



Proyecto UNEP-GEF



*Desarrollo de un Marco Nacional de
Bioseguridad para Costa Rica*

***EVALUACIÓN Y GESTIÓN DE RIESGO
PARA LOS ORGANISMOS ANIMALES
GENÉTICAMENTE MODIFICADOS***

Elaborado por:

JENNY MUÑOZ VALVERDE

2004

Estrategias de Evaluación y Gestión de Riesgo para los Organismos Animales Genéticamente Modificados (OAGM's) aplicable para Costa Rica

Jenny Muñoz Valverde¹

En este documento se consideran los siguientes Organismos Animales Genéticamente Modificados (OAGM's):

1. Animales vertebrados excluyendo a los peces.
2. Peces y organismos acuáticos como los crustáceos
3. Invertebrados tales como los insectos

En los anexos se encuentran: en el anexo 1, se encuentra un documento sobre los animales transgénicos destinados para la producción de biofarmacéuticos y la protección de salud humana; en los anexos 2,3 y 4, las practicas modelo para las introducciones planeadas al ambiente de OAGM's y en el anexo 5 una posible solicitud de autorización para proyectos de experimentación y / o liberación al ambiente de estos organismos.

1. Valoración de las técnicas de transformación y los problemas asociados en los Organismos Animales Genéticamente Modificados (OAGM's)

Transgénesis involucra la adición, reemplazo o la inactivación de un gen particular. Un gen puede transferirse *in vitro* en células somáticas o en células que producen líneas germinales de animales. Se prevé la utilización de varios métodos:

- La manipulación de un ovocito fertilizado seguida por la implantación en el útero (clonación),
- la manipulación del espermatozoides usado para fertilización de óvulos
- la manipulación del tejido embrionario en sus etapas iniciales;
- el uso de células de troncales embrionarias que después se pueden introducir en manipulación *ex vivo* y selección en los embriones en vías de desarrollo;
- la manipulación de células somáticas en cultivos y la inserción de sus núcleos en un ovocito no nucleado.
- la inserción de un gen por microinyección;
- la inserción de un gen por medio de un vector viral.

Los principales objetivos de la modificación genética en los OAGM's son:

- En el caso de organismos vertebrados:

¹ Ingeniera en Biotecnología. Consultora para el Proyecto: UNEP – GEF “Desarrollo de un Marco Nacional en Bioseguridad para Costa Rica” 2004.

- Lograr una mayor resistencia a enfermedades (mamíferos y peces);
 - Mejores técnicas y mayores rendimientos de crianza (mamíferos y peces);
 - Modificación de componentes naturales de la leche tales como la lactosa y reducir las alergias de los humanos a ciertas caseínas (mamíferos)
 - Obtención de nuevos componentes para el consumo humano o animal;
 - La producción de nuevas proteínas farmacéuticas o de interés veterinario (mamíferos).
- En el caso de insectos:
 - Se usan insectos GM para el control de plagas, sobre todo en la agricultura, y para el control de vectores que provocan enfermedades humanas como la malaria.
 - Para reducir o eliminar las poblaciones del insecto vector de enfermedades humanas, o para reducir la capacidad de un insecto de llevar y diseminar un parásito o patógeno.

1.1. Identificación del riesgo asociado a las técnicas de manipulación genética.

La expresión de genes al azar insertados.

Parece muy difícil controlar la expresión del gen introducido, así como las características del gen a ser expresadas, ya sea en el tejido apropiado, o en el momento correcto y en un nivel adecuado. Puede ser que el transgen se exprese o no se exprese en la práctica, o que se exprese de manera incorrecta.

Animales “no deseados”.

Estos son los animales que no posean el transgen o que desarrollen anomalías genéticas mayores luego de los experimentos de transformación. Aquí el fracaso es alto, pero actualmente se usa la modificación de células seleccionadas en cultivos para generar los animales “requeridos”, reduciendo así el número de animales transgénicos “no deseados”.

Uniformidad de animales transgénicos.

Una característica de los animales GM es su gran variabilidad en lo que se refiere a:

- el número de copias del transgen contenido en las células;
- el sitio preciso de la inserción del transgen y sus consecuencias en el fenotipo;
- el nivel de expresión del transgen;
- la variabilidad de las anomalías y su frecuencia.

Por lo tanto se hace un poco difícil identificar los animales transgénicos similares.

Los efectos inesperados.

Los diferentes tipos de mutación (eliminación, duplicación, inserción, inversión, translocación, transposones, y aneuploidías y poliploidías), causan a menudo la supresión involuntaria o la expresión modificada de ciertos genes. Si se descubren, generalmente se rechazan tales anomalías.

Las consecuencias imprevistas de modificación.

Puede haber cambios en la absorción de alimentos, en la fertilidad y madurez sexual. Por ejemplo, la introducción del gen de la hormona de crecimiento en un animal, puede aumentar las necesidades nutritivas y generar cambios en su metabolismo y fisiología. También se pueden generar anomalías de comportamiento, como por ejemplo un aumento de la agresividad entre los ratones transgénicos y la ausencia del instinto maternal.

Los genes marcadores.

Algunos investigadores consideran que estos genes marcadores son inofensivos, otros señalan que pueden provocar la adquisición de resistencia a antibióticos en los animales GM y producir una posible reacción alérgica en los consumidores. Aunque la probabilidad de efectos colaterales es probablemente baja, parecería imposible rechazar tal posibilidad.

Insertos indeseables.

