



Introducción a la Formulación del Problema

Buenos Aires, 23 de junio de 2017

Carmen Vicién

CERA-ILSI



ILSI

Research
Foundation

Agradecimientos

- Mónica García-Alonso
- Clara Rubinstein

Definiciones que emplearemos

- **Riesgo:** probabilidad que, bajo ciertas condiciones de exposición, un peligro intrínseco cause daño (a humanos, animales o al ambiente).



Riesgo= f (Peligro, Exposición)

- **Peligro:** potencial intrínseco de un agente de causar daño.
- **Exposición:** probabilidad, frecuencia, y nivel de contacto con el agente.

Daño y exposición: los dos componentes del riesgo



© Scott Camazine - Penn State University



- Caso: Mariposa Monarca y maíz Bt (Losey et al, 1999)
- Identificación del daño (toxicidad para larvas en laboratorio)
- No se estimó la exposición real ($R = P \times ?$)
- Pero se asumió que el maíz Bt representaba un **riesgo** para la Monarca
- La investigación se focalizó en los efectos tóxicos del polen pero no tuvo en cuenta que la densidad de polen en contacto con el insecto es baja e implica un riesgo ínfimo.
- Evidencia posterior y la evaluación correcta de la exposición permitieron aclarar la situación.

De: C. Rubinstein

Evaluación de riesgo: conceptos básicos

Peligro (intrínseco)



Exposición (depende del contexto)

- ➡ Laboratorio (uso contenido)
- ➡ Estudio de campo (uso confinado)
- ➡ Importación como alimento
- ➡ Cultivo comercial

Riesgo

- ➡ A
- ➡ B
- ➡ C
- ➡ D

El riesgo resultante de un peligro depende del nivel de exposición.

De: García Alonso, M.

¿Qué es una evaluación de riesgo?

- ▶ La ER no es una herramienta para confirmar seguridad
 - ▶ La ER es una herramienta para recopilar y analizar información relevante que permite la evaluación del impacto que una actividad humana puede tener sobre la salud o el ambiente.
 - ▶ Se lleva a cabo para analizar el riesgo de modo quese puedan tomar decisiones.
 - ▶ Se utiliza en muchas áreas.



¿Cómo debería ser una evaluación de riesgo?

