CICLO DE DESARROLLO DE UN CULTIVO TRANSGÉNICO

SILVIA LEDE - GRISELDA NOÉ

CONICET

ILSI Argentina

Taller REDBIO Argentina

CONICET – ILSI Argentina – ArgenBio

Cultivos transgénicos: ¿por qué los desarrollos locales no están llegando a los productores?

Qué hay que saber sobre evaluación de riesgos sin perecer en el intento – I

23 de junio de 2017

Polo Científico Tecnológico-C3- CABA

Cultivos transgénicos (OGM): De la idea al producto

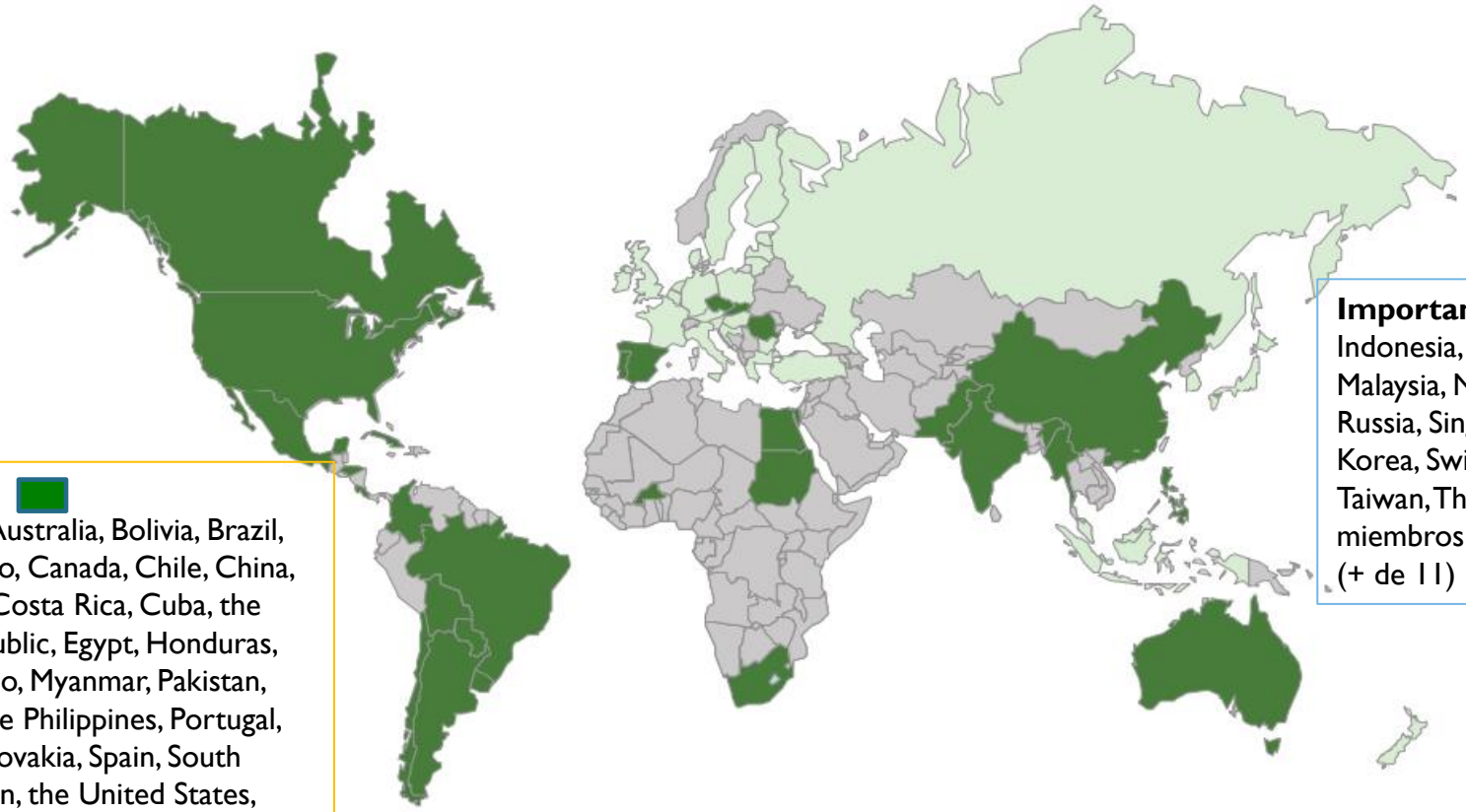
- ✓ El desarrollo de un OGM es un proceso complejo, largo y costoso que requiere de la eficiente coordinación de múltiples fases y actividades, con el soporte de un equipo interdisciplinario altamente formado y un adecuado plan regulatorio