Puede ser que secuencias adicionales al transgen específico se introduzcan en las células no destinadas, donde son difíciles de descubrir y eliminar. Por ejemplo, si las células blanco son células mamarias, y que esas secuencias adicionales o transgen, se expresen en células cardíacas.

La creación de nuevos patógenos.

Los animales transgénicos y sus productos derivados podrían ser la fuente de nuevas enfermedades o patógenos modificados más virulentos. El riesgo se acentuaría por las limitaciones en la metodología de análisis y el descubrimiento de nuevos patógenos imprevistos.

Traslado o movilización horizontal del transgen:

Los virus usados como vectores tienen el riesgo de transmitir el transgen a otros individuos, esto, si el vector está relacionado con un virus patógeno no blanco. Los dos virus podrían combinarse para formar un virus nuevo que podría propagar el transgen entre la población animal. Los transgenes también podrían

movilizarse a través de retrovirus endógenos que normalmente se reproducen en bajos niveles en el hospedero.

EVALUACIÓN DEL RIESGO (RIESGOS POTENCIALES Y MANEJO)

1. Consideraciones ambientales

1.1. Principios generales para el análisis del riesgo

Las fases propuestas para la evaluación del riesgo en animales transgénicos que incluyan peces, crustáceos e insectos liberados en el ambiente son:

- la identificación de daños potenciales;
- la identificación de riesgos que podrían causar esos daños;
- la definición de la exposición significativa para los animales GM y la probabilidad de exposición;
- la estimación de la probabilidad de riesgo;
- la clasificación de riesgos según sus prioridades.

Como no todos los riesgos potenciales en el ambiente pueden identificarse, el proceso de análisis de riesgo necesita ser continuado para tomar en cuenta la nueva información generada.

1.2. Clasificación de los animales transgénicos según el riesgo al ambiente

Consideraciones que se deben de tomar en cuenta:

- El daño puede verse como: la perturbación a los ecosistemas, la reducción o la eliminación de poblaciones silvestres, etc.
- El riesgo podría ser el mismo animal transgénico cuya presencia en un ambiente podría tener las consecuencias directas e indirectas para los ecosistemas naturales a través de la acción de varios factores.
- El riesgo en el impacto de la penetración de los animales transgénicos en las poblaciones silvestres.
- La colonización exitosa de un animal GM y de su transgen en el ambiente dependería de dos factores: su capacidad para la supervivencia y para su reproducción, que a la vez dependerían de estos factores:
 - La viabilidad de los adultos, la madurez sexual, la fecundidad, la fertilidad y el éxito reproductor.
 - La capacidad de escape y dispersión a las comunidades silvestres, y las características de la comunidad receptora.

- Si un animal transgénico se adapta bien a las condiciones ambientales de sus homólogos silvestres, se establecerá exitosamente entre la población silvestre y de hecho la podría reemplazar. Si esto no ocurriese, el animal GM desaparecería. Si el comportamiento del animal transgénico es igual al del animal silvestre, ambos podrían poder coexistir. El comportamiento no deseado de ese animal se puede determinar por:
 - Aumento de la adaptabilidad a las condiciones ambientales: capacidad del animal GM de resistir al frío y a enfermedades en donde su homólogo convencional no puede sobrevivir.
 - Refuerzo de los rasgos existentes, relacionados con el aumento del crecimiento, y de su reproducción.
- Los animales destinados a la generación de productos nuevos como las proteínas o sustancias farmacéuticas en su leche, en la orina, o en cualquier producto biológico, han sido limitados en su capacidad de adaptación en el ambiente y por lo tanto, no plantearían ningún riesgo.
- Los animales GM diseñados para reducir las respuestas alérgicas y destinados para xenotransplantes (aplicaciones en humanos) presentarían un riesgo reducido de adaptación en el ambiente, ya que su aptitud es mínima.
- Los animales transgénicos podrían competir por comida o por nichos ecológicos y podrían alterar los equilibrios dentro de la cadena alimenticia, perturbando las relaciones de presa - depredador. Esto podría llevar a una disminución de las comunidades silvestres y a la perturbación de los ecosistemas.
- La selección natural determinaría finalmente el nivel de éxito de colonización del transgen en las poblaciones silvestres. Eventualmente las presiones selectivas, o su ausencia, podrían más o menos rápidamente, restablecer el equilibrio selectivo y adaptativo.
- **Capacidad de dispersión o diseminación**
 - La capacidad de dispersión de los animales transgénicos no es muy bien conocida.
 - Podría evaluarse con en base en el conocimiento de su homólogo silvestre.
 - La capacidad de dispersión dependería de su aptitud para el escape.

- En el siguiente cuadro se indica los posibles factores que pueden contribuir al riesgo respectivo de diseminación de animales GM en el ambiente

Cuadro 1. Factores que contribuyen al riesgo de diseminación de animales transgénicos

Animal	Habilidad de volverse silvestre	Probabilidad de escape (de cautiverio)	Movilidad	Daño en el ambiente informado	Nivel de riesgo de diseminación
Insectos	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta  Baja
Peces	Alta	Alta	Alta	Alta	
Roedores	Alta	Alta	Alta	Alta	
Gatos	Alta	Alta	Moderada	Alta	
Cerdos	Alta	Moderada	Baja	Alta	
Cabras	Alta	Moderada	Moderada	Moderada	
Caballos	Alta	Moderada	Alta	Baja	
Conejos	Alta	Moderada	Moderada	Baja	
Perros	Moderada	Moderada	Moderada	Baja	
Gallinas	Baja	Moderada	Moderada	Ninguna	
Ovejas	Baja	Baja	Baja	Baja	
Ganado	Baja	Baja	Baja	Ninguna	

Fuente: Animal Biotechnology, Science - Based Concerns, FDA, 2002.