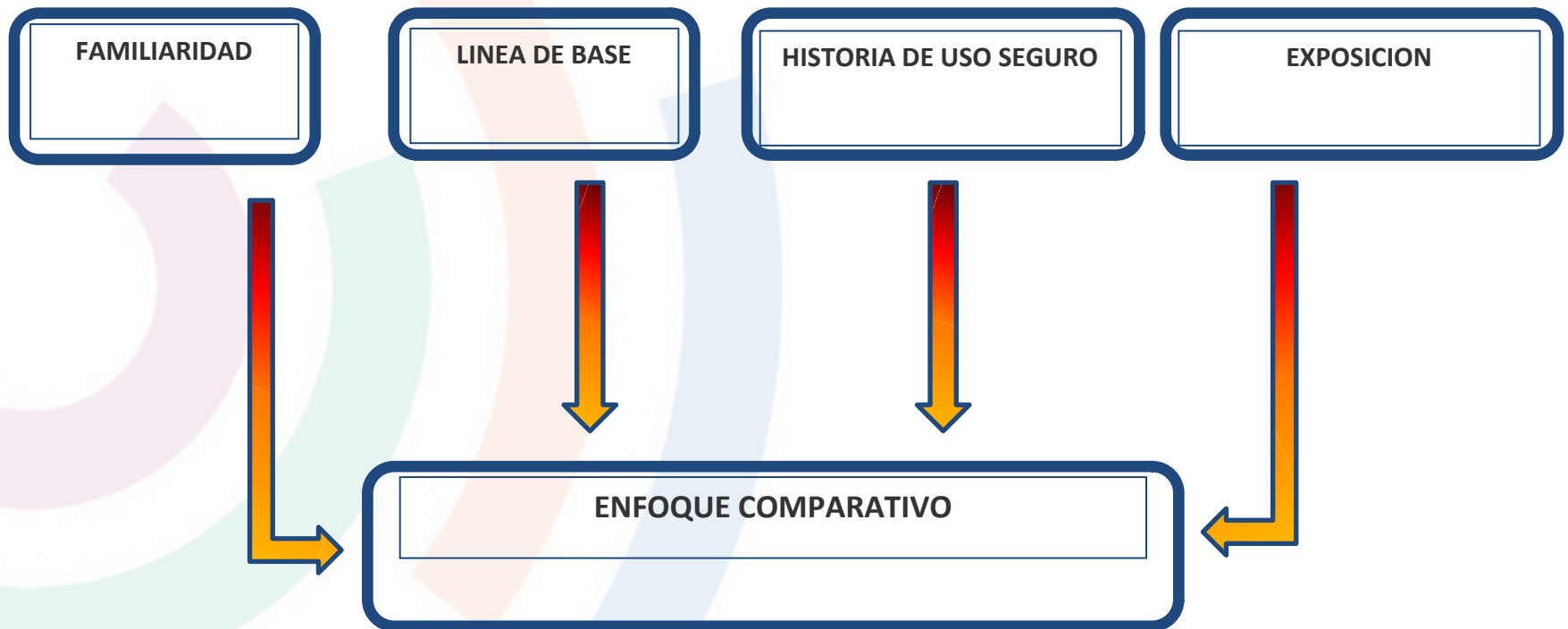


- ▶ Necesita tener un propósito claro:
 - ▶ ¿Cuáles son las preocupaciones principales?
 - ▶ ¿Qué información debe reunirse para abordar esas preocupaciones?
 - ▶ ¿Cuál es el marco regulatorio y cuáles son los requerimientos de datos?
- ▶ Tiene que ser presentada en una forma clara y lógica:
 - ▶ Quienes desarrollan tecnología conocen bien el producto bajo evaluación pero necesitan hacer que los evaluadores se familiaricen con el producto de manera que la evaluación de riesgo sea entendible y puedan tomarse decisiones.
- ▶ Necesita ser transparente:
 - ▶ Explicando los métodos usados.
 - ▶ Delineando los supuestos y marcando las incertidumbres.
 - ▶ Apoyando las conclusiones con información relevante
 - ▶ Guiando al evaluador a través del proceso.

En otras palabras, en una evaluación de riesgo

- ▶ La información debe estar en relación con los datos requeridos por la legislación
 - ▶ Si dada la naturaleza del producto hay datos que no son necesarios o no se pueden generar, hay que aportar una justificación adecuada.
- ▶ La información debe estar explicada de una manera lógica con datos que apoyen las conclusiones de riesgo
- ▶ La información debe ser verificable
 - ▶ Apoyada por estudios de buena calidad, o
 - ▶ Apoyada con referencias a publicaciones o información pública generada siguiendo métodos validados y de confianza, o
 - ▶ Apoyada en documentos de decisión de terceros países que sigan criterios científicos en la toma de decisiones.
- ▶ La información debe tener en cuenta el contexto de la ER
 - ▶ No es lo mismo hacer una ER para una solicitud de cultivo comercial que una ER para una solicitud de importación (el uso propuesto y la exposición son diferentes).

El supuesto es que el cultivo convencional es bien conocido y ha sido previamente cultivado. También que el cultivo ha sido previamente usado como alimento y forraje y por todo ello hay una historia de exposición y uso seguro. Los conceptos básicos son:



De: García Alonso, M.

La evaluación de riesgo para plantas GM se conduce usando el enfoque comparativo

- Utiliza el cultivo convencional (líneas casi isogénicas y variedades convencionales) como **base de comparación**.
- Asume que:
 - Existe **familiaridad** con el cultivo original.
 - El cultivo convencional posee un **historial de uso seguro**.
 - El cultivo convencional ha sido usado en la misma forma: hay una historia de exposición previa en humanos, animales y el ambiente.
- Se basa en determinar las diferencias (esperadas o no esperadas) entre el cultivo transgénico y el cultivo original que **son relevantes biológicamente** y que **podrían resultar en daño**.
- Emplea **evidencia experimental**: evaluación agronómica; estudio composicional; información sobre potencial toxicológico y alergénico e información nutricional adicional.
- **Pero las diferencias no necesariamente indican que haya efectos adversos.**

Las ventajas del enfoque comparativo

- Permite al evaluador centrarse en las diferencias entre la planta transgénica y su comparador
 - Reduce el alcance de la evaluación al eliminar el análisis de características que finalmente no brindarán información
- Cuando el comparador es bien conocido, el evaluador puede hacer uso del conocimiento existente acerca de los riesgos
 - i.e. “familiaridad”

La evaluación comparativa - La mayor parte de los “paquetes regulatorios” contienen información sobre:

CARACTERIZACION MOLECULAR

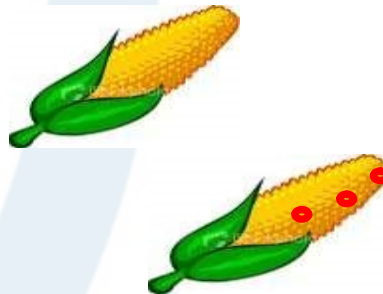
Indica si genes endógenos han sido interrumpidos

Indica si se producen proteínas adicionales a las intencionadas



ANALISIS COMPOSICIONAL

Compara componentes en el cultivo original y el cultivo transgénico que representan vías metabólicas importantes



COMPARACION AGRONOMICA

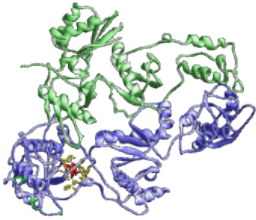
Compara las propiedades fenotípicas y agronómicas del cultivo original con el cultivo transgénico



De: García Alonso, M.