- ✓ Para que un OGM reciba la autorización comercial, debe pasar por un proceso de evaluación exhaustivo que analice los riesgos potenciales derivados de su siembra a gran escala y su consumo y garantice la seguridad para la salud y el ambiente en comparación con su contraparte convencional

Sistemas regulatorios

- ✓ Los países han establecidos sistemas regulatorios para evaluar y autorizar los OGM
- ✓ Dependiendo del país, producto y estrategia de comercialización del OGM se se otorgan autorizaciones de cultivo, consumo, y/o importación
- ✓ Las solicitudes en países importadores dependen del comercio internacional de granos y semillas
- ✓ En muchos países la evaluación es realizada por múltiples organismos de gobierno
- ✓ La armonización de requisitos regulatorios y modalidades de evaluación entre países es clave
- ✓ La a-sincronía en las aprobaciones de los OGM pueden conllevar a trabas en el comercio internacional

Sistemas regulatorios y tipos de solicitudes



Cultivan:
Argentina, Australia, Bolivia, Brazil, Burkina Faso, Canada, Chile, China, Colombia, Costa Rica, Cuba, the Czech Republic, Egypt, Honduras, India, Mexico, Myanmar, Pakistan, Paraguay, the Philippines, Portugal, Romania, Slovakia, Spain, South Africa, Sudan, the United States, Uruguay. (28)

