

GREENPEACE



**Críticas a la opinión de la Agencia Europea de Seguridad
Alimentaria sobre el maíz modificado genéticamente MON810**

Informe solicitado por Greenpeace y Amigos de la Tierra Europa, revisión sobre seguridad ambiental preparada por la Dra. Janet Cotter (Unidad Científica de Greenpeace), revisión sobre seguridad humana preparada por Werner Muller (eco-risk).

Bruselas Julio 2009

ÍNDICE

RESUMEN

Seguridad ambiental

Seguridad humana

Contaminación de cultivos no transgénicos

SEGURIDAD AMBIENTAL

- Incapacidad para admitir la incertidumbre científica
- No se considera la diversidad de las regiones biogeográficas europeas

SEGURIDAD HUMANA

A. ERRORES, SILENCIO CONFLICTIVO, OMISIONES, DESEQUILIBRIOS

1. La valoración de la EFSA de la seguridad humana no es válida
2. “Desconocido=Seguro”: La nueva fórmula de la EFSA para la evaluación de la seguridad
3. La EFSA no sigue sus propias recomendaciones
4. Afirmaciones contradictorias dentro del mismo documento
5. Esconder y buscar – La EFSA oculta sus fuentes de información
6. El misterio
7. Parcialidad

B. ESTUDIOS IMPORTANTES NO TENIDOS EN CUENTA POR LA EFSA

8. Por el mal camino
9. Estudios de proteómica no contemplada por la EFSA.
10. Incremento de las citoquinas no considerado por la EFSA

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Contaminación de cultivos de maíz ecológicos y convencionales

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Seguridad ambiental

La opinión de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, siglas inglesas) sobre los aspectos ambientales del cultivo de la variedad de maíz modificada genéticamente MON810 es totalmente inadecuada¹.

Incapacidad para admitir la incertidumbre científica

Aunque existe bastante evidencia científica que sugiere amenazas serias para la biodiversidad, la EFSA no admite la incertidumbre en cuanto a la seguridad ambiental del MON810.

Ejemplos:

- La evidencia científica sugiere que organismos que no son objetivo como mariposas y polillas podrían ser perjudicadas por el cultivo de maíz Bt. Sin embargo, no se han efectuado hasta la fecha estudios de laboratorio significativos. Esta cuestión ya la han mencionado algunos estados miembros. En lugar de admitir que se trata de un área de incertidumbre, la EFSA ha producido su propio modelo (que no ha sido revisado por expertos), y no considera que una vigilancia específica de dichos efectos sea necesaria, a pesar de que se trata de uno de los principales problemas del MON810.
- Se ha aceptado que el MON810 secreta proteínas Bt al suelo a través de las raíces. Sin embargo no se conoce bien el destino de esas proteínas. No se pueden descartar ni la acumulación de proteínas Bt en el suelo ni su efecto sobre los microorganismos. Sin embargo se desprecia la evidencia científica y no se admite la posibilidad de incertidumbre.

Las dudas acerca de los impactos del MON810 en el medio ambiente deberían ser argumento suficiente para la EFSA para, al menos, concluir que este maíz podría potencialmente presentar efectos adversos y por tanto no recomendar su cultivo en la UE. Pero la EFSA ha decidido no considerar la posible incertidumbre de sus hallazgos, de modo que no protege el medio ambiente en Europa.

¹ Opinión científica de el Panel sobre Organismos Modificados Genéticamente para aplicaciones (EFSA-GMORX-MON810), para la renovación de la autorización para el mercado continuo de 1) comida existente e ingredientes producidos a partir del maíz modificado resistente a insectos MON810; 2) piensos que contienen maíz MON810, incluyendo semillas para cultivo, y 3) aditivos alimentarios producidos a partir del MON810, todo bajo regulación (EC) No 1829/2003 de Monsanto. *The EFSA Journal* (2009) 1149, 1-84.

No se considera la diversidad de las regiones biogeográficas europeas

Los datos de la valoración de riesgo ambiental suministrados por Monsanto no se ajustan correctamente a las regiones biogeográficas de Europa. Esto es muy importante, dada la diversidad del continente Europeo deben tenerse en cuenta las condiciones específicas de cada región en la que se podría cultivar el maíz.

Seguridad humana

Se han identificado varios errores, deficiencias y omisiones en la valoración científica de la EFSA sobre el MON810 respecto a la seguridad humana. En estas circunstancias no se puede garantizar la seguridad del MON810 e implica un riesgo potencial para la salud humana y animal. Estos riesgos no han sido investigados adecuadamente por la EFSA:

- 1) La valoración toxicológica del MON810 no es válida:** Basándose en referencias académicas citadas por la EFSA, la valoración de la toxicología humana del MON810 se citaba incorrectamente o bien se llevó a cabo sobre un OMG diferente, el MON863. De esta manera, los datos proporcionados por la EFSA para la valoración toxicológica del MON810 no son válidos.

- 2) La EFSA ha desarrollado un nuevo criterio sobre los OGMs: “Desconocido=Seguro”.** Se han identificado nuevos fragmentos desconocidos de ARN parcialmente derivados del inserto del transgén artificial entre el MON810 y el genoma del maíz. Estos fragmentos tienen la capacidad de producir “proteínas potencialmente recombinantes”, según predicen los modelos informáticos. La EFSA admite que estas proteínas no muestran similitudes (u homología) con otras proteínas conocidas. Sin embargo, en vez de exigir a Monsanto que valore las propiedades toxicológicas de las proteínas desconocidas, la EFSA simplemente las considera seguras, sin otros estudios científicos adicionales o referencias a la literatura científica. La manera en que la EFSA llega a la conclusión sobre la seguridad de estas proteínas desconocidas está muy lejos de cualquier criterio científico formal.

- 3) La EFSA no se pronuncia sobre fragmentos de ADN desconocidos en su valoración del MON810.** En la primera valoración del maíz NK603, la EFSA consideró el riesgo potencial de los fragmentos de ARN y ADN producidos como

efectos no perseguidos como consecuencia de la inserción del gen. En este caso, sin embargo, la EFSA no hace ningún juicio. El papel de los fragmentos de ADN y ARN como instigadores de respuestas inmunológicas (inmunoestimulantes) en mamíferos tiene cada vez más eco en la literatura científica. Estos fragmentos desconocidos de ADN y ARN pueden ser importantes para determinar la capacidad del MON810 para suscitar cambios en el sistema inmune de personas y animales. No se puede justificar el pobre nivel científico y el silencio de la EFSA acerca de esta cuestión.

