

FONDO PARA EL FOMENTO Y APOYO A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA EN BIOSEGURIDAD Y BIOTECNOLOGÍA

CONVOCATORIA PARA LA EXPOSICIÓN DE PROPUESTAS A LAS DEMANDAS DE BIOTECNOLOGÍA CIBIOGEM 2015_2

La Comisión Intersecretarial de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados (CIBIOGEM), en coordinación con el Consejo Consultivo Científico, convoca a instituciones de investigación, personas físicas y morales a presentar su mejor propuesta para llevar a cabo actividades para realizar la **Creación y/o evaluación de materiales de maíz genéticamente modificados que muestren un fenotipo de menor acumulación de micotoxinas**, de acuerdo a los requisitos de esta Convocatoria.

DEMANDA ESPECÍFICA

Creación y/o evaluación de materiales de maíz genéticamente modificados que muestren un fenotipo de menor acumulación de micotoxinas.

Antecedentes

El término micotoxina fue acuñado por primera vez en 1962 debido a la muerte de 100,000 pavos en Inglaterra, como consecuencia del consumo de harina de cacahuate proveniente de Brasil y África. El análisis del alimento hizo posible el aislamiento de las aflatoxinas, llamadas así debido a que son producidas por especies del grupo *Aspergillus flavus* (Edite Bezerra da Rocha, 2014). Además de *Aspergillus flavus*, se ha identificado a *Aspergillus parasiticus* como los principales agentes productores de aflatoxinas. Sin embargo, existen otras especies productoras de aflatoxinas, a saber: *Aspergillus nomius*, *Aspergillus bombycis*, *Aspergillus pseudotamari* y *Aspergillus ochraceoroseus*, aunque su frecuencia como agentes causales es baja. *A. flavus* es considerada la especie aflatoxigénica más importante, ya que existen cepas capaces de producir 106 µg de aflatoxinas por kg de maíz (Bezerra da Rocha, 2014). Las enfermedades que provocan son conocidas en general como aflatoxicosis, con síntomas muy diversos como hepato-toxicidad, depresión del sistema inmunológico, enanismo (Wild and Gong, 2010), hemorragias de los riñones y del tracto intestinal (Council for Agricultural Science and Technology, 2003), cáncer e incluso se han reportado casos mortales de personas en países como India (Krishnamachari, et al., 1975) y Kenia (Ngindu, et al., 1982). Debido a que las aflatoxinas interaccionan con el ADN, pueden interferir con la síntesis proteica y contribuir al desarrollo de aplasia tímica congénita la cual provoca una deficiencia en el sistema inmunológico conocida como síndrome de Di George (Raisuddin, 1993).

Además de las aflatoxinas, existen otras micotoxinas que se pueden encontrar en maíz como las fumonisinas producidas por *Fusarium verticillioides* y *Fusarium proliferatum* (Marin, et al., 2004).

La fumonisina B1 es la predominante y los estudios que se han realizado con esta micotoxina han encontrado que tiene propiedades nefrotóxicas, considerándose un posible inductor de cáncer en humanos (Persson, et al., 2012). Tanto las fumonisinas como las aflatoxinas son dos de las más importantes micotoxinas y de hecho uno de los objetivos del siglo XXI es crear una

regulación similar en todo el mundo para controlar la contaminación de las dos micotoxinas en alimentos (Wu, 2004)

Las ocratoxinas son un grupo de micotoxinas producidas por *Aspergillus ochraceus* aunque se han identificado especies de *Aspergillus* y *Penicillium* productoras de las ocratoxinas tipo A, B y C (Bennet and Klich, 2003).

La ocratoxina A es la más común y se ha demostrado que es tóxica para el hígado, teratogénica y carcinogénica en modelos experimentales (O'Brien and Dietrich, 2005).

Los tricotecenos son micotoxinas producidas por especies de *Fusarium spp.* (Cole, et al., 2003). Se conoce que estas micotoxinas son tóxicas para el riñón y además poseen propiedades neurotóxicas e inmunosupresoras (Richard, 2007).

La zearalenona es una micotoxina producida por varias especies de *Fusarium* y se ha encontrado en altas concentraciones especialmente en maíz (Goertz et al., 2010). No es considerada un compuesto carcinogénico, sin embargo, posee propiedades estrogénicas y se ha encontrado que puede producir daño induciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (El Golli Bennour et al., 2009).