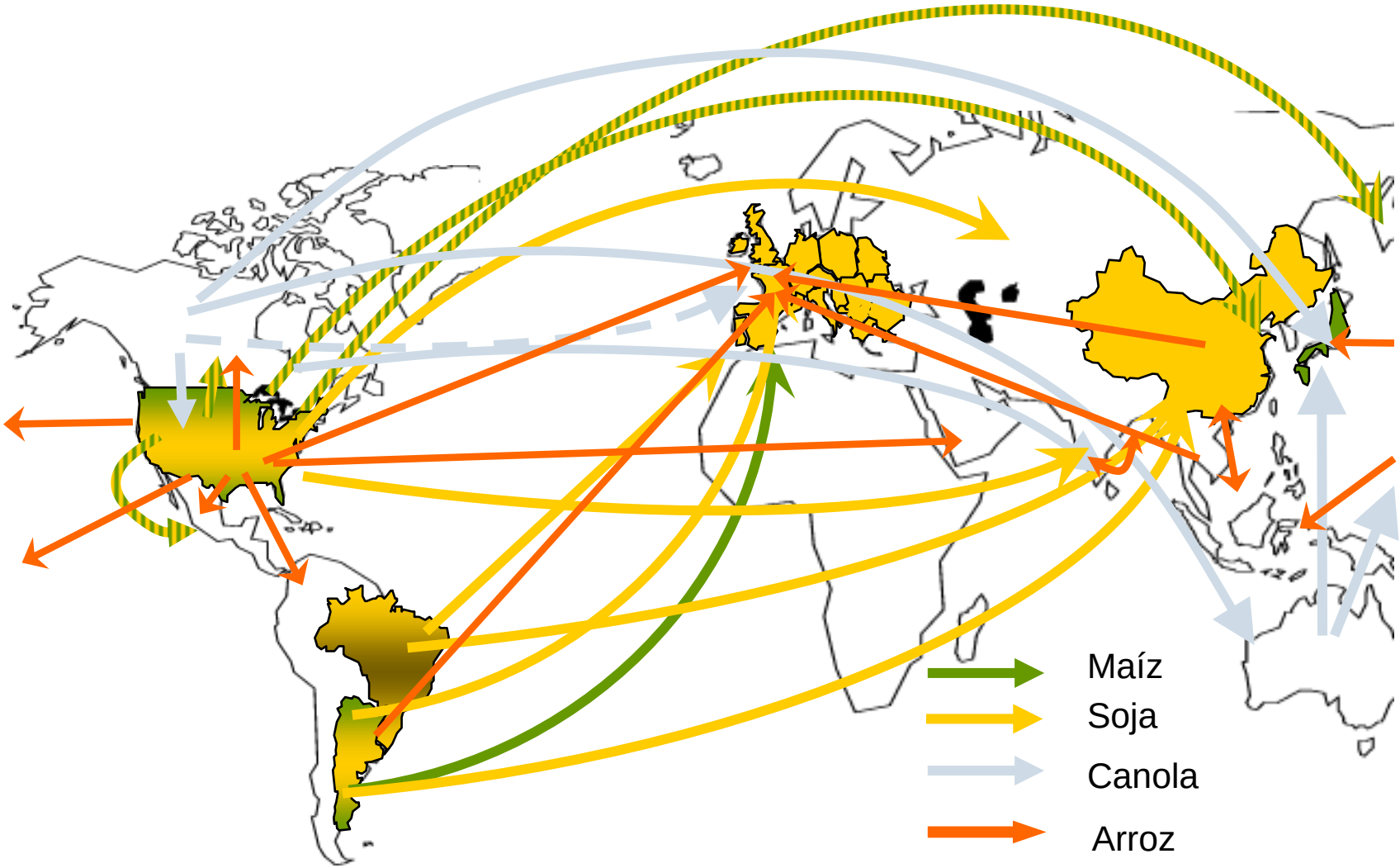
Importan:
Indonesia, Japan, Malaysia, New Zealand, Russia, Singapore, South Korea, Switzerland, Taiwan, Thailand, estados miembros de la UE (+ de 11)