1.3. Análisis del riesgo

Cualquier análisis de riesgo ambiental necesita ser considerado caso por caso.

Los factores que deben de tomarse en cuenta son:

- El impacto del transgen en el comportamiento del animal transgénico, en las especies involucradas, y en la estabilidad y adaptabilidad de la comunidad biológica receptora.
- La evaluación del riesgo debe basarse en la consideración de los ecosistemas más vulnerables, a los que un animal GM podría acceder.
- En el caso de un animal GM que puede volverse silvestre fácilmente, la evaluación debe enfocarse sobre todo en su capacidad para la supervivencia y la reproducción.

1.4. Riesgos potenciales en el ambiente

1.4.1. Vertebrados terrestres

- Presentan un alto riesgo de diseminación entre las poblaciones silvestres. El riesgo de “escape” de animales domésticos o de laboratorio genéticamente modificados (por ejemplo roedores, conejos, gatos, cerdos, etc.) podría ser peligroso si el rasgo novedoso les confiere ventajas en el comportamiento y en su adaptación al ambiente (la resistencia a las condiciones climáticas, resistencia a enfermedades, la eficacia de obtención de alimento mejorada, etc.).
- Posibilidad de que el transgen se introduzca en el acervo genético de las especies silvestres relacionadas.
- Si el nuevo material genético se introduce en el acervo genético de la especie silvestre podría ampliar su distribución y la abundancia de la población silvestre en los ecosistemas, con la consiguiente perturbación ecológica.

1.4.2. Peces, moluscos y crustáceos

- Estas especies tienen alta capacidad de “escaparse” al ambiente debido a su alta movilidad, a la proximidad a las especies silvestres relacionadas, al encontrarse en los mismos ecosistemas.
- Si la especie GM introducida ha colonizado exitosamente un lugar, puede llegar a convertirse en endémica y de ese hecho, que sea imposible su erradicación.
- Sí el organismo GM es excepcionalmente voraz o agresivo, puede dañar a otros animales, siendo capaz de infligir heridas con dientes afilados, espinas venenosas, u órganos eléctricos.
- Sí la especie GM se introduce en ambientes con especies nativas silvestres, la adaptación para la supervivencia de esas especies silvestres puede llegar a diluirse o desaparecer en una generación híbrida. Aún peor, los genes importantes para el éxito reproductivo y supervivencia pueden perderse si las especies exóticas GM se desplazan o reemplazan a las especies silvestres.
- Sí estos organismos GM son capaces de llevar o diseminar infecciones o agentes parásitos que pueden dañar a poblaciones silvestres, podrían ocasionar grandes daños a éstas.

- En el caso de los peces con genes de hormona de crecimiento, el riesgo sería el de un “crecimiento más rápido, acelerado”. Esta característica puede afectar la depredación, la competencia en relación con las especies silvestres. También podría diseminarse el transgen hacia las especies silvestres.
- Los peces GM pueden comer cantidades más grandes de especies de presas, lo que puede afectar las cadenas alimentarias en los ecosistemas.
- Estas especies GM debido a su mayor adaptación al ambiente, podrían invadir nuevos territorios.
- Las especies GM podrían cambiar de sitio o desplazar a las poblaciones naturales ya existentes.
- Si estas especies GM se cruzan con individuos silvestres, se podría alterar la composición genética de la población natural.
- El comercio de la acuicultura de animales vivos es otro factor que puede ayudar a la diseminación de estas especies en regiones donde ni si quiera se encuentran sus especies homólogas.

1.4.3. Insectos o invertebrados

- Los insectos no GM tienen alta movilidad y gran capacidad de colonización de nuevos ambientes y esto debe de considerarse al trabajar con ellos.
- Puede darse la transferencia del transgen a otras poblaciones de insectos relacionados.
- Estos organismos GM pueden afectar las cadenas alimentarias naturales anteriormente establecidas en el ecosistema.
- Puede que los invertebrados GM produzcan un nuevo metabolito o toxina que pueda afectar a sus organismos parásitos o depredadores.
- Puede existir la probabilidad de que el transgen del insecto o del invertebrado se introduzca en el acervo genético de las poblaciones naturales.
- Hay que considerar los posibles efectos de que el nuevo material genético entre se introduzca en el acervo genético de las poblaciones naturales, y afecte distribución y abundancia.

Gestión del riesgo

1. Confinamiento

Este puede ser en laboratorio, bioterio o corrales destinados para tal propósito que es mantener a los animales GM alejados del ambiente natural.

- Todos los animales GM deben de mantenerse en confinamiento para evitar su posible propagación en el ambiente. Esto no es fácil en el caso de los moluscos y los crustáceos, ya que tienen fases larvales muy móviles.
- La manipulación cromosómica para inducir esterilidad en moluscos y peces sería una manera de resolver el problema de dispersión en el ambiente. Esta técnica es riesgosa si los GM's se introducen en los ambientes naturales, de manera que también pueda inducir esterilidad en las poblaciones nativas silvestres y de esa manera reducir sus poblaciones.
- Los bioterios o laboratorios son idóneos para el confinamiento de organismos vertebrados GM de alta movilidad como los roedores, conejos y gatos.
- En el caso de mamíferos más grandes como vacas, cabras y otros, se deben mantener en corrales seguros y alejados del ambiente natural.

