

# **Linee guida EFSA per la valutazione del rischio di alimenti e mangimi GM in Europa**

**Harry A. Kuiper**

Member EFSA GMO Panel Working Group Food/Feed Safety  
Former Chair EFSA GMO Panel

**Analisi del rischio di alimenti e mangimi  
geneticamente modificati  
Marzo 31 – Aprile 1, 2015, Milano**



- VALUTAZIONE NUTRIZIONALE E DELLA  
SICUREZZA DI ALIMENTI E MANGIMI GM

– *LINEE GUIDA EFSA (2011)*

– *REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N.  
503/2013 DELLA COMMISSIONE*



# Piante GM di prima generazione miglioramento caratteristiche agronomiche

- Resistenza alle malattie (virus, funghi)
- Resistenza agli insetti (lepidotteri, coleotteri)
- Tolleranza agli erbicidi (glyphosate, glufosinate)
- Combinazione di tolleranza agli erbicidi/resistenza agli insetti (stacks)
- Principali specie coltivate:  
Soia, Mais, Colza, Cotone





# Sviluppi futuri adattamento alle condizioni di Stress Abiotici



Acidità del suolo  
Tolleranza ai metalli  
Tolleranza alla siccità



# Piante GM di seconda generazione

## “Output traits”

“Output traits” modificano le qualità nutrizionali (effetti benefici per la salute) o le caratteristiche industriali

‘Golden’ rice  
Riso

aumento di  $\beta$ -carotene

aumento di ferro

diminuzione di allergeni

Pomodoro

aumento di  $\beta$ -carotene/licopene

Lupino

aumento di metionina

Mais

aumento di lisina

riduzione di micotossine

Patata dolce

aumento di  $\beta$ -carotene

aumento del contenuto di proteine

Cassava

riduzione di cianogeni

Fagioli

riduzione di lectine

Erba medica

aumentata biodisponibilità del fosforo

Colza

aumento di vitamina E



# European Food Safety Authority



## EFSA

- Struttura:
  - Direttore esecutivo
  - Consiglio di amministrazione
  - Foro consultivo
  - Comitato scientifico e 9 gruppi di esperti scientifici
- Indipendente, dalla Commissione Europea (CE)
- Consulenze scientifiche alla CE e agli Stati Membri
- Valutazione del Rischio, non Gestione del Rischio



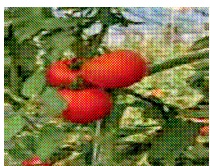
Parma



# EFSA Comitati Scientifici e Gruppi di Esperti Scientifici

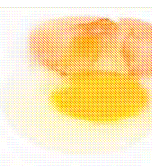
## Questioni scientifiche di natura trasversale

- Comitato Scientifico (SC)



## Valutazione del Rischio di prodotti regolamentati

- Additivi, prodotti o sostanze usati nei mangimi (FEEDAP)
- Prodotti dietetici, alimentazione e lallergie (NDA)
- Additivi alimentari e fonti di nutrienti (ANS) e Materiali a contatto, enzimi, aromatizzanti e
- coudiuvanti tecnologici( CEF)
- **Organismi Geneticamente Modificati (GMO)**
- Pesticidi (PPR)



## Valutazione del rischio e consulenza scientifica

- Salute e benessere degli animali (AHAW)
- Pericoli biologici, BSE e TSE (BIOHAZ)
- Contaminanti nella catena alimentare (CONTAM)
- Prodotti fitosanitari e loro residui (PLH)



- Direttiva 2001/18/EC sul rilascio deliberato nell'ambiente di Organismi Geneticamente Modificati
- Regolamento (CE) No 1829/2003 su alimenti e mangimi GM
- Regolamento di esecuzione (EU) N. 503/2013 per l'autorizzazione di alimenti e mangimi GM



## **Organismo Geneticamente Modificato :**

**“un organismo diverso da un essere umano il cui materiale genetico è stato modificato in modo diverso da quanto si verifica in natura mediante un incrocio o con la ricombinazione genetica naturale”**

*Source: Article 2 of European Union Directive 2001/18/EC*





# Regolamento (CE) No 1829/2003 (1)

- EFSA è responsabile della Valutazione del Rischio
- Autorizzazione unica e non separata per alimenti e mangimi
- Non riguarda i prodotti ottenuti da animali alimentati con mangimi GM
- Quando appropriato prevede un monitoraggio “post-market”
- I metodi di campionamento ed analisi di alimenti e mangimi GM devono essere forniti dal notificante
- I metodi devono essere validato da Laboratorio EU di riferimento OGM

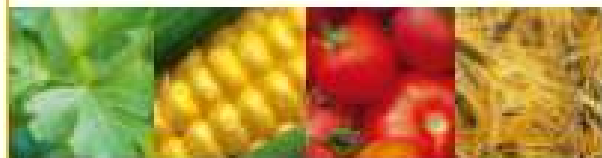


# Regolamento (EC) 1829/2003 (2)

- Etichettatura obbligatoria per i prodotti OGM anche in assenza di DNA e proteine transgeniche
- Etichettatura non prevista in caso di presenza non intenzionale, tecnicamente inevitabile di tracce di OGM:
  - 0,9% per OGM autorizzati in UE
  - 0,5% per OGM non autorizzati in UE, ma solo se sono stati valutati come sicuri (misura di transizione)
- La presenza non intenzionale di OGM in altri prodotti deve essere evitata e devono essere sviluppate linee guida per la coesistenza di coltivazioni OGM convenzionali e biologiche.



# Linee guida EFSA per Piante GM e alimenti e mangimi derivati da PGM



GUIDANCE DOCUMENT  
OF THE SCIENTIFIC PANEL  
ON GENETICALLY MODIFIED  
ORGANISMS FOR THE RISK  
ASSESSMENT OF GENETICALLY  
MODIFIED PLANTS AND  
DERIVED FOOD AND FEED

Adopted on 24 September 2004  
Final, edited version of 2 November 2004

March 2005



- Adottate il 24 Settembre 2004,
- Aggiornate in Dicembre 2005 (PMEM)
- Integrate in
  - December 2006 (Rinnovo)
  - Marzo 2007 (Eventi Stacked)
- Aggiornate
  - Maggio 2008, Consultazione Pubblica
  - Maggio 2011 versione finale



# Regolamento di esecuzione (EU) N. 503/2013 per l'autorizzazione di alimenti e mangimi GM

## REGOLAMENTI

REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 503/2013 DELLA COMMISSIONE

del 3 aprile 2013

relativo alle domande di autorizzazione di alimenti e mangimi geneticamente modificati in  
applicazione del regolamento (CE) n. 1829/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio e che  
modifica i regolamenti (CE) n. 641/2004 e n. 1981/2006

(Testo rilevante ai fini del SEE)



Gazzetta Ufficiale dell'Unione  
europea 157/1 del 8.6.2013





# Ruolo di EFSA nella valutazione del rischio OGM



Per introdurre un prodotto OGM nel mercato UE :  
È richiesta una **Autorizzazione**

Per un'autorizzazione il **Notificante** deve preparare un **Dossier** contenente tutti i dati necessari per la valutazione scientifica di ogni possibile rischio per l'uomo, gli animali e l'ambiente

EFSA produce una **Opinione Scientifica** in base alle informazioni scientifiche disponibili e alle informazioni presentate nel dossier



# Valutazione comparativa della sicurezza d'uso

## Regolamento (CE) 1829/2003

- Comparare le caratteristiche agronomiche, fenotipiche e composizionali di OGM e prodotti derivati con quelle della controparte convenzionale non-GM
- Controparte convenzionale:
  - Alimento/mangime non GM che ha una storia consolidata di sicurezza d'uso

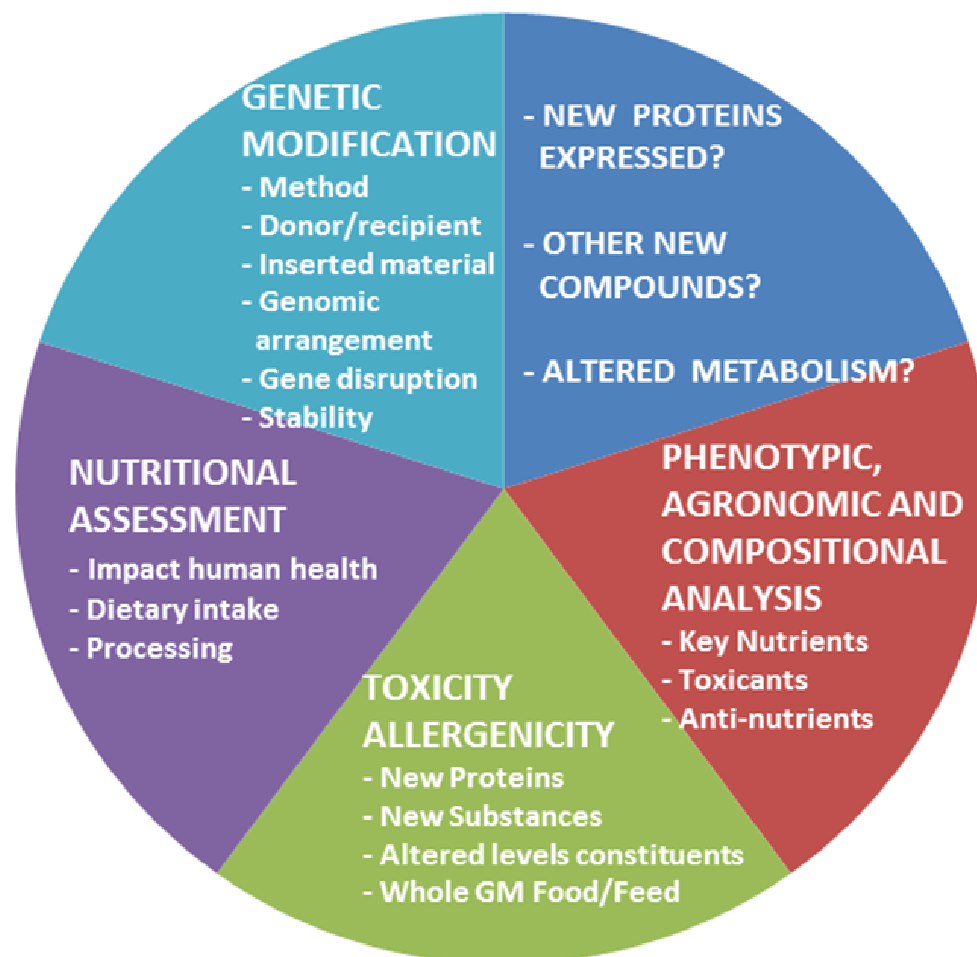


## I due step della valutazione sicurezza d'uso di alimenti e mangimi GM

- Cercare le *Differenze* tra OGM e la sua controparte convenzionale
  - (Test di Differenza e Equivalenza)
- Valutare se le Differenze identificate hanno un impatto sull' ambiente, sulla sicurezza e sul valore nutrizionale di alimenti/mangimi



# Elementi rilevanti della valutazione della sicurezza d'uso





# Parametri Composizionali

- **Lipidi, profilo degli acidi grassi**
- **Proteine, profilo degli amino acidi**
- **Micronutrienti**
- **Anti-nutrienti**
- **Fibra grezza**
- **Ceneri**
- **Umidità**
- **Sostanze tossiche specifiche**



–OECD Consensus Documents



# Per identificare le Differenze tra piante GM and non-GM : Field Trials

## Due tipi di test

### 1. Test della Differenza:

Per verificare se OGM è differente da comparatore non-GM (identificazione del possibile pericolo)

### 2. Test di Equivalenza:

Per verificare se la differenza(e) identificate sono all'interno dei range di variazione naturale delle varietà commerciali di riferimento



# Disegno sperimentale dei field trials



Possono essere utilizzate  
differenti varietà  
commerciali in ogni sito

La stessa pianta GM, e  
il comparatore non-GM  
in ogni sito

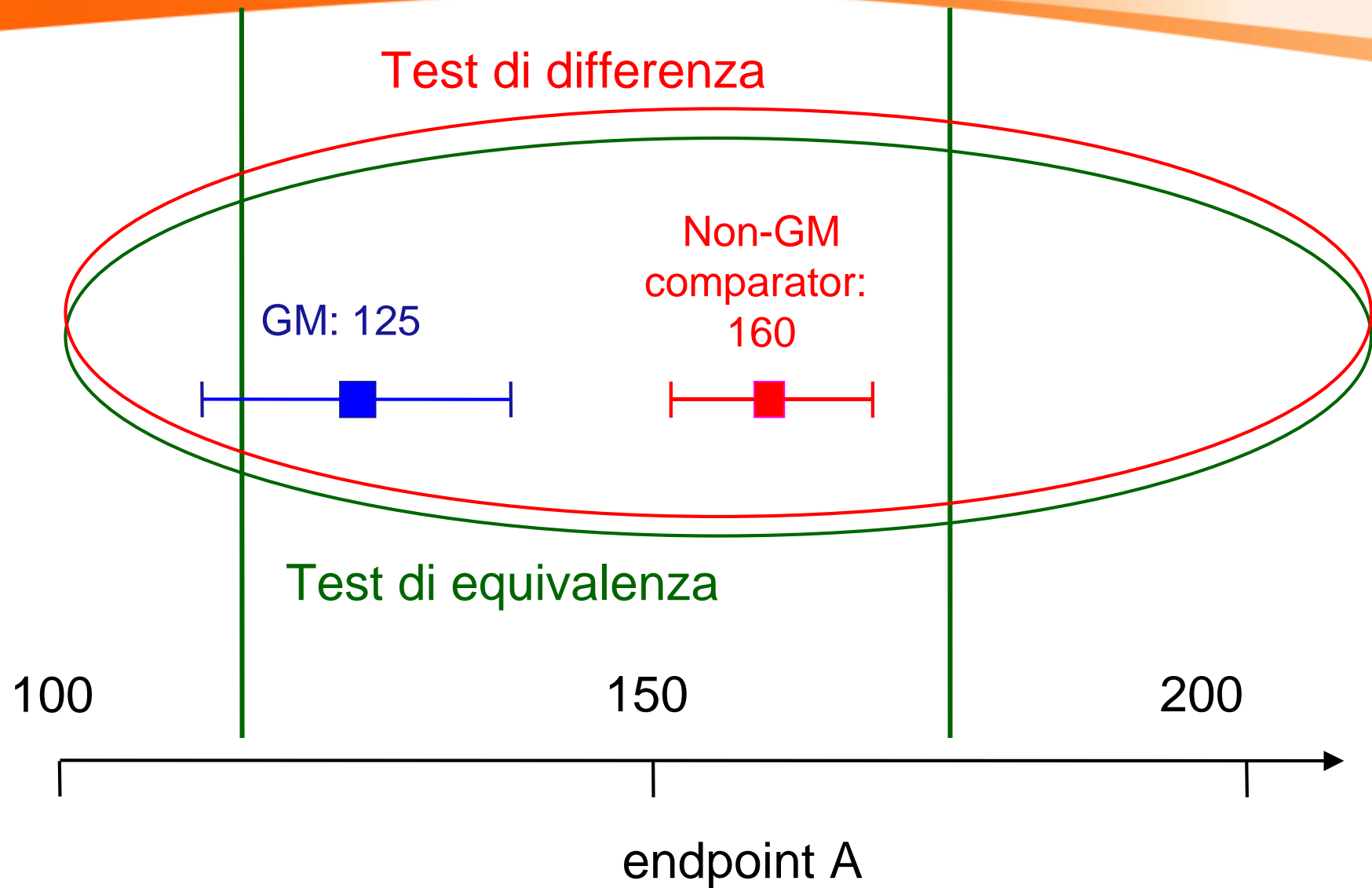
Almeno 6 varietà  
commerciali over all the  
sites

Devono essere realizzati  
almeno 8 siti in uno o  
due anni

GM	C	CV1	CV2	CV3	CV4
----	---	-----	-----	-----	-----



# I test di Differenza e di Equivalenza





# Valutazione Tossicologica: Livello Sicuro di Consumo

- Nuova/e proteine espresse
- Possibili nuovi costituenti
- Possibili alterazioni del contenuto di costituenti naturali nell'alimento/mangime
- Studi di alimentazione sugli animali con OGM alimento/mangime

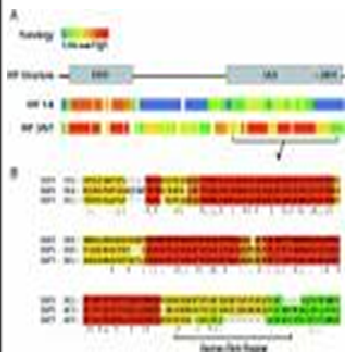


# Valutazione Tossicologica della nuova proteina espressa

- Origine della proteina, funzione/attività e storia consolidata di sicurezza d'uso per il consumo umano e animale



- Caratteristiche della proteina :
  - Stabilità, digeribilità, sequenza di amino acidi, peso molecolare, modifiche post-translatzionali, funzione, attività enzimatica, interazioni



- Omologia di sequenza con proteine tossiche

- Studi di tossicità a dose ripetuta se non esistono informazioni sulla sicurezza della proteina





# Test Tossicologici per sostanze chimiche che possono essere applicati per alimenti e mangimi OGM

- *Studi in vivo sugli animali* (linee guida OECD, Direttive Europee)
  - *Studi di tossicità acuta*
  - *Studi di tossicità orale a dosi ripetute(28gg), tossicità cronica, cancerogenesi*
  - *Studi di tossicità riproduttiva e per lo sviluppo*
  - *Studi di Immunotossicità*
- *Studi specifici*
  - *Studi in vitro*
  - *Analisi in silico di omologia di sequenze*
  - *Studi in vitro di stabilità delle proteine in condizioni sperimentali che simulano il tratto gastro-intestinale*
  - *Studi di genotossicità*
  - *Studi immunochimici di cross-reattività*
  - *Profiling technologies*
- **Studi effettuati secondo le Buone Pratiche di Laboratorio (BPL) come previsto dalla Direttiva 2004/10/CE**



## Integrazioni random del transgene

- ⇒ mutagenesi per inserzione
- ⇒ interruzione delle funzioni di un gene endogeno
  - attivazione / inattivazione genica
  - produzione di nuove proteine
- ⇒ modifiche a carico di
  - enzimi
  - metaboliti
  - fenotipo



# Esempi di Effetti non Intenzionali nelle Tecniche Convenzionali di Breeding

## Glicoalkaloidi della Patata

- Resistenza ai parassiti: aumento dei glicoalkaloidi
- Casi di avvelenamento per l'uomo



## Sedano

- Furanocumarine
- Resistenza a insetti / Fusarium
- Dermatiti da contatto negli agricoltori





# Analisi composizionale per rivelare Effetti non Intenzionali

## Analisi composizionale

### Analisi target singoli composti

- ✓ (Ampio) spettro di pathways fisiologici  
(Limitata) selezione dei composti

### Analisi non-target Metodi Profiling

- Transcriptomica
- Proteomica
- Metabolomica

In caso di differenze non-intenzionale:  
Studi di tossicologia/nutrizione  
possono essere necessarie

- ✓ Valutazione di un ampio spettro di composti
- ✓ Correlazione tra pathways
- ✓ Aumento della probabilità di rivelare effetti non intenzionali



# Allergenicità

- Allergia è una reazione immuno-mediata, che coinvolge gli anticorpi IgE
- Colpisce gli individui con una predisposizione genetica (individui atopici)
- Più di 170 alimenti provocano allergie alimentari
- Alimenti più comuni “The Big Eight”:
  - latte di mucca
  - uova
  - pesce
  - crostacei
  - arachidi
  - soia
  - frutta a guscio
  - grano



# Valutazione del Potenziale Allergenico degli alimenti GM

La specie di origine del Gene è Allergenica?

Omologia di Sequenza con  
Allergeni noti

Screening con Sieri Specifici  
(persone allergiche alla specie di origine  
della proteina)

Screening target con Sieri  
(persone allergiche ad alimenti correlati)

Resistenza alla Pepsina

Modelli Animali

**Approccio basato sulla forza probante dei dati  
disponibili “Weight of Evidence”**

**Non su un test singolo per evidenziare una risposta allergica  
nell'uomo**



# Valutazione dell'Allergenicità degli alimenti GM

- Cambiamento potenziale dell'allergenicità alimento?
  - Screening con sieri umani, proteomica, modelli animali
- La conclusione non si basa su un solo test
- Approccio basato sulla forza probante dei dati disponibili “Weight of Evidence” (WHO/FAO)



# Sono necessari studi sugli Animali con alimenti e mangimi GM ?

## **Linee guida EFSA 2011: studi sugli Animali con alimenti e mangimi solo in caso di indicazione di effetti non intenzionali**

- Se si evidenziano differenze nella caratterizzazione molecolare, composizionale, fenotipica/agronomica , che richiedono una ulteriore caratterizzazione
- Se si evidenziano indici o incertezze residue sulla presenza di potenziali effetti non intenzionali
- Eventi Stack che esprimono proteine che interagiscono tra di loro (effetti sinergici)

**Nuovo Regolamento di esecuzione (UE) N. 503/2013:**  
***Test obbligatorio per tutti gli eventi singoli e stack***



# Strategie per la valutazione del rischio di alimenti e mangimi GM

**Fase 1**

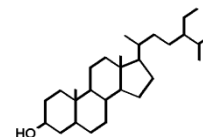
**Traceing of differences between the GM food and its Conventional Counterpart (Comparative Analysis)**



**Introduced genes**



**(New) proteins**



**(New) metabolites and toxins**

**Toxicological / Nutritional Assessment**

**Fase 2**

**Gene transfer**

**Degradation  
Toxicity  
Allergenicity**

**Toxicity**

  
**Whole foods**



# Strategie per la valutazione del rischio di alimenti e mangimi GM

**Fase 3**

## Exposure Assessment

- 
- Role of the product in the diet
  - Intake of the product by the consumer

**Fase 4**



## Risk Characterization of GM food/Feed



# Conclusioni

- La strategia per la valutazione del rischio di alimenti e mangimi GM utilizzata da EFSA è robusta e comprensiva
- La strategia per la valutazione del rischio è in linea con le linee guida sviluppate a livello internazionale (OECD,FAO/WHO)
- la valutazione del rischio delle piante GM e dei prodotti derivati è effettuato in *modo comparativo* : utilizzando come riferimento per la valutazione prodotti non-GM con Storia consolidata di sicurezza d'uso
- La valutazione del rischio è basata su:
  - (i) la modificazione genetica,
  - (ii) l' espressione della nuova proteina e di altri composti,
  - (iii) identificazione di potenziali alterazioni non intenzionali della composizione,
  - (iv) l'impatto delle alterazioni osservate sulla salute umana e animale



# Ringraziamenti

- Dr. Claudia Paoletti (Deputy Head of the EFSA GMO Unit)