

LA EDICIÓN GENÓMICA - EL PRÓXIMO ARREGLO TÉCNICO DE GM CONDENADO AL FRACASO

Problemas
de regulación
y amenazas
para África

OCTUBRE DE 2020





El Centro Africano para la Biodiversidad (ACB por sus siglas en inglés) tiene una larga y respetada trayectoria en investigación y cabildeo. Nuestro enfoque geográfico actual es el sur y el este de África, con amplias redes continentales y globales. Trabajamos en investigación, análisis, cabildeo e intercambio de destrezas y buscamos informar y amplificar las voces de los movimientos sociales que luchan por la seguridad alimentaria en África.

www.acbio.org.za PO Box 29170, Melville 2109, Johannesburgo, Sudáfrica
Tel: +27 (0)11 486 1156

© The African Centre for Biodiversity



Esta publicación está licenciada bajo Creative Commons (licencia internacional de atribución no comercial sin obra derivada 4.0). Esta publicación puede ser compartida sin modificación para uso no comercial siempre que se reconozca como fuente al Centro Africano para la Biodiversidad. Cualquier uso comercial del material o los datos derivados de esta publicación requiere un consentimiento escrito.

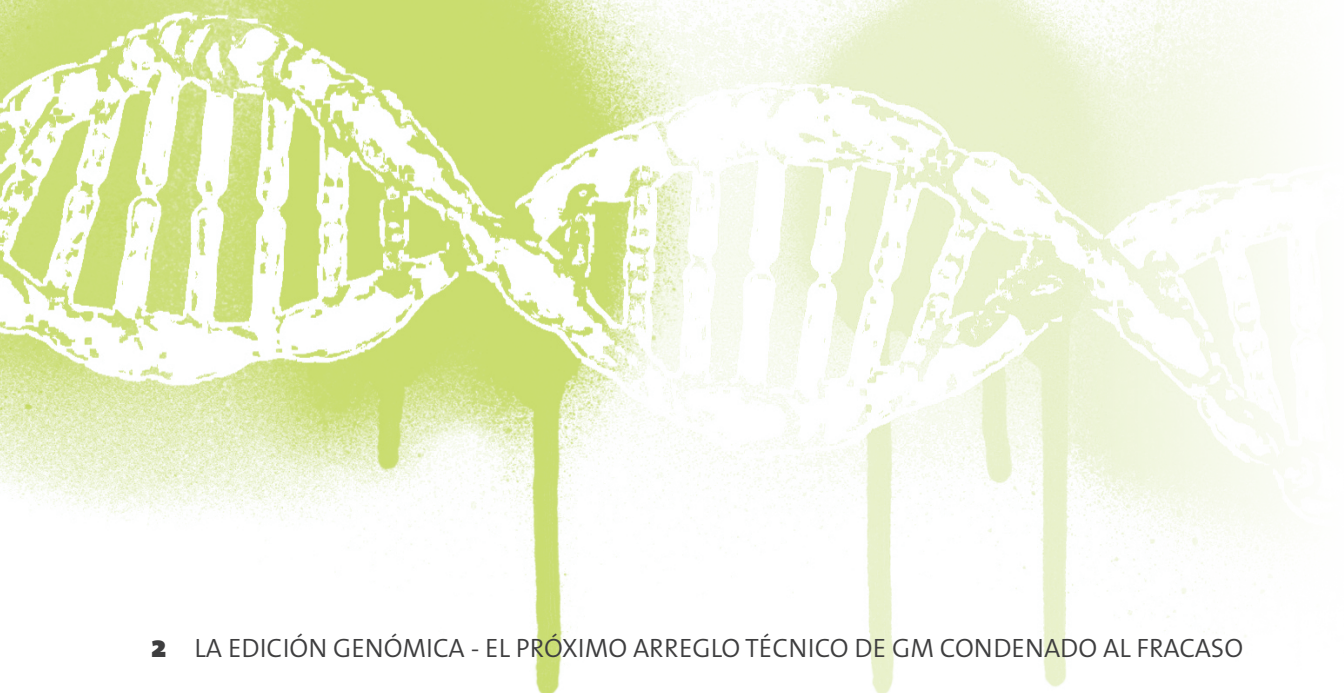
Investigado y escrito por la Dra. Eva Sirinathsinghji
Correctora: Liz Sparg
Traducción: Maricruz González C
Diseño y diagramación: Adam Rumball, Sharkbuoys Designs, Johannesburg

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de nuestros donantes, que hicieron posible esta publicación. Las opiniones expresadas en este documento no necesariamente expresan las de nuestros financistas.

Índice

Sobre este artículo	5
Introducción	6
¿Qué es edición genómica?	8
Las afirmaciones infundadas de precisión y eficiencia enmascaran los riesgos y limitaciones	11
La edición genómica está asociada con una variedad de efectos no deseados	11
La edición genómica amplía el potencial alcance de intervención	13
La edición genómica aún utiliza procesos de laboratorio antiguos e imprecisos	13
Panorama actual de la reglamentación mundial	13
Un caso para la prohibición de la edición genómica	15
Consideraciones y desafíos para la evaluación de riesgos	16
Conclusión	18
Referencias	19



Acrónimos y abreviaciones

ACB	African Centre for Biodiversity [Centro Africano para la Biodiversidad]
AOCC	African Orphan Crops Consortium [Consortio Africano de Cultivos Huérfanos]
CIMMYT	International Maize and Wheat Improvement Center [Centro Internacional de Mejoramiento de Maíz y Trigo]
CRISPR	Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
EE.UU.	Estados Unidos de América
GM	Genéticamente modificado
IG	Ingeniería Genética
OGM	Organismo genéticamente modificado
SDN	Mutagénesis de sitio dirigido





Sobre este artículo

El objetivo de este artículo es actualizar al público sobre los esfuerzos concertados para desregularizar una recién inventada técnica de la ingeniería genética (IG) llamada edición genómica, tanto en África como a nivel global. Esto se está haciendo con el pretexto de resolver los complejos desafíos relacionados con la inseguridad alimentaria, los medios de subsistencia de los agricultores, la doble crisis climática y ecológica y los problemas de salud, como las enfermedades transmitidas por vectores, todos los cuales se ven ahora aumentados por la pandemia de coronavirus.

El Centro Africano para la Biodiversidad (ACB) ha venido rastreando los desarrollos en este campo en los últimos años. ACB ha resaltado la inutilidad de las tecnologías para modificación genética para abordar los problemas que esas tecnologías pretenden resolver, incluyendo lo que tiene que ver con los riesgos de seguridad biológica que entraña la edición genómica y sus productos (ACB, 2017a), así como los riesgos que plantean para seguir privatizando

los sistemas alimentarios (ACB, 2020). Este trabajo también responde directamente a los esfuerzos de cabildeo realizados en Sudáfrica para excluir, tanto la tecnología, como los productos de la reglamentación en materia de bioseguridad (ACB, 2017b).

En el presente documento se resumirán algunas de los problemas más apremiantes con respecto a la tecnología, entre ellas el panorama normativo, los agentes empresariales involucrados, los productos que se vislumbran en el horizonte de los países africanos y los riesgos en materia de bioseguridad, así como el falso alarde utilizado para promover la adopción. Los fracasos que hasta la fecha han tenido los organismos genéticamente modificados (OGM) en el continente constituyen un severo aviso de lo que se avecina en caso de aplicar reglamentaciones permisivas en materia de bioseguridad.

El ACB hace un llamado para que se prohíban oportunamente los fallidos OGM de primera generación, así como las últimas correcciones técnicas de edición genómica que solo servirán para prolongar la vida de los continuos fracasos del modelo agrícola industrializado, de los cuales los OGM son ejemplos extremos.

Introducción

El estancamiento del desarrollo y la adopción de organismos genéticamente modificados (OGM) “antiguos” o de “primera generación” ha obligado a la maquinaria biotecnológica a invertir y desarrollar nuevas formas de técnicas de ingeniería genética (IG), como las próximas soluciones rápidas para abordar los problemas que ha causado la agricultura industrial. La primera generación de OGM no solo no abordó estos problemas, sino que los exacerbó. Uno de estos conjuntos de técnicas de IG se llama ‘edición genómica.’