2. Ensayos en campo

- Antes de realizarse los ensayos en campo debe considerarse las características del sitio, como por ejemplo:
 - Consideraciones ecológicas o ambientales de seguridad, relacionadas con la topografía del sitio (corrientes de agua, patrones de viento, y otros fenómenos meteorológicos y geofísicos particulares).
 - El tamaño del sitio, incluyendo las posibles zonas de seguridad, para efectos de contención de los animales.
 - La localización geográfica del sitio, relacionada con la cercanía o la presencia de biota que podría afectar el organismo GM.
- Un ensayo de campo con ambiente controlado permite la recuperación o la destrucción de todos los OAGM's, principalmente los insectos GM.
- El uso de animales estériles para control biológico supone menos riesgo de que los insectos GM puedan establecerse en las poblaciones silvestres.

3. Manejo del riesgo para prevenir introducciones accidentales

Tiene cinco objetivos:

- 1- Prevenir, por ejemplo, a través del manejo del patrón de movimiento de las corrientes de agua, de manera que limite la introducción y la dispersión de especies GM fuera de los límites de contención, hacia las aguas de campo abierto.
- 2- Establecer las medidas de control para prevenir y controlar las introducciones no intencionales de especies GM fuera de los ambientes acuáticos de contención.
- 3- Minimizar los impactos ambientales en el caso de que las especies GM llegaran a colonizar un nuevo ambiente.
- 4- Establecer un programa nacional para ayudar a los estados a mantener bajo control a estas especies GM.

Literatura consultada:

- Findinier I. (2003). Inspecteur de la Santé Publique Vétérinaire (France) Stagiaire. April – June 2003. Animal Biotechnologies: State of the Art, Risks and Perspectives. FAO. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/GenBiotech_en.pdf>
- Tzotzos, G. (1995). Genetically Modified Organisms: A Guide to Biosafety. UNIDO – ICGEB – CAB INTERNATIONAL - UNEP),
- Dole, J. y Persley, G. (1996). Enabling the Safe Use of Biotechnology: Principles and Practice. Environmentally Sustainable Development (ESD) Studies and Monographs Series N 10.
- Solicitud de Autorización para Proyectos de Experimentación y / o Liberación al Medio de Organismos Animales Genéticamente Modificados (OAGM's) (Utilizado en Argentina). <www.sagpya.mecon.gov.ar/12/Oagm.pdf>

Anexos

Anexo 1. Los animales transgénicos destinados para la producción de biofarmacéuticos y la protección de salud humana

1. Biofarmacia

Se han creado una numerosa cantidad de animales transgénicos domésticos para la expresión de proteínas en sus productos derivados, como la leche, sangre o huevos. Sin embargo, ninguno de estos animales se ha usado todavía comercialmente, aunque ellos representan un medio más barato para expresar las proteínas que por otros métodos industriales. Las sustancias resultantes están sujetas a los procedimientos de regulación específicos y sus propiedades se prueban de la misma manera como se prueban las sustancias obtenidas de forma convencional.

1.1. Riesgos potenciales

1.1.1. Contaminación o envergadura de nuevos patógenos

Uno de los problemas principales asociados con animales transgénicos creados para la producción de biofarmacéuticos es el riesgo de que algunos microorganismos endógenos puedan adquirir el transgen, esto sin embargo no se ha observado hasta la fecha.

Otro problema es la posible generación de patógenos virulentos a humanos a través de la recombinación del vector del transgen con los no patógenos o provirus endógenos en el animal transgénico. Esto puede preverse con el uso de adenovirus y retrovirus que son los vectores más eficaces para insertar los genes en las células de líneas germinales.

Un riesgo similar surge con el uso de lentivirus (como el BIV y FIV) como vectores del gen. La recombinación con un virus como VIH es considerada muy improbable debido a la gran distancia genética que existe entre ellos. Sin embargo, el uso de un lentivirus también podría llevar a la generación de un recombinante patogénico.

1.1.2. La disposición y entrada de animales no deseados en las cadenas alimenticias

Los animales usados para la expresión de proteínas no deben de entrar en las cadenas alimentarias humanas sin la debida autorización. Los animales que no contienen el producto del transgen no propondrían ningún riesgo a la salud humana.

No deben usarse animales transgénicos sin la expresión apropiada del rasgo deseado advertidamente o inadvertidamente, como comida o alimento.

2. Xenotransplantes

Esta biotecnología ayudaría resolver problema de suministro insuficiente de órganos humanos o tejidos para trasplantes. Los ensayos con trasplantes de células y tejidos de cerdo a los humanos se han llevado a cabo en varios países, incluso en Estados Unidos, Rusia y algunos países de la Unión europea.

Esta técnica es de interés particular a la salud humana. Sé esta haciendo una investigación extensa para superar los problemas inmunológicos y fisiológicos que se presentan. El único animal actualmente tomado en cuenta para Xenotransplantes es el cerdo.

2.1. La introducción de agentes infecciosos exógenos en el organismo receptor

Los xenotransplantes plantean un riesgo en cuanto a la existencia de la transmisión o creación de nuevos patógenos en los humanos. La preocupación principal es que los virus, incluyendo virus exógenos y retrovirus endógenos porcinos, así como las bacterias y parásitos pueden ser difíciles de eliminar o tratar.

Algunos virus pueden eliminarse a través de la vacunación, el aislamiento o vigilancia epidemiológica, pero la eliminación se hace difícil por el gran número de virus posibles y métodos inadecuados de descubrimiento o diagnóstico del virus. Sin embargo esto puede ocurrir en trasplantes normales que se realizan entre los humanos.