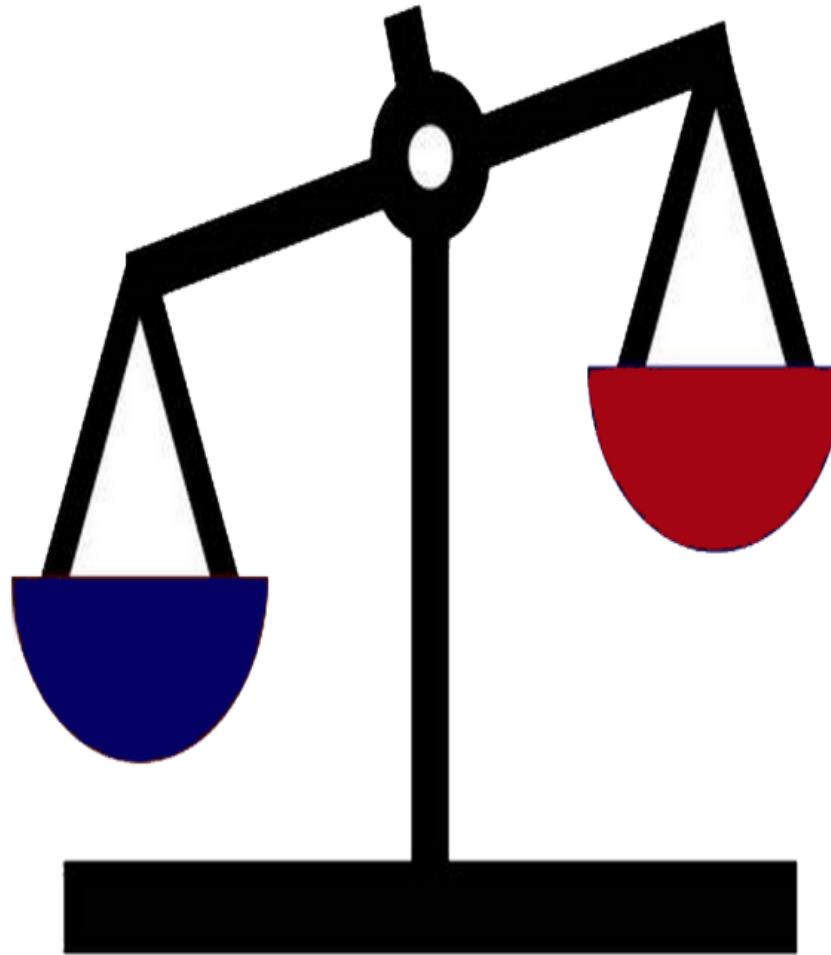
- Normalmente no hay un solo estudio que dé una respuesta definitiva
- Se consideran diferentes fuentes de información y se recopila la evidencia

Pero, ¿tiene toda la evidencia el mismo peso ?



- Historia de exposición segura
- Función /actividad biológica
- Toxicología
- Alergenicidad
- Bioinformática
- Composición

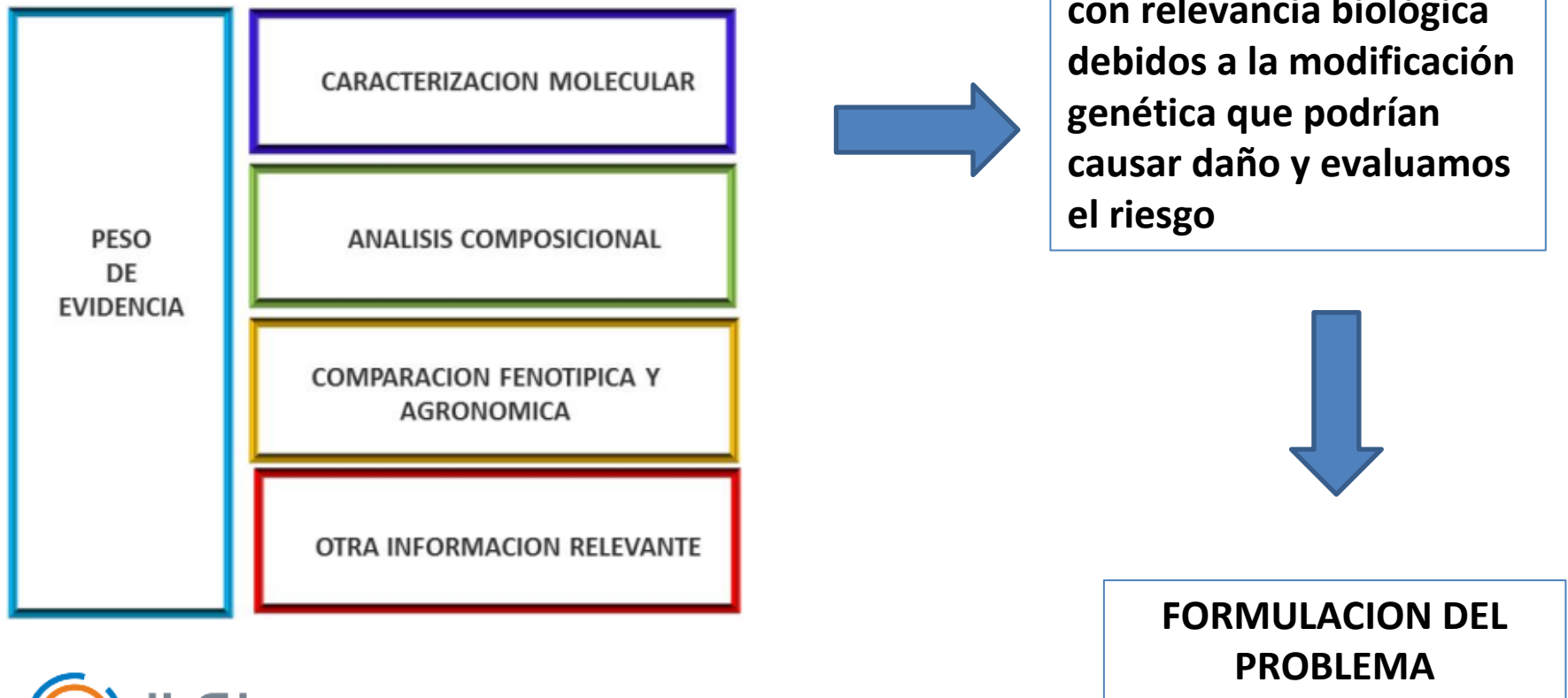
• Fenotipo



- Caracterización molecular
- Digestibilidad
- Niveles de expresión
- Estudios de alimentación



La evaluación comparativa



Evaluación de riesgo

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

- Tiene en cuenta las metas de protección (preocupaciones)
- Considera información ya disponible
- Considera la evaluación comparativa
- Facilita una caracterización de riesgo inicial
- Si el riesgo no se puede caracterizar con la información ya disponible, guía el plan para obtener más datos.