+ de 90 agencias gubernamentales del mundo evalúan los OGM

Algunos países importan pero no tienen sistemas regulatorios

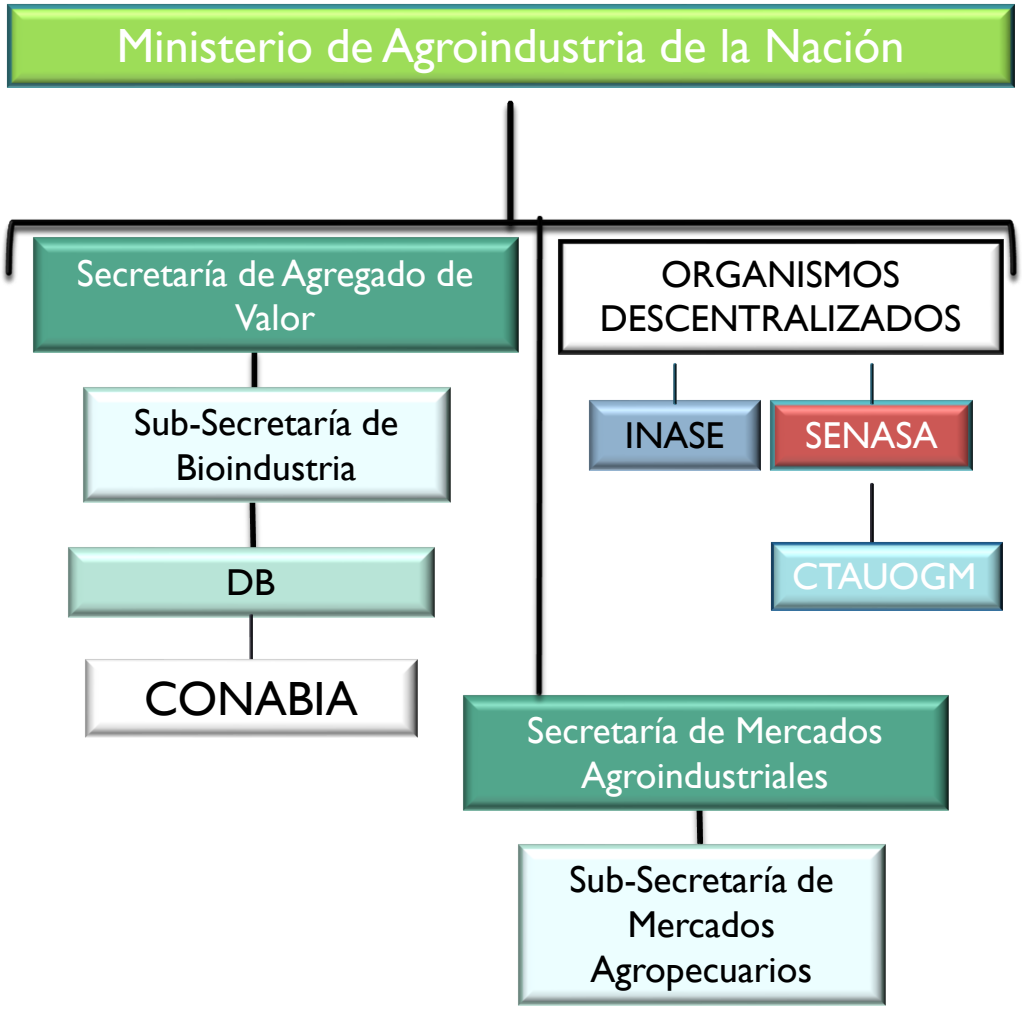
(Fuente:Prado et al 2014)

Desregulación global requerida para OGM commodities



Las solicitudes en países importadores dependen del comercio internacional de granos y semillas

Organismos regulatorios en Argentina



- **Dirección de Biotecnología (Impacto al Agroecosistema)**
- **CONABIA**: Comisión Nacional Asesora en Biotecnología Agropecuaría **(Impacto al Agroecosistema)**
- **SENASA:** Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria **(Inocuidad Alimentaria)**
- **SSMA:** Sub-Secretaría de Mercados Agropecuarios **(Impacto comercial)**
- **CTAUOGM:** Comité Técnico Asesor para el Uso de OGM (SENASA)
- **INASE:** Instituto Nacional de Semillas

Proceso de desarrollo de un cultivo OGM

	Descubrimiento		Fase I Prueba de concepto		Fase II Desarrollo temprano		Fase III Desarrollo avanzado		Fase IV Pre-Lanzamiento		Lanzamiento comercial
Duración (meses)	54	PCGC	27	PCEC	30	EE	37	Doss	49	Aprob	-
Actividad	Identificación y caracterización de genes candidatos Tests en planta modelo		Optimiza-ción del gen/ cassette de expresión/ vector Transforma-ción vegetal Tests en cultivo de interés		Transforma-ción a gran escala Desarrollo del trait Tests de lab., invernadero y campo Comienzo estudios regulatorios		Integración del trait Tests a campo Generación paquete regulatorio completo Presentación de solicitud (dossier)		Defensa de datos y aprobación regulatoria Incremento de semilla Registro de variedades Pre-lanzamiento		Producción a gran escala Ventas Monitoreo post comercial Stewardhsip
Costo (U$D)	31 mill		28mill		13,6mill		45,9 mill		17,2 mill		-

U$D 136 millones
~ 13 años

Adaptado de Prado et al 2014

Proceso de desarrollo de un cultivo OGM

Criterios para seleccionar el evento elite (EE)

