

**Instituto de España**

**Real Academia de Farmacia de Galicia**

**ALIMENTOS TRANSGÉNICOS Y SALUD PÚBLICA**

**Juan Jesús Gestal Otero**

**Santiago de Compostela**

13 de Junio de 2003

# ALIMENTOS TRANSGÉNICOS Y SALUD PÚBLICA

## PARTE 1.- BIOINGENIERIA Y ORGANISMOS MODIFICADOS GENETICAMENTE

Han pasado poco más de 100 años desde que el holandés Hugo de Vries, el austrohúngaro Erich Tschermak y el alemán Carl Correns, descubrieron y comunicaron a la sociedad los trabajos que, sobre la transmisión de determinadas características de unas generaciones a otras de guisantes, había publicado a mediados del pasado siglo en una modesta revista de ámbito local Gregorio Mendel, monje austriaco aficionado a la jardinería, y a los que nadie había concedido importancia,. Este modesto aficionado, Gregorio Mendel, había descubierto nada menos que las leyes básicas de la herencia.<sup>1</sup>

Desde entonces han ido sucediéndose los descubrimientos: primero fueron las unidades de la herencia o genes, alineados dentro de los cromosomas, descubiertos a principio del siglo XX por Thomas Hunt Morgan, el padre de la genética experimental. El paso siguiente fue conocer su substrato físico, el ADN, cuyo descubrimiento, fruto de la convergencia producida entre 1930 y 1950, entre la genética y la bioquímica, correspondió a Avery, MacLeod y McCarty, a los que podríamos considerar como los padres de la terapia génica. Ellos demostraron que ADN procedente de neumococos capsulados confería a los de la variedad no capsulada la capacidad de fabricar la cápsula bacteriana.

La estructura en doble hélice del ADN fue adivinada en 1953, por Francis Crick y James Watson a partir de fotografías de la difracción de los rayos X en DNA cristalino realizadas por Rosalind Franklin. Severo Ochoa en 1955, y Arthur Komberg un año después sintetizaron el ARNm y el ADN respectivamente, cuyas largas moléculas, formadas por combinaciones de los nucleótidos adenina, guanina, timina y citosina, son la base estructural de los genes.

El código genético es un alfabeto de 4 letras y sus sílabas, los llamados codones, son combinaciones de tres de esas letras. Las 64 palabras o posibles combinaciones definen el orden en que los aminoácidos deben alinearse para formar proteínas.

“Un gen es responsable de una enzima”, pero no todo el ADN celular son genes (exones), en realidad estos ocupan menos del 3% de nuestro genoma, pero esas

secuencias que no son transcritas (operadores, promotores, silenciadores,...) son de crucial importancia para que los exones se transcriban en ARNm. De todos modos más del 90% del ADN que no se usa para producir proteínas ni aparentemente para regular, los intrones, continúa siendo un misterio.

En la década de los 70 se empezó a experimentar con la transferencia de una porción específica de ADN de un organismo a otro, permitiéndole al organismo receptor producir una nueva proteína y expresar un nuevo rasgo, dando origen al desarrollo de la ingeniería genética.

Un amplio desarrollo tecnológico acompañó los avances en genética molecular. La ultracentrifugación y los enzimas de restricción, han permitido la separación y fragmentación del ADN.

Otro gran avance produjo en 1985, el descubrimiento por Kay Mullis de un método de amplificar secuencias de ADN, el PCR o reacción en cadena de la polimerasa, técnica tan sensible que permite detectar la presencia de tan solo una copia de la secuencia de ADN que se busque.

Sus aplicaciones en el campo de la Medicina fueron inmediatas destacando aquí su importancia en el desarrollo de vacunas y de nuevos fármacos en la lucha contra las enfermedades genéticas, las infecciones virales y el cáncer mediante el inmunodiagnóstico con los anticuerpos monoclonales y las técnicas que analizan el material genético como la hibridación y secuenciación del DNA o RNA con la PCR; los chips de ADN que permiten identificar moléculas de RNA o DNA; los biosensores, y la terapia génica, el más espectacular avance de la Medicina<sup>1</sup>, los xenotrasplantes y la clonación de organismos superiores.

Todos los avances de la biología y de la genética molecular que estamos viviendo nos llenan de esperanza en la lucha contra las enfermedades, y parecen ser el camino que permitirá desentrañar los mecanismos de producción del cáncer y vencerlo definitivamente. Pero estos conocimientos y las posibilidades de intervenir en el patrimonio genético del ser humano han creado en la sociedad conflictos éticos y temores por un mal uso (eugenismo) o, incluso, que planteamientos terapéuticos teóricamente correctos puedan determinar efectos peores que los que pretenden corregir, sin posibilidad de vuelta atrás, al persistir en generaciones futuras; generándose un amplio debate ético y moral, en el que nos encontramos inmersos.

En la curación de las enfermedades genéticas poco o nada puede hacer la medicina y la cirugía tradicional. Los indudables beneficios de los avances de la

investigación genética y sus aplicaciones practicas no solo en Medicina, sino en otros muchos ámbitos, van a permitir miles de millones de ahorro a la sanidad, gran número de años de vida ganados e incalculables sufrimientos ahorrados.

Uno de estos ámbitos es el de la alimentación en el que es posible actuar mediante la mejora genética de las plantas al objeto de aumentar el rendimiento de las cosechas al mejorar su productividad, aumentando su resistencia a plagas, enfermedades y características climáticas o edafológicas extremas (plantas capaces de soportar el calor, la sequía y los suelos con alto contenido de sales y minerales), y mejorando sus características agronómicas, con nuevos genotipos que se adaptan mejor a las exigencias y aplicación de la mecanización de la agricultura); incrementar su calidad, mejorando sus propiedades nutricionales (proporciones más saludables de ácidos grasos, riqueza en vitamina A, en hierro, etc.), e incluso su posible utilización como biorreactores para la fabricación de fármacos y vacunas.<sup>2</sup>

El campo de los alimentos elaborados a partir de plantas modificadas genéticamente, el mundo de los transgénicos, es un tema sobre el que, en estos últimos años, se ha desatado una fuerte polémica.

En este discurso vamos a tratar de adentrarnos en el mundo de los alimentos transgénicos su importancia y justificación, analizando los argumentos de sus defensores y detractores, sus posibles riesgos ambientales y efectos perjudiciales sobre la salud, y la situación actual de los aspectos regulatorios.

## **MEJORAMIENTO DE LOS CULTIVOS**

La mejora de las plantas no es una actividad nueva, es tan antigua como la agricultura. Desde que el hombre supo cultivar las especies necesarias para su alimentación intentó adaptarlas a sus necesidades y aprendió a elegir aquellas que poseían las características más deseables, como succulencia, fertilidad o tamaño de los frutos. De esta manera a lo largo de milenios unas plantas se abandonaron en provecho de otras. Igual criterio se aplicó con los animales productores de carne y leche, así como con las aves.

Con el progreso de los conocimientos ocurrido en el siglo XVIII se empezaron a realizar cruzamientos para intentar crear nuevas variedades de plantas, si bien durante mucho tiempo se basaron en conocimientos empíricos, va a ser después de la segunda guerra mundial cuando los métodos de mejora se beneficiaron progresos de la genética.

En el mejoramiento de los cultivos podemos por tanto distinguir dos métodos el mejoramiento clásico, que utiliza la selección y el cruzamiento de las plantas, y el mejoramiento por ingeniería genética, cada uno con sus ventajas y limitaciones.