FORMULACION DEL PROBLEMA



De: García Alonso, M.

La formulación de problemas es un método que permite organizar la evaluación de riesgo de una manera lógica

1. En su primer paso se definen con claridad las preocupaciones/metastas de protección.
 2. Proporciona un resumen de la información disponible y relevante.
 3. Facilita una caracterización de riesgo inicial con la que se puede establecer:
 - Si la evaluación de riesgo se puede considerar completa con la información disponible.
 - Si más información es necesaria.
 4. Si más información es necesaria, la formulación de problemas facilita el desarrollo de un plan de análisis
 - Con hipótesis que se pueden probar en estudios bien diseñados (Hypothesis).
 - Con parámetros de medida relevantes (Endpoints).
- De: García Alonso, 2016.

¿Por qué nos interesa la formulación del problema?

- Uno de los avances más significativos en las ER en los últimos 10-15 años ha sido la inclusión generalizada de una etapa de formulación del problema en la evaluación del riesgo (implícita en algunas jurisdicciones, pero no siempre formalizada).
- Es, de diversas maneras, un enfoque, una herramienta para la evaluación del riesgo, un primer paso, un concepto, un método, una forma de pensar, y una construcción académica.
- **En una forma muy simple, la formulación del problema trata de enmarcar las preguntas relativas a las ER y así lograr un plan para responderlas.**
- Puede ser útil recordar lo que **no** es la formulación del problema:
 - no es una evaluación de riesgo,
 - no es un protocolo regulatorio,
 - no es un instrumento jurídico, y
 - no consiste **sólo** en la identificación de los peligros.
- De: Gray, A. 2012.

¿Quién es el responsable de la formulación del problema?

- Todo el que intente realizar o evaluar una ER debería implementar algún tipo de formulación del problema.
- Cuando los reguladores establecen normas o directrices para su uso, atraviesan un proceso de formulación del problema.
- Cuando un investigador o desarrollador planea el desarrollo de una planta GM, debe atravesar un proceso de formulación del problema para anticipar los tipos de datos que necesitará brindar a los reguladores.
- Finalmente, los reguladores o comités científicos responsables de revisar los expedientes o solicitudes también deberán atravesar el proceso para evaluar si la presentación contiene toda la información necesaria para completar la ERA.

La formulación del problema no es una metodología nueva

- “Es el primer paso en un proceso de análisis de riesgo para definir el problema que debe ser encarado.”
- Este paso se denominó “Problem Formulation” (USEPA, 1992b, 1997a, 2000a; NRC,1996).



United States Environmental Protection Agency

FP formula
preguntas
relevantes

✓ ¿Son seguras las proteínas expresadas/ hay historia de uso?

- ¿Han sido utilizadas en otros OGM?
- ¿Se comercializan en otros países?
- ¿Están presentes en la cadena alimentaria de otras maneras? (otras fuentes de alimentos, pesticidas biológicos, etc)
- ✓ ¿Se ha introducido alguna proteína tóxica o alergénica ?

✓ ¿Es la nueva variedad similar a las que consumimos?

✓ ¿Es tan nutritiva como las que conocemos?

✓ Si la variedad convencional tiene anti nutrientes, tóxicos naturales o alérgenos, ¿se han modificado sus niveles en el GM?

✓ ¿Se modificarán los usos propuestos y el patrón de consumo?

La Formulación del problema consta de una serie de pasos

- **Paso 1: Establecimiento del contexto**
- Considera el marco regulatorio y las metas políticas de protección (preocupaciones) del país para el que se realiza la ERA y tiene en cuenta el uso propuesto del cultivo GM (es decir, ensayo a campo con fines de investigación o cultivo comercial). Incluye un paso de identificación de peligros para determinar los que están asociados con el cultivo GM que deben contemplarse en la ERA.
- **Paso 2: Recopilación de la información relevante**
- En general, incluye información sobre el cultivo receptor, los elementos genéticos usados en la modificación e información sobre la planta GM.
- **Paso 3: Caracterización inicial del riesgo**
- En este paso, la información recabada sobre el peligro potencial asociado con el cultivo GM y la exposición se usa para hacer la caracterización inicial del riesgo.
- **Paso 4: Conclusión**
- Tras la caracterización del riesgo, los evaluadores pueden determinar si es posible llegar a una conclusión sobre el riesgo con suficiente certeza para la toma de decisiones dada la información disponible o si es necesario obtener más información.
- **Paso 5: Identificación de información adicional necesaria para completar la ERA**
- A veces, no puede llegarse a una conclusión sobre el riesgo con la información recopilada en el paso 2 y se necesita información adicional. Dicha información se recopila en este paso.

Conceptos básicos

Metas de protección
(Protection goals)



Metas establecidas en el marco político que indican los valores a proteger en el ambiente.



¿Qué hay que proteger?