Desempeño Agronómico

-Rendimiento

-Otras características

-Patrón de herencia

Eficacia del trait

Caracterización molecular

-Copia única/sitio de inserción . Secuencias flanqueantes y ORF

-Integridad del inserto (PCR-Southerns). Ausencia del esqueleto del vector

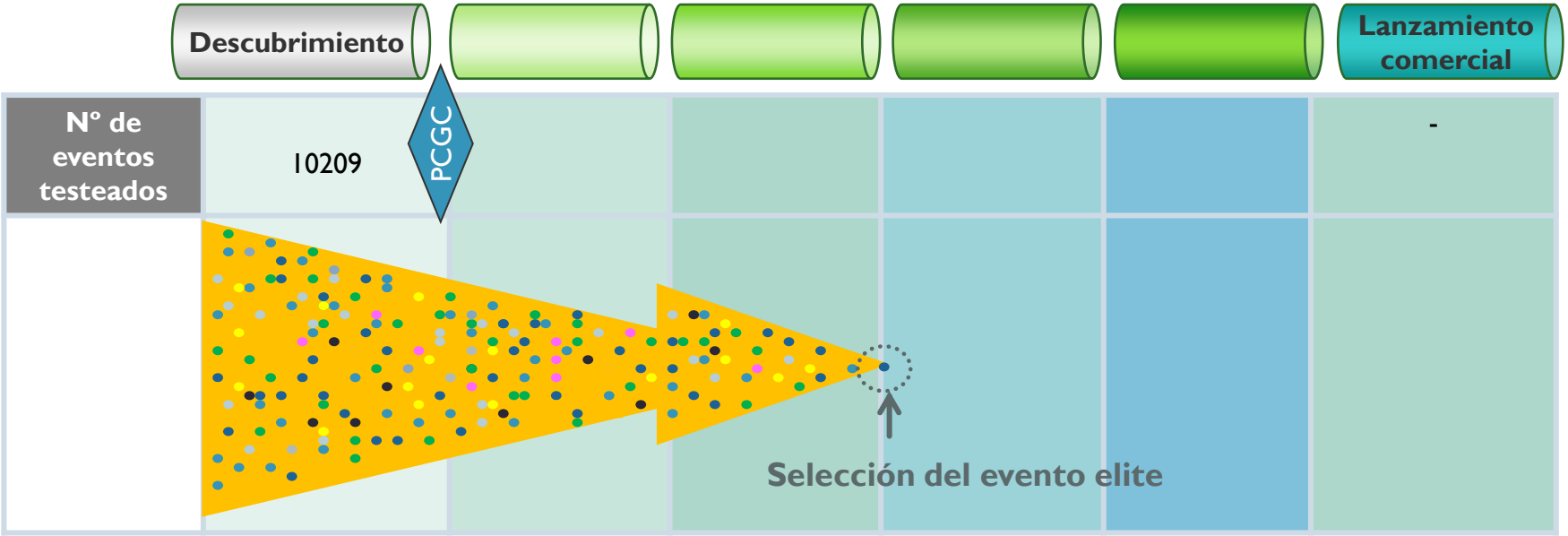
-Estabilidad a través de las generaciones

Adaptado de McDougall P (2011) y Privalle , L (2017)

Fase Descubrimiento

Búsquedas de genes candidatos en amplia variedad de fuentes (estudio de genomas, bibliografía, etc)

Miles de genes son identificados, caracterizados y testeados en plantas modelo (High throughput screens)



Fase I- Prueba de concepto

✓Validación de expresión del producto de interés y del fenotipo deseado

Gen → **Fenotipo**

Multiples genes → **Fenotipo**

Tolerancia a herbicidas

Rutas metabólicas

Resistencia a insectos

✓Determinación del potencial alergénico/toxico/patogénico, del gen, productos de expresión y donantes- Búsquedas de homologías- Bioinformática

✓Optimización del gen/ cassette de expresión/ vector

Adaptado de Privalle , L 2017 (ISBGMO)