- 4) **La EFSA se pronuncia de manera ambigua sobre el MON810.** Tras admitir la presencia de nuevas proteínas, la EFSA pasa a afirmar que no existen nuevos elementos y por tanto no se necesita una valoración toxicológica.
- 5) **La EFSA oculta sus fuentes de información científica.** La EFSA alude a la literatura científica y a los datos sin citar la fuente de información. Para el lector es imposible comprobar si la información que da la EFSA está basada o no en datos científicos. Si no se cita correctamente la información no se pueden admitir como válidas estas opiniones y se vuelve a demostrar el bajísimo nivel científico del informe.
- 6) **Se sigue sin conocer en detalle la estructura del inserto génico del MON810.** La EFSA ha aceptado la argumentación de Monsanto para no actualizar la información de la caracterización molecular y las secuencias contiguas a pesar de que han surgido cuestiones acerca de este inserto. Este tema es serio ya que se han detectado fragmentos del inserto en sangre de animales.
- 7) **La EFSA no es ecuánime al revisar la literatura científica.** La EFSA destaca las deficiencias en aquellos artículos científicos que muestran los riesgos de las plantas transgénicas. Por otro lado, los artículos que sugieren un riesgo bajo sí tuvieron una valoración más positiva por parte de la EFSA, a pesar de que algunos estados miembros los han criticado. La manera en que la EFSA examina la literatura científica es claramente imparcial.
- 8) **EFSA omite estudios sobre el MON810 en los que se afirma la existencia de riesgo o la necesidad de estudios adicionales.** No está muy claro por qué la EFSA no cita dichos estudios aunque éstos sean fácilmente accesibles a través de

las bases de datos académicas. Esto mantiene la percepción de que la EFSA no se atreve a proporcionar datos clave sobre la seguridad del MON810.

La opinión de la EFSA acerca del MON810 no es suficiente para garantizar la seguridad del MON810. Se obvian estudios importantes e inquietudes acerca de la seguridad. El MON810 presenta fragmentos desconocidos de ADN, ARN así como proteínas. Todo ello puede tener un papel importante a la hora de determinar la alergenicidad y toxicidad del MON810 en humanos y animales. Sin embargo, de acuerdo a los datos y a las referencias que da la EFSA, queda claro que no se ha hecho un análisis toxicológico en detalle. La evaluación del MON810 debería estar al más alto nivel científico, algo de lo que EFSA se muestra incapaz.

Contaminación de cultivos no modificados

Hay otras preocupaciones acerca del MON810 que no se contemplan en el trabajo de la EFSA. Por ejemplo, la coexistencia es altamente problemática. El maíz no modificado (convencional y ecológico) tiene muchas probabilidades de ser contaminados en Europa. No existe una base de responsabilidad legal que pueda compensar a los agricultores la devaluación del maíz producido en campos que han sido contaminados en Europa. Este aspecto determinante debe ser considerado en las condiciones de cultivo del MON810.

SEGURIDAD AMBIENTAL

La EFSA no admite la incertidumbre en la valoración del riesgo ambiental

Para que un gestor pueda tomar una decisión con conocimiento, debe ser capaz de entender no sólo las certezas sino también las incertidumbres subyacentes y las carencias específicas de nuestro conocimiento.

Aunque la EFSA ha llevado a cabo una extensa revisión de literatura científica y estudios detallados, es en su interpretación donde no cumple con su papel de protección del medio ambiente. De manera recurrente se mencionan los efectos pero sencillamente se consideran improbables, sin un criterio claro acerca de los fundamentos.

Interacciones entre plantas modificadas genéticamente y organismos no – objetivo. (Sección 6.1.4)

El MON810 fue genéticamente modificado para ser tóxico para ciertas especies de polillas y mariposas (Lepidoptera), por ejemplo el taladro del maíz (*Ostrinia nubilalis*, Crambidae). Sin embargo, las larvas de mariposas y polillas que no son objetivo de la toxina, como la mariposa pavo real (*Inachis io*, Nymphalidae), pueden ingerir la toxina Bt al alimentarse de plantas que crecen cerca de los campos de maíz Bt. Los efectos del polen del maíz Bt sobre las larvas de la mariposa monarca (*Danaus plexippus*, Nymphalidae) son el ejemplo más conocido de este fenómeno (Losey *et al.* 2001, Sears *et al.* 2001). La exposición a largo plazo al polen de MON810 redujo la supervivencia de las larvas de la mariposa monarca (Dively *et al.* 2004). Muchas especies de mariposas y polillas en Europa ya están amenazadas por el cambio climático o la pérdida de hábitat (Thomas *et al.* 2004), y el estrés adicional causado por la exposición al polen de maíz Bt podría incrementar el grado de amenaza sobre algunas especies. **Por tanto existe la posibilidad real de que organismos no objetivo, como las mariposas, se vean perjudicadas por el cultivo del maíz Bt.**

En la sección 6.1.4.1, la EFSA muestra las publicaciones que detectan movimientos de la toxina Bt hacia los niveles superiores de la cadena trófica, donde podrían verse afectados los predadores. Concluyen que “la exposición a la

proteína Cry1Ab es diferente entre las especies predatoras debida a la variabilidad fenológica y de hábitos alimentarios”. La EFSA por tanto considera aquellas publicaciones que tienen en cuenta el daño, incluyendo aquellas que encuentran efectos desfavorables (por ejemplo, Naranjo *et al.* 2009 y Meissle *et al.* 2005). Pero también señala aquellos estudios que no encuentran efectos de ningún tipo. El conocimiento científico es dudoso en este punto y la EFSA debería haber admitido la existencia de incertidumbres.

Acerca de los neurópteros del género Chrysopa la EFSA registra estudios que encuentran efectos contrarios pero considera que “las larvas de lepidópteros no son consideradas presas importantes especialmente tras la primera muda”. Sin embargo esto ignora la posibilidad de que la selección de presas cambie si los lepidópteros se convierten en presa fácil si les afecta la toxina Bt. La EFSA admite que “no se pueden excluir completamente efectos crónicos”.

*Sobre el significativo estudio sobre la mariquita (Coccinella septempunctata, Coccinellidae) (Schmidt *et al.* 2009), la EFSA considera que “se trata de resultados que deben confirmarse con más datos cuantitativos (tanto de ingesta de alimentos como de concentración de proteínas). El panel de la EFSA de alimentos modificados genéticamente es de la opinión que estos datos no son suficientes para identificar peligros o indicar una nueva vía de acción para las proteínas Cry sobre las especies de coccinélidos estudiadas”.*

En cuanto a invertebrados parásitos, la EFSA concluye que *“los resultados [de los estudios] sugieren la existencia de efectos sobre el parásito al transmitirse cuando el huésped ataca el tejido de la planta”,* pero dicho efecto no vuelve a mencionarse.

En esta sección la EFSA concluye que *“las reorganizaciones de conjuntos de especies a distintos niveles tróficos están frecuentemente asociadas con cualquier práctica de control de plagas. El panel de la EFSA de alimentos modificados genéticamente es de la opinión que el maíz MON810 no causará un mayor daño a los enemigos naturales que aquél causado por la agricultura tradicional donde se utilizan pesticidas para controlar al taladro del maíz”.* Por el contrario, estos estudios ya están sugiriendo que el MON810 podría afectar poblaciones de especies de los niveles tróficos inferiores, cuya implicación se desconoce. De nuevo no existe la aceptación de incertidumbre.

Lepidópteros no objetivo (Sección 6.1.4.2)

La sección acerca del criterio de la EFSA sobre lepidópteros no perseguidos es una parte fundamental de la valoración del riesgo ambiental. La autoridad competente en España para el riesgo ambiental (Comisión Española de Bioseguridad 2009) informó de que no existía información acerca de los potenciales efectos adversos sobre especies de lepidópteros significativas. Esto es clave ya que una de las mayores preocupaciones acerca del MON810 es su efecto potencial sobre lepidópteros no objetivo, algunos de los cuales están protegidos, como peacock butterfly (*Inachis io*, Nymphalidae).

La EFSA cita todos los estudios en los cuales se han observado efectos adversos pero considera que “los datos de algunos aspectos relevantes para la exposición, como la fenología, son escasos dentro de Europa”.