Objetivos de evaluación
(Assessment endpoints)



Indican cuál es el foco de la evaluación en el contexto de las metas de protección.



¿Qué hay que evaluar?

Parámetros de medida
(Measurement endpoints)



Indican qué se va a medir para hacer la evaluación en el contexto de los objetivos de evaluación



¿Qué hay que medir?

Medir no es lo mismo que evaluar

Uso de la formulación del problema en ER

Metas de protección (preocupaciones):

- Las metas de protección enfocan la evaluación de riesgo a las necesidades del marco regulatorio
 - Identifican las entidades de protección.
 - Prevención de daño.
- Las metas de protección varían según la legislación de cada país, pero en general cubren:
- **Conservar la sustentabilidad de la producción agrícola.**
 - Potencial de convertirse en maleza.
 - Impacto adverso en organismos no-blanco.
 - Conservación de la productividad del suelo.
- **Mitigar los impactos adversos en el ambiente, sin intervención agrícola.**
 - Capacidad de invasión.
 - Daño a especies amenazadas o en vías de extinción.
- **Salud humana y animal**
 - ¿Hay datos específicos requeridos por el marco regulatorio?

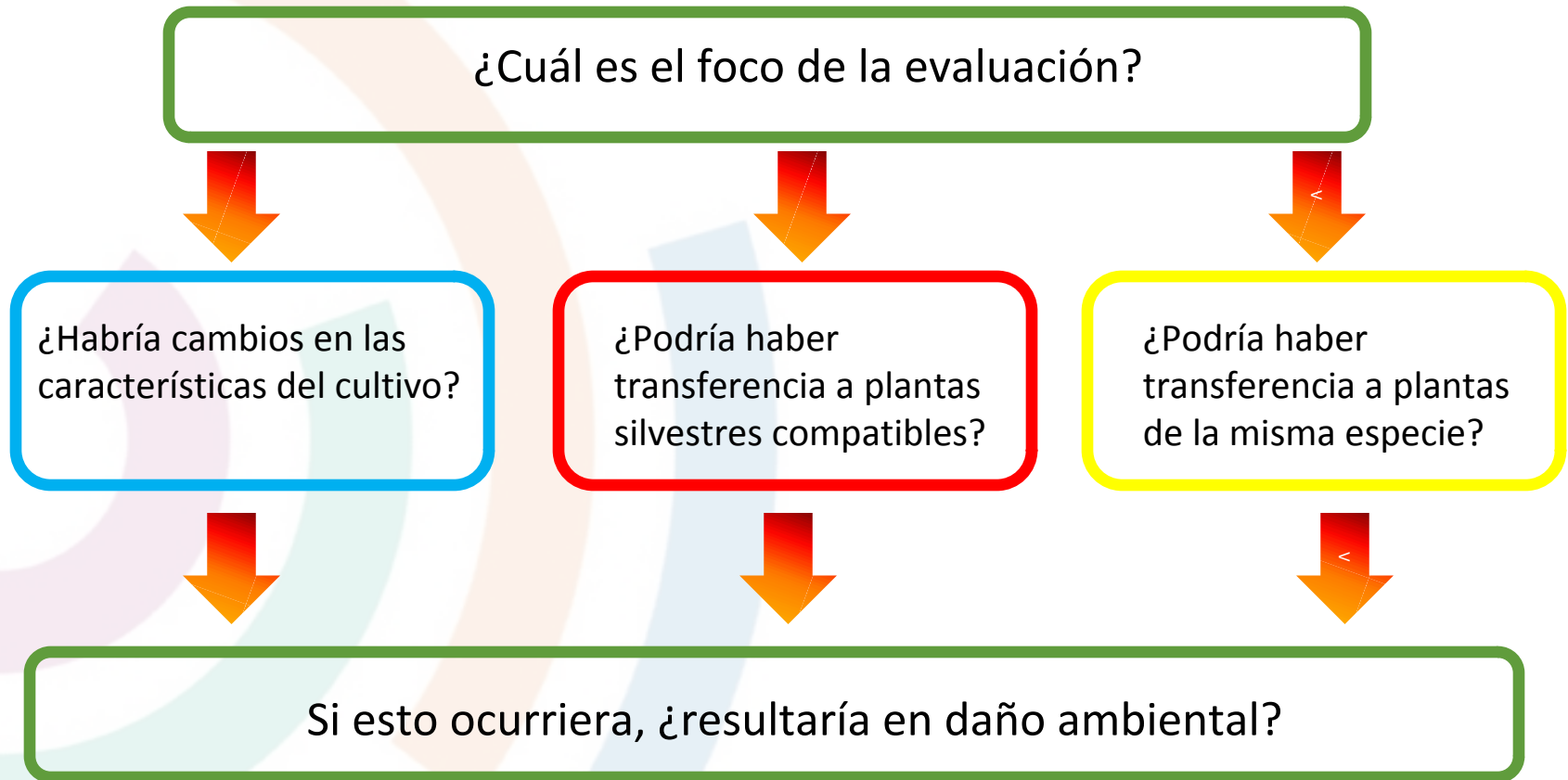
De las metas de protección a las hipótesis comprobables

EJEMPLOS:

Meta de protección genérica	Meta de protección operativa	Hipótesis comprobable
Protección de la producción agrícola	El cultivo transgénico no debe ser mas persistente que el cultivo modificado en aéreas fuera del cultivo	El producto “x” no tiene mas propiedades de maleza que el cultivo no transgénico
Protección de la salud humana y animal	El cultivo transgénico “x” no debe ser mas toxico para humanos o animales domésticos que el cultivo no modificado	El producto “x” no es toxico para humanos