Muchas ideas no pasan más allá de la fase de descubrimiento

- 10 – 15% de las proteínas no pasan el filtro de los estudios bioinformáticos (homología con alergeno/toxina)
- Sin expresión e*n planta*
- Sin eficacia
- Factible científicamente, no soportado por el negocio

SOLO LOS EVENTOS CON BUEN DESEMPEÑO PASAN A LAS SIGUIENTES ETAPAS DE DESARROLLO

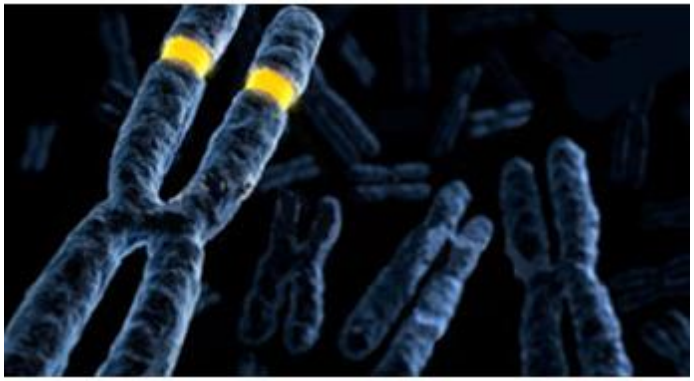
Adaptado de Privalle , L 2017 (ISBGMO)

Fase II- Desarrollo temprano

Desarrollo del vector comercial y transformación

Caracterización molecular

- Copia única/sitio de inserción .
- Secuencias flanqueantes y ORF
- Integridad del inserto (Pcr-Southerns).
- Ausencia del esqueleto del vector
- Estabilidad y patrón de herencia



Es importante el sitio de inserción?

- Puede jugar un rol en le eficacia del trait
- Determina el diseño del test evento específico

Fase II- Desarrollo temprano

Caracterización agro-fenotípica

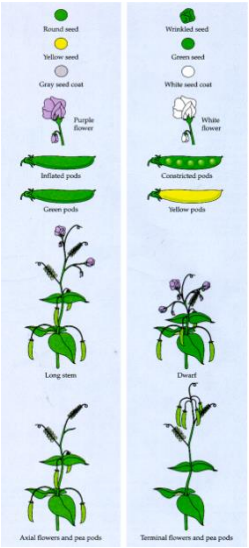
- ✓ Eficacia
- ✓ Comportamiento agronómico (rendimiento, otros parámetros agronómicos, patrón de herencia)

Fase II- Desarrollo temprano

Efectos no intencionales: Qué puede suceder?

- El gen no se expresa
- La inserción del gen genera impactos negativos en el desarrollo, metabolismo, fenotipo, desempeño agronómico y/o fertilidad
- La regeneración in-vitro de la planta GM afecta el desarrollo, metabolismo, fenotipo, desempeño agronómico y/o fertilidad.
- El gen no se hereda de forma Mendeliana
- Bajo rendimiento

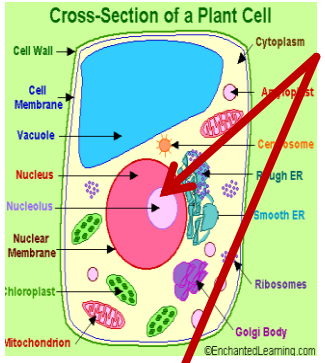
Estos eventos son descartados y no pasan a etapas de desarrollo siguientes



Adaptado de Privalle , L 2017 (ISBGMO)

Fase II-Desarrollo temprano

Desafíos en la transformación vegetal:

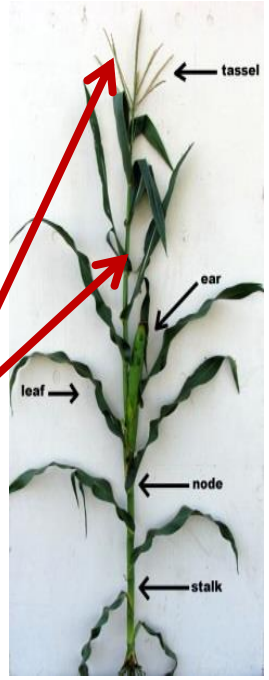


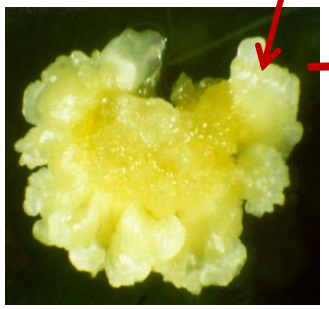
*Gen inserto en genoma vegetal

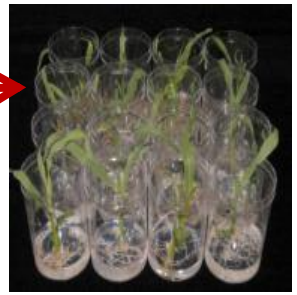
*Regeneración de una planta …

…y que exprese el gen

*Planta transgénica fértil







*Progenie exprese el fenotipo sin efectos inesperados (menor rendimiento)

Adaptado de Privalle , L 2017 (ISBGMO

Fase IV-Desarrollo avanzado

Una vez que el EE es elegido comienzan los estudios regulatorios

Alimentación
La modificación genética afecta la seguridad o valor nutricional del cultivo?

Ambiente
La modificación afecta la seguridad ambiental del cultivo?

✓Se genera toda la información necesaria para los dossiers a presentar en distintos países

✓Se realizan análisis comparativos: es tan seguro como su contraparte convencional?

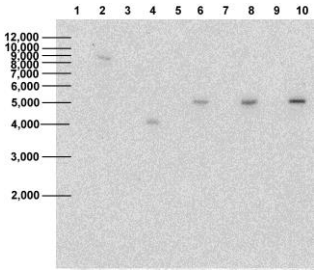
EE: Evento Elite

Fase IV-Desarrollo avanzado

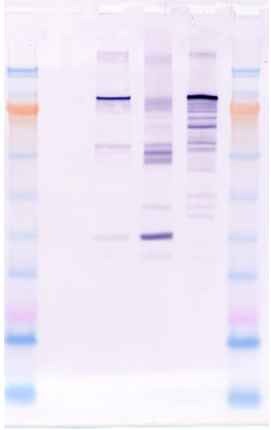
Los estudios regulatorios se agrupan en cuatro categorías:

- Caracterización Molecular
- Caracterización de la Proteína/Seguridad de la proteína
- Composicional/Equivalencia Nutricional
- Equivalencia Agronómica/Seguridad ambiental