En lugar de admitir que se trata de un área incierta, la EFSA, sorprendentemente, desarrolla su propio modelo de simulación. “Para explorar posibles escenarios para la exposición de especies europeas de mariposas al polen del maíz MON810, el panel de OGM de la EFSA desarrolló su propio modelo”. Esto es simplemente inaceptable. La EFSA presume de considerar únicamente estudios que han sido sometidos a revisión académica. La simulación no ha sido revisada no ya por expertos, sino que no ha tenido revisión alguna. Ha sido simplemente desarrollada por los miembros del panel. Esta no es manera de llevar a cabo una evaluación del riesgo ambiental y es inadmisibles. La posible existencia de efectos adversos sobre especies no intencionadas debería ser motivo suficiente para la EFSA para declarar que el maíz tiene el potencial para causar efectos adversos en especies no objetivo y recomendar que no se cultive en la UE.

La EFSA concluye de su modelización que *“es posible una exposición total para varias especies de lepidópteros, pero se requiere tener en cuenta muchos factores, algunos de los cuales se tuvieron que modelizar con pocos datos disponibles. Sin embargo, estas predicciones son relativamente robustas, ya que la diferencia en las estimaciones entre el mejor escenario y el más conservativo (el peor escenario) no superaba en más de entre 2.5 y 5 veces la mortalidad predicha y la subletalidad”*. El modelo no se ha evaluado por lo que no se puede valorar la robustez del hallazgo.

Sin la modelización, la EFSA debería admitir que EXISTE riesgo sobre los lepidópteros no objetivo, y esto debería ser motivo para el rechazo del cultivo del

MON810 en la UE. Sin embargo, aunque el panel de OGMs sí admite cierta incertidumbre del modelo, *“el panel de GMOs de la EFSA es consciente de que todos los modelos desarrollados están sujetos a la incertidumbre; como en cualquier modelo ecológico, más datos refinarían las estimaciones que se refieren aquí”*. Simplemente recomiendan medidas de control y manejo no especificadas, *“el panel de OGMs de la EFSA considera recomendable que, especialmente en zonas de poblaciones abundantes de lepidópteros no objetivo, el inicio del cultivo de maíz MON810 sea acompañada de medidas de manejo para mitigar la posible exposición de estas especies al polen de MON810”*. Aquí se revela una de las mayores debilidades de la manera de evaluar el riesgo de la EFSA. Se identifica un riesgo, y en vez de proteger el medio ambiente europeo emitiendo una valoración negativa respecto al MON810, como debería hacer la EFSA, simplemente traspassa a los demás la responsabilidad de manejar el riesgo.

Sorprendentemente aunque la Comisión de Bioseguridad en España sugería que los efectos potenciales del MON810 sobre lepidópteros no objetivo debían ser considerados en profundidad en plan de vigilancia ambiental posterior a la comercialización, la EFSA decidió que no era práctico. Un análisis de los datos existentes de comunidades de mariposas en Suiza (Aviron *et al.* 2009) muestra que la vigilancia especie por especie detectaría en el mejor de los casos grandes efectos en poblaciones de mariposas extendidas. Estos autores y Lang (2004) también indicaban que monitorizar poblaciones de mariposas, particularmente las de especies raras, probablemente no alcanzase el nivel de sensibilidad equivalentes a los efectos que anticipa el panel de OGMs de la EFSA, a menos que se incluyeran miles de especies. Por tanto el panel de OGMs de la EFSA considera que la vigilancia específica no detectaría cambios menores en los lepidópteros no perseguidos y por tanto no es apropiado.

La EFSA no recomienda la vigilancia específica de lepidópteros no objetivo. Esto, a pesar de que es una de las mayores preocupaciones acerca del MON810. Está claro que el cultivo del MON810 tiene un riesgo muy alto de tener efectos adversos sobre la biodiversidad. Este es completamente descartado cuando la EFSA debería, al menos, haber afirmado que era dudoso si el MON810 fuera seguro para el medio ambiente.

¿Cómo se puede comprobar si las medidas de control funcionan si no existe la vigilancia de casos específicos? La EFSA admite que la vigilancia no detectaría

los impactos sobre las mariposas menos frecuentes. En ese caso se debería aplicar el principio de precaución y el MON810 debería ser rechazado.

Destino de las proteínas Bt en el suelo (Sección 6.1.6.1).

Tal como la EFSA afirma, se ha aceptado que el MON810 secreta proteínas a través de las raíces al suelo. Sin embargo no se comprende bien el destino de esas proteínas. Varios estudios han encontrado tiempos largos de permanencia y toxicidad residual, tal y como la EFSA admite. Sin embargo el suelo es complejo, y tanto el tiempo de permanencia como la actividad de las proteínas Bt en el suelo es probablemente muy variable. No se puede por tanto excluir la acumulación de proteínas Bt y la exposición de los microorganismos edáficos. La EFSA sí considera los estudios que encuentran efectos sobre la biota edáfica pero los desprecia al ser temporales. “Los efectos potenciales sobre los microorganismos del suelo y las comunidades microbianas debidas al maíz MON810, si ocurren, son transitorias, menores, y localizadas bajo diferentes condiciones ambientales”. Esta es de nuevo un área de incertidumbre pero omitida por parte de la EFSA, que no da ningún argumento científico para respaldar su opinión.

La EFSA desprecia los consejos científicos

Los autores de varias publicaciones citadas por la EFSA como ausencia de efectos negativos no sólo remarcan la incertidumbre de sus resultados sino que también dan recomendaciones distintas de las de la EFSA. Por ejemplo, en referencia a los impactos potenciales del MON810, la EFSA cita a Vercesi *et al.* (2006). Pero Vercesi *et al.* (2006) dicen que “*una manera sensata de seguir a partir de estos resultados de este y otros estudios, y respaldar una evaluación importante del maíz Bt, sería probablemente evaluar los efectos del maíz Bt sobre las poblaciones de lombrices en experimentos cuidadosamente diseñados*”.

Otro ejemplo de cómo la EFSA desoye los consejos de científicos independientes es el relativo a los datos de los experimentos sobre el impacto potencial del MON810 sobre parasitoides. Los resultados de diversos estudios indican la existencia de un posible daño del maíz MON810 sobre los parasitoides, y por tanto destacan la necesidad de más investigación. Por ejemplo, Ramírez-Romero *et al.* (2007) escriben que “*la ocurrencia de efectos directos de la proteína Cry1Ab sobre himenópteros parasitoides como C. marginiventris merece más*

investigación debido a la importancia de estos parasitoides como enemigos naturales en los agroecosistemas”.

CONCLUSIÓN:

La EFSA no sigue ni la legislación europea ni uno de los principios básicos de la ciencia – identificar incertidumbres. Esto choca con otras instituciones científicas, como el Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (IPCC), que valora el nivel de incertidumbre y consenso dentro del panel, y ha desarrollado metodologías para ello (Risbey y Kandikar 2007).

No se tienen en cuenta las regiones biogeográficas

La extensión y gravedad de los efectos de los cultivos transgénicos resistentes a insectos sobre organismos no objetivo dependen de factores geográficos dado que la misma planta de maíz Bt podría tener consecuencias ecológicas diferentes según las regiones biogeográficas (Snow *et al.* 2005). La evaluación del riesgo ambiental debe ser específica por regiones.