2.1.1. La introducción de retrovirus endógenos

Los cerdos poseen varios retrovirus en su genoma que dependiendo de su serotipo, pueden afectar a las células humanas en grados variantes. Ningún traslado de enfermedad o diseminación del virus en los tejidos en humanos se ha observado. Ni se ha probado que los retrovirus endógenos porcinos provoquen una enfermedad en las especies involucradas a humanos en ensayos de laboratorio.

Se enfatiza que la virulencia de los retrovirus endógenos porcinos en ratones podría ser limitados por los defectos genéticos. Sin embargo, estos virus representan un alto riesgo debido a su adaptabilidad, variabilidad y parecido a los virus patógenos humanos conocidos.

Anexo 2. Practicas modelo para las introducciones planeadas al ambiente de animales GM vertebrados que no incluya peces.

1.
 - ¿Qué efectos no considerados (de bienestar animal y ambiental) pueden resultar de la introducción planeada y cuál es la probabilidad de que ocurran?
 - ¿Lo que se espera obtener de esa nueva característica si encuentra directamente ligada a cambios en otras características de las especies?. Si es así especifique:
2. ¿Qué efectos puede tener la expresión de la característica en la fisiología, el comportamiento y la reproducción del animal? Explique con datos obtenidos de estudios con algunos modelos animales.
3. ¿A los animales de este experimento se les permitirá reproducirse? Si no es así, ¿Está el cruzamiento planeado para ser realizado en experimentos anteriores o en la fase comercial?
4. ¿Existen poblaciones silvestres de las especies experimentales en el país?
Si es así:
 - ¿Las poblaciones silvestres causan problemas agrícolas, medioambientales o problemas de control de enfermedad? Especifique los problemas.
 - ¿Se ha hecho cualquier trabajo experimental del nuevo material genético en animales silvestres? (Por ejemplo, cruces del OAGM con animales silvestres en cautiverio)? Si es así, ¿Cuales fueron los resultados?
 - ¿Cuál es la probabilidad de que el nuevo material genético esté penetrando en el acervo genético silvestre (por ejemplo, con el intercambio con los animales de granja modificados)?
 - ¿Qué efectos se pueden encontrar de la sustitución del nuevo material genético en el gen silvestre que regula la distribución y la abundancia de la población silvestre? Proporcione los datos para apoyar su respuesta.
5. ¿Si no existe ninguna población silvestre en el país?. Se debe de hacer un comentario sobre la probabilidad de que la nueva característica puede reforzar la habilidad de las especies de establecerse en los ambientes silvestres.
6. ¿Estos animales GM se pueden cruzar con cualquier especie nativa en el país?
7. ¿Qué procedimientos de manejo y de consideración de factores ambientales, si los hay, son requeridos para evaluar la expresión óptima del nuevo rasgo? Proporcione los datos para apoyar su respuesta.

Anexo 3. Practicas modelo para las introducciones planeadas al ambiente de peces y los organismos acuáticos como los Crustáceos

1.
 - ¿Estos animales GM podrían producir cualquier nuevo metabolito o toxinas que puedan tener efectos letales en sus parásitos o depredadores? Si es así, detalle:
 - ¿Qué otros efectos imprevistos pueden ser el resultado de la introducción planeada? Su respuesta debe incluir una consideración del efecto de estos animales GM en la ecología de la comunidad en el sitio de la introducción planeada.
2. ¿Se permitirá que estos animales se reproduzcan en la introducción? Sí no. ¿Se está planeando una reproducción en introducciones futuras?
3. ¿El transgen puede ser transferido por otros medios que no sean por la reproducción sexual a otras especies relacionadas? En ese caso, especifique.
4. ¿Existen en el país poblaciones naturales del organismo paternal (donador) (en ríos, lagos, o las aguas costeras)? En ese caso. ¿Ocasianan esas poblaciones naturales problemas a otros organismos? Especifique los organismos y los problemas ocasionados.
5. Si las poblaciones experimentales de los organismos que van a ser modificados existen de manera natural en el país. ¿Pueden las características modificadas reforzar la habilidad de las especies para establecerse en las poblaciones de los hábitats acuáticos?
6. ¿Existen trabajos experimentales sobre de la expresión fenotípica del nuevo material genético en los organismos de poblaciones naturales (por ejemplo, como resultado del cruce de estos animales GM con especies silvestres)? Si es así. ¿Cuales fueron los resultados?
7. ¿Cuál es la probabilidad de que el nuevo material genético esté introduciéndose en el acervo genético de las poblaciones naturales?
8. ¿Puede la entrada del nuevo material genético en el acervo genético del organismo silvestre tener efecto en su distribución o abundancia, o en el ambiente o en la salud pública? En ese caso, por favor explique.
9. En caso de que el animal se escape del confinamiento. ¿El animal GM adquirirá un cambio de comportamiento que lo haga más agresivo o lo convierta en un depredador más eficiente (en caso de que su homólogo no lo sea)?
10. ¿Qué mecanismos se usarán para prevenir la dispersión de estos animales GM en otros ecosistemas?

Anexo 4. Practicas modelo para las introducciones planeadas al ambiente de animales Invertebrados como los insectos

1.

- ¿Qué efectos podrían tener los invertebrados GM en la cadena alimenticia del ecosistema?
- ¿Pueden los invertebrados GM producir cualquier nuevo metabolito o toxinas que pueda tener efectos deletéreos en sus parásitos o depredadores? En ese caso, detalle.
- ¿Qué otros efectos imprevistos pueden ser resultado de la introducción? Su respuesta debe incluir consideración del efecto en la ecología de la comunidad en el sitio de la introducción.