Caracterización molecular



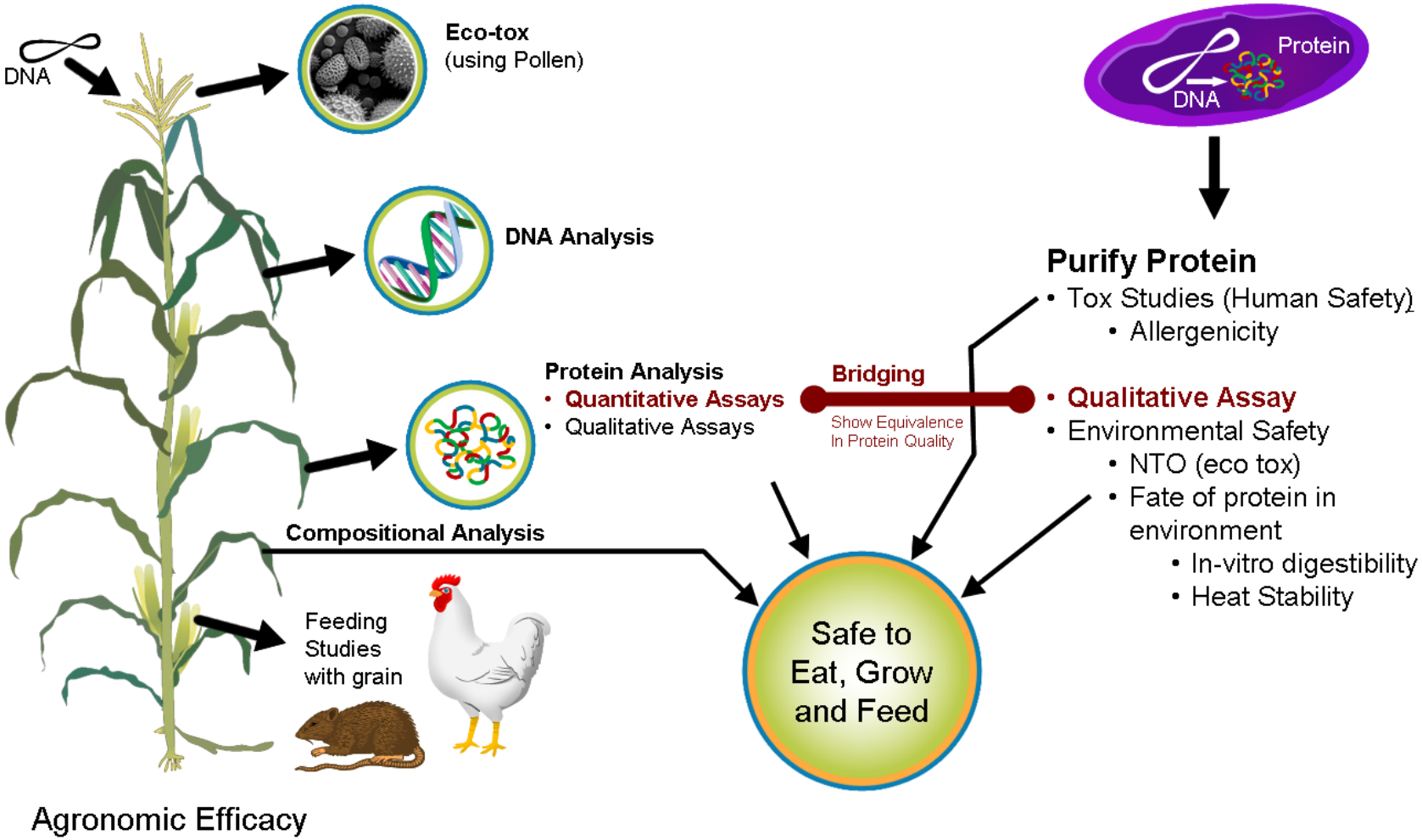
Caracterización de los productos de expresión



Estudios agro-fenotípicos

Interacción con otros organismos: seguridad ambiental

Fase III- Desarrollo Avanzado



Fase IV- Prelanzamiento

✓Presentaciones regulatorias/dossiers

✓Introgresión del trait envariedades comerciales

✓Defensa de datos y aprobación regulatoria

✓Incremento de semilla

✓Registro de variedades

✓

Conclusiones

•El desarrollo de un cultivo transgénico es un proceso largo y costoso que requiere la coordinación de múltiples fases complejas

•La aprobación comercial de cultivos transgénicos requiere un análisis exhaustivo de riesgos potenciales para la salud y ambiente

•Estudios preliminares de seguridad del gen, de los productos de expresión y donantes son cruciales para descartar productos que no serían aprobados comercialmente y evitar el pasaje a etapas avanzadas de desarrollo

•Los estudios regulatorios comienzan luego de seleccionar el Evento Elite

•El Evento Elite es seleccionado de acuerdo a la eficacia del trait, comportamiento agronómico y caracterización molecular

•La producción final de un híbrido o línea comercial requiere de muchos años de ensayos de campo

•La falta de armonización global en los requerimientos regulatorios puede generar a-sincronías en los tiempos de aprobación de los OGM y crear barreras comerciales