Dada la diversidad de prácticas agrícolas en Europa y la variabilidad regional en la composición de especies y su abundancia, la valoración del riesgo ambiental del MON810 requiere una aproximación regional. Por ejemplo, en regiones con prácticas agrícolas a pequeña escala las interacciones entre el maíz MON810 y los ecosistemas circundantes serán varios órdenes de magnitud mayores que en aquellas regiones con cultivos a gran escala (Knols y Dicke 2003).

Monsanto es consciente de las diferencias biogeográficas que podrían influir el desarrollo de la resistencia de las principales especies objetivo. Sin embargo, acerca de los impactos potenciales del maíz MON810 sobre organismos no objetivo, Monsanto muestra una visión economicista y trata Europa como una única región ecológica.

CONCLUSIÓN:

Consecuentemente la valoración del riesgo ambiental remitida por Monsanto no considera adecuadamente las regiones biogeográficas europeas. Las autoridades competentes de cada estado miembro deberían asegurarse de que el solicitante facilita los datos convenientes que permitan una valoración del riesgo que considere las condiciones específicas de las regiones biogeográficas en las que el maíz MON810 podría potencialmente crecer.

SEGURIDAD HUMANA

A. ERRORES, SILENCIO CONFLICTIVO, OMISIONES, DESEQUILIBRIOS

1. La valoración de la EFSA de la seguridad humana no es válida

La EFSA quiere hacernos creer que ha monitorizado un estudio alimentario de 90 días del MON810 según la siguiente cita (EFSA 2009. pág. 19, sección 5.1.3.3. Valoración toxicológica de la totalidad de los alimentos genéticamente modificados)

“La entidad solicitante proporcionó un estudio de 90 días de alimentación en ratas de laboratorio con granos de maíz MON810 como componente de la dieta. Este estudio está disponible en la literatura científica (Hammond et al. 2006)”.

Este estudio trata del maíz MON863 y alcanza 90 días de prueba de alimentación con MON810.

CONCLUSIÓN:

La EFSA o bien ha citado, o, peor aún, analizado un estudio del MON863 en vez del MON810. De acuerdo a estos datos tenemos que concluir que la evaluación de la seguridad del MON810 no es válida.

2. “Desconocido=Seguro”: La nueva fórmula de la EFSA para la evaluación de la seguridad

La EFSA afirma lo siguiente (EFSA 2009, página 12, párrafo 3)

*“La predicción informática de estos transcritos [de ARN] identificó entre 2 y 18 posibles aminoácidos adicionales en diferentes variaciones, derivados de las secuencias génicas contiguas, añadidas a la proteína truncada (no es proteína en este caso sino gen) Cry1Ab. Estas posibles proteínas recombinantes no mostraron homología con ninguna proteína conocida y **no suponen ningún tipo de inquietud acerca de su seguridad.**”*

La primera parte de esta cita está tomada literalmente de Rosati *et al.* (2008), que afirman en el resumen: “*La predicción informática de estos transcritos [de ARN] identificó entre 2 y 18 posibles aminoácidos adicionales en diferentes variaciones, derivados de las secuencias genómicas laterales, añadidas a la proteína truncada Cry1Ab. Estas posibles proteínas recombinantes no mostraron homología con ninguna proteína conocida*”.

Como los autores no han analizado el riesgo potencial sobre la salud humana o el medio ambiente no hacen ninguna interpretación de sus datos respecto a cuestiones de seguridad.

Por su parte la EFSA (2009) añade “**no supone ningún tipo de preocupación sobre su seguridad**”, pero no proporciona datos de cómo se ha comprobado o analizado la seguridad de estas proteínas recombinantes.

CONCLUSIÓN:

La EFSA (2009) concluye, sin evidencias científicas, que las “posibles proteínas recombinantes” son seguras. Aparentemente la EFSA acaba de desarrollar un nuevo concepto científico hasta ahora ignorado: “desconocido=seguro”. Esto difiere en gran medida con el “concepto de familiaridad”, según el cual “desconocido = podría ser peligroso y debe ser analizado caso por caso”

La manera en que la EFSA llega a esta conclusión acerca de la seguridad sobre las proteínas desconocidas está muy lejos de cualquier criterio científico. La seguridad del MON810 no se puede garantizar sin un análisis toxicológico de las nuevas proteínas recombinantes identificadas.

3. La EFSA no sigue sus propias recomendaciones

a) En 2003, la EFSA analizó las consecuencias de los fragmentos de ARN.

En su evaluación del maíz NK603 (EFSA 2003), la Autoridad tiene conocimiento de los riesgos asociados a los fragmentos de ARN de origen desconocido, tal y como se muestra en la siguiente cita:

“...no se espera que el fragmento de ADN observado en el producto de la PCR de transcripción reversa tenga en principio una función reguladora como la

descrita para micro ARNs, que son cadenas cortas de ARN de entre 21 y 23 pares de bases de longitud, derivadas del procesamiento de cadenas más largas de ARN de cerca de 70 pares de bases (Jones 2002). Este fragmento es mucho más corto que los fragmentos de ARN amplificados del NK603 (EFSA 2003, página 6, párrafo 3)

En otras palabras, el fragmento adicional es demasiado largo para tener una función reguladora, pero los fragmentos más cortos sí podrían suponer un riesgo. Aunque la distinción espuria de la EFSA entre fragmentos cortos y largos de ARN ya no es válida (y nunca lo fue), muestra claramente que en 2003 la EFSA sí contemplaba un riesgo potencial de los fragmentos de ARN.

b) En 2009 la EFSA ignora las consecuencias de los fragmentos de ARN²

Aunque se han detectado varios fragmentos sintéticos de ARN en el MON810 (Rosati *et al.* 2008), la EFSA (2009) no se pronuncia sobre los riesgos potenciales de los fragmentos de ARN identificados, que podrían, en términos de la EFSA, tener una “función reguladora”. Esto contrasta con las opiniones precedentes, como la del NK603 (EFSA 2003)

Fragmentos de ADN y ARN inmunoestimulantes

Las proteínas y los ácidos nucleicos pueden actuar como un Patrón Molecular Asociado a Patógeno (PAMP ref?). Aún no se ha esclarecido completamente por qué el sistema inmune humano (o de los mamíferos) detecta ácidos nucleicos, pero se ha sugerido que los ácidos nucleicos representan un patrón molecular conservativo que permite dicho reconocimiento independientemente de la evolución de los componentes de la membrana o de la cápsida de los patógenos.

Algunos receptores del sistema inmunológico humano, como los de tipo peaje (Toll-like receptors, TLR) TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 y la proteína inducida por ácido retinoico (RIG-1), y la MDA-5, son capaces de ligarse a ácidos nucleicos foráneos como el ADN y el ARN (Schlee *et al.* 2007). Los receptores de tipo peaje están conservados evolutivamente entre especies (Pawar *et al.* 2006). Algunas

² El razonamiento de la EFSA en 2003 de que únicamente los fragmentos cortos de ARN de entre 21 y 23 pares de bases tienen una función de regulación no es correcto. Incluso ya en 2003 varias bases de datos de ARN mostraban que las cadenas largas de ARN también tienen funciones reguladoras. Kenzelmann *et al.* (2006) describe así la situación: el ARN no codificante varía desde 21-25 (siRNA y miRNA) a 100-200 nucleótidos para ARN de poco tamaño hasta 10.000 nucleótidos para ARN con función de inhibición génica. Cualquier ARN es capaz de tener una función reguladora independientemente de su tamaño.

secuencias de ácidos nucleicos también parecen evolutivamente conservadas y representan un código universal por el que el sistema inmunitario las identifica como secuencias de patógenos (Akira *et al.* 2006). Se está recogiendo más información acerca de qué secuencias son reconocidas por el sistema inmune (Schlee *et al.* 2007). La siguiente figura muestra una visión general de algunas de las vías y sus receptores.