Uso de la formulación del problema en ERA

Ejemplo: Persistencia e invasividad



Segundo paso: Recopilación de la información relevante

- Una vez que las metas de protección y las preguntas clave se han establecido, el paso siguiente es encontrar la información relevante ya disponible.
- Hay diferentes fuentes de información:
 - Información obtenida (o a obtener) en el desarrollo del producto.
 - Información generada sobre el mismo producto en otros países (en el laboratorio o en el campo) puede ser utilizada (transportabilidad de datos).
 - Información generada por investigadores y publicada en revistas y documentos públicos de calidad.
- El contexto de la solicitud (cultivo, importación o estudio de campo) enfoca la búsqueda de información relevante.
- Incluye el resultado de la evaluación comparativa.
- Las fuentes de información deben ser fiables y corroborables.

Segundo paso: Recopilación de la información relevante

- La información sobre el cultivo convencional es clave para establecer la línea de base y si las diferencias observadas en el cultivo GM son de relevancia biológica.
- Los estudios donde el cultivo convencional y el GM son comparados bajo las mismas condiciones proveen información útil para la evaluación comparativa.
- La información sobre las nuevas proteínas producidas por los cultivos GM y su uso previo en otros cultivos es útil para establecer si hay una historia de uso seguro o si se requiere mayor evaluación.
- Los datos sobre las nuevas proteínas son útiles para identificar daños potenciales y los datos de expresión son de utilidad para definir la posible exposición.

Segundo paso: Recopilación de la información relevante

Ejemplo: persistencia e invasividad

- ¿Qué sabemos sobre el cultivo original?
 - Biología reproductiva. ¿Suele tener polinización cruzada? ¿A qué distancia viaja el polen y cuánto tiempo es viable?
 - ¿Cuáles son los factores que limitan su supervivencia fuera de sistemas agrícolas?
 - ¿Hay plantas silvestres compatibles en el ambiente receptor? ¿Se conoce la probabilidad y éxito de hibridaciones naturales?
- ¿Qué información hay sobre el gen introducido?
 - Si fuera transferido, ¿podría resultar en una ventaja selectiva a las plantas que lo adquieren? ¿Podría causar daño a las entidades protegidas?
- ¿Qué información tenemos sobre la planta GM?
 - ¿Qué nos dice la evaluación comparativa? ¿Hay evidencia que la transformación ha cambiado las propiedades fenotípicas o agronómicas?

Segundo paso: Recopilación de la información relevante

Ejemplo: persistencia e invasividad

- Información sobre el cultivo receptor:
 - Biología reproductiva
 - Capacidad de dispersión
 - Manejo de plantas voluntarias
 - Invasividad en ambientes fuera del cultivo
 - Factores que limitan su supervivencia fuera de sistemas agrícolas
 - Plantas silvestres compatibles en el ambiente receptor
- ¿Se conoce la probabilidad y éxito de hibridaciones naturales?

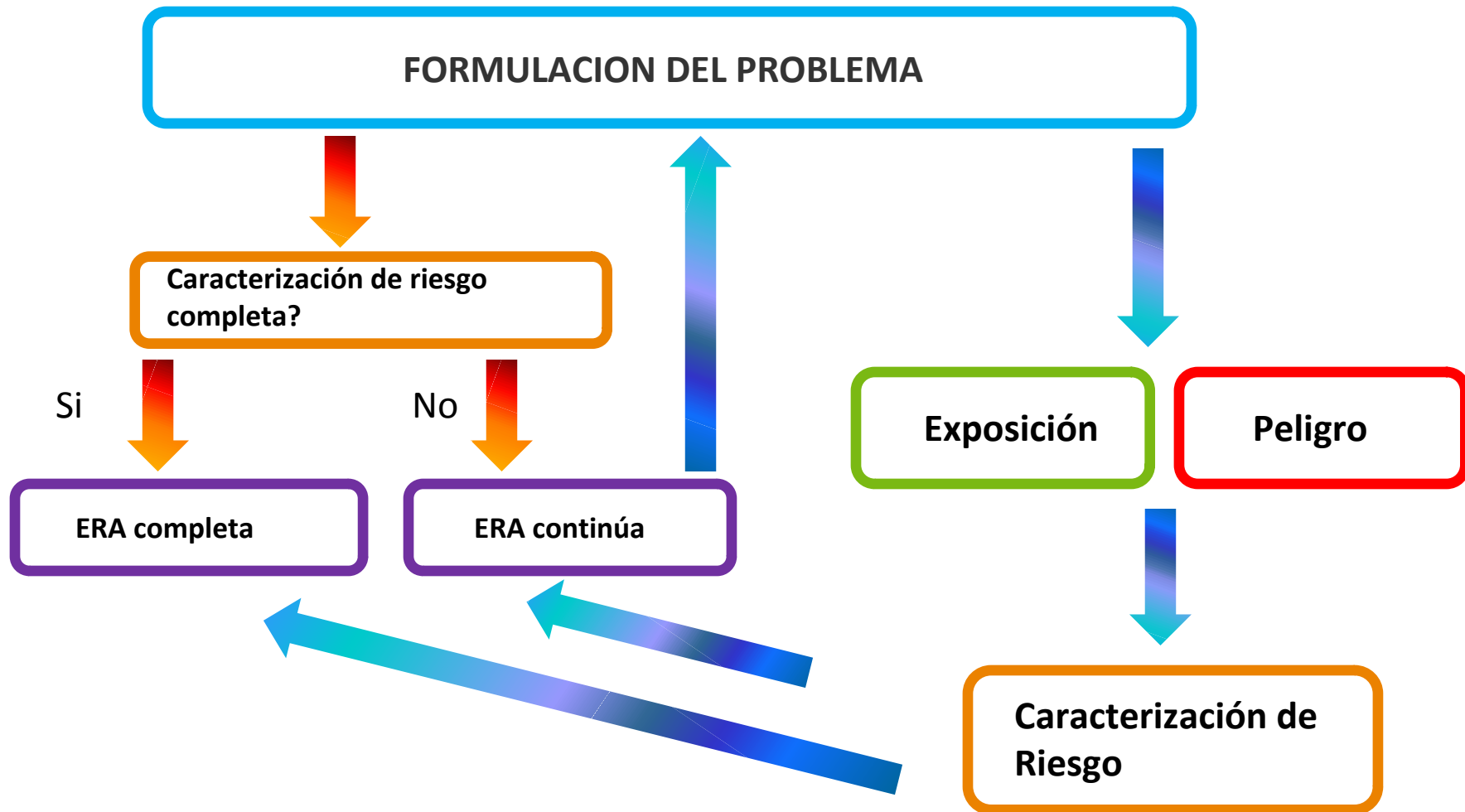
- Información sobre el gen/genes transferidos:
 - ¿Que propiedades confiere?
 - Información de uso previo y efectos conocidos
 - ¿Altera propiedades de la planta que pueden alterar persistencia o invasividad?
 - ¿Confiere ventaja selectiva a las plantas que lo adquieren? ¿Podría causar daño a las entidades protegidas?

