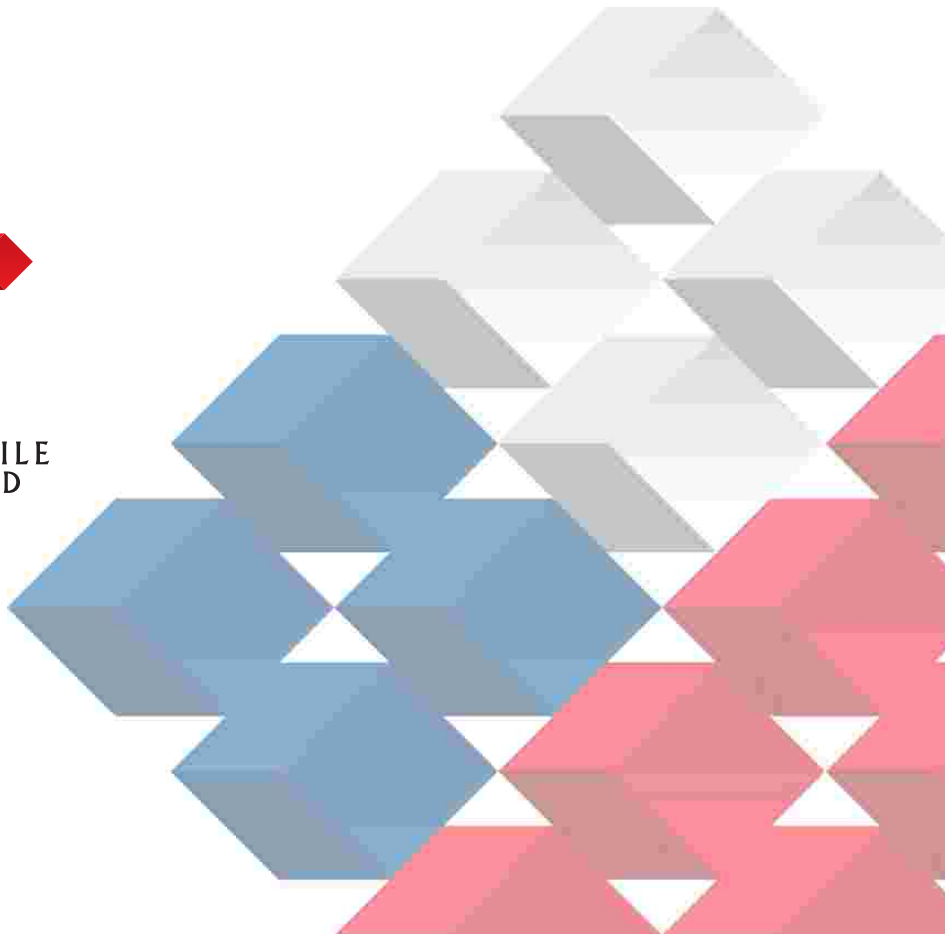


GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



NORMA TÉCNICA

EVENTOS BIOTECNOLÓGICOS

ALIMENTOS CONSUMO HUMANO



MINISTERIO DE SALUD
DIVISIÓN POLÍTICAS PÚBLICAS
SALUDABLES Y PROMOCIÓN
DEPARTAMENTO ALIMENTOS Y NUTRICIÓN

PRÓLOGO

El Ministerio de Salud tiene como tarea proteger la salud de las personas en las más diversas dimensiones, con un apoyo permanente a las familias que deben enfrentar algún problema de salud y en un acompañamiento de los individuos durante todo su ciclo vital.

La Reforma a la Salud constituyó un importante momento de reorganización de nuestro Sistema, no sólo para contribuir de mejor manera a la protección social de la ciudadanía con iniciativas tan relevante como el Plan Auge, sino que también fortaleciendo las capacidades públicas en la dictación de políticas y normas que permitan avanzar hacia una mejor salud de los chilenos.

Por cierto, la alimentación saludable constituye un importante pilar de la salud de las personas y en ese contexto, adquiere particular relevancia nuestra capacidad de entregar seguridades a la población respecto de los alimentos que se consumen.

Para esos efectos, a comienzos del 2007, en el marco del Reglamento Sanitario de los Alimentos se dictó la **Norma Técnica Administrativa sobre incorporación a nómina de eventos biotecnológicos en alimentos de consumo humano**, que a continuación presentamos, la que persigue el adecuado registro en una nómina de productos y componentes asociados a los alimentos que hayan sido originados por medio de la biotecnología moderna.

Con el objeto de asegurar condiciones de inocuidad y características nutricionales, se determina un procedimiento basado en el conocimiento científico actualmente aceptado, homologado con los Principios y Directrices de la Comisión del Codex Alimentarius para alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.

Estas normas consignan la responsabilidad del Instituto de Salud Pública como organismo evaluador, el que deberá recomendar al Ministerio de Salud incorporar o no un determinado evento a la nómina, se basa en el trabajo de un comité que deberá evaluar diferencias y similitudes entre un alimento genéticamente modificado y su homólogo convencional. Entre las dimensiones nutricionales y de inocuidad a evaluar, se debe determinar toxicidad, efectos agudos, alergenicidad y efectos a largo plazo.

Cabe destacar que la labor sanitaria de evaluar caso a caso las distintas opciones propuestas con el objeto de proteger la salud de toda la población o de un sector de éstas ante la intervención genética de los alimentos constituye un gran avance. Sin embargo, su impacto no sólo está determinado por su existencia sino también por la capacidad de la Autoridad Sanitaria de fiscalizar su cumplimiento.

En definitiva, esta nueva norma constituye una invitación a todos los actores que forman parte de la cadena que concluye con la llegada de estos alimentos a la mesa de las familias chilenas. Sólo nuestro trabajo conjunto, colaborativo y eficiente permitirá proteger la salud de las personas.

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURIDICA
HMM/SPJ/HLC

**APRUEBA NORMA TECNICA
ADMINISTRATIVA SOBRE INCORPORACION A
NOMINA DE EVENTOS BIOTECNOLOGICOS
EN ALIMENTOS DE CONSUMO HUMANO.**

EXENTA N° 83

SANTIAGO, 14 de febrero de 2007

VISTO: estos antecedentes; lo dispuesto en los artículos 4° y 7°, del decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2763 de 1979; en los artículos 6°, 7° y 8° del decreto supremo N° 140, de 2004, del Ministerio de Salud; en el inciso segundo del artículo 3° y N° 14 del artículo 106 del decreto supremo N° 977, de 1996, del mismo Ministerio; en la resolución N° 520 de 1996 de la Contraloría General de la Republica; y

CONSIDERANDO:

La necesidad de establecer normas técnicas administrativas que regulen los eventos biotecnológicos en alimentos de uso humano, dicto la siguiente

RESOLUCION

1°.- APRUEBASE, a contar de la fecha de la presente resolución, el texto de la norma “**Norma Técnica Administrativa sobre Incorporación a Nómina de Eventos Biotecnológicos en Alimentos de Consumo Humano**”.