DNA inmunoestimulante

Ya en 1997, un año antes de que el MON810 fuera inicialmente aprobado, David Pisetsky publicó su revisión “ADN y el sistema inmune” (Pisetsky 1997). Desde entonces han aparecido más y más publicaciones sobre ADN inmunoestimulante (ej. Higgins *et al.* 2007, Kozy *et al.* 2009) o sobre secuencias de ARN (BOurquin *et al.* 2007, Hamm *et al.* 2007, Berger *et al.* 2009). También estudios *in vivo* demuestran que el ADN de los alimentos (ácidos nucleicos administrados oralmente) interactúa con el sistema inmune de los mamíferos (Rachmilewitz, Takahashi). Mazza *et al.* siguieron los fragmentos de transgenes sintéticos en la sangre de cerdos alimentados con MON810 sin dar datos de cómo esos fragmentos podrían interactuar con el sistema inmune.

CONCLUSIÓN:

Resulta preocupante que la EFSA (2009) no analice los riesgos potenciales de las secuencias sintéticas de ADN y ARN en el MON810, especialmente cuando el ADN y el ARN inmunoestimulantes atraen cada vez más interés en el campo de la inmunología.

Dado que el reconocimiento de estos fragmentos por parte del sistema inmune parece estar basado en patrones evolutivos dentro de la secuencia de ADN o ARN, las secuencias no intencionadas de ADN y ARN (ver Rosati *et al.* 2008) del MON 810 podrían conllevar algunas alteraciones inesperadas. Por tanto es fundamental investigar si los fragmentos de ADN o ARN del MON810 interactúan directamente o no con el sistema inmune humano. Por ejemplo, al suprimir la capacidad de los receptores para identificar correctamente ADN vírico u otras secuencias ajenas, o modificando la capacidad del sistema inmune para distinguir correctamente entre fragmentos de ADN y ARN propios y extraños. Estas interacciones potenciales deben ser evaluadas caso por caso para garantizar la seguridad del MON810.

4. Afirmaciones contradictorias dentro del mismo documento

En la página 19, sección 5.1.3.2 *Valoración de la toxicología de nuevos constituyentes aparte de las proteínas*, la EFSA (2009) escribe:

“Dado que no se han expresado otros componentes aparte de la proteína Cry1AB anteriormente mencionada, y que no hay indicios de alteración de los niveles de los componentes endógenos, no es pertinente una valoración toxicológica de los nuevos componentes”

Mientras que en la página 12 párrafo 13 afirma:

“La simulación de los transcritos identificó entre 2 y 18 posibles aminoácidos en diferentes variantes, todos derivados de las secuencias propias adyacentes añadidas a la del gen de la proteína Cry1AB. Estas posibles proteínas recombinantes no mostraron homología con ninguna otra proteína conocida...”

CONCLUSIÓN:

Estas dos afirmaciones son contradictorias, y la frase de la página 19 es falaz puesto que la EFSA claramente reconoce que “existen nuevas proteínas recombinantes” así como fusión de ARNs en el maíz MON810. Estos nuevos componentes deben someterse a una evaluación de su toxicidad para entender por completo los riesgos del MON810.

5. Esconder y buscar – La EFSA oculta sus fuentes de información

En la sección 3.1.1 *“Procesos de transformación y fabricación de vectores de expresión”* (EFSA 2009), la EFSA hace referencias frecuentes a literatura científica que luego no cita. Los siguientes ejemplos muestran que la EFSA no ofrece información clara sobre la fuente de sus datos:

- “En una caracterización molecular previa del MON810 se informa... (página 11, párrafo 3, línea 1)”
- “Información adicional suministrada en 2007 (página 12, párrafo 12, línea 1)”
- Se efectuaron análisis bioinformáticos (página 12, párrafo 1, línea3)

CONCLUSIÓN

Se citan afirmaciones importantes sin referencia de la literatura científica. Para el lector es imposible comprobar si la información que da la EFSA está basada en datos científicos o no. Creemos que no es tarea de las autoridades competentes ni de los consumidores entrar en el juego de la EFSA de “esconde y encuentra”. Sin las referencias científicas correctas esta opinión no es válida.

6. El misterio

Monsanto no ve la necesidad de actualizar la información acerca de la caracterización molecular de las secuencias laterales aunque el cultivo lleve 10 años en el mercado:

“La evidencia de literatura académica revisada por expertos sobre el MON810 que no formula ninguna cuestión acerca de la seguridad (ver anexo 3.1 sobre “Información específica”), no sugiere la necesidad de actualizar la información acerca la caracterización de las secuencias laterales”

Tal y como se señala arriba, la EFSA cita cierta información nueva pero oculta la mayor parte de las fuentes de información acerca del inserto del MON810 y acepta la postura de Monsanto de no aportar más datos.

CONCLUSIÓN:

No está claro por qué la EFSA y Monsanto no aportan la información completa y no están dispuestos a informar claramente acerca de los fragmentos de ADN que circundan el inserto del maíz MON810. El hecho de que los fragmentos se hayan detectado en muestras de sangre (Mazza *et al.* 2005) hace de este silencio una preocupación grave.

7. Parcialidad

La EFSA ha sido históricamente muy crítica con los estudios que muestran riesgos potenciales de plantas transgénicas. Por ejemplo, en una investigación acerca de ensayos de alimentación en animales, la EFSA afirma:

“En algunos casos se detectaron efectos adversos, que son difíciles de interpretar debido a carencias de los estudios” (EFSA 2008^a, página S4).

Por el contrario la EFSA no identificó errores en ninguno de los estudios sobre aspectos de la salud humana en la solicitud de renovación del MON810 (EFSA 2008c, página. 30, párrafo 2):

“De hecho, el protocolo del estudio inicial de la empresa no se ha establecido de manera que se pueda probar estos efectos debidos a la dosis ya que se limita únicamente a dos niveles de dosis. Además en cuanto a alteraciones metabólicas u hormonales, la respuesta no debe ser lineal. En cada caso de nuevo, es necesario más que nunca que se realicen ensayos toxicológicos con una duración mayor, y no sólo en ratas. Se debería recordar que la tragedia de la talidomida y su impacto sobre el feto estuvieron relacionados con el hecho de que sólo se experimentó sobre dos modelos animales.”

CONCLUSIÓN

Claramente la EFSA aplica un doble rasero al revisar los estudios científicos. Aludir a las deficiencias que presenta un estudio para no tenerlo en cuenta es una manera muy cómoda para ignorar los efectos adversos y demostrar la seguridad. Hay una arbitrariedad muy clara en cómo se elaboró la opinión sobre el MON810 visto que los errores identificados por ejemplo por Austria y Francia todavía se mantienen.