De modo perfectamente sincronizado, los actores habituales participan activamente en proyectos de edición genómica dirigidos a África. El Centro Internacional de Mejoramiento del Maíz y el Trigo (CIMMYT) y DuPont Pioneer (uno de los principales titulares de la licencia de la técnica de edición genómica CRISPR, y que ahora se llama Corteva) participan en un proyecto conjunto para producir maíz editado con genoma, diseñado para resistir la enfermedad de necrosis letal del maíz. El proyecto tiene por objeto explotar el germoplasma de élite africano (y latinoamericano/caribeño) que es naturalmente tolerante al calor y a la sequía (Boddupalli et al, 2020) para generar variedades resistentes a los virus. Sin embargo, todavía no se dispone de datos que demuestren el éxito del desarrollo de estas variedades. Otro proyecto pionero de DuPont, en asociación con el Centro de Investigación Donald Danforth y financiado parcialmente por la Fundación Bill y Melinda Gates (Gómez et al, 2019), consiste en desarrollar variedades de yuca destinadas a ser resistentes a las enfermedades virales, a pesar de que recientemente se han identificado variedades naturalmente resistentes (Sheat et al., 2019). La Fundación Bill y Melinda Gates también está invirtiendo en Acceligen para ingeniería de la ganadería lechera (Feedstuffs, 2020). Aceeligen es una empresa de Recombinetics Inc. que recientemente generó las polémicas vacas “sin cuernos” asociadas a efectos no deseados, incluyendo la incorporación

accidental de genes de resistencia a los antibióticos en el animal (Norris et al., 2020).

En el Instituto Internacional de Agricultura Tropical (IITA) de Kenia, también se está desarrollando un plátano resistente al virus de las estrías bacterianas (Tripathi et al., 2019), junto con plátanos resistentes a la marchitez por fusarium, aunque en este último proyecto aún no se han publicado datos de prueba de principio que confirmen su desarrollo. El IITA también está desarrollando variedades de papa resistentes a los virus, destinadas al mercado del África oriental (GICIAI, 2020).

El Consorcio Africano de Cultivos Huérfanos (AOCC), un proyecto fundado por la Nueva Alianza para el Desarrollo de África (NEPAD) de la Unión Africana y Mars Incorporated, aparentemente está secuenciando los genomas de 101 cultivos huérfanos africanos, para facilitar la adopción de nuevas tecnologías para los llamados cultivos autóctonos infrautilizados (AOCC, 2017). En el proyecto participan centros de investigación privados y públicos, incluso en los Estados Unidos (EE.UU.), Corteva Agriscience y Benson Hill Biosystems, Inc. El proyecto abarca varias motivaciones extractivas, entre ellas la extracción de datos de información genética útil de variedades de cultivos autóctonos que tienen importantes cualidades agronómicas, nutricionales y/o medicinales (Chang et al., 2019), que personifican la nueva era digital de la biopiratería.

No es de extrañar que la maquinaria probiotecnológica esté haciendo grandes declaraciones en el sentido de que la edición genómica generará una revolución alimentaria en África (Gakpo, 2020; CIMMYT, 2017; Komen et al., 2020). Sin embargo, no parece que haya ningún producto revolucionario de edición genómica que esté ingresando en el mercado para justificar la inminente aprobación de una legislación permisiva en materia de bioseguridad. EE.UU. y el Canadá, donde en 2015 se aprobó por primera vez en el mundo el primer cultivo editado con genoma, introdujeron una variedad de hongo que no se oscurece destinada a prolongar su vida útil en el supermercado. El maíz ceroso de DuPont Pioneer es el primer producto editado con



genoma de la empresa y, en 2016, el segundo aprobado en EE.UU. para su uso en aplicaciones industriales, como etiquetas de botellas y espesantes alimentarios (Cortevea, n.d). En Canadá, se ha aprobado un aceite de soja con alto contenido de ácido oleico de Calyxt, aunque podría ser fácilmente sustituido por otros aceites que contienen naturalmente altos niveles de ácidos oleicos, como el aceite de oliva. Si bien se afirma que este producto es beneficioso para la salud (ISAAA, 2019), hasta la fecha no se han demostrado tales beneficios. También se ha visto afectado por la falta de adopción, ya que sólo constituye el 0,084% de las hectáreas de soja plantadas en 2020.¹

Muchos de los cultivos que se están desarrollando son, de nuevo, más tolerantes a los herbicidas (como la linaza, tolerante a los herbicidas de CIBUS) (Sauer et al., 2016), o los cultivos resistentes a plagas/patógenos, que de ninguna manera están más equipados genéticamente para resolver los problemas que aquejan a los OGM actuales: el desarrollo

de malezas resistentes a los herbicidas, o la resistencia a plagas/patógenos (Kreuze & Valkonen, 2017). Un ejemplo es la colza tolerante a los herbicidas sulfonilúreos del CIBUS, que se cultiva en los EE.UU. y Canadá, y que aparentemente constituye sólo el 4% de las variedades de colza cultivadas en los EE.UU. (CIBUS, 2019). Se la pretende cultivar en rotación con cultivos tolerantes al glifosato para combatir los problemas de la maleza resistente al glifosato. De hecho, la escasez de rasgos útiles revela las limitaciones técnicas que sufre actualmente la industria y es un testimonio de las carencias del paradigma reduccionista de la ingeniería genética en su incapacidad para apoyar verdaderos avances en el desarrollo agrícola. Es improbable que la alteración de un solo gen, o incluso de un puñado de genes, imite fenómenos biológicos complejos como la tolerancia a la sequía, que está mediada por muchos, incluso cientos de genes en continua interacción con el medio ambiente externo (Gelinsky & Hilbeck, 2018).

1. Comunicado de prensa de Calyxt. Ver: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1705843/000156459020036905/clxt-ex991_7.htm

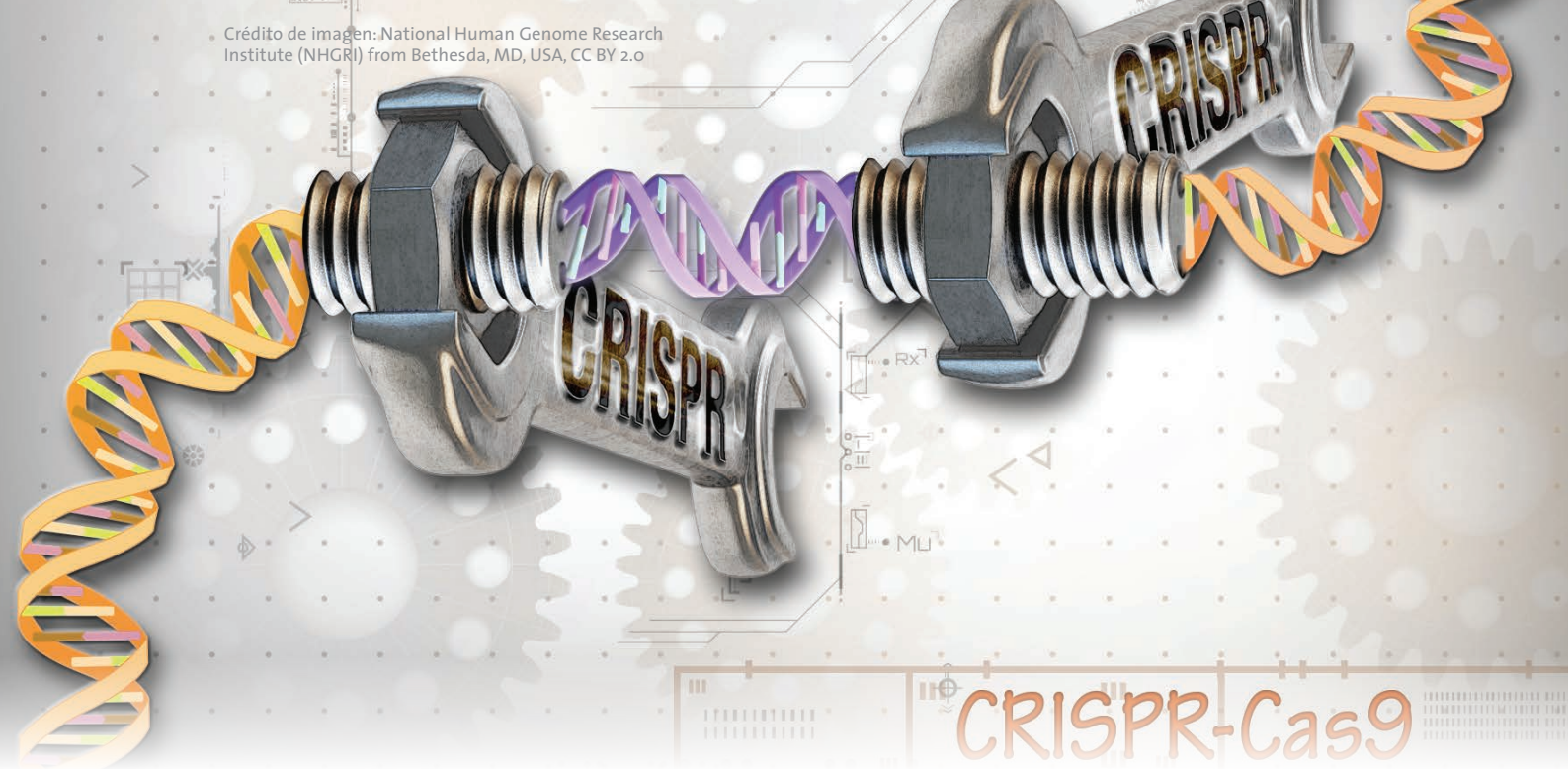
Se están haciendo afirmaciones científicamente poco sólidas en materia de seguridad biológica en el sentido de que esas técnicas no constituyen IG, y que son más parecidas a la reproducción natural y, por lo tanto, seguras para entrar en los sistemas alimentarios con poca necesidad de supervisión de la seguridad biológica. Sin embargo, esas afirmaciones son contrarias al Protocolo de Cartagena de las Naciones Unidas sobre Seguridad de la Biotecnología, en el que más de 50 países africanos son Partes Contratantes. El Protocolo reconoce implícitamente que la mayor parte de la edición genómica da lugar a los OGM. En decisiones recientes adoptadas por las Partes en el Protocolo se pide la cooperación internacional, el intercambio de conocimientos y la creación de capacidades para apoyar a las Partes en la evaluación de los posibles efectos adversos de la edición genómica y sus productos en la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo en cuenta los riesgos para la salud humana, el valor de la diversidad biológica para los pueblos indígenas y las comunidades locales, y las experiencias de importancia en la evaluación de los riesgos de esos organismos (CDB 2018). Además, hasta la fecha, las afirmaciones prematuras de seguridad no están respaldadas por pruebas científicas, que apuntan a una serie de efectos asociados no intencionales, como se detalla a continuación.