- Información sobre la planta GM:
 - Evaluación comparativa: ¿hay cambios fenotípicos que pudieran alterar la persistencia o invasividad?

Tercer paso: Caracterización inicial del riesgo

- Una vez que la información relevante ha sido compilada el evaluador debe establecer si la información es suficiente para llevar adelante una caracterización del riesgo.
- **Riesgo= f (Peligro, Exposición)**
- Si puede establecerse con certeza razonable que el daño es muy bajo o que la exposición es muy baja, el riesgo puede considerarse bajo y la caracterización del riesgo puede concluirse en esta etapa.
- Si la caracterización del riesgo no se puede completar, hay que establecer qué datos faltan, formular hipótesis y llevar a cabo estudios bien diseñados que tengan objetivos de evaluación y parámetros de medida específicos.

Uso de la formulación del problema en ERA



Tercer paso: Caracterización inicial del riesgo

Ejemplo: persistencia e invasividad

- Probabilidad de polinización cruzada e introgresión del transgen
 - Si no existe o es baja el riesgo será bajo
 - Si existe, debemos establecer las posibles consecuencias de la transferencia.
- Transferencia a plantas de la misma especie
 - A otras plantas cultivadas: problemas de co-existencia (problema económico no de seguridad)
 - A razas criollas cultivadas
 - ¿Cuál es la meta de protección?
 - ¿Integridad genética? Plantas criollas, a no ser que estén totalmente aisladas, reciben genes de plantas cultivadas de la misma especie regularmente. Guardar en bancos de semillas.
 - ¿Biodiversidad? Los genes no se transfieren de uno en uno, si hay flujo génico se transferirán varios genes, solo algunos se establecen. Adquisición de genes puede facilitar la adaptación y aumentar biodiversidad (variabilidad). Si el transgen se transfiere y se establece, ¿puede causar daño?

Tercer paso: Caracterización inicial del riesgo

Ejemplo: Organismos no blanco

Meta de protección genérica	Meta de protección operativa	Hipótesis comprobable
Protección de la producción agrícola.	El cultivo GM no debe tener efectos adversos en organismos que tienen un papel importante en el agroecosistema.	El producto “x” no es tóxico para las abejas.

- **Escenario 1**
- La información disponible muestra que:
- La única diferencia biológica relevante entre el cultivo GM y el cultivo convencional es la proteína introducida (evaluación comparativa)
- El cultivo GM ha sido previamente comercializado en otros países y no han sido informados efectos adversos en abejas (el peligro es bajo)
- La proteína no se expresa en tejidos a los cuales están expuestas las abejas (baja exposición)
- **El riesgo a las abejas puede considerarse bajo.**

Tercer paso: Caracterización inicial del riesgo

Ejemplo: Organismos no blanco

Meta de protección genérica	Meta de protección operativa	Hipótesis comprobable
Protección de la producción agrícola.	El cultivo GM no debe tener efectos adversos en organismos que tienen un papel importante en el agroecosistema.	El producto “x” no es tóxico para las abejas.