2°.- La Norma Técnica Administrativa que se aprueba en virtud de este acto administrativo, se expresa en un documento de 23 páginas, incluidos cuatro anexos, cuyo original visado por la Subsecretaria de Salud Pública, se mantendrá en poder del Jefe de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción.

Todas las copias de la norma en referencia deberán guardar estricta concordancia con el texto original.

3°.- Remítase un ejemplar de esta Norma Técnica-Administrativa a las Secretarías Regionales Ministeriales de Salud, al Instituto de Salud Pública de Chile y a los Servicios de Salud.

ANOTESE Y PUBLIQUESE.-

**DRA. MARIA SOLEDAD BARRIA IROUME
MINISTRA DE SALUD**

DISTRIBUCION:

- Gabinete Ministro de Salud
- Gabinete Subsecretario de Salud Pública
- Gabinete Subsecretario Redes Asistenciales
- Director del Instituto de Salud Pública
- Seremis de Salud
- Directores Servicios de Salud
- División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
- Departamento de Alimentos, Vectores y Zoonosis
- Departamento Asesoría Jurídica
- Oficina de Partes

NORMA TÉCNICA-ADMINISTRATIVA SOBRE INCORPORACIÓN A NOMINA DE EVENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ALIMENTOS DE CONSUMO HUMANO

PÁRRAFO I PRINCIPIOS Y OBJETIVOS

1. Al Ministerio de Salud (MINSAL) le corresponde formular, fijar y controlar las políticas de salud.
2. En materia alimentaria el Reglamento Sanitario de los Alimentos (decreto supremo N° 977, de 1996, del Ministerio de Salud y sus modificaciones) establece las condiciones sanitarias necesarias para proteger la salud y nutrición de la población y garantizar el suministro de productos sanos e inocuos .
3. La presente norma técnica tiene como objetivo proporcionar las directrices necesarias para la incorporación de los eventos biotecnológicos que modifiquen los alimentos y/o las materias primas alimentarias para consumo humano en la nómina dictada por el MINSAL para tales efectos, conforme lo establecido en el artículo 3° del Reglamento Sanitario de los Alimentos.

PÁRRAFO II PROCEDIMIENTOS

Título I Solicitud de incorporación

4. El solicitante deberá presentar en el correspondiente formulario, ante el MINSAL un perfil de proyecto que indique claramente cuales son los usos que se pretende dar al evento biotecnológico o derivado de este que se presente a evaluación, así como al grupo poblacional al cual está dirigido.
5. El MINSAL se pronunciará dentro de 30 días respecto de la admisibilidad de la solicitud de incorporación para uso alimentario humano del evento biotecnológico, ya sea que va a ser cultivado en el país, importado a granel o como componente de un producto elaborado.

El MINSAL informará al Instituto de Salud Pública (ISP), remitiendo el perfil de proyecto, asimismo se informará de esta decisión al solicitante indicándole que debe iniciar el trámite de revisión del evento en el ISP.

6. El ISP establecerá los requerimientos específicos que deberá cumplir el solicitante tomando como referencia el "Formulario de Solicitud de Autorización de Eventos Biotecnológicos de Uso Alimentario Humano". El solicitante deberá incluir estos requerimientos en un estudio de riesgo que deberá presentar para revisión del ISP, en original y cinco copias, además del correspondiente archivo electrónico. Se incluirá un resumen ejecutivo que contenga los elementos esenciales del evento y su uso, para los efectos de ser publicado en consulta pública.
7. Los antecedentes científicos que acompañan la solicitud deben indicar claramente la referencia bibliográfica. El material bibliográfico completo debe estar disponible en su idioma original, debiendo adjuntar en la solicitud la versión traducida, si su idioma original es distinto al castellano

Título II Revisión

8. Una vez recibida la documentación por parte del ISP, el solicitante deberá acompañar una declaración jurada respecto de la veracidad e integridad de la información aportada. Además, deberá pagar el arancel que corresponda. Una vez cumplida esta etapa se asignará a dicha solicitud un número de expediente y se publicará la solicitud para consulta pública mediante la incorporación en la página Web del ISP, con el objeto de recibir aportes para un mejor análisis.
9. El proceso de revisión se extenderá por un plazo máximo de 180 días, contados desde el ingreso de antecedentes a evaluar por el solicitante, al ISP. Este plazo quedará suspendido durante el período en que el ISP requiera información adicional respecto al evento. El proceso de revisión contemplará, a partir de la fecha de publicación en la página Web del ISP, un período de 60 días durante el cual cualquier persona natural o jurídica podrá formular observaciones. Posterior a este plazo se hará entrega de todas las observaciones recopiladas, más los antecedentes que correspondan del solicitante a los revisores para su análisis.
10. La generación de la información presentada al ISP es de exclusiva responsabilidad del solicitante. El Instituto podrá solicitar su verificación cuando lo considere necesario. El ISP, si lo requiriera recurrirá a

asesores externos a los que encomendará la revisión de alguno de los aspectos a analizar. El ISP estará en pleno derecho de solicitar, en cualquier momento, información adicional sobre el evento que se está revisando. Los asesores externos que eventualmente se requieran, de necesitar información adicional, deberán hacerlo a través del ISP.

11. El ISP revisará los antecedentes del evento presentado, de acuerdo a los siguientes cuatro criterios técnicos:
 - análisis de estabilidad molecular;
 - alergenicidad;
 - toxicidad; y
 - evaluación nutricional.

12. Cada vez que se reciba una solicitud, el ISP constituirá una Comisión Revisora de profesionales, la que será presidida por quien el Director designe para el efecto. Los revisores, en caso que sean externos, deberán firmar un documento en el cual expresen claramente que no tienen conflicto de intereses para realizar la labor que se les encomienda. El solicitante no conocerá la identidad de los revisores.

13. Los revisores de cada tema o criterio analizarán la solicitud en lo que les sea pertinente y emitirán un informe para ser presentado a la Comisión Revisora. Tomarán como base para su trabajo la "Pauta General de Revisión de Eventos Biotecnológicos en Alimentos de Consumo Humano" del ISP, la cual forma parte integrante de esta norma.

14. Una vez entregados los informes de los profesionales, la Comisión Revisora se constituirá para emitir el informe consolidado a ser enviado a la Dirección del ISP. De haber dudas en aspectos relevantes de cualquier antecedente aportado en el proceso, la Comisión solicitará los antecedentes necesarios a quien aportó los documentos, informando de ello al solicitante. En caso que la Comisión avalare los informes presentados remitirá inmediatamente el informe consolidado a la Dirección del ISP. De haber solicitado más antecedentes y no llegar a acuerdo al interior de la Comisión Revisora, ésta elevará todos los antecedentes a la Dirección del ISP. El Director previo al despacho del informe consolidado podrá requerir la opinión del Jefe de la Comisión Revisora y del Asesor Jurídico de la Institución.