La edición genómica corre el riesgo de agudizar los problemas de la agricultura industrial, prolongando un modelo que amenaza tanto la salud humana como el medio ambiente, y abre aún más los sistemas

alimentarios africanos al control hegemónico y a la privatización de los sistemas alimentarios. De hecho, quienes impulsan la desregulación se quejan amargamente de que la reciente decisión de la Unión Europea de incluir los organismos editados por el genoma en la legislación sobre bioseguridad está prohibiendo la innovación. Citan niveles más bajos de patentes de la Unión Europea en comparación con los países con un panorama normativo más permisivo, como los EE.UU. (por ejemplo, Schmidt et al., 2020).

Las preocupaciones sobre esa tecnología van más allá de la bioseguridad, en un ámbito de lucha contrahegemónica contra los proyectos y marcos tecnocientíficos capitalistas euro-americanos basados en una forma de regulación laxa o inexistente que se amolda a una versión limitada y anticuada de la llamada ciencia occidental para facilitar sus intereses corporativos.

Este documento expone la razón por la que deben rechazarse firmemente esos empeños por seguir corrompiendo los sistemas alimentarios africanos con las últimas tecnologías de modificación genética y sus productos. Es imperativo que estas tecnologías se prohíban o, al menos, se regulen estrictamente sobre la base de una aplicación rigurosa y enérgica del principio de precaución y estrictas disposiciones de responsabilidad, para protegerse contra los riesgos de la bioseguridad y las posibles limitaciones de los organismos editados del genoma que poco sirven a los sistemas alimentarios genuinamente sostenibles, nutritivos y soberanos.



¿Qué es edición genómica?

La edición genómica es otra forma de la técnica de IG. Al igual que la primera generación de técnicas de IG, altera artificialmente el ADN de organismos, como las semillas, con el fin de diseñar una nueva característica, como la tolerancia a los herbicidas o la resistencia a los patógenos en una planta de cultivo.

La edición genómica se distingue de las técnicas de primera generación por los tipos de cambios genéticos que se pueden lograr. Las técnicas de IG más antiguas implican la introducción aleatoria de material genético extraño (o de construcciones de ADN) en los organismos huéspedes, como un gen que codifica para la tolerancia a determinados herbicidas. En cambio, las técnicas de edición genómica se utilizan para alterar el ADN que está naturalmente presente en un organismo, y se insertan en un lugar preescogido y dirigido del genoma de un organismo. En teoría, para algunas aplicaciones esto puede lograrse sin insertar permanentemente material genético extraño en el ADN de un organismo. Por

ejemplo, los desarrolladores tal vez deseen modificar un gen específico que estuviera presente naturalmente en un organismo de tal manera que el gen alterado o “editado” confiera entonces un nuevo rasgo, como la tolerancia a los herbicidas, sin introducir ADN extraño en el producto final. En otras aplicaciones, se inserta ADN extraño en un sitio escogido como objetivo en el genoma de un organismo. Los defensores hacen hincapié en esta naturaleza selectiva de la edición genómica como indicativo de una mayor precisión y seguridad respecto a las técnicas más antiguas.

Aunque la herramienta de edición genómica más popular es el sistema basado en CRISPR, también hay otras como la mutagénesis dirigida por oligonucleótidos (ODM), las nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALEN), las meganucleasas (MN) y las nucleasas de dedos de zinc (ZNF). Las técnicas están en continuo desarrollo y las más recientes involucran a “editores de base” y “nickasas”, que también utilizan técnicas CRISPR.

Es importante no confundir la edición genómica, que utiliza los sistemas CRISPR, con las tecnologías de “impulso genético”. Las unidades de genes están diseñadas para propagar rápidamente las modificaciones genéticas en poblaciones enteras, que también suelen desplegar herramientas de edición genómica basadas en CRISPR.

Definiciones y categorizaciones de edición genómica

Las diferentes aplicaciones posibles de edición genómica se dividen a menudo en tres categorías - SDN-1, SDN-2 y SDN-3 (nucleasa dirigida al sitio-1, 2 y 3) - dependiendo del cambio genético que se pretende realizar (Podevin et al., 2013; Agapito-Tenfen et al., 2018). Estas categorías se han convertido en el centro de los debates sobre reglamentación, en los que algunos abogan por una reglamentación menos estricta basándose en que un producto de las dos primeras categorías, SDN-1 y SDN-2, no entra dentro de la definición de un OGM. A este respecto, se afirma que, en teoría, *no se introduce permanentemente ningún ADN extraño*. Sin embargo, las claras distinciones entre las tres categorías pueden ser más teóricas que prácticas, al considerar el conjunto de efectos no intencionales asociados que surgen durante las aplicaciones de los SDN-1 y -2. Aunque no haya *intención* de introducir ningún ADN extraño, en ocasiones sí se introduce material genético extraño. También es pertinente señalar que una gran mayoría de edición genómica vegetal implica aplicaciones de SDN-1 (Eckerstorfer y otros, 2019), lo que es técnicamente más sencillo de lograr.

- Nucleasas Dirigidas por Sitio-1 (SDN-1): Las SDN-1 se usan para destruir de forma imprecisa un sitio genómico objetivo sin insertar ningún ADN. El actual proyecto del plátano resistente al virus (Tripathi et al., 2019) es un ejemplo de ello, donde se pretende destruir los genes virales. La variedad de hongo que no se oscurece es otro ejemplo.
- Nucleasas Dirigidas por Sitio-2 (SDN-2): Las SDN-2 se describen como la “edición” de un gen, con lo que se pretende un cambio preciso en un gen objetivo. Esto se logra introduciendo temporalmente un ADN extraño en el organismo que proporciona la plantilla para la alteración deseada, que luego puede ser copiado en el gen del organismo objetivo. En el mercado no parece haber, ni en planes, ningún producto SDN-2.
- Nucleasas Dirigidas por Sitio-3 (SDN-3): SDN-3 implica la inserción permanente de material genético extraño pero, a diferencia de las técnicas de IG transgénico existentes, el material genético extraño puede ser insertado en un lugar deseado del genoma, en lugar de ser insertado en un lugar aleatorio y no elegido. En el momento de escribir este artículo, no parece haber en el mercado ningún producto SDN-3, ni plan cercano.

Cabe señalar que las distinciones entre las SDN-1, -2 y -3 están determinadas por el organismo que se modifica y no por el desarrollador en sí. Esto se debe a que la maquinaria de edición genómica sólo corta el ADN, mientras que el proceso de reparación del ADN roto está determinado por la célula, que elige cuál de los diversos procesos de reparación del ADN desea desplegar para reparar el daño genético causado por el CRISPR u otras técnicas. Dependiendo de la vía de reparación utilizada, se obtendrá un resultado diferente. Como tal, el desarrollador no podrá controlar si se realiza SDN-1, -2 o -3, lo que hace que la edición genómica sea un proceso que no es ni preciso, ni completamente comprendido, ni predecible.



Las afirmaciones infundadas de precisión y eficiencia enmascaran los riesgos y limitaciones

La exageración en torno a la naturaleza “dirigida” de la edición genómica ha llevado a los desarrolladores a hacer afirmaciones infundadas sobre seguridad y eficiencia. En realidad, la riqueza de la literatura científica producida en los últimos años ha expuesto la brusquedad de las herramientas de edición genómica como igualando en gran medida a las de las técnicas de IG más antiguas. De hecho, vale la pena recordar que la afirmación de precisión también fue utilizada para promover la primera generación de OGM por los desarrolladores. En ese entonces, los desarrolladores dijeron que estas técnicas más antiguas permitían un desarrollo “más rápido” y “más preciso” de variedades de cultivos de alto rendimiento y calidad (véase Gelinsky & Hilbeck, 2018). Ahora, con el fin de promover las nuevas tecnologías como la edición genómica, los desarrolladores admiten que las antiguas técnicas de IG son lentas e imprecisas (Gelinsky & Hilbeck, 2018). Como advierten Gelinsky y Hilbeck (2018: 52), ‘Las clamorosas e indocumentadas afirmaciones de seguridad derivadas de postulados de control a través de la precisión recuerdan los primeros días de la primera generación de herramientas de ingeniería genética, al igual que las promesas exageradas e igualmente indocumentadas de futuros productos’.

Los cultivos de OGM de primera generación de alta calidad y alto rendimiento no se han materializado; en cambio, se han asociado a

una serie de efectos adversos no deseados asociados a la falta de precisión, como las mutaciones generalizadas (véase, por ejemplo, Latham et al, 2006; Makarevitch et al., 2003; Rang et al., 2005; Windels et al., 2003); perfiles composicionales/nutricionales alterados (Abdo, 2013; Agapito-Tenfen et al., 2013; Bøhn et al., 2014; Cheng et al., 2019; Mesnage et al., 2016); cambios en la bioquímica de las plantas y el estrés oxidativo en los cultivos tolerantes a los herbicidas en respuesta a la fumigación con herbicidas (Zanatta et al, 2020); amplia toxicidad no específica de las toxinas insecticidas introducidas diseñadas para atacar únicamente insectos específicos (Bondzio et al. 2013; Huffmann et al. 2004; Ito et al. 2004; Mesnage et al. 2012) y problemas agronómicos como el retraso en el crecimiento o la alteración ambiental de los caracteres (Bollinedi et al., 2017; Olsen et al., 2005).

La edición genómica está asociada con una variedad de efectos no deseados

En la actualidad, los efectos no intencionados específicos de las técnicas de edición del genoma son ampliamente reconocidos, especialmente en la investigación clínica, donde el alto grado de exigencia en materia de seguridad es más aceptado que en el ámbito de la agroindustria.

Los efectos no deseados de la edición genómica pueden dividirse en varias categorías (Agapito-Tenfen et al, 2018):

- 1) Efectos no deseados en el sitio previsto para la modificación, denominados ‘*efectos no deseados en el objetivo*’;
- 2) Efectos no deseados ‘*en el objetivo*’ causados por la modificación prevista y que son diferentes al rasgo deseado;
- 3) Efectos no deseados en otro sitio del genoma, denominados efectos ‘*fuera del objetivo*’.

Los cambios no intencionales pueden alterar la expresión de los genes y, por lo tanto, afectar el metabolismo y el fenotipo de una planta, que puede ser inofensivo o adverso para la salud humana o el medio ambiente, dependiendo del cambio o cambios introducidos (Eckerstorfer et al., 2019).



Entre los efectos no intencionales documentados de la edición genómica están mutaciones del ADN, inserciones, supresiones y eventos de recombinación cromosómica (por ejemplo, Bruner et al., 2019). Un ejemplo es un estudio reciente en el que se utilizó la edición genómica de SDN-1 para interrumpir un gen del arroz y crear variedades semienanas (Biswas et al., 2020). Los autores informaron de diversas mutaciones, inserciones, supresiones y reordenamientos del ADN que, además, variaban con las distintas variedades de arroz, lo que pone de relieve la imprevisibilidad de los efectos no deseados. El arroz también mostró un rendimiento reducido, lo que puso de manifiesto, tanto la falta de eficacia, como los efectos no deseados de la tecnología.

Se ha demostrado que las aplicaciones de SDN-1 desplegadas para destruir un gen no lo hacen, y dejan que el organismo produzca proteínas mutadas a partir de los genes dañados (Skryabin et al., 2020; Smits et al., 2019; Tuladhar et al., 2019). Las nuevas proteínas pueden adquirir una nueva función con consecuencias desconocidas o ejercer propiedades alérgicas/tóxicas. Esto va en contra de las afirmaciones de que los productos hechos con SDN-1 están libres de transgenes y sólo contienen pequeñas supresiones de genes específicos (Chemistry World, 2016).

También se ha demostrado la inclusión accidental de ADN extraño en las aplicaciones de SDN-1 y -2, en las que se supone que el ADN extraño no está presente en el OGM final. Por ejemplo, un estudio reciente demostró que el ADN extraño insertado en células de ratón “editadas” se derivaban de reactivos comunes de laboratorio, incluido el ADN bacteriano (derivado del uso estándar de bacterias como fuente de producción de la maquinaria de IG), así como el ADN de cabras y bovinos (derivado del suero animal presente en el medio de cultivo utilizado para cultivar las células de ratón) (Ono et al., 2019). La incorporación de ADN extraño, incluyendo genes de resistencia a los antibióticos también se ha encontrado en la vaca “sin cuernos” editada (Norris et al., 2020).

Los efectos fuera del objetivo son un efecto secundario bien establecido de la edición genómica y un área enorme de enfoque de los desarrolladores que buscan reducir su frecuencia. Las modificaciones fuera del objetivo en regiones no deseadas del genoma pueden dar lugar a mutaciones, reordenamientos complejos, translocaciones, inserciones y supresiones de material genético (por ejemplo, Kosicki et al., 2018; Tang et al., 2018; Zhu et al., 2017).

Pueden producirse efectos adicionales no deseados en el objetivo cuando la modificación prevista provoca un efecto diferente o adicional al rasgo deseado. Las mutaciones dirigidas a regiones específicas del genoma pueden tener también un efecto no deseado e imprevisible, como la perturbación del metabolismo de las plantas, causando alteraciones posteriores en los niveles de toxinas/alérgenos o en el crecimiento de las plantas, por ejemplo. Incluso si la modificación prevista se logra sin ningún efecto adicional no deseado, se entiende ahora que los genes suelen ejercer más de un rasgo o función. Así pues, el logro del resultado modificado previsto para una función de un gen podría ir acompañado de efectos inesperados en otras funciones de ese gen en particular (por ejemplo, Yang et al., 2016).

La edición genómica amplía el potencial alcance de intervención

A menudo se afirma que las modificaciones provocadas por la edición genómica no son diferentes de las mutaciones que pueden surgir naturalmente. Sin embargo, como señala Kawall (2019), la edición genómica es capaz de realizar cambios genéticos que no podrían surgir de forma natural. Las intervenciones profundas, como la ingeniería de múltiples genes simultáneamente, múltiples copias del mismo gen, así como los genes que normalmente estarían protegidos por mecanismos de protección naturales, son todas realizables con la edición del genoma. Los avances en la edición genómica también pueden aumentar el alcance de las especies que pueden ser objeto de ingeniería.

La edición genómica aún utiliza procesos de laboratorio antiguos e imprecisos

La reivindicación de una mayor “precisión” y, por tanto, seguridad, solo influye parcialmente en los riesgos potenciales asociados a los OGM, tanto en las versiones antiguas como en las nuevas versiones editadas del genoma. Muchos de los riesgos asociados con los OGM de primera generación no están relacionados con qué ADN se inserta o dónde se inserta. En cambio, los riesgos están relacionados con la naturaleza inherentemente impredecible

de las técnicas de IG (apoyo de laboratorio), utilizadas tanto con los OGM existentes como con la mayoría de los métodos actuales de edición genómica. Esto es así porque el proceso de transformación utilizado para introducir el material genético en el tejido vegetal, así como los procesos de cultivo de tejidos utilizados para cultivar y regenerar el tejido vegetal están asociados con efectos no deseados, como mutaciones y reordenamientos generalizados del ADN (véase, por ejemplo, Kim et al., 2003; Latham et al., 2006; Makarevitch et al., 2003; Rang et al., 2005; Windels et al., 2003). Un estudio reciente sobre una variedad de maíz GM tolerante a los herbicidas atribuyó al proceso de GM los niveles alterados de proteínas y metabolitos potencialmente tóxicos en el cultivo, un efecto no deseado que no podría evitarse con las herramientas de edición genómica (Mesnage et al., 2016).

Panorama actual de la reglamentación mundial

A la fecha, muchos países aún no han regulado la edición genómica y ningún país de África ha establecido un marco normativo específica y especialmente adaptado para regular, tanto la tecnología, como sus productos. Actualmente, Sudáfrica considera que la edición genómica y los productos de OGM en vivo entran en el ámbito de su Ley de OGM (1997). En 2016, la Academia de Ciencias de Sudáfrica (ASSAf) publicó recomendaciones para excluir de la legislación sobre los OGM la edición genómica y otras nuevas técnicas de IG (ASSAf, 2016). En los esfuerzos por crear un caso para mejorar la seguridad y el potencial técnico de las nuevas técnicas de IG, el informe hace una serie de afirmaciones algo contradictorias que promueven simultáneamente la seguridad y la eficacia de los cultivos GM de primera generación y ponen de relieve sus limitaciones. El informe promueve un sistema



de reglamentación con un umbral para evaluar únicamente los cultivos que van más allá de lo que puede ocurrir naturalmente, alegando que las nuevas técnicas son una extensión del cultivo convencional y que, por lo tanto, los productos son indistinguibles de sus contrapartes naturales. Abogan por la adaptación de la legislación en materia de bioseguridad de un sistema basado en procesos a otro basado en productos, lo que descarta el uso del término “biotecnología” de la definición de un OGM. Esto eliminaría la capacidad de evaluar todos los efectos no deseados asociados con la edición genómica y sus técnicas de apoyo. ACB (2017) respondió al informe y señaló que promovía afirmaciones prematuras sobre la seguridad y eficacia de la industria, y el desarrollo de un número aún mayor de cultivos tolerantes a los herbicidas, y que restringía la promoción de la tecnología aparentemente para beneficiar a los pequeños y medianos organismos de investigación –a pesar de reconocer las relaciones de poder desiguales que surgen debido al aumento de las patentes y el control externo como resultado de la financiación de los EE.UU. para las nuevas tecnologías de IG.

Nigeria y Kenia se encuentran actualmente elaborando borradores de normas para la edición genómica y se ha sugerido que sólo pueden regular las aplicaciones de SDN-3, en

las que se inserta intencionadamente ADN extranjero (Schmidt et al., 2020). La Unión Europea y Nueva Zelandia ya han declarado que todos los organismos editados del genoma son OGM, mientras que los países favorables a la modificación genética, como Brasil y Argentina, han decidido reglamentar únicamente los productos en los que se inserta intencionalmente ADN extraño (SDN-3). En Estados Unidos, en 2018 se eximió a la edición genómica de la normativa con la aprobación automática de los cultivos que se consideró tienen alteraciones que podrían haber ocurrido de forma natural, mientras que las solicitudes de SDN-3 todavía tendrán que pasar el proceso de desregulación aplicado a los OGM actuales (Stokstad, 2020). Si bien China encabeza la investigación y el desarrollo de la edición genómica y el registro de patentes a nivel mundial, todavía no ha establecido un marco reglamentario. En la India y en varios países de América Latina, esto sigue siendo objeto de debate. Cabe señalar que, como se ha mencionado anteriormente, las solicitudes de SDN-3 que insertan material genético extranjero son más difíciles de conseguir, y los reglamentos que excluyen las solicitudes y productos SDN-1 y -2 no regularán la mayoría de los productos vegetales editados con el genoma que probablemente se comercializarán en un futuro próximo (ver, por ejemplo, Schmidt et al., 2020).

Un caso para la prohibición de la edición genómica

Hay un claro motivo para prohibir que tecnologías, como la edición genómica, entren y corrompan aún más los sistemas y entornos alimentarios. Las falacias científicas que se exhortan actualmente con respecto a la edición genómica son regurgitaciones gastadas de las afirmaciones iniciales hechas hace décadas sobre los OGM de primera generación. Como se ha resumido anteriormente, las apresuradas afirmaciones de seguridad han sido expuestas como irremediablemente prematuras ya que, con nuestra creciente comprensión de cómo funcionan estas tecnologías, se han acumulado pruebas de imprecisión y efectos imprevistos. Se está demostrando que los efectos imprevistos documentados equivalen a los de los OGM de primera generación, que ahora se consideran, en general, imprecisos, arriesgados e incapaces de hacer frente a los complejos desafíos de la producción de alimentos.

Los OGM de primera generación no han cumplido ninguna de las grandes promesas hechas, como la de combatir el hambre, aumentar la seguridad alimentaria y los ingresos de los agricultores, o apoyar los medios de vida de los agricultores. De hecho, lo contrario se ha experimentado en Sudáfrica, el único país del continente que ha comercializado un cultivo básico de cereales modificados genéticamente: el maíz. La nación está sufriendo una escalada del hambre, el desplazamiento de las semillas tradicionales y locales y la pérdida de cosechas, al menos en parte debido a las ineficaces estrategias de los OGM (ACB, 2016; ACB, 2020; Oxfam, 2014). Así pues, la experiencia sudafricana sirve de advertencia de lo que vendrá si

se permite que la próxima era de cultivos editados con genoma entre en los sistemas alimentarios y agrícolas del continente. Esas plantas de cultivo con genoma corregido no servirán para nada más que para sustituir a los OGM de primera generación que han fracasado y que sólo han servido para profundizar y afianzar la captura y el poder de las empresas sobre los sistemas de semillas y alimentos del continente.

Las malas cosechas de cultivos GM también han plagado la experiencia de los OGM en otras naciones que los han comercializado, desde Burkina Faso, donde la calidad inferior del algodón GM dañó una industria algodonera de renombre mundial, hasta que el cultivo se prohibió en 2016 (ACB, 2015), hasta la India, donde el algodón Bt ha tenido impactos a largo plazo que han aumentado los costos de los insumos de los agricultores debido a la falta de protección contra las plagas (Kranthi & Stone, 2020). Las nuevas investigaciones sobre la debacle de Burkina Faso muestran que, mientras que los pequeños agricultores burkineses sufrieron pérdidas por valor de millones de dólares, Monsanto, en cambio, se benefició de un pago inflado, independientemente del rendimiento de la tecnología (Luna et al., 2020). Lo más alarmante es que Monsanto se benefició más de lo acordado en su contrato, y no tuvo que asumir ningún riesgo, lo que sí les sucedió a los pequeños agricultores. No obstante, la narración del primer cultivo transgénico destinado a los pequeños agricultores del continente se torció en una de éxito, ya que Monsanto -que financia centros de investigación en el país- ejerció el control final sobre los resultados de la investigación y exageró y distorsionó las pruebas científicas de los estudios mal realizados. Este ejemplo de una asociación público-privada dirigida por intereses, investigadores y fondos estadounidenses, expone las reivindicaciones de “copropiedad” o “codesarrollo” con socios africanos como una tapadera para extraer dinero, independientemente de la calidad, o la falta de ella, de sus productos.

Los últimos análisis de la India muestran fracasos similares, en los que el algodón Bt no aumentó los rendimientos, sino que contribuyó al aumento de los costos de

producción, y el uso de plaguicidas superó los niveles anteriores a 2002 debido a los brotes de plagas: todo ello contribuyó a la angustia de los agricultores y al suicidio (Gutierrez et al., 2020; Kranthi and Stone, 2020).

Argentina ha sufrido un fuerte aumento de enfermedades graves, como cánceres de piel, defectos de nacimiento, toxicidad reproductiva y una contaminación ambiental generalizada en los herbicidas asociados a los OGM (Avila-Vazquez et al., 2017; Avila-Vazquez et al., 2018). Existe un consenso generalizado de que este modelo de producción industrial ha fracasado y es uno de los principales impulsores de la pérdida de biodiversidad (por ejemplo, IPBES 2019). La edición genómica sólo servirá para prolongar y obstaculizar una transición justa hacia sistemas alimentarios genuinos y ya exitosos, ecológicamente sostenibles y socialmente justos basados en la agroecología. (IPBES-Food, 2016).

En momentos de profunda inestabilidad y de múltiples crisis económicas, ambientales y sanitarias, se debe resistir enérgicamente a la creciente presión para seguir corporativizando los sistemas alimentarios africanos, alejándolos de los sistemas de cultivo mixtos y biodiversos, con libre intercambio de semillas, y de los sistemas mayoritarios de pequeños agricultores. Como informó recientemente el IPES-Alimentos (2020), la crisis de COVID-19 ha puesto de manifiesto que los sistemas industrializados impulsan la pérdida de hábitats y la creación de condiciones de enfermedad, y que las cadenas mundiales de suministro y la agricultura orientada a la exportación son sumamente vulnerables. La buena nutrición también es clave para apoyar la resistencia humana contra enfermedades como COVID-19 (Lancet, 2020), con aumentos en las enfermedades no transmisibles exacerbadas por la occidentalización de las dietas que promueven la doble carga de la obesidad y la malnutrición, y las subsiguientes comorbilidades de COVID-19 (Tydeman-Edwards et al., 2018).

Los riesgos antes mencionados de la edición del genoma y su trascendencia en los argumentos para continuar por este camino destructivo e industrializado, sugieren que su comercialización imitaría las experiencias

de los OGM de primera generación y, por lo tanto, debería ser resistida con fuerza. Los gobiernos no deben caer en una exageración infundada y poco científica, sino que deben tener en cuenta las lecciones de los OGM de primera generación asegurando una legislación preventiva que pueda proteger a los ciudadanos y al medio ambiente de los riesgos de los OGM.

Consideraciones y desafíos para la evaluación de riesgos

Si no se pueden implantar prohibiciones, será de vital importancia, como mínimo, aplicar reglamentos sólidos y enérgicos que se adhieran fielmente al principio y al enfoque de precaución. Tales reglamentos deben exigirse a todas las aplicaciones de la edición del genoma (SDN-1, -2 y -3). Este enfoque preventivo requiere protocolos y procesos de evaluación de riesgos actualizados que capten los riesgos asociados a los procesos de IG, así como al producto final, para minimizar los riesgos para la salud humana y el medio ambiente.

Se necesitaría una evaluación de los efectos deliberados y no deliberados del proceso genético, así como del rasgo genético, para detectar los efectos no deliberados. Por ejemplo, se necesitaría información para detectar cambios dentro y fuera del objetivo a nivel del genoma, el epigenoma, el proteoma y el metaboloma, para detectar cualquier mutación genética y/o la producción de nuevas proteínas, metabolitos y toxinas. La cuestión de los efectos fuera del objetivo requerirá un análisis más detallado de lo que permiten los protocolos actuales, en donde la mayor atención se centra en la detección de cambios en los lugares objetivo, dentro del ámbito



del concepto de 'equivalencia sustancial'. La edición del genoma desvía la atención de la evaluación del sitio objetivo solamente, lo cual es vital para capturar los efectos fuera del objetivo. La novedosa producción de ARN, péptidos o metabolitos, y las modificaciones de la codificación, así como las regiones de ADN no codificantes, también plantean problemas considerando que esas alteraciones pueden producirse en sitios desconocidos del genoma. Cualquier cambio en la composición puede ser más sutil y difícil de detectar que las alteraciones agronómicas, como el rendimiento o el crecimiento. Las propuestas de incorporar técnicas de elaboración de perfiles 'ómicos' mundiales pueden abordar algunos de los desafíos para detectar esos efectos imprevistos.

Para evaluar los efectos de la destrucción o "eliminación" de un gen (SDN-1) también se requiere un alejamiento del enfoque de equivalencia sustancial, lo que implicaría la evaluación de la toxicidad potencial o el efecto no intencional de un gen introducido. En esos casos, es más pertinente establecer métodos para evaluar los efectos de toda la planta, en lugar del rasgo introducido (Agapito-Tenfen

et al., 2018). Debido a la gran variedad de rasgos potenciales que pueden desarrollarse, en comparación con los pocos desarrollados con los OGM de primera generación, es posible que la evaluación de riesgos también tenga que considerar una gama más amplia de rasgos que aquellos introducidos por los OGM de primera generación. La evaluación de los rasgos en sí se convierte así en otra consideración importante, especialmente si se tiene en cuenta que se lograrán muchos rasgos utilizando múltiples combinaciones de cambios genéticos. El mayor alcance de las especies que podrían modificarse mediante la edición del genoma también se aleja de la experiencia normativa que, hasta la fecha, se centra en unos pocos cultivos de cereales y oleaginosas.

El desarrollo de organismos transgénicos no deseados también pone de relieve la importancia de incluir un sistema de reglamentación basado en procesos. Esas inserciones habrían pasado desapercibidas únicamente en el marco de la evaluación basada en el producto, en la que los organismos solo se regulan si el rasgo que se introduce es novedoso, independientemente

del proceso utilizado para generarlo. Esas conclusiones también demuestran que los intentos de excluir las SDN-1 y -2 de la reglamentación de la bioseguridad basados en productos resultantes que no llevan ADN extraño, es un supuesto que debe verificarse con una evaluación rigurosa.

También surgen problemas para la vigilancia posterior a la liberación como consecuencia de los métodos de detección más complejos que se requerirán para los productos editados con el genoma en los que no se inserte material transgénico. En esos casos, se requeriría que los desarrolladores tengan conocimiento previo de las modificaciones introducidas para ayudar en las actividades de vigilancia, detección y etiquetado, a fin de garantizar la elección del consumidor. Los proponentes suelen insistir en la afirmación de que los organismos editados son indetectables y, por lo tanto, no pueden regularse debido a la falta de material genético introducido y porque, supuestamente, los cambios son paralelos a las mutaciones naturales. Sin embargo, recientemente se ha publicado un método de detección de código abierto para la colza del CIBUS (Chhalliyil et al., 2020) y los expertos en detección han detallado cómo realmente se puede detectarlos. Irónicamente, el CIBUS, en respuesta a esta publicación, están afirmando (GMWatch, 2020) que el rasgo de la colza fue en realidad una mutación accidental no intencionada que surgió en el laboratorio como resultado del proceso inestable y desordenado, como se ha dicho anteriormente, que a menudo resulta en mutaciones no intencionadas.

Además, también resulta esencial contar con un sistema de reglamentación que vaya más allá de la mera evaluación de los riesgos y examina para las preocupaciones sociales y éticas más amplias que plantea la edición genómica (Myskja y Myhr, 2020), como el posible impacto negativo en los sistemas de semillas de los agricultores y sus medios de vida, que ya se ha experimentado en Burkina Faso con el algodón genéticamente

modificado (ACB, 2015) y ha incrementado la privatización de alimentos y facilitado la biopiratería de cultivos autóctonos. Será indispensable establecer disposiciones estrictas de responsabilidad y reparación basadas en dicho sistema. Las consideraciones relativas a la supervisión reglamentaria de las investigaciones de laboratorio es otro reto que tal vez sea necesario abordar. El trabajo con GM en las instituciones de investigación de los Estados Unidos ha sido expuesto por violar las directrices que exigen a los investigadores obtener aprobaciones de seguridad para el trabajo con GM (Hammond, 2020). El inventor de la técnica de edición genómica, TALENs, que trabaja apoyando a la empresa de edición genómica Calyxt, generó docenas de especies de cultivos editados que solo salieron a la luz una vez que se presentó una patente sobre parte de la investigación. Esta investigación sin restricciones con técnicas que aumentan el alcance de las especies que pueden ser modificadas solo puede ser atendida con una sólida supervisión.

Conclusión

La idea de que hay que apresurarse a legislar para permitir el ingreso de productos “revolucionarios” a los mercados no se ve confirmada por las pruebas de seguridad o eficacia de la edición genómica para generar rasgos útiles. La edición genómica y otras nuevas técnicas de IG distan mucho de ser revolucionarias. Las pruebas sugieren que su comercialización sirve poco más que para revitalizar un modelo fallido de agricultura industrial corporativizada. A medida que el mundo toma conciencia de los efectos devastadores de esta expansión en la salud humana y planetaria, pedimos una clara ruptura con la continuación de este modelo, el rechazo de esta nueva tecnología y el avance hacia un sistema alimentario equitativo, seguro y sostenible para todos.

Referencias

- Abdo EM (2013) Chemical analysis of BT corn 'Mon-810: Ajeeb-YG[®]' and its counterpart non-Bt corn 'Ajeeb'. *IOSR Journal of Applied Chemistry* 4: 55–60
- ACB (2015) *Cottoning onto the lie: GM cotton will harm not help small farmers in Africa*. Johannesburg: African Centre for Biodiversity
- ACB (2016) *Integration of small-scale farmers into formal seed production in South Africa*. Johannesburg: African Centre for Biodiversity
- ACB (2017a) *Biosafety risks of genome techniques in plant breeding*. Johannesburg: African Centre for Biodiversity
- ACB (2017b) *Deception or dishonesty? A critical review of the Academy of Science of South Africa's (ASSAf's) report on second generation GMOs*. Johannesburg: African Centre for Biodiversity
- ACB (2020). *GMOs in South Africa 23 years on: Failures, biodiversity loss and escalating hunger*. Johannesburg: African Centre for Biodiversity
- Agapito-Tenfen SZ, Guerra MP, Wikmark O-G, Nodari RO (2013) Comparative proteomic analysis of genetically modified maize grown under different agroecosystems conditions in Brazil. *Proteome Sci.* 11(1): 46. DOI: 10.1186/1477-5956-11-46
- Agapito-Tenfen SZ, Okoli AS, Bernstein MJ, Wikmark O-G & Myhr AI (2018) Revisiting risk governance of GM plants: The need to consider new and emerging gene-editing techniques. *Front. Plant Sci.* 9: 1874. DOI: 10.3389/fpls.2018.01874
- AOCC (African Orphan Crops Consortium) (2017) *Promoting neglected and underutilized crop species*. Accessed September 2020, ASSAf (Academy of Science of South Africa) (2016) *The regulatory implications of new plant breeding techniques*. Accessed September 2020, <http://research.assaf.org.za/handle/20.500.11911/29>
- Avila-Vazquez M, Difilippo FS, MacLean B, Maturano E & Etchegoyen A (2018) Environmental exposure to glyphosate and reproductive health impacts in agricultural population of Argentina. *Journal of Environmental Protection* 9: 241
- Avila-Vazquez M, Maturano E, Etchegoyen MA, Difilippo FS & Maclean B (2017) Association between cancer and environmental exposure to glyphosate. *International Journal of Clinical Medicine* 8(2): 73–85
- Biswas S, Tian J, Li R, Chen X, Luo Z, Chen M, Zhao X, et al. (2020) Investigation of CRISPR/Cas9-induced SD1 rice mutants highlights the importance of molecular characterization in plant molecular breeding. *J Genet. Genomics* 47(5):273–280. DOI: 10.1016/j.jgg.2020.04.004
- Boddupalli P, Suresh LM, Mwatuni F, Beyene Y, Makumbi D, Gowda M, Olsen M, et al. (2020). Maize lethal necrosis (MLN): Efforts toward containing the spread and impact of a devastating transboundary disease in sub-Saharan Africa. *Virus Res.* 282:197943. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197943.
- Bøhn T, Cuhra M, Traavik T, Sanden M, Fagan J & Primicerio R (2014) Compositional differences in soybeans on the market: Glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. *Food Chem.* 153:207–215
- Bollinedi H, Krishnan GS, Prabhu KV, Singh NK, Mishra S, Khurana JP & Singh AK (2017) Molecular and functional characterization of GR2-R1 event based backcross derived lines of golden rice in the genetic background of a mega rice variety swarna. *PLOS ONE* 12(1): e0169600
- Bondzio A, Lodemann U, Weise C & Einspanier R (2013) Cry1Ab treatment has no effects on viability of cultured porcine intestinal cells, but triggers hsp70 expression. *PLOS ONE* 8(7): e67079
- Bruner E, Yagi R, Debrunner M, Beck-Schneider D, Burger A, Escher E, Mosimann C, Hausmann G and Basler K (2019). CRISPR-induced double-strand breaks trigger recombination between homologous chromosome arms. *Life Sci Alliance* 2(3), pii: e201800267
- CBD (Convention on Biological Diversity) (2018) Decision adopted by the Parties to the Carrageena Protocol on Biosafety 9/13. Accessed September 2020, <https://www.cbd.int/doc/decisions/cp-mop-09/cp-mop-09-dec-13-en.pdf>
- CGIAR (2020). One CGIAR Global Webinar Series on Genome Editing in Agriculture: Innovations for Sustainable Production and Food Systems. Webinar 2: Applications of Genome Editing in Agriculture: CGIAR Focus on Crop Improvement – 29 Sept 2020. <https://www.cgiar.org/news-events/event/one-cgiar-global-webinar-series-on-genome-editing-in-agriculture-innovations-for-sustainable-production-and-food-systems/>
- Chhalliyil P, Ilves H, Kazakov SA, Howard SJ, Johnston BH, Fagan J (2020) A Real-Time Quantitative PCR Method Specific for Detection and Quantification of the First Commercialized Genome-Edited Plant. *Foods.* 9(9):E1245. doi: 10.3390/foods9091245
- Chang Y, Liu H, Liu M, Liao X, Sahu KS, Fu Y, Song B, et al. (2019) The draft genomes of five agriculturally important African orphan crops. *GigaScience* 8(3), DOI: 10.1093/gigascience/giy152
- Chen W, Provart NJ, Glazebrook J, Katagiri F, Chang HS, Eulgem T, Mauch F, et al. (2002) Expression profile matrix of Arabidopsis transcription factor genes suggests their putative functions in response to environmental stresses. *Plant Cell.* 14(3): 559–574. DOI: 10.1105/tpc.010410
- Cheng P, Ding L, Hu C, Chen X, Wang X, Xu X, Li Y & Xu J (2019) Effect on metabolome of the grains of transgenic rice containing insecticidal cry and glyphosate tolerance epsps genes. *Plant Growth Regulation.* 88:1–7
- CIBUS (2019) *Preliminary prospectus*. Accessed September 2020, <http://pdf.secdatabase.com/913/0001140361-19-002341.pdf>
- CIMMYT (2017). Smallholder farmers to gain from targeted CRISPR-Cas9 crop breeding. <https://www.cimmyt.org/news/smallholder-farmers-to-gain-from-targeted-crispr-cas9-breeding/>
- Corteva (n.d.) What is CRISPR? Accessed August 2020, <https://crispr.corteva.com/what-is-crispr-cas-crispr-cas-corteva-agriscience/>
- Deinlein U, Stephan AB, Horie T, Luo W, Xu G & Schroeder JI (2014) Plant salt-tolerance mechanisms. *Trends Plant Sci.* 19(6):371–379
- Eckerstorfer MF, Dolezel M, Heissenberger A, Miklau M, Reichenbecher W, Steinbrecher RA & Waßmann F (2019) An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Front Bioeng. Biotechnol.* 7: 31. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00031

- Feedstuffs (2020). Acceligen to develop dairy genetics for Africa. Feedstuffs.com. Accessed September 2020. https://www.feedstuffs.com/news/acceligen-develop-dairy-genetics-africa?NL=FP-019&Issue=FP-019_20200928_FP-019_761&sfvc4enews=42&cl=article_4_b&utm_rid=CPGo2000003285341&utm_campaign=53327&utm_medium=email&elq2=381f554899d4cboab40bedag2bf7e46
- Gakpo JO (2020) *Gene editing will revolutionize crop breeding in Africa, new paper predicts*. Cornell Alliance for Science, 21 April. Accessed August 2020, <https://allianceforscience.cornell.edu/blog/2020/04/gene-editing-will-revolutionize-crop-breeding-in-africa-new-paper-predicts/>
- Gelinsky E & Hilbeck A (2018) European Court of Justice ruling regarding new genetic engineering methods scientifically justified: A commentary on the biased reporting about the recent ruling. *Environ Sci Eur*. 30(1): 52. DOI: 10.1186/s12302-018-0182-9
- GMWatch (2020). Company claims first commercial gene-edited crop wasn't gene-edited after all. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19535-company-denies-first-commercial-gene-edited-crop-is-gene-edited>
- Goodman M (2002) New sources of germplasm: Lines, transgenes, and breeders. Accessed September 2020, <https://www.semanticscholar.org/paper/NEW-SOURCES-OF-GERMPLASM%3A-LINES%2C-TRANSGENES%2C-AND-Goodman/cd971125f1796634edf42ea65f5c3d334518b62e>
- Gutierrez AP, Herren HR & Kenmore PE (2020) The failure of GMO cotton in India. *Independent Science News*, 8 September. Accessed September 2020, <https://www.independentsciencenews.org/sections/biotechnology/>
- Haapaniemi E, Botla S, Persson J, Schmierer B & Taipale J (2018) CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med* 24: 927–930, DOI: 10.1038/s41591-018-0049-
- Hammond E (2020) *Inventor of genome editing technique caught in biosafety violations*. Penang: Third World Network. Accessed September 2020, <https://biosafety-info.net/articles/key-regulatory-issues/contained-use/inventor-of-genome-editing-technique-caught-in-biosafety-violations/http://africanorphancrops.org/promoting-neglected-and-underutilized-crop-species/>
- Huffmann DL, Abrami L, Sasik R, Corbeil J, Van der Goot G & Aroian RV (2004) Mitogenactivated protein kinase pathways defend against bacterial pore-forming toxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(30): 10995–11000
- IPBES (Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services) (2019) *The global assessment report on biodiversity and ecosystem services: Summary for policy makers*. Accessed September 2020, <https://ipbes.net/global-assessment>
- IPBES-Food (2016) From uniformity to diversity: A paradigm shift from industrial agriculture to diversified agroecological systems. Accessed September, http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/UniformityToDiversity_FULL.pdf
- IPES-Food (2020) *COVID-19 and the crisis in food systems: Symptoms, causes and potential solutions*. Accessed September 2020, http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/COVID-19_CommuniqueEN.pdf
- ISAAA (International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications) (2019). *Gene-edited high oleic soybean oil now available in the US*. Accessed August 2020, <http://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=17345>
- Ito A, Sasaguri Y, Kitada S, Kusaka Y, Kuwano K, Masutomi K, Mizuk, E, Akao T, Ohba M. (2004) Bacillus thuringiensis crystal protein with selective cytotoxic action on human cells. *J. Biolog Chem*, 279: 21282-21286.
- Kawall K (2019) New possibilities on the horizon: Genome editing makes the whole genome accessible for changes (2019). *Front Plant Sci*. 10: 525. DOI: 10.3389/fpls.2019.00525
- Kim S-R, Lee J, Jun S-H, Park S, Kang H-G, Kwon S, An G. (2003) Transgene structures in T-DNA-inserted rice plants. *Plant Mol Biol*, 52, 761-773. doi:10.1023/a:1025093101021
- Komen J, Tripathi L, Mkoko B, Ofosu DO, Oloka H & Wangari D (2020) Biosafety regulatory reviews and leeway to operate: Case studies from Sub-Saharan Africa. *Front Plant Sci*. 11: 130. DOI: 10.3389/fpls.2020.00130
- Kosicki M, Tomberg K & Bradley A (2018) Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol* 36: 765–771
- Kreuze JF & Valkonen JP (2017) Utilization of engineered resistance to viruses in crops of the developing world, with emphasis on sub-Saharan Africa. *Current opinion in virology* 26: 90–97
- Lancet (2020) COVID-19: Underlying metabolic health in the spotlight. *Lancet*, 8: 457. Accessed September 2020, [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30164-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30164-9/fulltext)
- Latham JR, Wilson AK & Steinbrecher RA (2006) The mutational consequences of plant transformation. *J Biomed Biotechnol* 2006: 25376. DOI:10.1155/JBB/2006/25376
- Luna JK and Down-Uribe B (2020) Knowledge politics and the Bt cotton success narrative in Burkina Faso. *World Development*. 136: 105127
- Makarevitch I, Svitashv SK & Somers DA (2003) Complete sequence analysis of transgene loci from plants transformed via microprojectile bombardment. *Plant Mol Biol* 52: 421–432. DOI:10.1023/a:1023968920830
- Mesnage R, Agapito-Tenfen SZ, Vilperte V, Renney G, Ward M, Séralini GE & Nodari RO (2016) An integrated multi-omics analysis of the NK603 Roundup-tolerant GM maize reveals metabolism disturbances caused by the transformation process. *Sci. Rep.* 6: 37855
- Mesnage R, Clair E, Gress S, Then C, Székács A & Séralini G-E (2012) Cytotoxicity on human cells of Cry1Ab and Cry1Ac Bt insecticidal toxins alone or with a glyphosate-based herbicide. *Journal of Applied Toxicology* 33(7): 695–699
- Myskja BK & Myhr AI (2020) Non-safety assessments of genome-edited organisms: Should they be included in regulation? *Sci Eng Ethics* DOI: 10.1007/s11948-020-00222-4. Accessed September 2020, <https://doi.org/10.1007/s11948-020-00222-4>
- Norris AL, Lee SS, Greenlees KJ, Tadesse DA, Miller MF & Lombardi HA (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nat Biotechnol*. 38(2):163–164. DOI: 10.1038/s41587-019-0394-6
- Olsen KM, Daly JC, Finnegan J & Mahon RJ (2005) Changes in Cry1Av Bt transgenic cotton in response to two environmental factors: Temperature and insect damage. *J.Econ.Entomol.* 98(4): 1382–1390
- Ono R, Yashuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J & Hirabayashi Y (2019) Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. *Communications Biology* 2: 57

- Oxfam (2014) *Hidden hunger in South Africa*. Accessed September 2020, https://oi-files-d8-prod.s3.eu-west-2.amazonaws.com/s3fs-public/file_attachments/hidden_hunger_in_south_africa_o.pdf
- Podevin N, Davies HV, Hartung F, Nogué F & Casacuberta JM (2013) Site-directed nucleases: A paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding. *Trends Biotechnol.* 31(6): 375–83. DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.03.004
- Ramirez-Gonzalez RH, Borrill P, Lang D, Harrington SA, Brinton J, Venturini L, Davey M, et al. (2018) The transcriptional landscape of polyploid wheat. *Science.* 361: 6403. DOI: 10.1126/science.aar608
- Rang A, Linke B, Jansen B. (2005) Detection of RNA variants transcribed from the transgene in Roundup Ready soybean. *Eur Food Res Technol.* 220: 438-443. doi:10.1007/s00217-004-1064-5
- Sauer NJ, Narváez-Vásquez J, Mozoruk J, Miller RB, Warburg ZJ, Woodward MJ, Mihiret Y, et al. (2016) Oligonucleotide-mediated genome editing provides precision and function to engineered nucleases and antibiotics in plants. *Plant Physiol.* 170(4): 1917–1928. DOI: 10.1104/pp.15.01696
- Schmidt SM, Belisle M & Frommer WB (2020) The evolving landscape around genome editing in agriculture: Many countries have exempted or move to exempt forms of genome editing from GMO regulation of crop plants. *EMBO reports* 21(6), e50680
- Sheat A, Fuerholzner B, Stein B, Winter S (2019) Resistance Against Cassava Brown Streak Viruses From Africa in Cassava Germplasm From South America. *Front Plant Sci.* 10:567. doi: 10.3389/fpls.2019.00567.
- Skryabin BV, Kummerfeld DM, Gubar L, Seeger B, Kaiser H, Stegemann A, Roth J, et al. (2020) Pervasive head-to-tail insertions of DNA templates mask desired CRISPR-Cas9-mediated genome editing events. *Sci Adv.* 6(7): eaax2941
- Smits AH, Ziebell F, Joberty G, Zinn N, Mueller WF, Clauder-Münster S, Eberhard D, Fälth Savitski M, et al. (2019) Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs. *Nat Methods.* 16(11): 1087–1093
- Stokstad E (2020) United States relaxes rules for biotech crops. *Science.* DOI: 10.1126/science.abc8305
- Stoye E (2016) Crispr-edited mushroom dodges regulation. *Chemistry World*, 26 April. Accessed August 2020, <https://www.chemistryworld.com/news/crispr-edited-mushroom-dodges-regulation/1010298.article>
- Tang X, Liu G, Zhou J, Ren Q, You Q, Tian L, Xin X, et al. (2018) A large-scale whole-genome sequencing analysis reveals highly specific genome editing by both Cas9 and Cpf1 (Cas12a) nucleases in rice. *Genome Biol.* 19(1): 84. DOI: 10.1186/s13059-018-1458-5
- Tripathi JN, Ntui VO, Ron M, Muiruri SK, Britt A & Tripathi L (2019) CRISPR/Cas9 editing of endogenous banana streak virus in the B genome of *Musa* spp overcomes a major challenge in banana breeding. *Commun Biol* 2: 46. DOI: 10.1038/s42003-019-0288-7
- Tuladhar R, Yeu Y, Tyler Piazza J, Tan Z, Clemenceau JR, Wu X, Barrett Q, et al. (2019) CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nat Commun* 10: 4056. DOI: 10.1038/s41467-019-12028-5
- Tydemans-Edwards R, Van Rooyen FC & Walsh CM (2018) Obesity, undernutrition and the double burden of malnutrition in the urban and rural southern Free State, South Africa. *Heliyon* 4(12): e00983. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00983
- Windels P, De Buck S, Van Bockstaele E, De Loose M, Depicker A (2003) T-DNA integration in Arabidopsis chromosomes. Presence and origin of filler DNA sequences. *Plant Physiol* 133: 2061-2068. doi:10.1104/pp.103.027532
- Yang X, Coulombe-Huntington J, Kang S, Sheynkman GM, Hao T, Richardson A, Sun S, et al. (2016) Widespread expansion of protein interaction capabilities by alternative splicing. *Cell* 164(4): 805–817. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.029
- Zanatta CB, Benevenuto RF, Nodari RO & Agapito-Tenfen Z (2020) Stacked genetically modified soybean harboring herbicide resistance and insecticide rCry1Ac shows strong defense and redox homeostasis disturbance after glyphosate-based herbicide application. *Environ Sci Eur* 32(104). DOI: 10.1186/s12302-020-00379-6
- Zhu C, Bortesi L, Baysal C, Twyman RM, Fischer R, Capell T, Schillberg S & Christou P (2017) Characteristics of genome editing mutations in cereal crops. *Trends Plant Sci.* 22(1): 38–52. DOI: 10.1016/j.tplants.2016.08.009



PO Box 29170, Melville 2109, South Africa
www.acbio.org.za