2. ¿Puede el invertebrado GM en esta introducción ser fértil? Sí no. ¿Se piensa usar organismos fértiles en introducciones posteriores?

3. ¿Las poblaciones naturales del organismo homólogo convencional existen en el país? En ese caso. ¿Las poblaciones naturales causan problemas a otros organismos? Especifique los organismos y los problemas

4.

- ¿Puede el (los) transgen (es) ser transmitido por otros mecanismos diferentes a la reproducción normal de esas especies?
- ¿Cuál es la probabilidad de que el nuevo material genético se introduzca en el acervo genético de poblaciones naturales?
- ¿Puede el cambio del material genético ser transmitido a otras especies?. Si es así, especifique los mecanismos de transferencia y la lista de especies.

5. ¿Se ha hecho cualquier trabajo experimental en la expresión fenotípica del nuevo material genético en otros ambientes? Por ejemplo, cruzamientos de las cepas modificadas con sus homólogas silvestres)? En ese caso, ¿Cuales fueron los resultados?

6. ¿ La introducción del nuevo material genético en el acervo genético de las poblaciones naturales del organismo, puede tener efectos en la distribución y en la abundancia de las poblaciones naturales? ¿Cuáles serían esos efectos?

7. ¿Qué mecanismos se usarán para prevenir la dispersión de los invertebrados GM en otros ecosistemas?

Anexo 5. Solicitud de autorización para proyectos de experimentación y / o liberación de OAGM's*

REQUISITOS

Se deberán solicitar autorizaciones para proyectos de experimentación y / o liberación al medio de OAGM en los siguientes casos:

- a) Realización de una prueba con animales en condiciones controladas.
- b) Realización de una prueba de campo.
- c) Importación de organismos, gametos o embriones genéticamente modificados

En los casos de realización de experiencias de laboratorio - bioterio, incluyendo la producción *in vitro* de gametos o de embriones GM, la entidad solicitante presentará una breve descripción de la experiencia a realizar para que el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad evalúe los requisitos y condiciones de bioseguridad adecuadas.

A. RESUMEN

1. Solicitante.
2. Organismo sujeto a control: Nombre científico y Nombre común.
3. Característica(s) introducida(s).
4. Identificación de la construcción utilizada: Nombre(s) y / o número(s) y proceso de obtención
5. Gen(es) introducido(s). Secuencias nucleotídicas, Gen(es) principal(es), Gen(es) acompañantes, Secuencias de: marcadores, promotores, terminadores, intrones y otros. En caso de introducirse segmentos grandes de ADN en vectores tales como cromosomas artificiales, debe incluirse un mapa de restricción detallado si la secuencia completa no ha sido determinada.
6. Tipo de permiso solicitado.
 - a. Realización de una prueba con animales en condiciones controladas.
 - b. Realización de una prueba de campo.
 - c. Importación de organismos, gametos o embriones genéticamente modificados.
7. Cantidad de material genéticamente modificado a importar y/o a liberar.
8. Autorización / autorizaciones previas.

* Solicitud utilizada en Argentina

- 8.1. En el país: indicar: fecha y número de permiso.
8.2. En otros países: indicar fecha y institución que otorgó el permiso, número de permiso.

B. FORMULARIO

1. Esta Solicitud de permiso para la liberación de este experimento de transformación ante el Comité Técnico Nacional de Bioseguridad es: (marcar lo que corresponda)

- Nueva.
 Renovación. Número de expediente.

2. En caso de tratarse de material de importación y de haber sido liberado en otro país, indique:

País de procedencia:
Número de permiso:
Entidad que otorgó el permiso:
Tipo de permiso otorgado:

3. Si este mismo material está siendo evaluado en otro país del área, indique:

País:
Fecha de liberación:
Número de permiso:
Entidad que otorgó el permiso:
Tipo de permiso:

4. Datos del Solicitante:

Nombre:
Domicilio legal:
Domicilio real:
Teléfono:
FAX:
Correo electrónico:

- 4.1 Representante Legal

Nombre:
Domicilio real:
Teléfono:
FAX:
Correo electrónico:
Institución:
Cargo:

4.2 Responsable Técnico

Nombre:
Domicilio real:
Teléfono:
FAX:
Correo electrónico:
Institución:
Cargo:

4.3 Nombre y cargo de cualquier otra persona que, además del representante legal y el responsable técnico, será responsable de planificar y llevar a cabo la supervisión, el monitoreo y la seguridad de la experimentación y / o liberación al medio del organismo animal genéticamente modificado.

5. Tipo de permiso solicitado: (marcar lo que corresponda)

- Prueba de bioterio.
- Reiteración de prueba de bioterio: lugar(es) donde se realizaron las pruebas anteriores en el país, No de permiso o de expediente y fecha.
- Primera prueba en condiciones controladas.
- Reiteración de prueba en condiciones controladas: lugar(es) donde se realizaron las pruebas anteriores en el país: número de permiso o de expediente y fecha.
- Primera prueba de campo.
- Reiteración prueba de campo: lugar(es) donde se realizaron las pruebas anteriores en el país, número de permiso o de expediente y fecha:

6. Propósito del experimento: describa en no más de un párrafo, el propósito del experimento motivo de la presente solicitud.

7. Transporte de los Organismos Animales Genéticamente Modificados: Indique el o los medios de transporte utilizados para el traslado de los animales desarrollados localmente y / o la forma de ingreso al país en el caso de su importación.