Título III Pronunciamento

15. El Director del ISP remitirá el informe consolidado a la Subsecretaría de Salud Pública para su decisión. En caso de ser aceptado en esta instancia, podrá ser incorporado a la “Nomina de Eventos Biotecnológicos Aprobados Para uso Alimentario Humano” mediante Resolución del Ministro de Salud si este así lo considera. Una vez incorporado al listado el evento biotecnológico, éste queda en condiciones de ser utilizado en alimentación humana.

Si el solicitante no estuviera conforme con lo resuelto por el MINSAL, podrá entregar nuevos antecedentes los que seguirán el mismo proceso anteriormente descrito en los Títulos I y II.

En caso de aceptarse la inclusión del evento y con posterioridad éste sea modificado, el solicitante está obligado a informarlo y solicitar una nueva evaluación por parte del MINSAL.

16. Ante nueva evidencia científica o la eventualidad de la aparición posterior de efectos no deseados asociados a los organismos genéticamente modificados que fueron evaluados, se podrá, mediante Resolución fundada del MINSAL cancelar la autorización otorgada previamente y eliminarlos del listado de eventos biotecnológicos.

ANEXO 1

PAUTA GENERAL DE REVISIÓN DE EVENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ALIMENTOS DE CONSUMO HUMANO INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

1. Antecedentes Generales.

1.1. Para muchos alimentos, el grado de inocuidad generalmente aceptado por la sociedad refleja un historial de consumo seguro por los seres humanos, es decir, el conocimiento necesario para manejar los riesgos asociados a los alimentos se ha obtenido a través de su consumo por un largo período. Los alimentos se consideran, en general, seguros cuando se toman las debidas precauciones durante su crecimiento, producción primaria, elaboración, almacenamiento, manipulación y preparación.

1.2. Los peligros asociados a los alimentos se someten al proceso de análisis de riesgos con el objeto de evaluar los riesgos potenciales y, de ser necesario, crear métodos para controlarlos.

- 1.3. Si bien el análisis de riesgo, se usa desde hace mucho tiempo para abordar peligros químicos (por ejemplo residuos de plaguicidas, contaminantes, aditivos alimentarios y coadyuvantes de elaboración) y se aplica también cada vez más a peligros microbiológicos y factores nutricionales, sus principios no fueron elaborados específicamente para los alimentos completos.
- 1.4. El método de análisis de riesgos puede, en términos generales, aplicarse a los alimentos incluyendo los obtenidos por medio de la Biotecnología. Sin embargo, se ha reconocido que este método debe modificarse cuando se aplica a un alimento completo y no a peligros específicos que puedan estar presentes en los productos alimenticios.

2. Ámbito de Aplicación

- 2.1. El objetivo de los principios del análisis de riesgo es ofrecer un marco para la realización del mismo en relación con aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos obtenidos por la Biotecnología.
- 2.2. El proceso de análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos debe estar en consonancia con sus Principios de Aplicación Práctica, a saber:
 - Evaluación de Riesgos.
 - Gestión de Riesgos.
 - Comunicación de Riesgos.

3. Evaluación de Riesgos

- 3.1. Se llevará a cabo una evaluación de la inocuidad del alimento, siguiendo un método estructurado e integrado que se aplicará caso por caso. Los datos e informaciones deben estar basados en sólidos principios científicos, obtenidos usando métodos apropiados y analizados mediante adecuadas técnicas estadísticas, debiendo ser de calidad y cantidad suficientes que permitan realizar una evaluación científica.
- 3.2. La evaluación de riesgos incluye una evaluación de la inocuidad, que tiene por objeto determinar si existe algún peligro o preocupación nutricional o de otra índole en cuanto a la inocuidad y, en caso afirmativo, reunir información sobre su carácter y gravedad. La evaluación de la inocuidad debe incluir una comparación entre el alimento obtenido por la Biotecnología y su homólogo convencional, centrada en la determinación de similitudes y diferencias entre ambos.

- 3.3. Una evaluación de la inocuidad se caracteriza por evaluar un alimento completo o un componente del mismo en relación con el homólogo convencional apropiado, además deberá:
- Tomar en consideración tanto los efectos intencionales como los no intencionales;
 - Identificar los peligros nuevos o alterados;
 - Identificar los cambios relevantes para la salud humana que se producen en los nutrientes claves.
- 3.4. Los datos científicos para la evaluación de riesgos se obtienen generalmente de una gran variedad de fuentes, tales como el creador del producto, la literatura científica, información técnica de carácter general, científicos independientes, organismos de regulación, organismos internacionales y otras partes interesadas. Los datos se evaluarán utilizando métodos apropiados de evaluación de riesgos basados en la ciencia.

4. Gestión de Riesgos

- 4.1. Las medidas de gestión de riesgos que se aplicarán a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos serán proporcionales al riesgo, y deberán estar basadas en los resultados de la evaluación de los mismos.
- 4.2. La gestión de riesgos tendrá en cuenta las incertidumbres identificadas en la evaluación de éstos y tomará las medidas apropiadas para manejarlas.
- 4.3. La vigilancia sanitaria será una medida apropiada de gestión de riesgos en circunstancias específicas. Su necesidad y utilidad deberá considerarse caso por caso durante la gestión de riesgos. La vigilancia sanitaria se realizará con los siguientes objetivos:
- Verificar conclusiones sobre la ausencia o la posible presencia, impacto e importancia de los efectos potenciales sobre la salud de los consumidores;
 - Realizar una vigilancia sobre los cambios en el nivel de consumo de nutrientes, asociados a la introducción de alimentos que pudieran alterar significativamente el estado nutricional, con el fin de determinar su impacto en la salud humana.

5. Armonización de Criterios y Actualización de la Información

- 5.1. Sobre la base de un criterio coherente para la caracterización y el control de los riesgos nutricionales y de inocuidad, asociados a los alimentos

obtenidos por la Biotecnología, el nivel de riesgo aceptable para estos alimentos será consistente con el de alimentos similares existentes en el mercado.

- 5.2. Teniendo en cuenta el rápido desarrollo de la biotecnología se revisará, como mínimo anualmente, el criterio de evaluación de inocuidad aplicado a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, para asegurar que la información científica más reciente se incorpore al análisis de riesgos. Cuando se obtenga nueva información científica de interés para la evaluación de riesgos, esta última se revisará para incorporar la información en cuestión y, de ser necesario, se adoptarán en consecuencia las medidas de gestión de riesgos.