Los métodos de mejoramiento clásico son lentos, están restringidos a plantas que pueden cruzarse sexualmente y en el proceso transfieren también genes no deseables cuya eliminación obliga a los agricultores a “retrocruzar” o “cruzar hacia atrás” las nuevas variedades de plantas con otras plantas a lo largo de generaciones.

Por el contrario, los métodos de mejoramiento por ingeniería genética transfieren, en un período de tiempo breve, tan solo el gen o los genes deseados permitiendo además crear variedades transgénicas con genes de otras especies vegetales, animales y de microorganismos (la compatibilidad sexual es irrelevante) y obtener cultivos con nuevas propiedades de interés agrícola y agroindustrial.

Se han señalado como inconvenientes de esta metodología que altera ya el contenido de información de la reserva de genes de una especie al agregar nuevos genes derivados de especies ampliamente divergentes (otras plantas, animales, gérmenes), ya la estructura de genes presentes.

## **BIOTECNOLOGÍA MODERNA**

El Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología<sup>3</sup>, define a la *biotecnología moderna* como “la aplicación de técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos, o la fusión de células más allá de la familia taxonómica, que superan las barreras fisiológicas naturales de la reproducción o de la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional”.

La biotecnología moderna tiene también otras muchas denominaciones tales como ingeniería genética, bioingeniería, tecnología de ADN-recombinante y tecnología genética.

Los organismos genéticamente modificados (OGM) y los microorganismos genéticamente modificados (MGM) pueden ser definidos como “organismos (y microorganismos) cuyo material genético (ADN) ha sido transformado de una manera que no se efectúa por multiplicación o recombinación natural, utilizando la biotecnología moderna, que permite transferir genes seleccionados de un organismo a otro, incluso entre especies diferentes”.

Las técnicas de modificación genética, tal como las define la directiva 2001/18/CE, son:

1.- Técnicas de recombinación del ácido nucleico que incluyan la formación de combinaciones nuevas de material genético mediante la inserción de moléculas de ácido nucleico, obtenidas por cualquier medio fuera de un organismo, en un virus, plásmido bacteriano u otro sistema vector y su incorporación a un organismo hospedador en el que no se encuentren de forma natural pero puedan seguir reproduciéndose.

2.- Técnicas que suponen la incorporación directa en un organismo de material hereditario preparado fuera del organismo, incluidas la microinyección, la macroinyección y la microencapsulación.

3.- Técnicas de fusión de células (incluida la fusión de protoplasto) o de hibridación en las que se formen células vivas con combinaciones nuevas de material genético hereditario mediante la fusión de dos o más células utilizando métodos que no se producen naturalmente.

### **Historia de la biotecnología**

La historia de la Biotecnología se inicia a comienzos de los años setenta del pasado siglo, debiéndose a Paul Berg, premio Nóbel de química en 1980, el primer trabajo en el que se recombinan genes utilizando ADN recombinante. Al tratarse de un trabajo que ocasionaba mucho temor en el público el mismo Berg se involucró en temas de política científica y junto con otros importantes científicos formó un Comité para el estudio de los peligros potenciales del desarrollo de la genética, conocido posteriormente como Comité Berg, integrado por biólogos moleculares, genetistas y virólogos. Como consecuencia de sus discusiones surgió una carta, publicada en Science, en la que se hacía una llamada a la comunidad científica para que estableciese una moratoria a ciertos tipos de investigación con ADN recombinante. La carta promovió un encuentro, la Conferencia de Asilomar, en 1975, para la discusión de los temas éticos vinculados a la manipulación de genes. Era la primera vez que se reunía la comunidad científica para analizar su responsabilidad con respecto a la investigación que realizaba. La conclusión fue que debían continuar trabajando, pero con procedimientos apropiados en estrictas condiciones de seguridad.

La Conferencia de Asilomar supuso un cambio en la conducta de la comunidad tanto científica como no científica. Fue el primer paso en mostrar la necesidad de un

control legal, lo que involucró a legisladores, prensa y público en la discusión de los temas éticos relacionados con la investigación científica.

El Comité Berg fue transformado en un Comité de Asesoramiento sobre ADN recombinante, ampliándose el número de sus miembros inicialmente con epidemiólogos e infectólogos y más tarde con representantes de otras disciplinas y del público no científico. En 1978, en EEUU, los Comités Institucionales Locales de Bioseguridad incluían un 20% de público no científico. Era obligatorio publicar todos los trabajos realizados y la Food and Drug Administration (FDA) exigía que todo producto desarrollado con ADN recombinante debía de haberse obtenido siguiendo las normas de seguridad establecidas.

A finales de los años 70, los científicos estaban llegando a la conclusión de que la ingeniería genética no era tan peligrosa como inicialmente había parecido. En un principio; se realizaban transferencias de genes en virus dentro de la bacteria *E. coli*, habitante habitual del tracto intestinal humano y animal en donde a menudo intercambia genes con otras bacterias. Se temía que los genes producidos artificialmente se propagasen rápidamente a partir de una contaminación accidental. Pero con el avance de los conocimientos en el tema, se encontró una cepa de la bacteria que era fácil de controlar, con lo que se ahuyentaba el temor de la propagación fuera de los laboratorios. Al mismo tiempo se había descubierto que el intercambio de genes ocurría naturalmente entre los seres vivos sin intervención humana y sin efectos dramáticos.

En los años 80 se comunicaron las primeras experiencias de injertos de genes en plantas. Se realizaban con la colaboración de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* que se encuentra normalmente en la tierra y penetra en las plantas cuando estas tienen una herida transfiriéndoles de modo natural algunos genes que hacen que la planta desarrolle un crecimiento tumoral en el que vive y se nutre la bacteria. Conocidos los procedimientos de recombinación del ADN se incluyeron genes en la bacteria en el lugar donde se encontraba el gen que producía el tumor para que la bacteria los transfiriera (transferencia a través de vectores). En vez de una planta enferma se lograba una planta mejorada. Estos experimentos abrieron el camino a las plantas transgénicas y crearon una gran expectativa entre los agricultores, ya que podrían introducir en las plantas genes que fueran útiles para su cultivo, genes con resistencia a insectos o a herbicidas, primera generación de OGM, de forma mucho más rápida y eficiente que con los procedimientos anteriores.

Además de la transferencia a través de vectores (plásmidos) existen otros procedimientos como el método biolístico o de bombardeo con microproyectiles formados por partículas de oro o tungsteno recubiertas con ADN del gen que se desea transferir, impulsadas por medio de aceleradores de micropartículas (“pistolas génicas”), que emplean como medios de aceleración la explosión de pólvora o helio comprimido, y la fusión de células ya sea la introducción de ADN en protoplastos (células desprovistas de la pared celulósica por medios enzimáticos o químicos) utilizando el polietilenglicol, la electroporación, o la hibridación.<sup>4</sup>

## **GENERACIONES DE PRODUCTOS TRANSGÉNICOS**

Se distinguen dos generaciones de productos biotecnológicos u OMG.

### **Primera generación**

La primera generación (años 80) se corresponde con características introducidas como insumos agrícolas: plantas resistentes a herbicidas o que expresan genes insecticidas, plantas con resistencia viral, micótica y bacteriana.