- **Escenario 2**
 - La información disponible muestra que:
 - Se conoce que la proteína es tóxica para muchos órdenes de insectos y puede ser tóxica para Himenópteros.
 - La proteína se expresa en el polen.
 - **La evaluación debe continuar para caracterizar el riesgo a las abejas con mayor detalle.**

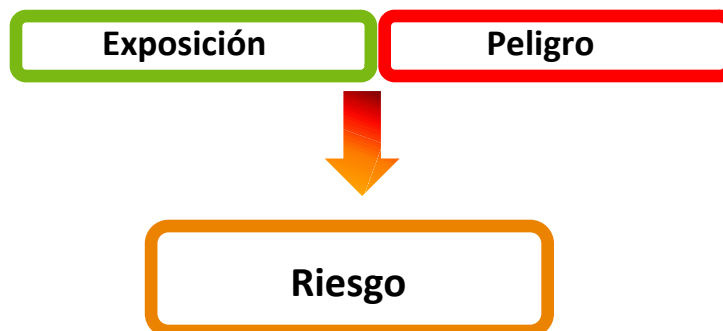
FORMULACION DEL PROBLEMA



Suficiente información.
ER completa



Si más información es
necesaria, la ER
continúa



Cuarto paso: conclusión

- Si con la información disponible se puede caracterizar el riesgo la ER puede terminar aquí.
- Si más información es necesaria la ER continúa y se desarrolla un **plan de análisis**.

Quinto paso: información adicional necesaria

- El plan de análisis dependerá del cultivo, de la modificación genética, de la información que se considera necesaria para cada tema de evaluación.
- El objetivo del plan de análisis es continuar con la caracterización del peligro y la exposición para poder evaluar el riesgo.
- **La evaluación de riesgo es un proceso iterativo en el cuál la formulación del problema guía el proceso.**

Quinto paso: Información adicional necesaria

Ejemplo: Organismos no blanco

Hipótesis comprobable	Objetivo de evaluación (assessment endpoint)	Estudio
El producto “x” no es tóxico para las abejas.	Mortalidad luego de exposición a cantidades conocidas de “x” (LC50 o NOAEC)	Estudio de toxicidad aguda en abejas (siguiendo guías IOBC)

- En este caso la evaluación de riesgo podrá comparar el valor obtenido por el objetivo de mortalidad (LC50 o NOAEC) con la exposición medida.
- **Riesgo= f (Peligro, Exposición)**

Recapitulando el uso de la formulación del problema en ER



De: García-Alonso, M.

Un ejemplo

	Algodón con Resistencia a Lepidópteros
Metas de protección	Producción agrícola
Metas de protección operativas	Proteger organismos no blanco con funciones valoradas para la agricultura (polinizadores; controladores biológicos)
Preguntas relevantes (definición del problema)	¿Qué efectos puede tener el cultivo GM sobre organismos benéficos con funciones valoradas?
Objetivos de evaluación (endpoints)	Efectos sobre abejas y otros organismos con otras funciones valoradas
Hipótesis	El algodón XX no tiene efectos adversos en polinizadores y predadores naturales
Parámetros medibles	Espectro de acción en laboratorio (tier I) sobre ONB Nivel y patrón de expresión
Información disponible	Conocimiento del patrón de expresión Historia de uso Bibliografía Documentos de decisión

Evaluación de riesgo

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

- Tiene en cuenta las metas de protección (preocupaciones)
- Considera información ya disponible
- Considera la evaluación comparativa
- Facilita una caracterización de riesgo inicial
- Si el riesgo no se puede caracterizar con la información ya disponible, guía el plan para obtener más datos.

FORMULACION DEL PROBLEMA



De: García Alonso, M.

Comentarios finales

- La FP es una metodología útil para la preparación de una evaluación de riesgo.
- Permite establecer:
 - las preguntas clave que deben ser respondidas
 - la información relevante ya disponible
 - qué información /evidencia está faltando o es necesaria
 - los mejores estudios y objetivos medibles que permiten generar la evidencia
- Los proponentes pueden preparar un paquete regulatorio donde:
 - el proceso seguido en la evaluación de riesgo es lógico y transparente
 - la información provista es confiable y verificable
- Los reguladores pueden tomar decisiones.
- Facilita la comunicación...

Referencias y bibliografía consultada

- Garcia-Alonso M. and Raybould A. (2014). Protection goals in environmental risk assessment: a practical approach. *Transgenic Research*, 23, 945-956
- Gray A (2012) Problem formulation in environmental risk assessment for genetically modified crops: a practitioner's approach. In: ICGEB (ed) Collection of Biosafety reviews, vol 6.
- Hill, R. A. (2005). Conceptualizing risk assessment methodology for genetically modified organisms. *Environ. Biosafety Res.*, 4, 67-70.
- OECD (1993) Safety consideration for biotechnology: Scale-up of crop plants.
- OGTR. (2009). *Risk Analysis Framework*. Canberra, Australia.
- Romeis J, McLean MA and Shelton AM, (2013). When bad science makes good headlines: Bt maize and regulatory bans. *Nature Biotechnology*, 31, 386-387
- Sanvido O, Romeis J, Gathmann A, Gielkens M, Raybould A and Bigler F, (2012). Evaluating environmental risks of genetically modified crops - ecological harm criteria for regulatory decision-making. *Environmental Science and Policy*, 15, 82-91
- Wolt JD, Keese P, Raybould A, Fitzpatrick JW, Burachik M, Gray A, Olin SS, Schiemann J, Sears M, Wu F (2010) Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants. *Transgenic Research* 19 (3):425-436]]
- Otros:
- Presentaciones elaboradas por: Mónica García Alonso (Estel Consult); Gabriela Levitus (ArgenBio); Morven McLean (ILSI Research Foundation); Andrew Roberts (CERA-ILSI); Clara Rubinstein (ILSI-Argentina)
- Cursos on-line: Center for Environmental Risk Assessment (ILSI Research Foundation)

¡Muchas gracias!