ANEXO 2:

Criterios para el análisis de riesgos de eventos biotecnológicos de uso alimentario humano

1. Antecedentes para la evaluación de inocuidad alimentaria

- 1.1. Tradicionalmente, las nuevas variedades de plantas alimenticias no se sometían a evaluaciones químicas, toxicológicas o nutricionales amplias antes de ser comercializadas, con la excepción de los alimentos destinados a grupos específicos de consumidores, por ejemplo lactantes, para los que podían constituir una parte sustancial de la dieta. Así pues, las nuevas variedades de maíz, soja, papas y otras plantas alimenticias comunes son evaluadas por los fitogenetistas en función de sus características agronómicas y fenotípicas, pero en general los alimentos derivados de esas nuevas variedades vegetales no se someten a los rigurosos y amplios procedimientos de comprobación de inocuidad, con inclusión de estudios en animales típicos del análisis de sustancias químicas como aditivos alimentarios o residuos de plaguicidas que pueden estar presentes en los alimentos.
- 1.2. El uso de modelos animales para establecer los efectos finales toxicológicos es un elemento fundamental en la evaluación de riesgos de muchos compuestos, como por ejemplo los plaguicidas. Sin embargo, en la mayoría de los casos la sustancia que debe someterse a prueba está bien caracterizada, tiene una pureza conocida, no posee un valor nutricional particular, y por lo general presenta una exposición baja para los seres humanos. Resulta, por tanto, relativamente sencillo administrar tales compuestos a animales en dosis superiores en varios órdenes de magnitud a los niveles previstos de exposición de los seres humanos, con miras a determinar sus potenciales efectos nocivos importantes para estos últimos. De esta manera es posible, en la mayoría de los casos, estimar los niveles de exposición en los que no se observan efectos

adversos y fijar límites máximos seguros mediante la aplicación de factores de inocuidad apropiados.

- 1.3. Los estudios en animales no pueden aplicarse para evaluar los riesgos asociados a alimentos enteros, ya que constituyen mezclas complejas de compuestos caracterizadas a menudo por grandes variaciones en su composición y valor nutricional. A causa de su masa y efecto de saciedad sólo es posible, generalmente, suministrarlos a los animales en múltiples bajos de las cantidades que podrían estar presentes en la dieta de los seres humanos. Además, en la realización de estudios en animales sobre ciertos alimentos se deberá tener en cuenta, como factor clave, el valor y el equilibrio nutricionales de las dietas utilizadas, para evitar la inducción de efectos nocivos que no dependen directamente del propio material. Por consiguiente, detectar los posibles efectos nocivos y vincularlos de manera categórica con una característica individual del alimento puede ser sumamente difícil.
- 1.4. En vista de las dificultades para aplicar a alimentos completos los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y evaluación de riesgo se hace necesario un enfoque más específico para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de OGMs. Para abordar este problema, se ha elaborado un método multidisciplinario de evaluación de la inocuidad que toma en cuenta, tanto los cambios intencionales como involuntarios que pueden producirse en los organismos o en los alimentos derivados de éstos, aplicando el concepto de equivalencia sustancial.
- 1.5. El concepto de equivalencia sustancial es un elemento clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. Sin embargo no constituye de por sí una evaluación de inocuidad, sino el punto de partida adoptado para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento nuevo en relación con su homólogo convencional. Este concepto se emplea para determinar analogías y diferencias entre el alimento nuevo y el producto homólogo convencional; ayuda a identificar los posibles problemas nutricionales y de inocuidad, y se considera la estrategia más apropiada disponible, hasta la fecha, para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas. La evaluación de inocuidad así efectuada, no intenta determinar en forma absoluta la inocuidad del producto nuevo, sino establecer si cualesquiera diferencias que se identifiquen son inocuas, a fin de determinar la inocuidad del nuevo producto en relación con el homólogo convencional de comparación adoptado. A estos efectos, se considerará:
 - a) El organismo genéticamente modificado y/o el producto alimentario que de él derive son/es sustancialmente equivalente a la contraparte convencional.

- b) El organismo genéticamente modificado y/o el producto alimentario que de él derive son/es sustancialmente equivalente a la contraparte convencional, excepto por unas pocas diferencias claramente definidas.
- c) El organismo genéticamente modificado y/o el producto alimentario que de él derive no son/es sustancialmente equivalente a la contraparte convencional, ya sea porque las diferencias no pueden ser definidas o porque no existe contraparte convencional con cual compararlo.

2. Efectos no intencionales asociados a la modificación

- 2.1. Cuando se persigue el objetivo de conferir a una planta el rasgo específico buscado (efecto intencional) mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en algunos casos puede ocurrir que se adquieran rasgos adicionales o bien se pierdan o modifiquen otras características que la planta poseía (efectos no intencionales). La posibilidad de que se produzcan tales efectos involuntarios no se limita exclusivamente a las técnicas de ADN recombinante, sino que constituye un fenómeno intrínseco y general, que también puede verificarse en el mejoramiento genético convencional. Los efectos no intencionales pueden ser perjudiciales, benéficos o neutrales en relación con el fenotipo del organismo o la inocuidad de los alimentos que derivan del mismo.
- 2.2. Los efectos no intencionales pueden ser consecuencia de la inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma del receptor, que puede determinar la perturbación o el silenciamiento de genes existentes, la activación de genes silentes o modificaciones en la expresión de genes existentes. Asimismo, los efectos involuntarios pueden determinar la formación de patrones metabólicos nuevos o modificados; por ejemplo, la expresión de enzimas en niveles altos podrían dar lugar a efectos bioquímicos secundarios o cambios en la regulación de las rutas metabólicas y/o niveles alterados de metabolitos.
- 2.3. Los efectos no intencionales de la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: "predecibles" e "inesperados". Muchos efectos no intencionales son en gran parte predecibles sobre la base del conocimiento de la característica insertada y de sus conexiones metabólicas o bien del lugar de la inserción. También pueden utilizarse técnicas bioquímicas y de biología molecular para analizar los cambios potenciales en el nivel de la transcripción de genes y la traducción de los mensajes que podrían determinar efectos involuntarios.