Entre 1986 y 1997, se han realizado en torno a 25 000 ensayos de campo con 60 especies de plantas transgénicas en 45 países, siendo el maíz mejorado genéticamente el producto más frecuentemente probado en estos ensayos seguido por el tomate, la soja, la papa y el algodón. Otras plantas también probadas son el arroz, el melón, la calabaza y la batata. Los rasgos probados con mayor frecuencia son la tolerancia a los herbicidas, la resistencia a insectos, la resistencia viral, micótica y bacteriana, el perfeccionamiento de la calidad del alimento y el aumento de su capacidad nutricional.<sup>5</sup>

#### *Resistencia a herbicidas*

Se han desarrollado plantas resistentes a los herbicidas utilizados para eliminar las malezas.<sup>6</sup> Uno de ellos es el glifosato, ingrediente activo del herbicida Roundup<sup>®</sup>, que controla las plantas inhibiendo la enzima 5-enolpiruvilkisimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), la cual codifica un paso fundamental en la ruta del ácido sikimico, dentro de la biosíntesis de los aminoácidos aromáticos de plantas y microorganismos, no pudiendo producir los aminoácidos aromáticos necesarios para su supervivencia<sup>7</sup> con lo que impide el crecimiento de las plantas.<sup>8</sup>

Para crear maíz con resistencia al glifosato (maíz Roundup Ready<sup>®</sup>) se utilizó el gen epsps modificado procedente del maíz (*Zea mays*). La proteína EPSPS del maíz

modificado (mEPSPS) sólo difiere de la del maíz de tipo convencional en dos aminoácidos. Las plantas de maíz que expresan esta proteína no se ven afectadas cuando se las trata con glifosato ya que la enzima mEPSPS tolerante sigue actuando y la planta puede seguir generando los aminoácidos aromáticos que necesita.

También se ha preparado soja resistente al glifosato (soja Roundup Ready<sup>®</sup>) que expresa la proteína CP4 EPSPS (obtenida de una bacteria común del suelo), que de modo natural es mucho menos sensible a la inhibición por el glifosato lo cual hace a las plantas que expresan esta proteína tolerantes al herbicida Roundup.<sup>9</sup>

El glifosato solo actúa en las plantas y es muy poco tóxico para los mamíferos ya que en los animales no existe la ruta del ácido sikímico al no biosintetizar aminoácidos aromáticos.

La EPA ha clasificado el glifosato en la categoría E: evidencia de no ser carcinogénico para humanos<sup>10</sup>, y la OMS estableció en 1994 que el glifosato no es carcinogénico, mutagénico ni teratogénico.<sup>11-12</sup> En España su clasificación toxicológica no incluye frases ni pictogramas de riesgo.

#### *Protección contra insectos*

Para la protección contra los insectos se utilizan los genes responsables de la producción de las delta-endotoxinas del *B. thuringiensis* (Bt), tales como la secuencia codificante de la proteína CryIAb (aislada de *B.thuringiensis* var. *Kurstaki* (B.t.k.), cepa HD-1, presente en el producto comercial DIPEL<sup>®</sup>, el producto líder de los preparados microbianos para uso en agricultura.<sup>13</sup>

Hace más de 30 años que se utiliza el *B. thuringiensis* como insecticida, en agricultura y jardinería, debido a que su toxina es muy eficaz contra las larvas de los lepidópteros. La especificidad de la toxina Bt, que solo posee actividad insecticida para insectos pertenecientes al orden Lepidoptera, se debe a la presencia de receptores específicos para la proteína CryIAb en los insectos diana.<sup>14-15</sup>

El modo de acción de las delta-endotoxinas del *B. thuringiensis*, tales como la proteína CryIAb ha sido extensamente estudiado y revisado.<sup>16-20</sup> Para que produzcan su efecto las toxinas deben ser ingeridas por los insectos susceptibles.<sup>21</sup> Tras su ingesta, las toxinas de tipo Cry (peso molecular entorno a 134 KD) se solubilizan y son procesadas proteolíticamente en medio básico hasta quedar el núcleo proteico que posee actividad tóxica (peso molecular entorno al 63KD). Después de atravesar la membrana peritrófica del tubo digestivo medio del insecto las toxinas de tipo Cry se unen selectivamente a

receptores específicos, localizados en los bordes vellosos del epitelio del tubo digestivo medio.<sup>14, 22</sup> Tras esta unión se forman poros que rompen el flujo de iones existente en el tubo digestivo, lo cual conlleva a la parálisis del tubo digestivo y la muerte de los insectos susceptibles.

En la superficie de las células intestinales de los mamíferos no hay receptores para las proteínas delta-endotoxinas de las subespecies de *B. thuringiensis*, por lo tanto el hombre no es susceptible a estas toxinas.<sup>14, 22-29</sup>

Numerosas revisiones sobre la seguridad de las proteínas Bt y un largo historial de uso seguro de los productos microbianos que las contienen, más de treinta años, avalan, por otra parte, la ausencia de efectos adversos en humanos.<sup>26</sup>

Diversos laboratorios han desarrollado líneas de maíz transgénico que producen proteínas del tipo CryIA.<sup>30-31</sup> Una es la línea MON 810, a partir de la cual se han derivado las variedades de maíz YieldGard protegidas contra taladros, nombre común en Europa de la *Ostrinia nubilalis* y las especies de *Sesamia*, que fue comercializada inicialmente en EE.UU (1997) y Argentina, y a partir del 22 de abril de 1998 también en la UE (Diario Oficial de las Comunidades Europeas de 5-5-1998, página L 131/32-33).<sup>32</sup> También se han logrado plantas transgénicas Bt de algodón, patata y tomate.

#### *Resistencias frente a virus, bacterias y hongos*

También se han desarrollado plantas modificadas genéticamente resistentes a virus, bacterias u hongos. Las calabazas de cuello torcido pueden ser destruidas por virus transportados por el pulgón.<sup>33</sup> Como alternativa a la lucha mediante insecticidas se han desarrollado calabazas de cuello torcido modificadas genéticamente que son resistentes a dos o tres tipos de virus, y se están evaluando similares estrategias de protección viral en sandías, melones, pepinos, papas, tomates, alfalfa y otros productos.

En África, el virus moteado plumoso, también transmitido por el pulgón, arruina las dos terceras partes de la cosecha de batata, alimento básico en muchos países en vías de desarrollo como Kenia y Uganda. A muchos agricultores no le es posible pagar los insecticidas químicos. Las batatas resistentes podrían ser la solución.<sup>5</sup>

#### *Retraso en la maduración*

En los años 90 se introdujeron modificaciones de caracteres posteriores a la cosecha para reducir costos de la industria del procesado de alimentos. Es el mejoramiento de las plantas. Un ejemplo lo tenemos en el control del proceso de

maduración de frutas tropicales, piñas, bananas, fresas, tomates cereza y pimientos, de modo de que puedan ser transportados sin que pierdan su frescura y sabor.<sup>34</sup> La capacidad de retrasar el proceso de ablandamiento aumentará la disponibilidad durante todo el año de frutas y de verduras, en otro tiempo consideradas estacionales.

El tomate Flavr Savr™ de maduración retardada, primer cultivo mejorado genéticamente aprobado para su venta en los EE.UU. en 1994, desarrollado por Calgene, compañía de biotecnología de California, puede servirnos de ejemplo. A diferencia de los tomates convencionales que deben ser cosechados cuando aún están verdes y duros, para que puedan soportar los rigores de la cosecha y del transporte, y luego ser madurados artificialmente en cámaras con gas etileno, lo que afecta a su sabor. Este tomate, al que se ha inhibido mediante ingeniería genética el enzima que degrada la pectina y produce el ablandamiento, desarrolla un aroma y un sabor similares a los logrados cuando madura en la planta y se mantiene firme más tiempo.