8. Características de la liberación (para animales, desarrollados localmente):

8.1 Cantidad de animales a ser liberados / producidos.

8.2 Lugar e institución de origen del material.

8.3 Fecha(s) de transporte dentro del país.

8.4 Fecha(s) de liberación a campo o bioterio.

8.5 Destino dentro del país y / o localidad en que se efectuará el manejo y/o liberación.

9. Características de la introducción al país de Organismos Animales, gametos o embriones Genéticamente Modificados.

9.1 Cantidad de animales / embriones / gametos a ser introducidos.

9.2 País, lugar e institución de origen del material.

9.3 Fecha(s) de importación (ingreso al país).

9.4 Fecha(s) de transporte dentro del país.

9.5 Fecha(s) de liberación a campo o bioterio.

9.6 Puerto de arribo.

9.7 Destino dentro del país y / o localidad en que se efectuará el manejo y / o liberación.

10. Descripción de los organismos animales, gametos o embriones genéticamente modificados. Complete los ítems que correspondan:

10.1 Organismo(s) donante(s).

Nombre(s) científico(s).

Nombre(s) común / comunes.

Otras(s) denominación / denominaciones.

Elementos genéticos independientemente de que se espere su expresión o funcionalidad.

10.1.1 Gen(es) principal(es).

10.1.2 Gen(es) marcador(es) incorporado(s).

10.1.3 Otras secuencias que acompañan (promotores, etc.).

10.2 Organismo receptor.

Nombre(s) científico(s):

Nombre(s) común / comunes:

Otras(s) denominación / denominaciones:

10.3 Vector o agente vector, independientemente de su expresión.

Nombre(s) científico(s):

Nombre(s) común / comunes:

Otras(s) denominación / denominaciones:

10.4 Otro(s) métodos de introducción del transgen:

11. Breve descripción de cualquier material biológico (como por ejemplo medios y suero) usados para el cultivo de gametos y embriones (cuando corresponda).

12. Descripción detallada de los métodos y procedimientos de bioseguridad, métodos de eliminación y / o inactivación de supuestos contaminantes adventicios y controles de esterilidad que han sido utilizados en el país de origen.
13. Descripción detallada de los métodos y procedimientos de bioseguridad, métodos de eliminación y / o inactivación de supuestos contaminantes adventicios y los controles de esterilidad que han sido utilizados en el país con el fin de prevenir la contaminación, liberación y diseminación en el medio ambiente del OAGM durante todas las etapas de los experimentos, así como de cada componente del OAGM que será sujeto a control en cualquier tipo de permiso solicitado. En este ítem se deberán describir los bioterios, los campos de experimentación, el área circundante, y los lugares de procesamiento.

13.1 Pruebas de bioterio

- a) Descripción del sitio y su ubicación. nivel de bioseguridad de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud,
- b) Cantidad de Organismos Animales Genéticamente Modificados que se utilizarán en el experimento,
- c) Medidas de aislamiento y bioseguridad,
- d) Métodos propuestos para el control de potenciales vectores del material genético recombinante, de cualquier naturaleza,
- e) Técnicas para detectar la presencia de la modificación genética en los animales en cuestión y técnicas para detectar la transferencia de genes desde el Organismo Animal Genéticamente Modificado al ambiente biótico.

13.2 Pruebas a campo:

- a) Descripción del sitio y su ubicación exacta en un mapa, incluyendo la orientación cardinal,
- b) Detalle del tamaño e infraestructura (alambrados, mangas, etc.),
- c) Cantidad de Organismos Animales Genéticamente Modificados que ha de utilizarse,
- d) Descripción del área circundante (animales, accidentes geográficos, asentamientos poblacionales, etc.),
- e) Convenio de arrendamiento, en caso de que el campo no sea de la propiedad del solicitante, con sus firmas certificadas por escribano público, policía o agente público nacional.
- f) Información sobre las medidas de aislamiento propuesto,
- g) Métodos planeados para el control de potenciales vectores del material genético recombinante, de cualquier naturaleza,
- h) Técnicas utilizadas para detectar la presencia del transgen y su disponibilidad en QUINCE (15) días,
- i) Técnicas para detectar la transferencia de genes desde el Organismo Animal Genéticamente Modificado al ambiente biótico,

- j) Condiciones de confinamiento y
 - k) Distancia a caminos más cercanos, a lugares muy transitados, a los límites de la explotación.
14. Descripción detallada del método sugerido para la disposición final de los Organismos Animales Genéticamente Modificados y de todo el material incluido en el experimento. En caso de utilizarse genes de resistencia a antibióticos deberá indicarse el procedimiento de disposición de excretas.
- 14.1 Pruebas de bioterio: brindar información sobre el destino que se dará al material desechado, indicando el tratamiento a que se someterá dicho material.
- 14.2 Pruebas a campo: detallar el destino que se dará a los Organismos Animales Genéticamente Modificados una vez concluido el experimento.
- 14.3 Ante la eventualidad de un escape de OAGM de las condiciones de confinamiento, deberá indicarse el método de control previsto.
15. Fecha de presentación.

C. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1. Nombres, direcciones, números telefónicos, de FAX y correos electrónicos de las personas que desarrollaron y / o proveyeron el o los Organismos Animales Genéticamente Modificados y / o gametos o embriones de los cuales derivan.
2. País, localidad e institución (nombre, dirección, número telefónico, de FAX y correo electrónico del científico responsable) donde el organismo receptor y el vector o agente vector han sido recogidos, desarrollados y / o producidos.
3. Características del material:
 - 3.1 Con respecto al organismo sujeto a control, en este ítem deberá incluirse (cuando corresponda).
 - 3.2 Nombre científico y una breve descripción fenotípica:
 - 3.3 Detallar exhaustivamente los siguientes puntos:
 - a) Posibilidades de recombinación y / o cruzamiento con miembros de la misma u otras especies.
 - b) Posibles ventajas o desventajas que el organismo modificado tendría, desde el punto de vista de la presión selectiva, con respecto a la especie original en ambientes naturales (invasividad).