Además de las anteriores, existen otras micotoxinas de baja prevalencia como patulina, citreoviridina, gliotoxina, griseofulvina, ácido micofenólico, ácido β -nitropropiónico, ácido kójico, penitremos, ácido penicilínico, viomeleína y xantomegnina (Marroquín-Cardona, et al., 2014).

En el cuadro 1, se incluye una lista de otras micotoxinas conocidas y los organismos que se ha demostrado las producen. Además de las micotoxinas hasta ahora mencionadas, existen las conocidas como micotoxinas emergentes de las que se conoce muy poco. Entre ellas puede citarse a la fusaproliferina, beauvericina, eniatina and monoliformina (Marroquín-Cardona, et al., 2014). La beauvericina es la más prevalente, mientras que la eniatina constituye la segunda en prevalencia (Streit et al., 2013).

Cuadro 1. Especies de Hongos que producen diferentes micotoxinas.

Especie de hongo	Micotoxina sintetizada
<i>Alternaria alternata</i>	Ácido tenuazónico, alternariol, monomethyl ester de alternariol, alterotoxinas
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Gliotoxina, verrucologeno, fumitoxina, triptoquivalina
<i>Aspergillus ustus</i>	Austamida, austinas, austocistinas, kotanina
<i>Aspergillus versicolor</i>	Esterigmatocistina, 5-metoxiesterimatocistina, versicolorinas
<i>Chaetomium globosum</i>	Quetoglobosinas, Quetominas
<i>Memnoniella echinata</i>	Tricodermol, tricodermina, griseofulvina, memnobotrininas A y B, memnoconoles, memnocononas
<i>Penicillium aurantiogriseum</i>	Aurantina, ácido penicílico, verrucosidina, glicopéptidos nefrotóxicos.
<i>Penicillium brevicompactum</i>	Ácido micofenólico
<i>Penicillium chrysogenum</i>	Roquefortina C, meleagrina, crisogina
<i>Stachybotrys chartarum</i>	Satratoxinas, verrucarinas, roridinas, atranonas, dolabellanas, estaquibotilactonas, lactamas, estaquibotridialisas.
<i>Trichoderma harzianum</i>	Alameticinas, emodina, suzucacilina, tricodermina
<i>Wallemia sebi</i>	Gualeminoles A y B

Objetivo General

Se plantea que en una primera fase mediante estudios bajo el régimen de utilización confinada de la LBOGM se generen y evalúen organismos genéticamente modificados que muestren un fenotipo de resistencia a la acumulación de micotoxinas, en los ecosistemas prevalentes en México.

Objetivos Específico de la Demanda

Generación de variedades de maíz genéticamente modificado con un fenotipo que presente bajas concentraciones de alguna de las micotoxinas que pueden existir como contaminantes del grano en su almacenamiento mediante la utilización de las nuevas tecnologías en mejoramiento genético como transgénesis, cisgénesis, intragénesis, RNAi, edición, o cualquier otra herramienta derivada de la tecnología del ADN recombinante.

Evaluación de maíz genéticamente modificado creado mediante cualesquiera de los acercamientos experimentales mencionados en el punto anterior.

Justificación

Derivado de a los potenciales efectos negativos que genera a la salud humana la acumulación de micotoxinas en maíz, es de gran importancia el desarrollo de una estrategia que ayude a disminuir la acumulación de este tipo de toxinas en los sitios de acopio y almacenamiento de maíz, utilizando para esto las técnicas de biotecnología moderna.

Actividades Solicitadas y Productos Entregables

Utilización de las nuevas herramientas y técnicas de biotecnología moderna para modificar genéticamente algunas variedades de maíz, que como resultado genere productos con menores concentraciones en alguna(s) de la(s) micotoxinas comúnmente presentes en el maíz después de un periodo de un año de almacenamiento.

Estas técnicas incluyen de manera enunciativa, más no limitativa el uso de: nucleasas, cisgénesis, intragénesis, inducción de mutaciones dirigidas mediante la utilización de oligonucleótidos (oligonucleotide directed mutagénesis), RNAi, etc.

Utilización del germoplasma de la nación para llevar a cabo la creación de los organismos genéticamente modificados.

Calendario de Actividades y Presupuesto:

Se plantea que el proyecto tenga una duración total máxima de 48 meses y el presupuesto dependerá del protocolo experimental que se sugiera utilizar en el proyecto.

REFERENCIAS:

- Bennet, J.W. and Klich, M. (2003). Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 497-516.
- Bove, F.J. 1970. The story of ergot. Kager Verlag, Basel. Nueva York, Estados Unidos de América.
- Cole, R.A., Jarvis, B.B. and M.A. Schweikert. (2003). *Handbook of Secondary Metabolites*, Academic Press, New York.
- Council for Agricultural Science and Technology. (2003). *Mycotoxins: Risks in Plant, Animal, and Human Systems*. Ames, Iowa, USA. ISSN 0194-4088. 217 pp.
- Edite Bezerra da Rocha, M., Freire, F.D.C.O., Erlan Feitosa Maia, F., Izabel Florindo Guedes, M., and D. Rondina. (2014). Mycotoxins and their effects on human and animal health. *Food Control*, 36:159-165.
- El Golli Bennour, E., Bouaziz, C., Ladjimi, M., Renaud, F., and H. Bacha. (2009). Comparative mechanisms of zearalenone and ochratoxin A toxicities on cultured HepG2 cells: is oxidative stress a common process? *Environmental Toxicology*, 24:538-548.
- Goertz, A., Zuehlke, S., Spiteller, M., Steiner, U., Dehne, H.W., Waalwijk, C., de Vries, I., and E.C. Oerke. (2010). Fusarium species and mycotoxin profiles on commercial maize hybrids in Germany. *European Journal of Plant Pathology*, 128, 101-111.
- Krishnamachari, K.A.V.R., Nagarajan, V., Ramesh, V., Bhat, V. and T.B.G.Tilak (1975). Hepatitis due to aflatoxicosis. An outbreak in West India. *Lancet*, 1:1061-1063.
- Marin, S., Magan, N., Ramos, A.J. and V. Sanchis. (2004). Fumonisin-producing strains of Fusarium: a review of their ecophysiology. *J. Food Protection*, 67 :1792-1805.
- Marroquín-Cardona, A. G., Johnson, N. M., Phillips, T. D. and A.W. Hayes. (2014). Mycotoxins in a changing global environment-A review, *Food and Chemical Toxicology*, 69, 220-230.
- Masanga Joel Okoyo, Jonathan Mutie Matheka, Rasha Adam Omer, Sheila Cecily Ommeh, Ethel Oranga Monda, Amos Emitati Alakonya. (2015). Downregulation of transcription factor aflR in *Aspergillus flavus* confers reduction to aflatoxin accumulation in transgenic maize with alteration of host plant architecture. *Plant Cell Reports*, 1-9.
- Ngindu, A., Kenya, P.R., Ocheng, D.M., Omondi, T.N., Ngare, W., Gatei, D., Johnson, B.K., Ngira, J.A., Nandwa, H., Jansen, A.J., Kaviti, J.N. and T.A. Siogok. (1982). Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet*, 1:1346-1348.
- O'Brien, E. and D.R. Dietrich. (2005). Ochratoxin A: the continuing enigma. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, 35:33-60.

Persson, E.C., Sewram, V., Evans, A.A., London, W.T., Volkwyn, Y., Shen, Y.J., Van Zyl, J.A., Chen, G., Lin, W., Shephard, G.S., Taylor, P.R., Fan, J.H., Dawsey, S.M., Qiao, Y.L., McGlynn, K.A. and C.C. Abnet. (2012). Fumonisin B1 and risk of hepatocellular carcinoma in two chinese cohorts. *Food and Chemical Toxicology*, 50:679-683.

Raisuddin, S. (1993). Toxic responses to aflatoxins in a developing host. *Journal of Toxicology Toxin Reviews*, 12:175-201.

Richard, J.L. (2007). Some major mycotoxins and their mycotoxicoses – an overview. *International Journal of Food Microbiology*, 119: 3-10.

Streit, E., Schwab, C., Sulyok, M., Naehrer, K., Krska, R. and G. Schatzmayr. (2013). Multimycotoxin screening reveals the occurrence of 139 different secondary metabolites in feed and feed ingredients. *Toxins*, 5:504-523.

Wild, C. P. and Y.Y. Gong. (2010). Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis*, 31:71-82.

Wu, F. (2004). Mycotoxin risk assessment for the purpose of setting international regulatory standards. *Environmental science & technology*, 38:4049.