B. ESTUDIOS IMPORTANTES NO TENIDOS EN CUENTA POR LA EFSA

8. Por el mal camino

La EFSA ha mostrado una visión muy rígida de los riesgos asociados con los fragmentos transgénicos derivados de la modificación genética. La EFSA (2009) afirma en la página 24, último párrafo, que:

*“el panel de OGMs de la EFSA concluye que es muy poco probable que el gen Cry1AB del maíz MON810 se inserte en el genoma de microorganismos ambientales o del tracto digestivo de **humanos** (literal) o animales”*

La EFSA (2009) afirma en la página 18, último párrafo que:

“Se detectó un pequeño fragmento del transgén Cry1AB junto con genes endógenos del maíz, en la sangre, hígado, bazo y riñones de los animales en los que se probó la dieta. Sin embargo no se ha detectado la integración de ADN foráneo en el genoma. Por tanto, el ADN transgénico no parece comportarse de manera diferente al no transgénico con respecto a la transferencia al tejido animal [énfasis añadido en el informe].”

La EFSA (2009) no afirma nada sobre otros tipos de interferencia de otros fragmentos de ADN o ARN con el sistema inmunitario y limita los análisis únicamente a riesgos que pueden surgir de la integración de estos fragmentos o el gen completo en genoma del hospedador, lo que dan como improbable.

Sin embargo la integración de estos fragmentos en el genoma no es el único riesgo potencial derivado de los fragmentos sintéticos. Hay una cantidad importante de literatura científica sobre la detección de ARN y ADN en los sistemas inmunitarios de mamíferos. Una sencilla búsqueda en bases de datos científicas encuentra alrededor de 1000 publicaciones acerca de la materia³.

CONCLUSIÓN:

La investigación muestra que los fragmentos de ADN y ARN administrados oralmente son capaces de interactuar con el sistema inmune (ver Rachmiewitz *et al.* 2004 entre otros). La propia EFSA apuntaba en esa dirección cuando analizaron el maíz NK603 (EFSA 2003). La manera en que la EFSA trata esta cuestión en la opinión del MON810 está lejos de ser satisfactoria y lejos también de los requerimientos legales que se suponen para un análisis exhaustivo tal y como se demanda por la regulación 1829/2003. La seguridad del MON810 para humanos o animales no puede garantizarse si no se conocen las consecuencias del material genético presente en el torrente sanguíneo. Es incomprensible por qué la EFSA ni siquiera menciona que dichos fragmentos detectados en la sangre pueden desencadenar efectos inmunoestimulantes.

³ Obtenido con la base de datos de publicaciones científicas pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y highwire (<http://highwire.org/>) con las palabras clave “ADN/ARN inmunoestimulante TLR3, TLR/, TLR7, TLR8, TLR9”. Ejemplos: Akira *et al.* 2006, Pawar *et al.* 2006, Wagner und Bauer 2006, Schlee *et al.* 2006, Schlee *et al.* 2007, Bourquin *et al.* 2007, Hamm *et al.* 2007, Kozy *et al.* 2009, Chu *et al.* 2009, Berger *et al.* 2009.

9. Estudios de proteómica no contemplada por la EFSA.

Se recomiendan estudios de proteómica en la propio manual de la EFSA “Manual del Panel Científico para los Organismos Genéticamente Modificados para la valoración del riesgo de las plantas modificadas genéticamente y comida y piensos derivados” (EFSA 2004)

Especialmente, *“Aumentar las posibilidades de detectar efectos no intencionados debidos la modifiación genética de los organismos, tecnologías de profiling, como la transcriptómica, proteómica y metabolómica tienen el potencial de ampliar la profundidad de los análisis comparativos (refs). La utilidad y la aplicabilidad de estas tecnologías en la detección de la alteración genes y sus proteínas expresadas así como la composición de metabolitos de plantas transgénicas ha sido examinado en proyectos de investigación específicos financiados por ejemplo por EU FP5 (proyecto GMOCARE) y la Agencia de calidad de la alimentación del Reino Unido (programa de investigación GO2)”* (EFSA 2008)

Pero sorprendentemente la EFSA ni siquiera menciona el estudio que analiza el MON810 mediante técnicas de proteómica.

Zolla *et al.* (2008) encontraron mediante estas técnicas muchas diferencias entre el MON810 y su línea isogénica más cercana. En concreto se encontraron 7 nuevas bandas expresadas. 14 bandas mostraban una disminución en la regulación, 13 se incrementaron y 9 estaban completamente inhibidas en la línea transgénica. “Curiosamente, se detectó un spot nuevo (SSP 6711) correspondiente a gammazeína de 50 kDa, **una proteína alergénica bien conocida**”. No está claro si estas diferencias suponen una amenaza para la seguridad pero se debería analizar en profundidad dado que los autores concluyen: *“Sin embargo se debería tener en cuenta que la detección de cambios en los perfiles de las proteínas no representa una cuestión de seguridad per se; la relevancia para la seguridad de estos cambios debería ser valorada (también en el contexto de la variación natural no investigada aquí) esclareciendo la naturaleza de las proteínas afectadas (Zola et al. 2008)”*.

CONCLUSIÓN:

No está claro, y es inaceptable que la EFSA no siga su propia recomendación de investigar exhaustivamente las diferencias que pueden surgir de la modificación genética. Junto con la detección de nuevas “proteínas de fusión potenciales” del trabajo de Rosati *et al.* 2008, esta es una cuestión de seguridad muy clara que debe explicarse. No está muy claro por qué la EFSA ha ignorado una publicación tan importante que estudia precisamente este OGM.

10. Incremento de las citoquinas no considerado por la EFSA

Finamore *et al.* (2008) evaluaron en ratones la respuesta inmunológica central y periférica al maíz modificado. Alimentaron ratones destetados y viejos mediante una dieta que contenía MON810 o su maíz parental o una dieta de cápsulas con maíz no modificado durante 30 y 90 días. En este estudio los autores encontraron cambios recurrentes en el sistema inmune tales como cambios en la cantidad de un tipo especial de linfocitos (células T). Estas células tienen un papel en la regulación de la respuesta inflamatoria. Los autores mencionan que el alto número de linfocitos se ha asociado con asma o alergias alimentarias en niños no tratadas. Otras alteraciones de los inmunofenotipos inducidos por el maíz transgénico con el incremento de citoquinas como la interleuquina 6 (IL6), IL13, IL12p70 o la MIP-1, importantes para la respuesta inmune humana. Los autores concluyen que *“estas citoquinas están implicadas en respuestas inflamatorias (47-49) y aunque no se incrementaron a lo bestia debido al consumo del maíz MON810, el incremento es un indicador claro de las perturbaciones inducidas por el maíz MON810”* (Finamore *et al.* 2008).

CONCLUSIÓN:

De nuevo no queda claro por qué la EFSA no ha incorporado esta publicación en su opinión sobre el MON810.

OBSERVACIONES ADICIONALES

Contaminación de cultivos de maíz convencional y ecológico

Una de las principales preocupaciones relacionadas con los cultivos transgénicos es el hecho de que son organismos que pueden contaminar los cultivos no transgénicos (convencionales o ecológicos). La contaminación tiene implicaciones para la biodiversidad, el sustento de los agricultores y la seguridad alimentaria. Las funciones de la EFSA no incluyen tomar en consideración la posibilidad de contaminación por maíz transgénico. Sin embargo los gestores tienen que tener conocimiento de los asuntos relacionados con la contaminación.

Casos de contaminación por MON810 en España.

Hay muchos estudios que confirman la polinización por maíz transgénico a larga distancia hasta a 1000 metros de distancia (ver por ejemplo EEA, 2002; IPTS/JRC, 2002, IPTS/JRC/ESTO, 2006). En todos los informes de la UE publicados sobre flujo génico y coexistencia el maíz demostró ser uno de los cultivos con mayor dificultad para controlar debido a la alta tasa de polinización cruzada y las grandes distancias que el polen viable del maíz puede viajar. El maíz transgénico presentaría un riesgo de “medio a alto” de producirse polinización cruzada con cultivos tradicionales (Treu 2000).

La reducida superficie de maíz Bt que se cultiva en España aparece como una fuente de conflicto social. *“El concepto de la responsabilidad es trasladar el problema a los agricultores ecológicos. Como resultado muchos agricultores son reacios a informar públicamente de casos de contaminación en un contexto en el que es precisa la cohesión social, como en los pueblos pequeños. Un agricultor ecológico declaró: “como consecuencia de la presión social, cuando un agricultor sufre un caso de contaminación, no quiere decirlo. El año pasado hubo cuatro casos de contaminación y dos se hicieron públicos pero los otros dos no. Por miedo a enfrentarse a la gente en el pueblo... así que tienen que asumir el coste económico, el ambiental y el coste de perder la certificación ecológica, pero no lo dicen (entrevista)” Consecuentemente, los datos de los casos de contaminación no se registran sistemáticamente aunque se retira la certificación ecológica en esos casos”* (Binimelis 2008)

Al mismo tiempo la agricultura ecológica está decreciendo como consecuencia de la contaminación por transgénicos. “*Como resultado [de estos casos], desde 2004 (cuando se hicieron los primeros análisis) hasta 2007, las áreas dedicadas a maíz ecológico se han reducido en un 75% en Aragón [donde los cultivos de maíz Bt están concentrados] (Binimelis 2008)*”

Existe la posibilidad de que las plantas de maíz transgénico pudieran sobrevivir al invierno en la Europa mediterránea y contaminar maíz no transgénico. Las plantas de maíz han llegado a sobrevivir incluso el invierno del Reino Unido, una región europea más fría en comparación (Crawley 2001). Ocasionalmente, se han descubierto plantas espontáneas de maíz (que no se plantaron intencionalmente) en campos no cultivados y a los lados de las carreteras tras la producción de maíz transgénico (Eastham and Sweet 2002). Si alguna planta espontánea de maíz crece inadvertidamente cerca de un campo de maíz podría darse un caso de contaminación al producirse polinización cruzada.

CONCLUSIÓN:

La coexistencia es profundamente problemática. El maíz no transgénico, es decir, el convencional y el ecológico, tiene muchas posibilidades de ser contaminado en Europa. No hay leyes sobre la responsabilidad legal que conlleve una compensación para aquellos agricultores cuyos cultivos hayan sido contaminados y por tanto devaluados por el maíz transgénico en Europa. De hecho, Greenpeace España publicó un informe (Greenpeace 2008) enumerando las dificultades de los agricultores en España para mantenerse libres de transgénicos. Este aspecto debe ser considerado con vistas al cultivo del MON810.

Bibliografía

Akira, S., Uematsu, S. & Takeuchi, O. 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783-801.

Berger, M., Ablasser, A., Kim, S., Bekeredjian-Ding, I., Giese, T., Endres, S., Hornung, V., & Hartmann, G. 2009. TLR8-driven IL-12-dependent reciprocal and synergistic activation of NK cells and monocytes by immunostimulatory RNA. *Journal of Immunotherapy* 32: 262-271.

Binimelis, R. 2008. Coexistence of plants and coexistence of farmers: is an individual choice possible? *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 21:437–457

Bourquin, C., Schmidt, L., Hornung, V., Wurzenberger, C., Anz, D., Sandholzer, N., Schreiber, S., Voelkl, A., Hartmann, G. & Endres, S. 2007. Immunostimulatory RNA oligonucleotides trigger an antigen-specific cytotoxic T-cell and IgG2a response. *Blood* 09: 2953-2960.

Chu, W.M., Gong, X., Li, Z.W., Takabayashi, K., Ouyang, H.H., Chen, Y., Chen, D.J., Li, G.C., Karin, M. & Raz, E. 2009. Retraction: DNA-PKcs is required for activation of innate immunity by immunostimulatory DNA. *Cell* 136: 565.

Crawley, M.J., Brown, S.L., Hails, R.S., Kohn, D.D. & Rees, M. 2001. Transgenic crops in natural habitats. *Nature* 409: 682-683.

Dively, G.P., Rose, R., Sears, M.K., Hellmich, R.L., Stanley-Horn, D.E., Calvin, D.D. Russo, J.M. & Anderson, P.L. 2004. Effects on monarch butterfly larvae (*Lepidoptera: Danaidae*) after continuous exposure to Cry1Ab expressing corn during anthesis. *Environmental Entomology* 33: 1116-1125.

EEA 2002. Eastham, K. & Sweet, J. Genetically modified organisms (GMOs): the significance of gene flow through pollen transfer. Expert's Corner Series, European Environment Agency, Copenhagen. <http://www.eea.eu.int/>

EFSA 2003. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of food s and food ingredients

derived from herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for which a request for placing on the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto. The EFSA Journal 9: 1-14.

EFSA 2006. Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. The EFSA Journal 99: 1-100.

EFSA 2008a. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: The role of animal feeding trials - Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. Food and Chemical Toxicology 46: S2-S70.

EFSA 2008b. Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the European Commission related to the safeguard clause invoked by Austria on maize MON810 and T25 according to Article 23 of Directive 2001/18/EC. The EFSA Journal 891: 1-64.

EFSA 2008c. Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the European Commission related to the safeguard clause invoked by France on maize MON810 according to Article 23 of Directive 2001/18/EC and the emergency measure according to Article 34 of Regulation (EC) No 1829/2003. The EFSA Journal 850: 1-45.

EFSA 2009. Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on applications (EFSA-GMORX-MON810) for the renewal of authorisation for the continued marketing of (1) existing food and food ingredients produced from genetically modified insect resistant maize MON810; (2) feed consisting of and/or containing maize MON810, including the use of seed for cultivation; and of (3) food and feed additives, and feed materials produced from maize MON810, all under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. The EFSA Journal 1149: 1-84.

Finamore, A., Roselli, M, Britti, S., Monastra, G., Ambra, R., Turrini, A. & Mengheri, E.

2008. Intestinal and peripheral immune response to MON810 maize ingestion in weaning and old mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56: 11533-11539.

Greenpeace 2008. La coexistencia sigue siendo imposible. <http://www.greenpeace.org/raw/content/espana/reports/la-coexistencia-siguesiendo-i.pdf>

Halsey, M.E., Remund, K.M., Davis, C.A., Qualls, M., Eppard, P.J. & Berberich, S.A. 2005. Isolation of maize from pollen-mediated gene flow by time and distance. *Crop Science* 45: 2172-2185.

Hamm, S., Heit, A., Koffler, M., Huster, K.M., Akira, S., Busch, D.H., Wagner, H. & Bauer, S. 2007. Immunostimulatory RNA is a potent inducer of antigen-specific cytotoxic and humoral immune response in vivo. *International Immunology* 19(3): 297-304.

Higgins, D., Marshall, J.D., Traquina, P., Van Nest, G. & Livingston, B.D. 2007. Immunostimulatory DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines* 6: 747-759.

IPTS/JRC 2002: Anne-Katrin Bock, A.-K., Lheureux, K., Libeau-Dulos, M., Nilsagård, H. & Rodríguez-Cerezo, E. Scenarios for co-existence of genetically modified, conventional and organic crops in European agriculture. Joint Research Centre (DG JRC), Institute for Prospective Technological Studies http://www.jrc.cec.eu.int/download/GMCrops_coexistence.pdf

IPTS/JRC/ESTO 2006, Messean, A., Angevin, F., Gómez-Barbero, M., Menrad, K. & Rodríguez-Cerezo, E. New case studies on the coexistence of GM and non-GM crops in European agriculture. Joint Research Centre (DG JRC), Institute for Prospective Technological Studies and European Science and Technology Observatory Technical Report EUR 22102 EN. <http://www.jrc.es>

Jarosz, N., Loubet, B., Durand, B., Foueillassar, X. & Huber, L. 2005 Variations in maize pollen emission and deposition in relation to microclimate. *Environmental Science and Technology* 39: 4377 – 4384. Knols, B.G.J. & Dicke, M. 2003. Bt-crop risk assessment in the Netherlands. *Nature Biotechnology* 21: 973 – 974.

Kozy, H.M., Garrett-Young, R., Kell, S.A., Lum, J.A., Kachura, M., Sathe, A., Biffen, M., Bell, J., Dymond, M., McHale, M., Kanzler, H., Coffman, R.L. & Hessel, E.M. 2009. Comparison of different classes of immunostimulatory DNA sequences recognizing toll-like receptor (TLR) 9. In: In Vitro and In Vivo Studies. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 179(1_MeetingAbstracts): A5721.

Lang, A., Lauber, E. & Darvas, B. 2007. Early-tier tests insufficient for GMO risk assessment. Nature Biotechnology 25: 35 – 36.

Losey, J.E., Raynor, L.S. & Carter, M.E. 1999. Transgenic pollen harms monarch larvae. Nature 399: 214.

Lumbierres, B., Albajes, R. & Pons, X. 2004. Transgenic Bt maize and *Rhopalosiphum padi* (Hom., Aphididae) performance. Ecological Entomology 29: 309 – 317.

Mazza, R., Soave, M., Morlacchini, M., Piva, G., Marocco, A. 2005. Assessing the transfer of genetically modified DNA from feed to animal tissues. Transgenic Research 14: 775-784.

Pawar, R.D., Patole, P.S. & Wornle, M. & Anders, H.J. 2006. Microbial nucleic acids pay a Toll in kidney disease. Renal Physiology 291: F509-F516.

Pisetsky, D.S. (1997) DNA and the Immune System. Annals of Internal Medicine 126: 169-171.

Pons, X., Lumbierres, B., Lopez, C. & Albajes, R. 2005. Abundance of nontarget pests in transgenic Bt-maize: a farm scale study. European Journal of Entomology 102: 73 – 79

Rachmilewitz, D., Katakura, K., Karmeli, F., Hayashi, T., Reinus, C., Rudensky, B., Akira, S., Takeda, K., Lee, J., Takabayashi, K. & Raz, E. 2004. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. Gastroenterology 126: 520-528.

Ramírez-Romero, R., Bernal, J.S., Chaufaux J. & Kaiser, L. 2007. Impact assessment of Bt-maize on a moth parasitoid, *Cotesia marginiventris* (Hymenoptera: Braconidae), via host exposure to purified Cry1Ab protein or Bt-plants. *Crop Protection* 26: 953 – 962.

Risbey, J.S. & Kandlikar, M. (2007) Expressions of likelihood and confidence in the IPCC uncertainty assessment process. *Climatic Change* 85:19–31.

Rosati, A., Bogani, P., Santarlaschi, A. & Buiatti M 2008. Characterisation of 3' transgene insertion site and derived mRNAs in MON810 YieldGard maize. *Plant Molecular Biology* 67: 271-281.

Schlee, M., Barchet, W., Hornung, V. & Hartmann, G. 2007. Beyond double-stranded RNA-type I IFN induction by 3pRNA and other viral nucleic acids. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 316: 207-230.

Schlee, M., Hornung, V. & Hartmann, G. 2006. siRNA and isRNA: two edges of one sword. *Molecular Therapy* 14: 463-470.

Sears, M.K., R.L. Hellmich, D.E. Stanley-Horn, K.S. Oberhauser, J.M. Pleasants, H.R.

Mattila, B.D. Siegfried & G.P. Dively. 2001. Impact of Bt corn pollen on monarch butterfly populations: A risk assessment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98: 11937-11942.

Snow, A.A., Andow, D.A., Gepts, P., Hallerman, E.M., Power, A., Tiedje, J.M. & Wolfenbarger, L.L. 2005. Genetically engineered organisms and the environment: current status and recommendations. *Ecological Applications* 15: 377 – 404.

Spanish Biosafety Commission 2008. Application EFSA/GMO-RXMON810 (20.1.a) concerning the renewal of existing product of Regulation (EC) No. 1829/2003, regarding the placing on the market of genetically modified MON810 maize for cultivation from Monsanto Europe, S.A. Spanish Biosafety Commission opinion on the environmental risk assessment and monitoring plan. <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/?wicket:interface=:3:buttonf>

orm:questionDetailsTabs:panel:docItemForm:pageable:11:fileNameLnk:1:ILinkList
ener

Takahashi, N., Kitazawa, H., Iwabuchi, N., Xiao, J.Z., Miyaji, K., Iwatsuki, K. & Saito, T. 2006. Oral administration of an immunostimulatory DNA sequence from *Bifidobacterium longum* improves Th1/Th2 balance in a murine model. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 70: 2013-2017.

Thomas, J.A., Telfer, M.G., Roy, D.B., Preston, C.D., Greenwood, J.J.D., Asher, J., Fox, R., Clarke, R.T. & Lawton, J.H. 2004. Comparative losses of British butterflies, birds and plants and the global extinction crisis. *Science* 303: 1879-1881.

Treu, R. & Emberlin, J. 2000. Pollen dispersal in the crops maize (*Zea mays*), oil seed rape (*Brassica napus* ssp *oleifera*), potatoes (*Solanum tuberosum*), sugar beet (*Beta vulgaris* ssp *vulgaris*) and wheat (*Triticum aestivum*). A report for the Soil Association from the National Pollen Research Unit. Available at <http://www.soilassociation.org>.

Vercesi, M.L., Krogh, P.H. & Holmstrup, M. 2006. Can *Bacillus thuringiensis* (Bt) corn residues and Bt-corn plants affect life-history traits in the earthworm *Aporrectodea caliginosa*? *Applied Soil Ecology* 32: 180 – 187.

Wagner, H. & Bauer, S. 2006) All is not toll: new pathways in DNA recognition. *Journal of Experimental Medicine* 203: 265-268.

Zolla, L., Rinalducci, S., Antonioli, P. & Righetti, P.G. 2008. Proteomics as a complementary tool for identifying unintended side effects occurring in transgenic maize seeds as a result of genetic modifications. *Journal of Proteome Research* 7: 1850-1861.