- c) Posibles alteraciones en el bienestar animal producidas como consecuencia de la modificación genética introducida.
 - d) Patrón de herencia de la característica incorporada en los Organismos Animales Genéticamente Modificados.
 - e) Información sobre cualquier efecto tóxico o perjudicial para la salud humana, animal y el ambiente que pudiera surgir de la modificación genética.
- 3.4. Descripción detallada de la biología molecular del sistema donante – receptor – vector que ha sido o será empleado en la producción del Organismo Animal Genéticamente Modificado sujeto a control. En este ítem se deberá:
- a) Descripción breve de la especie donante del gen.
 - b) Identificar los vectores e incluir un mapa de los plásmidos vectores en caso de haberse utilizado dicho sistema. También habrán de describirse las características del vector tales como genes marcadores, promotores etc., e indicar el nivel de expresión de dichos genes, realizar una identificación de sus homologías de secuencias nucleótidas con patógenos como virus y presentar una evaluación fundamentada de las posibilidades y consecuencias previsibles de una eventual recombinación genética potencialmente generadora de patógenos (por ejemplo generación de nuevas razas patogénicas). En caso de introducirse segmentos grandes de ADN en vectores tales como cromosomas artificiales, debe incluirse un mapa de restricción detallado si la secuencia completa no ha sido determinada.
 - c) Identificar (en el caso de que sean conocidos) el producto genético y la vía metabólica afectada.
 - d) Descripción acerca del o de los efectos del producto genético en el huésped destinado o, en aquellos en los que podría llegar accidentalmente y sobre la producción de metabolitos secundarios, a fin de evaluar los compuestos que pudieran ingresar en la cadena alimentaria.
 - e) Incluir los antecedentes existentes acerca de la transferencia de genes a la misma u otras especies.
- 3.5. En caso de organismos con deleciones o inserciones que modifiquen y/o agreguen alguna función se deberá incluir:
- a) Descripción de la función modificada y/o agregada.
 - b) Efecto sobre el organismo modificado en cuanto a sus características fisiológicas, bioquímicas, etc.
 - c) Mecanismos de transmisión de la modificación genética, forma de resistencia y persistencia en el medio y en el huésped.
 - d) Posibles interacciones del Organismo Animal Genéticamente Modificado con otros organismos, en el ecosistema donde se realice la experiencia y /o liberación. En particular se analizará la potencialidad de competir exitosamente con la especie original en distintos ecosistemas.

- e) Patrón de herencia de la característica incorporada en el Organismo Animal Genéticamente Modificado.
 - f) Información sobre cualquier efecto tóxico o perjudicial para la salud humana, animal y el ambiente que pudiera surgir de la presencia, contacto, manipulación o procesamiento, de los OAGM o sus productos derivados.
4. Descripción detallada del objetivo del experimento y del cronograma de operaciones propuesto a realizar con el Organismo Animal Genéticamente Modificado. En este ítem también se incluirán los antecedentes y resultados de las experiencias realizadas tanto en el país como en el extranjero, que no fueron descritos en el punto 6 del Formulario.
5. Descripción detallada del destino propuesto:
- a) Incluir tanto el destino final como todos los intermedios.
 - b) Los usos y/o la distribución del Organismo Animal Genéticamente Modificado, productos y subproductos, y de todo el material incluido en el experimento.
 - f) Especificar si el material será enviado al exterior; en este caso indicar el puerto, país y localidad de destino.
 - g) Si se prevé la conservación de material genético de los Organismos Animales Genéticamente Modificados (embriones, gametos o células somáticas), indicar el sitio y condiciones de bioseguridad en el cual será guardado y el uso posterior que se dará.
6. Transporte:

En este ítem deberá especificarse el método propuesto para el traslado de los Organismos Animales Genéticamente Modificados hasta su destino final o intermedio, dentro del país, tanto para animales desarrollados localmente, como para los introducidos al país.

E. INFORME FINAL

1. Nombre de la institución.
2. Nombres común y científico del organismo sujeto a control:
3. Identificación del o de los evento(s) de transformación:
4. Material(es) ensayado(s) (gametos y células somáticas):
5. Característica(s) incorporada(s):

6. Ubicación del ensayo (incluyendo provincia, localidad y nombre del instituto o establecimiento):
7. Objetivo(s) del ensayo:
8. Fecha de inicio y de finalización del ensayo:
9. Diseño final del ensayo:
10. Resultados de los ensayos realizados sobre la(s) característica(s) incorporada(s):
11. Estudios y / o análisis sobre los organismos genéticamente modificados o parte de ellos o sus subproductos:
12. Resultados esperados en la experimentación y / o liberación:
13. Resultados no esperados en la experimentación y / o liberación que hubieran sido observados:
14. Disposición final de todo el material genéticamente modificado:
15. Disposición final de todos los materiales involucrados en este experimento (excretas, secreciones, tejidos, entre otros):
16. Método empleado en la disposición final de todos los elementos usados en la experiencia:
17. Cumplimiento de las condiciones de bioseguridad establecidas por la Comisión de bioseguridad para laboratorio, bioterio y / o a campo una vez finalizado el experimento:
18. Observaciones:
19. Comentario final: