidad, digestibilidad, secuencia de aminoácidos, peso molecular, modificaciones post-traduccionales, función, actividad enzimática, interacciones).
- Homología de secuencia con proteínas tóxicas conocidas.
- Estudios de toxicidad con dosis repetidas, a menos que se disponga de información suficiente sobre la seguridad de la proteína.
- Un estudio de toxicidad oral de 28 días de duración con dosis repetidas en roedores con la nueva proteína expresada, si se considera necesario, según la directriz 407 de la OCDE para pruebas con sustancias químicas. Se realizará con un número suficiente de animales por grupo, (ej. 10/sexo) para obtener un valor estadístico significativo.
- Dependiendo del resultado del estudio de toxicidad oral de 28 días de duración, se pueden requerir investigaciones ulteriores.
- En caso de posibles interacciones sinérgicas o antagónicas entre proteínas expresadas recientemente, se pueden realizar estudios adicionales.

“En caso de que el solicitante considere que se puede llegar a una conclusión sobre seguridad sin realizar algunas de las pruebas recomendadas en este capítulo y/o que otras pruebas sean más apropiadas, el solicitante debe indicar los motivos para no presentar los estudios recomendados y/o para llevar a cabo estudios distintos a los mencionados en la siguiente sección ” (EFSA 2011).

2) Estudios con el alimento/pienso completo

Según EFSA estos estudios deben realizarse:

- Si la composición de los alimentos/piensos modificados genéticamente se ha modificado sustancialmente.
- Si hay alguna indicación de la posible aparición de efectos involuntarios basados en los análisis moleculares, de composición o fenotípicos anteriores,
- En caso de apilamientos con indicaciones de interacciones entre los eventos apilados.
- “Caso por caso”, según un enfoque basado en la evidencia (no por rutina).



En el caso de que haya que realizar estos ensayos con animales de laboratorios con el alimento/pienso MG, EFSA recomendando utilizar dos guías:

1. *“Safety and Nutritional Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed: The role of animal feeding trials” Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials (Food and Chemical Toxicology volume 46, supplement 1, March 2008, pages S1-S70).*
2. *Guidance on conducting repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodents on whole food/feed EFSA Scientific Committee European Food Safety Authority, (EFSA Journal 2011;9(12):2438).*

La guía de EFSA antes indicada establece que:

- Los animales deben ser alojados en parejas y no individualmente.
- El aislamiento social es estresante en ratas (hiperactividad locomotora, aumento de la respuesta de sobresalto, mayor variabilidad en el peso corporal).
- Debe utilizarse un diseño de bloques al azar (mayor incremento de valor estadístico).
- El número de grupos de tratamiento puede ser reducido.
- Debe considerarse un rango completo de observaciones como se describe en la Directriz 408 de la OCDE (ingesta de alimentos/piensos, crecimiento, hematología, bioquímica clínica sanguínea, análisis de orina, necropsia macroscópica e histopatología, etc.).
- La metodología estadística debe estar bien documentada.

EFSA ha manifestado en sus Conclusiones que:

- La estrategia de evaluación comparativa de los riesgos de los alimentos/piensos derivados de plantas modificadas genéticamente desarrollada por la EFSA es sólida y garantiza un alto nivel de seguridad para los consumidores y los animales.
- La caracterización molecular, el análisis de composición y el historial de uso (seguro) de alimentos/piensos MG son elementos clave para determinar el desempeño de la evaluación de riesgo toxicológico.
- La realización de ensayos de alimentación animal con alimentos/piensos MG completos pueden considerarse siempre en base a una evidencia científica pero no de manera rutinaria.

Proyecto GRACE² y proyecto G-TwYST³

Uno de los impulsores del proyecto GRACE fue la necesidad de reconsiderar el valor de los ensayos de alimentación de ratas para la evaluación de seguridad de plantas modificadas genéticamente (recogido en el Reglamento de 503/2013). El proyecto comenzó en junio de 2012, ha tenido una duración de 3,5 años y ha involucrado a un total de 19 socios de 13 países.

² <http://www.grace-fp7.eu/en/home>.

³ <https://www.g-twyst.eu/news/77-g-twyst-conclusions-recommendations>



Una de las líneas de trabajo del proyecto era mejorar la interpretación de los ensayos de alimentación de 90 días en ratas, clarificar su valor añadido y explorar enfoques alternativos para reducir o sustituir los ensayos con animales.

El proyecto eligió el maíz MON810 como el cultivo “modelo” transgénico para las investigaciones ya que era y es el único cultivo transgénico que se cultivaba comercialmente en Europa (España) y estaba disponible en el mercado. MON810 es un maíz Bt resistente a insectos que expresa una proteína insecticida para combatir las plagas de lepidópteros.

El diseño de los estudios de alimentación de 90 días de duración se basó en la guía de la OCDE para estudios de toxicidad en roedores No. 408 y las recomendaciones de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, EFSA. El diseño del estudio de alimentación de 1 año de duración se realizó con respecto a la guía No. 452 de la OCDE.

En el proyecto GRACE se realizaron cuatro ensayos de alimentación de 90 días de duración con variedades de maíz MON810 y un estudio de alimentación prolongado que duró 1 año (toxicidad crónica) en ratas. Se utilizaron variedades isogénicas como controles y se suministraron variedades de maíz convencionales adicionales a algunos grupos de estudio para revelar una posible variabilidad vinculada a la variedad. Si bien el diseño básico siguió las recomendaciones de la EFSA y la OCDE, se tomaron muestras adicionales de tejidos, sangre y orina para explorar el estado inmunológico, la alergenicidad y los impactos en el metabolismo (metabólica).

Además, se emplearon enfoques que no utilizan modelos animales. Se usaron cultivos de células y tejidos animales para examinar si la citotoxicidad y la inhibición de la proliferación celular están causadas por diferentes tratamientos con o sin extractos de plantas transgénicas. Además, el material vegetal se analizó comparativamente utilizando métodos estándar dirigidos para compuestos nutricionales y tóxicos conocidos o no nutrientes, y también utilizando nuevos métodos "no específicos" para detectar cambios en la expresión génica o el metabolismo.

Se probaron dos niveles de dosis para la variedad de maíz transgénico (tasa de inclusión del 11% y 33%). La composición del alimento se analizó con respecto al valor nutricional, los no nutrientes y las toxinas.

Los análisis estadísticos se basaron en la comparación de los grupos de ensayo con el grupo de control alimentado con la variedad isogénica. El proyecto siguió la sugerencia de la EFSA de analizar el SES "Standardized Effect Sizes" (SES) y lo comparó con los procedimientos estadísticos habituales (ANOVA). Basado en las experiencias recopiladas por GRACE, el enfoque SES facilita la interpretación y contextualización de los resultados al proporcionar una imagen general de las posibles diferencias de grupo y la magnitud de diferencia asociada.

Los resultados del GRACE mostraron que los estudios de alimentación de 90⁴ días de duración con alimentos/piensos no proporcionan información adicional sobre la seguridad del maíz MG MON810 respecto a la evaluación inicial de seguridad. Además, los ensayos de alimentación de 90 días de duración realizados no revelaron ninguna justificación científica para una extensión del período de alimentación. Los datos recopilados en el transcurso de un ensayo de alimentación adicional de 1 año⁵ de duración coinciden con las conclusiones obtenidas en los ensayos de 90 días de duración, es decir, que la alimentación de ratas con maíz MON810 no aparecieron efectos adversos. En consecuencia, el

4 Dagmar Zeljenková et al. Arch Toxicol. 2014; 88(12): 2289–2314.

5 Dagmar Zeljenková et al. Arch Toxicol. 2016; 90(10): 2531–2562.



estudio de 1 año realizado en el proyecto GRACE no proporcionó información adicional relevante en comparación con los estudios de 90 días de duración.

Los datos generados por dicho proyecto mostraron que los estudios de alimentación pueden conducir a diferencias significativas generadas aleatoriamente entre los animales alimentados con el material de prueba MG y los animales alimentados con una dieta de control^{4,5,6}. Tales resultados no son informativos para la evaluación de riesgos.

Con respecto a los estudios alternativos, se concluyó que los métodos disponibles son muy prometedores pero aún no pueden reemplazar los ensayos de alimentación animal en roedores en la evaluación de riesgos de OMG. En el futuro, éstos podrían ayudar a decidir si un ensayo de alimentación animal es necesario y cuál debería ser el enfoque de este estudio de alimentación.

Además de los estudios de 90 días de duración recogidos en el Reglamento, y dependiendo de los resultados, EFSA también puede solicitar, “caso por caso”, un estudio de toxicidad crónica y carcinogenicidad de dos años de duración con ratas.

G-TwYST es, al igual que el proyecto GRACE, un proyecto colaborativo del Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea. El proyecto se ha desarrollado entre 2014 y 2018 y en él han participado 8 instituciones de 7 países. El principal objetivo de este proyecto es proporcionar orientación sobre estudios de alimentación animal a largo plazo (toxicidad oral) para la evaluación de riesgos de los OMG.

Para este proyecto se utilizó el maíz genéticamente modificado NK603, y se siguieron las guías de la OCDE y las recomendaciones de EFSA. Se han realizado dos estudios de toxicidad subcrónica (90 días de duración), uno con tasas de inclusión de maíz MG de 11 y 33% y uno con tasas de inclusión de maíz MG de 11, 33 y 50%, y un estudio combinado de toxicidad crónica y carcinogenicidad, con tasas de inclusión de maíz MG de 11 y 33%. Los datos proporcionados por el proyecto G-TwYST no han identificado efectos adversos potenciales y no han proporcionado información adicional respecto a la evaluación inicial del riesgo inicial publicada por EFSA para el maíz NK306.

Conclusiones de los proyectos GRACE y G-Twist

En conjunto, los datos del proyecto GRACE apoyan el razonamiento científico de que, solo en caso de que se haya identificado algún indicio en el curso de los análisis previos moleculares, de composición, fenotípicos y/o agronómicos, estos ensayos de alimentación con alimentos/piensos completos pueden proporcionar un valor científico añadido.

El considerable número de animales sacrificados en el curso de estos estudios y la sensibilidad limitada de las pruebas se confrontan con el principio de las tres R (3R) y el objetivo de reducir los ensayos en animales promovidos por la CE (Directiva 2010/63/UE sobre la protección de los animales utilizados con fines científicos). Debido a estas limitaciones no podría justificarse, a la luz del objetivo europeo de reemplazar las pruebas en animales y reducir el sufrimiento de los animales, la solicitud obligatoria de tales ensayos en el curso de la evaluación del riesgo de OMG.

6 Kerstin Schmidt et al. Arch Toxicol (2017) 91:1977–2006



OPINIÓN DE LA COMISIÓN NACIONAL DE BIOSEGURIDAD

Teniendo en cuenta los requisitos que exigen las normas europeas y el Panel de expertos de EFSA y los resultados de los proyectos GRACE y G-TwYST, la Comisión Nacional de bioseguridad considera que:

- Las solicitudes de autorización se evalúen “*caso por caso*”.
- Los ensayos previos de caracterización molecular y los estudios comparativos de composición, agronómicos y fenotípicos así como el historial de usos seguros de alimentos y piensos modificados genéticamente se consideran de importancia para la evaluación del riesgo toxicológico.
- Los ensayos de toxicidad oral subcrónica (90 días de duración) con roedores para identificar los posibles efectos adversos (*end-points*) de naturaleza toxicológica serán de carácter obligatorio salvo que el solicitante justifique científicamente la no realización de estos ensayos basándose en los resultados previos de la caracterización molecular y los estudios comparativos de composición, agronómicos y fenotípicos. De esta forma se garantiza que la realización de estos ensayos de toxicidad con roedores no se realizan de forma rutinaria.
- Se debería evitar, en la medida de lo posible, la utilización de animales de experimentación en consonancia con la Directiva 2010/63/UE y fomentar el uso de métodos alternativos validados a los estudios de toxicidad oral subcrónica (90 días de duración) en roedores, de acuerdo con el principio de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento).

Madrid a 11 de diciembre de 2018