3. Evaluación de inocuidad

- 3.1. La evaluación de inocuidad de alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas utiliza métodos destinados a identificar tales efectos involuntarios, así como los procedimientos para evaluar su pertinencia biológica y sus posibles consecuencias para la inocuidad del alimento. Para evaluar los efectos no intencionales se necesita una variedad de datos e información, ya que ningún ensayo es capaz de detectar todos los posibles efectos involuntarios o identificar con certidumbre los que revisten interés para la salud. Estos datos e informaciones, considerados en su conjunto, brindan garantías de que es improbable que el alimento produzca efectos nocivos para la salud humana. La evaluación de los efectos no intencionales toma en cuenta las características agronómicas/fenotípicas de la planta observadas habitualmente por los genetistas al seleccionar nuevas variedades para su comercialización, y estas observaciones, permiten una selección inicial de las plantas que presenten rasgos no buscados. Las nuevas variedades que superan esta selección se someten a la evaluación de inocuidad.
- 3.2. Las técnicas de manipulación de ácidos nucleicos in vitro permiten la introducción de ADN, el cual puede determinar la síntesis de nuevas sustancias en las plantas y que éstas pueden ser componentes convencionales de los alimentos vegetales, como proteínas, grasas, carbohidratos, y vitaminas. No se estima necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales cuando la sustancia u otras sustancias, estrechamente relacionadas con ella, tienen antecedentes de consumo inocuo en los alimentos, tomando en cuenta su exposición.
- 3.3. En otros casos se hará necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales de las nuevas sustancias. Esto podrá requerir el aislamiento de las mismas directamente de la planta genéticamente modificada o bien sintetizarlas o producirlas a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente desde el punto de vista estructural, funcional y bioquímico al producido en la planta genéticamente modificada.
- 3.4. La evaluación de inocuidad de la sustancia expresada deberá identificar la concentración de la misma en las partes comestibles de la planta genéticamente modificada, incluyendo, cuando proceda, las variaciones y los valores medios.
- 3.5. En el caso de las proteínas, la evaluación de la toxicidad potencial deberá centrarse en la analogía entre las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de las toxinas y antinutrientes proteicas 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 llevarán a cabo estudios apropiados de la toxicidad oral en aquellos casos en que la proteína que esté presente en el alimento, no sea similar a proteínas que hayan tenido previamente un consumo inocuo en los alimentos. Asimismo, también se tendrá en cuenta la exposición corriente en la dieta y los posibles efectos en ciertos subgrupos de la población.
- 3.6. Se deberá demostrar que el rasgo que se ha expresado no guarda relación alguna con características de organismos donantes que podrían ser perjudiciales para la salud humana, se facilitará información que garantice que no se han transferido genes que formen toxinas o antinutrientes conocidos, presentes en los organismos donantes, a plantas genéticamente modificadas que normalmente no expresan tales características tóxicas o antinutritivas. Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que una planta genéticamente modificada se elabora de manera diferente con respecto a la planta donante, teniendo en cuenta que las técnicas convencionales de elaboración asociadas a los organismos donantes pueden desactivar los antinutrientes o las sustancias tóxicas.
 - 3.7. Pueden ser necesarios estudios adicionales in vivo o in vitro para evaluar la toxicidad de las sustancias expresadas en casos específicos, los tipos de estudios requeridos dependerán de la fuente de la que procedan las sustancias expresadas y de la función de las mismas. Tales estudios podrán incluir ensayos de metabolismo, toxicocinética, toxicidad/carcinogenicidad crónica, efectos en la función reproductiva y teratogenicidad.
 - 3.8. La evaluación de inocuidad deberá tomar en cuenta la posible acumulación de cualquier sustancia, metabolitos tóxicos, contaminantes o agentes de control de plagas que puedan derivar de la modificación genética.
 - 3.9. En todos los casos en que la proteína o proteínas resultantes del gen insertado estén presentes en los alimentos será necesario evaluar su alergenicidad potencial.
 - 3.10. La evaluación de la alergenicidad potencial de la proteína o nuevas proteínas expresadas se basará en la aplicación de varios criterios combinados (dado que un solo criterio no resulta suficientemente productivo).

- 3.11. Se prohíbe la transferencia de genes de alimentos generalmente alergénicos y de aquellos que se sabe que generan enteropatía sensible al gluten en los individuos sensibles, a menos que esté documentado que el gen transferido no forma parte de un alérgeno o proteína responsable de enteropatía sensible al gluten.
- 3.12. Es necesario evaluar las nuevas proteínas expresadas en alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas para determinar toda función que puedan cumplir en la generación de enteropatía sensible al gluten, en caso de que el material genético introducido se haya obtenido de trigo, centeno, cebada, avena o cereales afines.
- 3.13. Los análisis de concentración de los componentes esenciales, especialmente los que son típicos del alimento, deberán compararse con un análisis de equivalencia del Organismo Genéticamente Modificado (OGM) con su contraparte convencional, producida en idénticas condiciones. Cuando se previera una modificación de las prácticas de manejo inherentes al OGM en cuestión (ejemplo, introducción de resistencia a un herbicida en plantas) la misma deberá incluirse en las comparaciones.
- 3.15. En este contexto, las comparaciones se realizarán a través de los diferentes trasfondos genéticos representativos del germoplasma comercialmente producido de la especie en cuestión. La finalidad de esta comparación es, por un lado, establecer qué sustancias nutricionalmente relevantes o que puedan afectar la inocuidad del alimento, han sufrido alteraciones que puedan tener efectos negativos sobre la salud humana o animal. Por el otro, el objetivo de estas comparaciones es el de establecer si tales alteraciones pueden estar asociadas a interacciones entre el evento y diferentes trasfondos genéticos.
- 3.16. Algunos organismos pueden haberse modificado de una manera que determine niveles nuevos o alterados de los distintos metabolitos en el alimento, situación en la cual la posibilidad de que en este último caso se acumulen metabolitos que podrían resultar nocivos para la salud humana. La evaluación de la inocuidad de tales organismos requiere que se investiguen los niveles de residuos y metabolitos en el alimento y se evalúe toda alteración de su perfil de nutrientes y que, en caso que se identifiquen alteraciones de los niveles de residuos o metabolitos en los alimentos, será necesario examinar las posibles repercusiones en la salud humana aplicando procedimientos convencionales para establecer la inocuidad de tales metabolitos.

3.23. Se considerarán los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluida su preparación en el hogar. Se deberá verificar las posibles alteraciones de la termoestabilidad de sustancias tóxicas endógenas o la biodisponibilidad de macro y micronutrientes.

3.23. La evaluación de los posibles cambios en la composición de los nutrientes esenciales, que debe efectuarse para todas las plantas genéticamente modificadas, los alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas que se han sometido a modificación a fin de alterar intencionalmente su calidad nutricional o su funcionalidad deben ser objeto de una evaluación nutricional adicional, para determinar las consecuencias de los cambios que han sufrido y establecer si es probable que la introducción de tales alimentos en el suministro alimentario modifique la ingesta de nutrientes.

3.23. Se evaluará información sobre los patrones conocidos de utilización y consumo del alimento y sus derivados para estimar la ingesta probable del alimento que procede del organismo genéticamente modificado. La ingesta prevista del alimento se utilizará para evaluar las consecuencias nutricionales de la modificación del contenido de nutrientes, a los niveles habituales y máximos de consumo. Al basar la estimación en el consumo probable más elevado se garantizará la detección de toda posibilidad de efectos nutricionales indeseables. Se deberá prestar atención a las características fisiológicas y necesidades metabólicas particulares de grupos específicos de la población, como lactantes, niños, mujeres embarazadas y que amamantan, ancianos, y personas con enfermedades crónicas o con un sistema de inmunidad menoscabado. Sobre la base del análisis de las repercusiones nutricionales y las necesidades alimenticias de subgrupos específicos de la población será, quizás, necesario efectuar evaluaciones nutricionales adicionales. Asimismo, es importante verificar el grado de biodisponibilidad del nutriente modificado y establecer en qué medida éste permanece estable a lo largo del tiempo y durante su elaboración y almacenamiento.

3.19. El empleo de la selección fitogenética y, en particular, de las técnicas de ácidos nucleicos in vitro para modificar los niveles de nutrientes presentes en los cultivos, puede determinar grandes cambios en el contenido de nutrientes de los mismos. Esto ocurre de DOS (2) maneras: por una parte, la modificación buscada de los componentes de las plantas podría modificar el perfil global de nutrientes del producto vegetal, y este cambio podría afectar el estado nutricional de los individuos que consumen el alimento. A su vez, las alteraciones inesperadas de los nutrientes podrían tener el mismo efecto. Por más que la evaluación individual de los componentes de las plantas genéticamente modificadas determine su inocuidad, será necesario

determinar las repercusiones del cambio en el perfil global de nutrientes.

- 3.20. A causa de la variación geográfica y cultural en los patrones de consumo de alimentos, los cambios nutricionales en un alimento específico podrían tener un impacto mayor en determinadas zonas geográficas o grupos culturales de la población, algunas plantas alimenticias constituyen la fuente principal de un nutriente determinado para ciertas poblaciones. Es preciso identificar estos nutrientes, así como las poblaciones afectadas.
- 3.21. Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, quizá se justifique la realización de estudios in vivo, para alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes. Por otra parte, los alimentos destinados a producir beneficios para la salud podrían requerir estudios específicos, nutricionales, toxicológicos o de otra índole.
- 3.22. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación cabal de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales, adecuadamente diseñados, con el alimento entero.
- 3.23. Al evaluar la inocuidad de alimentos que contienen genes marcadores de resistencia a antibióticos deberá tomarse en cuenta lo siguiente:
- No deben utilizarse en plantas genéticamente modificadas genes marcadores que participen en la resistencia a antibióticos, que constituyen el único medicamento disponible para tratar ciertas condiciones clínicas.
 - Si la presencia en el alimento de la enzima o proteína que forma parte del gen marcador de resistencia al antibiótico comprometiera la eficacia terapéutica del antibiótico administrado por vía oral.
 - Inocuidad del producto génico, al igual que para cualquier otro producto génico expresado.
- 3.24. 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, el gen marcador o el producto génico no deberán estar presentes en el alimento. En general, no deberían estar presentes en alimentos de distribución amplia, genes utilizados en la producción de alimentos que presenten resistencia a antibióticos de uso clínico.

4. Evaluación de la información

- 4.1. La finalidad de la evaluación de 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 ha comparado.
- 4.2. 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.

ANEXO 3

CONTENIDO DE LA MEMORIA TÉCNICA PARA LA SOLICITUD DE EVALUACIÓN DE EVENTOS BIOTECNOLÓGICOS PARA ALIMENTOS Y/O MATERIAS PRIMAS DE CONSUMO HUMANO

1. Antecedentes generales

- 1.1. Presentación que explique el objetivo del evento a evaluar
- 1.2. Datos del solicitante:
 - 1.2.1. Nombre o Razón Social de la entidad:
 - 1.2.2. Domicilio legal en Chile:
 - 1.2.3. Nombre, profesión y datos del responsable técnico:
 - 1.2.4. Nombre, y datos del responsable legal:
- 1.3. Antecedentes de aprobación en otros países y las agencias gubernamentales donde se ha tramitado o se hallan en trámite solicitudes para la aprobación del mismo Organismo sujeto a control.

2. Organismo sujeto a control

- 2.1. Nombre científico:
- 2.2. Nombre Común:
- 2.3. Características patogénicas, tóxicas u otras de naturaleza perjudicial para la salud humana o animal (factores antinutricionales, alergénicos, fitoalexinas, entre otros):
- 2.4. Historia de introducción de fenotipos similares en el organismo objeto de la solicitud que ya hayan sido liberados al comercio:
- 2.5. Historia de Uso Alimentario Humano:

2.6. Descripción del Genotipo Receptor (línea, variedad, cultivar):

3. Organismos donantes

3.1. Nombre científico:

3.2. Nombre Común:

3.3. Características patogénicas (con relación a las resultantes de la expresión de los elementos presentes en la construcción utilizada en la transformación):

3.4. Historia de Uso Alimentario Humano.

4. Caracterización del Evento

Las modificaciones fenotípicas deben ser cuantificadas en relación con la planta no transformada. Deben identificarse los blancos de la modificación, así como los objetivos no-blanco. Además, debe establecerse claramente el propósito de la transformación y los usos del OGM.

4.1. Características introducidas. Función biológica: En caso que corresponda, el solicitante declarará aquí si el tipo de modificación genética tiene el propósito de introducir diferencias que determinan que el OGM no pueda considerarse sustancialmente equivalente al no OGM, explicando sucintamente aquellas diferencias.

4.2. Métodos de introducción: Se debe indicar en detalle el protocolo de transformación. Las referencias para estos métodos también deben ser proporcionadas. En el caso que se utilice *Agrobacterium Tumefaciens* para la transformación, debe entregarse la información sobre la cepa utilizada y la forma en que fue modificado el plásmido Ti/Ri. Para los métodos de transformación que utilicen plásmidos "helpers", es necesario entregar una descripción detallada de éstos. Si se emplea DNA "carrier" se debe establecer claramente la fuente y proveer además, el análisis de riesgo de ésta.

4.3. La organización del material genético insertado: Se debe indicar el sitio exacto de inserción, incluyendo la secuencia del inserto y de las regiones 5' y 3' que flanquean el sitio del inserto. La información sobre los flancos debe ser suficiente como para permitir la identificación de potenciales marcos de lectura abiertos que podrían generarse al incorporar el inserto. Cuando el inserto ocurra en mitocondria y cloroplastos, los datos sobre

secuencias flanqueantes deben incluir DNA nuclear de la planta parental. La amplificación por PCR de las secuencias flancos que sean adyacentes o a través del inserto en la planta parental puede ser usado para demostrar lo anterior. El solicitante debe indicar la zona en que la secuencia obtenida de la planta parental no corresponde con la de la planta modificada, producto de la nueva secuencia insertada. Si se identifica un nuevo marco de lectura abierto a partir del análisis de las secuencias flanqueantes, éste debe ser confirmado por análisis de expresión (expresión de mRNA). Además, se debe efectuar un análisis de homología para establecer la ausencia de agentes potencialmente tóxicos o alergénicos codificados por este nuevo marco de lectura quimérico. Sin embargo los potenciales efectos derivados de la inserción no pueden ser caracterizados sólo por análisis moleculares, sino que se requiere además, análisis más amplios que incluyan análisis composicionales y fenotípicos. Esto es particularmente relevante si se sabe que el inserto interrumpe marcos de lectura abiertos o regiones regulatorias.

El solicitante declarará las observaciones sobre cualquier diferencia no intencional o no esperada, observada en cualquier aspecto de la expresión fenotípica del OGM en comparación con el organismo no genéticamente modificado de la misma especie. Se deberá incluir toda observación que haya surgido en el monitoreo post-comercialización de este evento (si éste ha sido liberado comercialmente en otros países), como así también las que resultaran de investigaciones realizadas con posterioridad a dichas liberaciones comerciales:

5. Secuencias nucleotídicas

- 5.1. Mapa del vector: Es necesario proporcionar un mapa físico y genético que detalle todas las secuencias codificantes y no codificantes, orígenes de replicación y transferencia y otros elementos del plásmido utilizado como vector. Además, se deben informar los sitios de restricción escogidos para la inserción de (los) fragmento(s). También se debe entregar la secuencia de los partidores utilizados en los ensayos de PCR.
- 5.2. Gen/es principal/es:
- 5.3. Gen/es o secuencia/s acompañante/s (promotores, terminadores, intrones, otros):
- 5.4. Número de insertos presentes, completos o incompletos. Secuencia de los mismos y flanqueantes:
- 5.5. Secuencia de iniciadores (primers) específicos del evento:

- 5.6. Análisis detallado de las posibilidades de transcripción que comience dentro del inserto y se extienda hacia el genoma de la planta, ignorando señales de terminación, así como de transcripción y traducción de proteínas de fusión o de marcos de lectura nuevos, generados como consecuencia de la inserción:
- 5.7. Estabilidad Genética del Evento.

6. Productos de Expresión

- 6.1. Identificación de los productos de expresión:
- 6.2. Características y actividad biológica:
- 6.3. Patrón y niveles de expresión en los diferentes tejidos y etapas ontogénicas:

7. Características Nutricionales

- 7.1. Composición química cuali-cuantitativa del OGM, alimentos derivados del mismo (cuando correspondiere) y contraparte convencional: Se deberán comparar nutrientes y antinutrientes.
- 7.2. Otros componentes pueden ser requeridos de acuerdo al tipo de OGM.
- 7.3. Biodisponibilidad de nutrientes. Se podrá exigir un criterio de exigencia específico para los casos en que los eventos se clasifiquen como no sustancialmente equivalentes (si se justificare)
- 7.4. Alergenicidad
- 7.5. Identificación de alergenicos conocidos en las especies dadoras y receptoras.
- 7.6. Similitud de los nuevos productos de expresión con alergenicos conocidos, considerando los siguientes aspectos:
 - 7.6.1. Fuente de la proteína: En este punto, la información debe describir todo informe de alergenicidad asociado con el organismo donante. Las fuentes alérgicas de genes se definirían como aquellos organismos sobre los que hay pruebas razonables de alergia mediada por inmunoglobulinas de la clase E (IgE), sea oral,

respiratoria o de contacto. El conocimiento de la fuente de la proteína introducida permite la identificación de los datos pertinentes que han de considerarse en la evaluación de alergenicidad. Estos incluyen: la disponibilidad de suero para propósitos de selección; tipo, severidad y frecuencia documentadas de las reacciones alérgicas; características estructurales y secuencia de aminoácidos; propiedades fisicoquímicas e inmunológicas (si están disponibles) de las proteínas de dicha fuente alérgica.

7.6.2. Homología de secuencias: Se debe evaluar en qué medida la estructura de la nueva proteína expresada es similar a la de un alérgeno conocido. Se deben efectuar búsquedas de homología de secuencia comparando la estructura de todas las nuevas proteínas expresadas con la de todos los alérgenos conocidos. Las búsquedas deben realizarse utilizando varios algoritmos y bases de datos, tales como FASTA o BLASTP, para predecir las semejanzas estructurales generales. También pueden aplicarse estrategias como la búsqueda progresiva a lo largo de toda la secuencia, de segmentos sucesivos de seis u ocho aminoácidos para identificar secuencias que, por existir en proteínas conocidas como alérgicas, puedan representar epítopes lineales. El tamaño de las secuencias sucesivas de aminoácidos a lo largo de toda la secuencia de la proteína, debería basarse en una justificación científicamente fundada para reducir al mínimo las posibilidades de obtener falsos resultados negativos o positivos. Se deben utilizar procedimientos validados de búsqueda y evaluación para producir resultados biológicamente significativos.

7.6.3. Selección mediante sueros específicos: Se recomienda efectuar ensayos inmunológicos si es que existen sueros disponibles. El suero de individuos con una alergia clínicamente validada a la fuente de la proteína puede ser utilizado para probar la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE de la proteína en ensayos in vitro. Un elemento crucial para el ensayo será la disponibilidad de suero de un número suficiente de personas (8 sueros). Para las proteínas de fuentes que no se sepa que sean alérgicas y no presenten homología de secuencia con el alérgeno conocido, podría considerarse la selección mediante suero específico si se dispone de pruebas.

7.7. Otras características potencialmente alérgicas: peso molecular, niveles presentes en el alimento, resistencia al procesamiento (calor u otros), digestibilidad in vitro.

8. Toxicidad

- 8.1. Identificación de toxinas conocidas naturalmente presentes en las especies donantes y receptora.
- 8.2. Identificación de nuevas sustancias con actividad tóxica calificadas por el o los transgenes.
- 8.3. Similitud de los productos de expresión con toxinas conocidas: Indicar aquí: i) si existen proteínas cuya homología con las nuevas proteínas sea superior al 40%; considerar no solo la secuencia completa sino también sus dominios, para detectar homologías acumuladas en ventanas dentro de la secuencia total; e ii) si existen homologías de las nuevas proteínas con las secuencias de epitopes registrados como alergénicos.
- 8.4. Digestión en jugo gástrico simulado, a diferentes pH. Velocidad, caracterización de los fragmentos originados y su actividad biológica:
- 8.5. Ensayos de toxicología aguda en animales, de las nuevas proteínas sin historia alimentaria.
- 8.6. Ensayos de toxicología subcrónica o crónica de las nuevas proteínas (cuando correspondiere).
- 8.7. Ensayos de toxicología subcrónica o crónica del alimento completo (cuando correspondiere).
- 8.8. La estabilidad de la proteína bajo las condiciones de procesamiento, almacenamiento y tratamiento esperado del alimento debe ser estudiada: Se debe caracterizar la influencia de cambios de temperatura y pH sobre potenciales modificaciones de las proteínas (denaturación) y la generación de fragmentos proteicos estables a través de estos tratamientos
- 8.9. Cálculo de la ingesta diaria aceptable (IDA), y su comparación con la ingesta habitual para humanos en dietas normales:
- 8.10. Ensayo de nuevos constituyentes no proteicos: Se deben identificar y evaluar los nuevos constituyentes no proteicos de acuerdo con la aproximación toxicológica tradicional, caso por caso, que incluye una evaluación de su toxicidad y ocurrencia en el alimento modificado genéticamente. Es necesario entregar información sobre metabolismo/toxicocinética, toxicidad sub-crónica, genotoxicidad,

toxicidad crónica/carcinogenicidad y toxicidad a nivel de la reproducción y el desarrollo.

- 8.11. Ensayos con el alimento completo: Si la composición de la planta transgénica es modificada en forma substancial se deben realizar ensayos con el alimento completo. El programa de ensayos debe incluir al menos un estudio de toxicidad en roedores de 90 días. Se debe prestar especial atención a la selección de dosis para evitar problemas de desbalance nutricional. Al menos dos niveles de dosis del alimento modificado y su contraparte convencional deben ser incluidos en la dieta del roedor. La dosis más alta debe corresponder al máximo posible sin causar un desbalance nutricional, en tanto el nivel más bajo de estudio debe aproximarse al consumo humano proyectado. Se debe considerar la equivalencia nutricional entre las dietas control y las muestras. Para detectar efectos casuales se recomienda realizar estudios de crecimiento comparativo con animales jóvenes de crecimiento rápido como los pollos de criadero. La elección de la dieta control debe ser basada en la composición del alimento tradicional, específicamente el ingrediente que se está modificando. En el caso de alimentos transgénicos enteros o derivados de éstos que contienen niveles alterados de compuestos específicos con actividad biológica, el diseño del ensayo debe incluir el alimento modificado, el alimento parental y el material de ensayo inyectado con el compuesto activo a dosis relativamente altas que podrían inducir un efecto biológico.

9. Aptitud alimentaria del OGM, o sus derivados comestibles en caso que el OGM no fuera alimento.

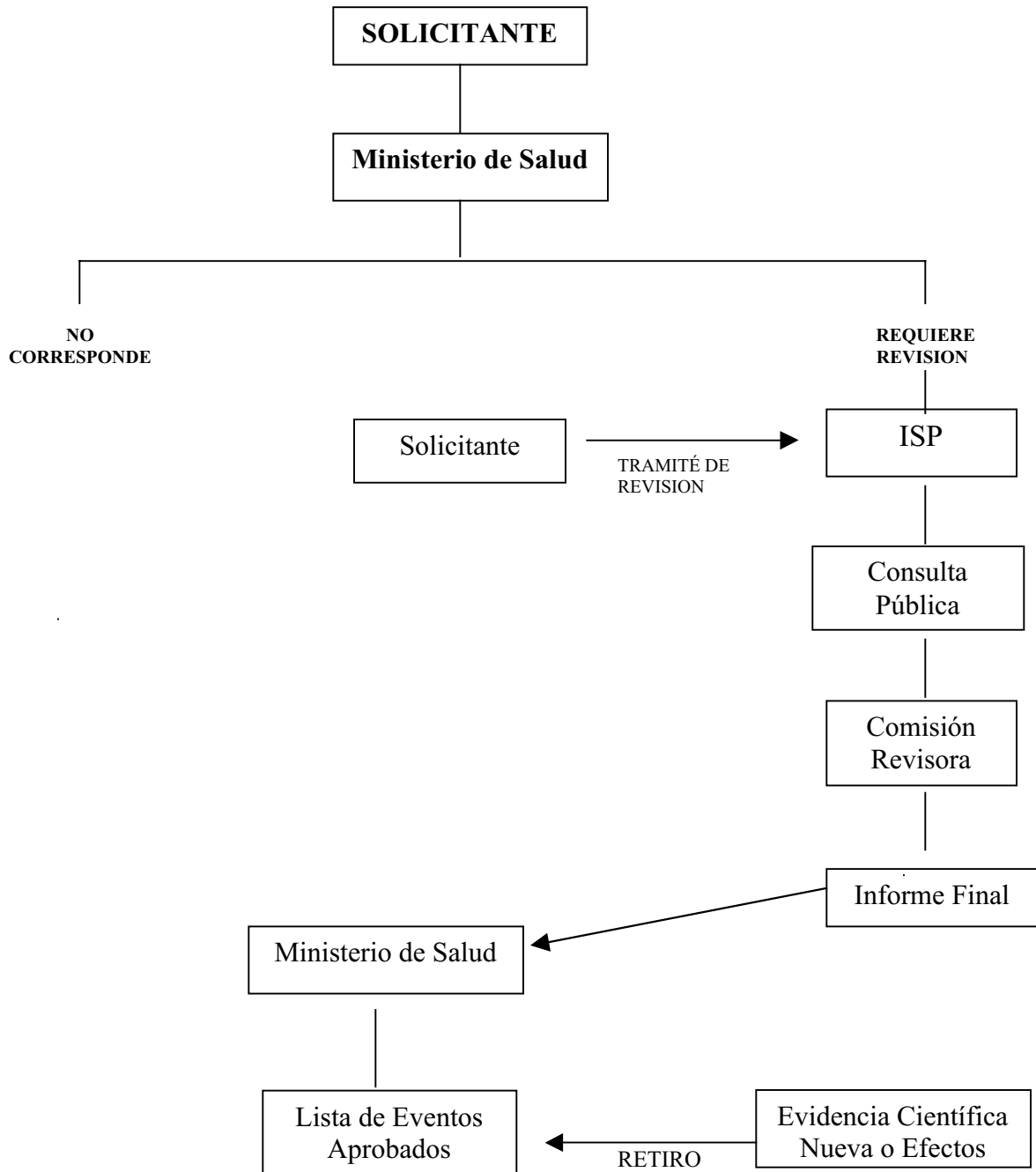
- 9.1. Caracterización funcional del OGM, alimentos derivados del mismo (cuando correspondiere) y contraparte convencional (ensayo de alimentación en animales):
- 9.2. Composición centesimal del OGM, y comparación con el correspondiente organismo no GM, en todos los tejidos de la planta.
- 9.3. Proteínas y composición en aminoácidos:
- 9.4. Lípidos y composición de ácidos grasos:
- 9.5. Carbohidratos y caracterización (si es pertinente):
- 9.6. Otros componentes (cenizas, fibra, materia seca, vitaminas, etc.)

10. Modificación de modos de uso, procesamiento y elaboración.

11. Especificar si el nuevo evento requerirá de procesamiento o elaboración que difieran en algún modo de la contraparte convencional para su consumo.

ANEXO 4

PROCEDIMIENTO TECNICO ADMINISTRATIVO SOBRE INCORPORACION A NOMINA DE EVENTOS BIOTECNOLOGICOS EN ALIMENTOS DE CONSUMO HUMANO



**NORMA TÉCNICA EVENTOS BIOTECNOLÓGICOS
ALIMENTOS CONSUMO HUMANO**