#### *Resistencia a hongos y plagas de almacén*

El maíz Bt, además de la protección frente a insectos tiene también niveles significativamente menores de infección micótica y de la micotoxina fumonisina producida por el hongo *Fusarium moniliforme*.<sup>35-39</sup> Micotoxina que es peligrosa para los animales, pudiendo causar leucoencefalomalacia en equinos, y síndrome de edema pulmonar en ganado porcino. También se ha asociado con cáncer de esófago en humanos.<sup>40</sup>

Se ha comprobado además que el maíz Bt mejora la calidad del grano reduciendo en un 80% las pérdidas por algunas plagas de almacén como las polillas *Plodia interpunctella* y *Sitotoga cerealella*.<sup>41</sup>

#### **Segunda generación**

En el 2000 surge la segunda generación de productos transgénicos, diseñados para los mayoristas y minoristas en ventas al público de alimentos y medicamentos (ej.: plantas y animales modificados para producir drogas, vacunas y plásticos).

La primera generación de transgénicos se lanzó al mercado con grandes prisas. La industria no tuvo en cuenta que ninguno de estos productos tenía atractivos para los consumidores y prácticamente tampoco para los agricultores, salvo algunos beneficios marginales para los grandes productores industriales. Los alimentos transgénicos ni son más baratos, ni tiene mejor sabor, ni son más saludables, ni más nutritivos, y uno se

pregunta: ¿por que voy aceptar cualquier nivel de riesgo, por bajo que sea, si no me da ningún beneficio?.

La segunda generación de transgénicos son productos que se pretende sean percibidos, por los consumidores de alto poder adquisitivo, como benéficos para la nutrición y la salud.

Agregar nutrientes a los alimentos (yodo a la sal, vitaminas a los cereales, etc.) no es nada nuevo, si lo es la forma de hacerlo, el que sean las propias plantas o animales quienes los produzcan.

Esta generación de transgénicos serán productos alimentarios con un valor añadido desde el punto de vista nutricional (nutracéuticos) o de la salud: Alimentos con ácidos grasos omega-3; lechugas con vitamina C; batatas con mejor calidad proteica,<sup>42</sup> arroz rico en hierro biodisponible,<sup>43-44</sup> que permitirá combatir la anemia ferropénica, importante problema nutricional de distribución universal que afecta al 30% de la población mundial,<sup>45</sup> que al reducir la hemoglobina circulante, los enzimas que contienen hierro y la mioglobina, ocasiona efectos adversos sobre el embarazo,<sup>46</sup> el desarrollo psicomotor del niño,<sup>47</sup> la inmunidad<sup>48</sup> y el rendimiento laboral.<sup>49</sup>

El arroz es el principal alimento primario o secundario para el 50% de la población mundial, pero tanto su contenido en hierro (entre 0.2 y 2.8 mg/100 g) como su biodisponibilidad son muy bajas. Lucca P et al,<sup>43</sup> han logrado un arroz con más del doble de contenido de hierro introduciéndole el gen de la ferritina del *Phaseolus vulgaris*<sup>50</sup> al que han mejorado su biodisponibilidad introduciéndole una fitasa termotolerante del *Aspergillus fumigatus*<sup>51</sup> (el ácido fítico, en el que son ricos los principales cereales y leguminosas,<sup>52-53</sup> es un potente inhibidor de la absorción del hierro), y sobreexpresándole la proteína metalotionina-like, rica en cisterna,<sup>54</sup> para estimular la absorción del hierro.<sup>55</sup>

La composición del aceite de algunos productos alimenticios puede ser modificada aumentando los niveles de triglicéridos de cadena media o el contenido de ácidos grasos de pescado sin el inconveniente del olor. Aceites vegetales con alto contenido en estearato para reemplazar los aceites hidrogenados y reducir los ácidos grasos trans.<sup>56</sup> Plantas de soja modificadas genéticamente permiten obtener un aceite con un mayor contenido de ácido oleico, pasando del 24% a más del 80%.<sup>56</sup>

Knauf y Facciotti,<sup>57</sup> en Calgene Inc (California), han logrado la composición química de los aceites vegetales de la canola. La canola transgénica produce semillas

con aceite modificado en el promedio de ácidos grasos de cadena larga, contenido de ácidos grasos saturados (ambos ligeros y pesados) y de lípidos estructurados.

También se pueden aumentar los contenidos de vitaminas A y E. La OMS estima que la deficiencia de vitamina A afecta a más de 250 millones de niños en el mundo, causando ceguera nocturna y mayor vulnerabilidad a enfermedades. Productos mejorados genéticamente que contengan betacaroteno, precursor de la vitamina A, pueden ser importantes para solucionar este problema.<sup>58</sup> Se ha modificado genéticamente el arroz al objeto de que tenga mayores niveles de betacaroteno. El consumo de 300 gr. de este arroz podría satisfacer el aporte dietético recomendado de vitamina A.<sup>59</sup> También se han desarrollado plantas de colza que permiten obtener un aceite con alto contenido en betacaroteno.<sup>60</sup>

Los tomates contienen en su piel pequeñas cantidades de flavonoides (aproximadamente 5-10 mg/kg de peso fresco), potentes antioxidantes. Una creciente cantidad de datos epidemiológicos sugiere que la elevada ingesta de flavonoides se correlaciona con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Muir et al,<sup>61</sup> han producido una línea de tomates transgénicos con una cantidad 78 veces mayor de flavonoides en su piel. Los niveles de flavonoides en la totalidad de estos tomates son similares a los encontrados en la cebolla, producto que de modo natural tiene elevado nivel de flavonoides. Por otra parte, el 65% de los flavonoides presentes en el fruto fresco son retenidos en la pasta procesada.

Vitamina E, es el nombre común que describe 8 compuestos que poseen actividad  $\alpha$ -tocoferol, y que en base a la saturación de la cadena lateral se dividen en tocoferoles y tocotrienoles y ambos a su vez, de acuerdo con el número y localización de los grupos metilo en cuatro derivados:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  (Figura 1).

Los tocoferoles son producidos únicamente por las plantas. Tienen actividad antioxidante neutralizando los radicales libres en las membranas celulares. Son indispensables para la protección de los ácidos grasos poliinsaturados y mejoran la estabilidad de los lípidos almacenados a los que protegen de la oxidación.<sup>62</sup>

El daño tisular por radicales libres se relaciona con enfermedades crónicas (cardiovasculares, neurológicas, cáncer, cataratas, enfermedades inflamatorias y degeneración macular relacionada con la edad).<sup>63</sup>

El  $\gamma$ -tocoferol es frecuentemente la forma predominante de la vitamina E en semillas de plantas y en productos como los aceites vegetales derivados de ellas, y se ha demostrado que prolongan la vida media de los aceites.<sup>64</sup>

Tiene también otros efectos económicamente beneficiosos en la industria de la alimentación ya que: aumenta la estabilidad de la carne de pollos que reciben suplementos alimentarios de vitamina E;<sup>65-66</sup> protege la carne de cerdo frente al sabor rancio, olor y decoloración, y contribuye a aumentar la vida media de la carne empacada<sup>67-68</sup> y, en la carne de res, los suplementos de vitamina E aumentan la estabilidad del color de los filetes mejorando su aspecto y aceptación.<sup>69</sup> En la industria de la carne la decoloración supone unas pérdidas de aproximadamente unos mil millones de euros al año.<sup>70</sup>

Los dos isómeros predominantes en el grano de maíz son  $\gamma$ -tocoferol y  $\alpha$ -tocoferol. El  $\alpha$ -tocoferol es considerado el más deseable para el consumo humano y animal dado que tiene una actividad biológica más elevada que el  $\gamma$ -tocoferol. Muchas de las líneas de maíz cultivado tienen, de modo natural, mucho más  $\gamma$ -tocoferol que  $\alpha$ -tocoferol. Sería bueno invertir esta relación.

Shintani et al,<sup>71</sup> clonaron el gen  $\gamma$ -tocoferol metiltransferasa ( $\gamma$ -TMT) de *Arabidopsis*, que convierte el  $\gamma$ -tocoferol en  $\alpha$ -tocoferol; elaboraron un constructo que causa la sobreexpresión de este gen y lo insertaron en el genoma del *Arabidopsis* dando lugar a un cambio en la proporción de  $\alpha$ -tocoferol (5%) y  $\gamma$ -tocoferol (95%) a 95% de  $\alpha$ -tocoferol y 5% de  $\gamma$ -tocoferol, produciendo un aumento de ocho veces en los niveles de  $\alpha$ -tocoferol.

Recientemente se ha observado que el  $\gamma$ -tocoferol de la dieta es beneficioso para la salud. Se han observado niveles bajos en personas con enfermedad coronaria.<sup>72</sup> Posee una elevada capacidad antioxidante.<sup>64</sup> Su metabolito 2,7,8-trimetil-2(beta-carboxietil)-6-hidroxicroman ( $\gamma$ -CEHC), que es excretado principalmente por la orina, tiene actividad natriurética que puede tener importancia fisiológica, inhibiendo la actividad ciclooxigenasa y proveyendo propiedades antiinflamatorias. También tiene capacidad para neutralizar al peroxinitrito, un mutágeno electrofílico capaz de dañar los lípidos, el DNA y las proteínas.<sup>73-74</sup>

Mediante metodología transgénica se podrían aumentar los niveles medios de  $\alpha$ -tocoferol a valores del 60%-90%.<sup>75</sup>

## **Medicalimentos**

Todos estos avances están haciendo imposible distinguir las líneas divisorias entre granjas y farmacias, alimentos y medicinas. Esta segunda generación de transgénicos se presenta, hábilmente promocionada, como productos emocionalmente

atractivos para quien tenga dinero para pagarlos. Veamos un ejemplo: “Un plato de espaguetis cuya harina contenga ingredientes que reduzcan un 75% las posibilidades de desarrollar cáncer de colon, y los tomates de su salsa, antioxidantes que reduzcan el envejecimiento y, para acompañar el plato, un te que reduzca la ansiedad”.

Desde hace muchos años, para la producción a nivel industrial de diversos compuestos de interés farmacéutico, se vienen utilizando diferentes biorreactores (células de mamíferos, animales y microorganismos modificados por técnicas DNA recombinantes).

El uso de los animales presenta problemas técnicos, económicos y éticos. Los rendimientos son a menudo muy bajos, la producción es costosa y hay un significativo riesgo de contaminación con agentes patógenos; la producción en células animales es muy costosa y a escala limitada, y el uso de microorganismos, aunque permite una mayor producción tiene el inconveniente de originar productos no exactamente iguales a los de origen natural (proteínas glucosiladas; proteínas sin puentes disulfuro y con plegamientos inadecuados).

En estos últimos años están comenzando a utilizarse como biorreactores las plantas transgénicas. Tienen como ventajas que son más económicas, suponen un riesgo mínimo de contaminación por patógenos humanos y no necesitan purificación cuando el tejido de la planta que contiene la proteína recombinante se utiliza como alimento, como en el caso de las vacunas comestibles.

Actualmente esta tecnología tiene un gran impacto en dos áreas: la producción de anticuerpos monoclonales (planticuerpos) para terapia humana y animal, y la producción de vacunas comestibles. Para estos productos se ha propuesto el nombre de *medicalimentos*.

### *Planticuerpos*

Para la expresión de anticuerpos la planta más utilizada ha sido el tabaco, aunque también se han usado la alfalfa, papa, soja, arroz y trigo. Una de las ventajas del uso de las hojas de tabaco o de alfalfa es su rendimiento, ya que pueden cosecharse varias veces al año con una producción potencial de biomasa de 17 y 50 Tm/Ha/año respectivamente, en tanto la producción del trigo, arroz o maíz difícilmente rebasa las 6 Tm/Ha/año.<sup>76</sup>

De los diferentes anticuerpos producidos en plantas,<sup>76</sup> tan solo se ha probado en humanos un anticuerpo secretor quimérico de IgG/IgA contra un antígeno superficial de

*Streptococcus mutans*, demostrando similar eficacia para prevenir la recolonización de las encías por *S. mutans*, que un anticuerpo IgG producido en hibridoma de ratón (Ma SW et al, 1997).<sup>76</sup>

El costo de producción es bajo, siendo el componente más importante del mismo la purificación. La expresión en gérmenes de arroz y trigo abre la posibilidad de la administración oral de algunos anticuerpos terapéuticos sin necesidad de purificación.<sup>76</sup>

Las diferencias en la estructura debidas a la glucosilación y a los enlaces tipo  $\beta$ -(1,2)-xilosa y  $\beta$ -(1,3)-fucosa típicos de las plantas, que no se encuentran en los mamíferos son una dificultad. Parece que no tienen ningún efecto sobre la unión al antígeno o sobre la afinidad *in vitro* y pudieran igualmente no ser importantes *in vivo*. Las glucoproteínas de las plantas son ubicas en la dieta humana, y aunque existe cierta preocupación sobre la potencial capacidad alergénica de los planticuerpos, es probable que no presenten problemas.<sup>76</sup>

#### *Vacunas comestibles*

La idea de obtener vacunas comestibles surge a principios de los años 90 y se debe al investigador norteamericano Charles Arntzen, con el que tuve la fortuna de coincidir y escuchar en Washington, a finales de noviembre de 2002, durante la celebración de la *Conferencia sobre las Vacunas, la prevención y la salud pública: Una visión hacia el futuro*, con motivo del Centenario de la Organización Panamericana de la Salud (Figura 2).

A las ventajas de las vacunas de administración oral, como son su capacidad de inducir inmunidad a nivel de las mucosas, puerta de entrada de muchos patógenos; menor coste; facilidad de administración, y menores riesgos de transmisión de infecciones como el Sida por reutilización de agujas y jeringas no estériles, práctica frecuente (30%) en países del tercer mundo, suman las vacunas comestibles el poder ser cultivadas *in situ* y no precisar refrigeración.

Uno de los problemas que presentan estas vacunas es la degradación de los antígenos en el estómago e intestino, antes de que puedan inducir una respuesta inmune. Para evitarlo se utilizan diferentes métodos como uso de cepas recombinantes de gérmenes atenuados; vehículos de bioencapsulación como los liposomas, y las plantas transgénicas.

En la producción de vacunas en plantas se utilizaron, en un primer momento, el tabaco y la papa, pero lo ideal es que la planta que exprese los antígenos pueda ser

consumida en fresco como es el caso de las frutas y tenga elevados niveles de proteína soluble, ya que la cantidad de tejido vegetal que constituya una dosis debe ser pequeña. El plátano y el tomate son por ello las plantas ideales.

En los países con bajas coberturas vacunales estos alimentos podrían salvar muchas vidas.

Se están ensayando vacunas frente al paludismo, rotavirus, hepatitis B, VIH, enfermedades autoinmunes (mediante autoantígenos que induzcan mecanismos de tolerancia), y cáncer.

Se han realizado experimentos con relativo éxito en animales y humanos.<sup>76</sup> El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B indujo solamente una respuesta de bajo nivel en anticuerpos séricos en voluntarios, lo que refleja probablemente el bajo nivel de expresión (1-5 ng/g de peso fresco) en lechuga transgénica. Aunque la proteína de la cápside del virus Norwalk expresada en papa indujo inmunización, los niveles de expresión también son demasiado bajos para la administración oral en gran escala (0.37% de proteína soluble total)

Todavía hay que resolver muchos problemas antes de que podamos utilizar estas vacunas. La vía oral no es la mejor ruta de vacunación, precisa una cantidad muy elevada de antígeno, sobre todo si no se trata de una vacuna viva, y suele necesitar además la administración de un adyuvante. Los niveles de acumulación de antígeno en las plantas transgénicas suelen estar por debajo de los necesarios para que la mera ingestión de la planta suministre las dosis de vacuna adecuadas (la expresión de las proteínas de interés farmacéutico en plantas transgénicas es menor del 1% de la proteína soluble total). La irregular acumulación del antígeno en las plantas dificulta un control adecuado de las dosis y puede producir tolerancia inmune, la respuesta habitual frente a las proteínas de nuestros alimentos.

Se está trabajando también en la inducción de respuesta de tipo celular utilizando diferentes adyuvantes (citoquinas y quimiocinas) que induzcan de preferencia interferón  $\gamma$ .

## **IMPORTANCIA DE LOS CULTIVOS TRANSGÉNICOS**

Los cultivos transgénicos se han difundido más que cualquier otra tecnología en la historia. En siete años, entre 1996 y 2002, el área global de cultivos transgénicos ha aumentado 35 veces pasando de 1.7 millones de hectáreas en 1996 a 58.7 millones de hectáreas en 2002.

Los principales países productores son EEUU 39.0 millones de Ha. (66% de la producción mundial), Argentina con 13.5 millones de Ha. (23%), Canadá con 3.5 millones de Ha. (7%) y China con 2.1 millones de Ha. (4%), que en conjunto suman el 99% del área plantada con transgénicos en el año 2002. Muy por detrás se encuentran Francia, España, Australia, Portugal, Sudáfrica, México, Rumania, Ucrania, Colombia y Honduras.

Los principales cultivos transgénicos son la soja, 36.5 millones de Ha. (62% del total); el maíz, 12.4 millones de Ha. (21%); algodón, 6.8 millones de Ha. (12%) y la canola, 3 millones de Ha. (5%).

En 2002, los cultivos de soja, maíz y algodón tolerantes a herbicidas ocuparon el 75% del área plantada con semillas transgénicas (44.2 millones de Ha.); el 17% los cultivos Bt (10.1 millones de Ha.), y el 8% (4.4 millones de Ha.) los cultivos de maíz y algodón resistentes a herbicidas y Bt.

Los dos cultivos y caracteres dominantes en el 2001 fueron la soja tolerante a herbicidas con 36.5 millones de Ha. plantadas (el 62% del total) en siete países, y el maíz Bt, con 7.6 millones de Ha. (13% del total), también en siete países.

Entre 5.5 y 6 millones de granjeros cultivaron semillas transgénicas en 2002, por 5 millones en 2001.<sup>77</sup>

España es importador de maíz transgénico y también cultivador desde el 26 de marzo de 1998, fecha en la que el M. de Agricultura autorizó la inscripción en el Registro de Variedades Comerciales, de dos variantes de maíz manipulado genéticamente que producen la toxina Bt y son tolerantes al glifosinato y llevan también un gen de resistencia a la ampicilina (950242 COMPA CB, y 950243 JORDI CB de Novartis). En el año 2000 tenía destinadas a tal fin 20.000 hectáreas, según datos del M. de Agricultura.

Más del 55% de la soja, el 45% del algodón y el 35% del maíz cultivados en EE.UU. eran, en 1999, variedades transgénicas. Estos productos poseen un valor económico importante. La soja tolerante al glifosato generó en 1997 un valor económico global de más de 1000 millones de dólares, y el algodón protegido contra insectos cultivado en EE.UU. generó un valor económico cercano a los 240 millones de dólares en 1996 y 190 millones en 1997. Las ventas globales de cosechas transgénicas aumentaron de 75 millones de dólares en 1995 a más de 2000 millones de dólares en 1999.<sup>5</sup>

## **PARTE 2.- LA POLÉMICA DE LOS TRANSGÉNICOS. EFECTOS SOBRE EL AMBIENTE Y LA SALUD.**

### **LA POLÉMICA DE LOS TRANSGÉNICOS**

Existe una encendida polémica sobre los cultivos transgénicos entre los defensores y los detractores acérrimos.

Los defensores arguyen que garantizaran la alimentación del mundo cara al esperado aumento de la población mundial (aproximadamente 10.000 millones a mediados de este siglo) que duplicará y posiblemente triplicará la demanda global de alimentos. Se estima además que a medida que crezca la clase media en los países en vías de desarrollo, habrá una mayor demanda de carne, leche y otros productos animales. Entonces se precisarán más alimentos para los animales.

Los países en desarrollo son los que tienen el mayor crecimiento poblacional y son los que cuentan con menor posibilidad de expandir las tierras cultivables, aumentar la productividad de las cosechas se apunta como la solución. El Banco Mundial ha señalado como uno de los desafíos el expandir en las primeras décadas del presente siglo la producción agrícola a un ritmo que supere el crecimiento poblacional al objeto de poder suministrarle suficientes alimentos.<sup>78</sup> La biotecnología moderna podría ayudar a lograrlo.

Se afirma que revolucionarán la agricultura mejorando su sostenibilidad al resolver los problemas que afectan al manejo agrícola convencional liberando a los agricultores del tercer mundo de la baja productividad, la pobreza y el hambre.<sup>79-80</sup> Que reducirán la dependencia de los pesticidas químicos con la consiguiente disminución de la contaminación de las aguas, ahorro económico (anualmente se gastan unos 32.000 millones de euros en pesticidas convencionales) y mantenimiento, e incluso incremento, de las poblaciones de insectos beneficiosos. En 1997, los agricultores de EE.UU. que plantaron algodón Bt emplearon 1.250.000 litros menos de insecticidas químicos para controlar el gusano del algodón, el gusano del tabaco y el gusano rosa, principales plagas del algodón. Gianessi y Carpenter<sup>81</sup> estiman que entre 1996, año de introducción del algodón Bt en EE.UU., y 1999 se evitó el uso de 1000 toneladas de insecticidas químicos.

Sus defensores destacan que aumentarán el valor nutritivo de los alimentos al incorporarles vitaminas, hierro, o mejorar su composición, haciéndolos más saludables,

y refieren que, sin duda, muchos campesinos pobres que han oído que las semillas modificadas genéticamente pueden aumentar el rendimiento, soportar las sequías o proteger los cultivos de los insectos, se preguntan: ¿cuándo podremos tener acceso a estas nuevas variedades?.

Los detractores, por su parte, señalan que los cultivos transgénicos no resolverán el problema del hambre; supondrán un deterioro ecológico; una esclavitud biológica; no son seguros para el consumo, y no beneficiarán a los pequeños agricultores ni a los hambrientos y pobres del tercer mundo. Por el contrario los productos de la biotecnología debilitarán las exportaciones de estos países, especialmente de los productores a pequeña escala.

Si la revolución verde ignoró a los pequeños agricultores de escasos recursos, señalan, la biotecnología moderna exacerbará aún más la marginación, porque tales tecnologías, que están bajo el control de corporaciones y protegidas por patentes, son costosas e inapropiadas para las necesidades y las circunstancias de los grupos indígenas y campesinos.<sup>82</sup> Las prioridades de la investigación vendrán determinadas por los intereses comerciales no por la filantropía, por eso los biotecnólogos diseñan cultivos transgénicos para nuevos tipos de mercados o para sustitución de las importaciones en lugar de buscar mayor producción de alimentos.<sup>83</sup>

La mayoría de las innovaciones en biotecnología agrícola, siguen señalando sus detractores, están motivadas por criterios económicos más que por necesidades humanas o por resolver problemas agrícolas. La biotecnología busca industrializar la agricultura haciendo a los agricultores dependientes de sus productos (semillas y pesticidas).

### **Semillas patentadas**

Otro de los aspectos negativos de los alimentos transgénicos que señalan sus detractores es que, al ser los cultivos transgénicos plantas patentadas, los derechos de propiedad intelectual eliminan el derecho de los agricultores a conservar intercambiar y reutilizar sus propias semillas para la próxima cosecha y mejorarlas, suponiendo una pérdida de los derechos sobre su propio germoplasma regional creando una esclavitud biológica. La tecnología “terminator”, semillas suicidas, muy criticada, es el paradigma. Pero hay otras como la tecnología “traitor” (traidora), potencialmente más peligrosa e insidiosa, ya que con ella se pretende prender o apagar las características de una planta al aplicarle un producto químico determinado (plaguicida o fertilizante patentado) reforzando enormemente la dependencia en agricultura.

Más de 1400 millones de personas en el mundo, básicamente campesinos pobres dependen del almacenamiento de sus propias semillas. Quien controle las semillas, primer eslabón de la cadena alimentaria, controlará la disponibilidad de alimentos. Con el advenimiento de la ingeniería genética las semillas se han convertido en un “sistema operativo” que los gigantes genéticos usan para desarrollar nuevas tecnologías genéticas. Por ello compañías como Monsanto y Dupont han invertido en estos últimos años miles de millones de euros en comprar compañías de semillas y de biotecnología.

### **Concentración de la producción agrícola en grandes corporaciones**

La necesidad de grandes capitales para el desarrollo de las biotecnologías aumentará la concentración de la producción agrícola en manos de grandes corporaciones. Hace veinte años existían miles de empresas que vendían semillas, en su mayoría pequeñas empresas familiares. Hoy las diez empresas de semillas más grandes controlan la tercera parte del comercio mundial de semillas, valorado en 23 000 millones de euros. Hace veinte años existían unas sesenta y cinco empresas de agroquímicos que producían insumos agrícolas. Actualmente las diez empresas más importantes de agroquímicos controlan más del 90% del mercado mundial, valorado en 30 000 millones de euros.

En 1989, las diez mayores empresas farmacéuticas controlaban el 29% de las ventas mundiales. Hoy controlan cerca del 50%. Actualmente las diez mayores empresas del mercado veterinario controlan el 61% de ese mercado, calculado en 16 000 millones de euros.

Las cinco principales compañías de productos bioindustriales son Sygenta (resultado de la fusión de Novartis y Astra Zeneca), Aventis (Hoescht y Rhone-Poulenc), Monsanto (Pharmacia), Dupont y Dow.

Al igual que otras tecnologías que ahorran mano de obra al aumentar la productividad, la biotecnología tiende a reducir los precios de los bienes y a poner en marcha una maquinaria tecnológica que dejará fuera del negocio a un número significativo de agricultores, especialmente de pequeña escala.

Se está produciendo, en palabras de los detractores de los transgénicos, una auténtica “fiebre de búsqueda del oro genético” del Sur por parte de corporaciones multinacionales que exploran los bosques, campos de cultivos y costas en su búsqueda. Señalan que dichas compañías protegidas por el GATT, practican la “biopiratería”,

usando en su beneficio el germoplasma y las plantas medicinales de los campesinos e indígenas<sup>84</sup>, que no son recompensados por su milenario conocimiento<sup>85</sup>.

### **Amenaza a la diversidad genética (erosión genética)**

Se ve en los cultivos transgénicos una amenaza a la diversidad genética ya que aunque la biotecnología tiene la capacidad de crear una mayor variedad de plantas comerciales y de esta manera contribuir a la biodiversidad, es difícil que esto suceda. La estrategia de las corporaciones multinacionales es crear amplios mercados internacionales para la semilla de un solo producto<sup>86</sup> creando así las condiciones para la uniformidad genética en el paisaje rural. Por otra parte la prohibición de reutilizar la semilla impide la conservación y el mejoramiento de la diversidad genética local. Se favorecerán los monocultivos con niveles peligrosos de uniformidad genética, haciendo a los sistemas agrícolas más vulnerables a los estrés bióticos y abióticos.<sup>87</sup>

Si bien un cierto grado de uniformidad de los cultivos puede tener ciertas ventajas económicas, tiene dos inconvenientes ecológicos. Primero, la historia ha mostrado que una gran área cultivada con un solo cultivo es muy vulnerable a un nuevo patógeno o plaga, y segundo, el uso extendido de un solo cultivo lleva a la pérdida de la diversidad genética.<sup>87</sup>

Evidencias de la Revolución Verde no dejan ninguna duda de que la difusión de variedades modernas ha sido una importante causa de la erosión genética, cuando las campañas gubernamentales masivas animaron a los agricultores a adoptar variedades modernas empujándoles a abandonar muchas variedades locales.<sup>88</sup> La uniformidad causada por el aumento del área de cultivo de un número más pequeño de variedades es una fuente de riesgo para los agricultores cuando las variedades modernas son más vulnerables a enfermedades y al ataque de plagas y cuando estas se desarrollan pobremente en ambientes marginales.<sup>87</sup>

A medida que la nueva semilla transgénica reemplace a las antiguas variedades tradicionales y a sus parientes silvestres se acelerará la erosión genética,<sup>89</sup> y como señalaba Altieri, la presión por la uniformidad no solo destruirá la diversidad de los recursos genéticos, sino que también romperá la complejidad biológica que condiciona la sostenibilidad de los sistemas agrícolas tradicionales.<sup>90</sup>

### **Dispersión del polen transgénico**

Se ha apuntado la posibilidad de la dispersión del polen transgénico a hierbas o a especies relacionadas, pudiendo originar supermalezas resistentes a los herbicidas, etc.

Actualmente se están investigando varios métodos para contener a los transgenes.<sup>76</sup>

### **Cultivos resistentes a los herbicidas (CRHs)**

Según los defensores de CRHs, esta tecnología representa una innovación que permite a los agricultores simplificar sus requisitos de manejo de malezas, reduciendo el uso de herbicidas a situaciones de post-emergencia usando un solo herbicida de amplio-espectro que se descomponga con relativa rapidez en el suelo. Herbicidas candidatos con tales características comprenden glifosato, bromoxinil, sulfonilurea e imidazolinona, entre otros.

Se han señalado como posibles problemas:

La inducción de resistencias a los herbicidas en la población de malezas debido al repetido uso de un mismo herbicida.

Impactos ecológicos sobre especies invertebradas que habitan en el suelo, incluyendo a depredadores benéficos como arañas y carábidos y especies detritívoras como lombrices de tierra e incluso a los organismos acuáticos. Las compañías afirman que el bromoxinil y el glifosato cuando son aplicados adecuadamente se degradan rápidamente en el suelo, no se acumulan en las aguas subterráneas, no tienen efectos en organismos y no dejan residuos en los alimentos.

Que den origen a la creación de supermalezas por el flujo de transgenes a plantas silvestres que pueden entonces transformarse en malezas.<sup>91</sup> El proceso biológico que preocupa aquí es la introgresión, es decir, la hibridación entre diferentes especies de plantas.

Que reduzcan la complejidad del agrosistema al remover totalmente las malezas por el uso de herbicidas de amplio espectro, con impactos ecológicos indeseables, ya que un nivel aceptable de diversidad de las malezas en los alrededores o dentro de los campos de cultivo puede jugar un papel ecológico importante, tal como la estimulación del control biológico de plagas o la mejora de la cobertura protectora contra la erosión del suelo.<sup>90</sup>

### **Cultivos Bt**

A los cultivos Bt se les achaca que puedan crear resistencias en especies de lepidópteros; que las toxinas Bt se muevan a través de la cadena alimentaria,<sup>92</sup> y su impacto sobre insectos benéficos como las mariposas monarca, lo que no ha podido demostrarse según los últimos estudios de la EPA (<http://www.epa.gov/oppbppd1/biopesticides/otherdocs/executive%20summary%20and%20preface.pdf>). Conservando la población de plagas a niveles sumamente bajos, los cultivos Bt pueden hambrear a los enemigos naturales en la medida que estos insectos benéficos necesitan una cantidad pequeña de presa para sobrevivir en el agroecosistema. Los insectos parásitos serían los mayormente afectados porque ellos son más dependientes de hospederos vivos para su desarrollo y supervivencia, mientras que algunos depredadores podrían teóricamente alimentarse de presas muertas o agonizantes.

### **Impactos de cultivos resistentes a enfermedades**

Se ha apuntado la posibilidad que las plantas transgénicas resistentes a virus puedan ampliar el rango de hospederos de algunos virus o permitir la producción de nuevas razas de virus a través de la recombinación y/o la transcapsidación.<sup>93</sup>

### **Etiquetado**

El rechazo y las trabas puestas por la industria biotecnológica para impedir el acceso de los consumidores al conocimiento de si un alimento o ingrediente alimenticio determinado fue diseñado genéticamente, ha sido muy criticado. Los consumidores esgrimen su derecho a una elección informada.

Las empresas biotecnológicas han expresado su preocupación de que el etiquetado obligatorio de alimentos, aditivos e ingredientes alimentarios genéticamente diseñados, sean percibidos por los consumidores como una declaración de advertencia, estigmatizando a dichos productos.

Los consumidores son legítimamente precavidos. El peso de la demostración de la inocuidad debe recaer sobre la industria. Cuando los productos alimentarios marcados como genéticamente diseñados demuestren en el mercado que son seguros, de alta calidad, y nutritivos, la misma etiqueta tomará una significación muy diferente. En este caso, esta etiqueta llegará a ser un símbolo de mejora de calidad y valor. Para el público, la renuncia de la industria de aceptar el etiquetado es una señal de carencia de verdadera confianza en sus propios productos.

También las semillas genéticamente diseñadas necesitan ser etiquetadas para alertar a horticultores y agricultores. La carencia de etiqueta llevaría a que los cultivadores y todos los que intervienen en la cadena de la producción de alimentos contaminasen inadvertidamente los alimentos naturales con los genéticamente diseñados.

Las semillas genéticamente diseñadas y los alimentos, aditivos e ingredientes alimentarios derivados de ellas deben etiquetarse al objeto de conservar la integridad del mercado biológico y permitir la elección al consumidor.

### **Aspectos éticos y religiosos**

La ingeniería genética altera el contenido de información de la reserva de genes de una especie agregando nuevos genes, frecuentemente derivados de especies ampliamente divergentes, o alterando la estructura de genes presentes en el depósito de genes.

Mediante esta tecnología poderosa, puede intercambiarse información genética entre especies que nunca harían tal cambio en condiciones normales. Por ejemplo, los métodos de ADN recombinante han hecho posible transferir el gen que codifica la proteína anticongelante del lenguado a tomates, con la esperanza de que tengan resistencia creciente a las heladas. Por el contrario los lindes genéticos y reproductivos naturales previenen tales cambios.

Algunas aplicaciones de ingeniería genética suscitan preocupaciones éticas y religiosas dentro de ciertos segmentos de la población en los que el uso de alimentos y posiblemente medicinas producidas por tales plantas puede estar en pugna con restricciones dietéticas basadas creencias religiosas. De preocupación particular son las modificaciones que introducen genes animales en plantas. El adecuado etiquetado permitirá a estas personas cumplir con dichas convicciones.

Se intenta obviar esta cuestión argumentando que un gen recombinante originado en un animal no es material animal sino sólo una copia de un gen de un animal. Este argumento no científico es poco más que un juego de palabras. Desde el punto de vista de bioquímica y biología molecular, todas las moléculas de ADN están hechas de las mismas sustancias, pero el componente esencial involucrado en cualquier transferencia de genes, incluyendo entre animales y plantas, no es el material de la molécula de ADN, sino la información genética que contienen. Por muchas generaciones que el gen de anticongelante de lenguado se propague en tomates, ese gen

todavía corresponderá a la información contenida en el gen de lenguado, y las propiedades físicas y fisiológicas de su proteína todavía corresponderán a las de la proteína de lenguado.

## **EFFECTOS SOBRE LA SALUD DE LOS ALIMENTOS MODIFICADOS GENETICAMENTE**

En el año 2000, Domingo Roig JL y Gómez Arnáiz M<sup>94</sup> realizaron una revisión de la bibliografía accesible a través de Medline y Toxicline cubriendo el período de enero de 1980 a mayo de 2000, sobre los riesgos para la salud de los alimentos modificados genéticamente, encontrando muy pocos estudios experimentales en animales sobre potenciales efectos adversos, y además con importantes limitaciones metodológicas (problemas de diseño, escaso número de efectivos y corto período de exposición).<sup>95-96</sup>

En una reciente búsqueda bibliográfica no hemos encontrado nuevos artículos de interés sobre el tema. Los posibles riesgos que se han señalado de los alimentos elaborados a partir de plantas modificadas genéticamente son alergenicidad,<sup>97</sup> toxicidad y transferencia de la resistencia antibiótica.

### **Alergenicidad**

No hay evidencias de que la tecnología utilizada para la producción de alimentos genéticamente modificados suponga un riesgo alergénico *per se* en comparación con otras metodologías ampliamente aceptadas en la industria alimentaria,<sup>98</sup> pero sin embargo existe temor a que una proteína alergénica pueda ser insertada en un alimento, con lo cual el producto sería alergénico para los consumidores sin que estos lo supiesen.

Al tema de las alergias alimentarias se le presta actualmente gran atención. Se sabe que afectan al 6-8% de los niños y 1-2% de los adultos. Los alimentos más frecuentemente alergénicos son el maíz, los huevos, la soja, el arroz, el trigo, las nueces, los cacahuets, los mariscos, los crustáceos y la leche.

Los alergenos son proteínas, siempre la principal proteína del alimento responsable, y para que se produzca la sensibilización se necesita una ingestión repetida de cantidades importantes. Debe señalarse que el hecho de que una sustancia genéticamente diseñada esté presente solo en cantidades de indicios no es necesariamente irrelevante a la cuestión de alergenicidad, ya que indicios de algunos alergenos son suficientes para inducir poderosas reacciones alérgicas.

### **Toxicidad**

Se ha dicho que el DNA de los alimentos podría ser tóxico, sin embargo no se conoce ningún caso en el que el DNA derivado de los vegetales haya sido incorporado al genoma de mamíferos. Por el contrario, durante el proceso de digestión en el tracto gastrointestinal humano o animal, el DNA de los alimentos es degradado, hidrolizado y descompuesto en nucleóticos.<sup>99-100</sup>

### **Resistencias a antibióticos**

En numerosas ocasiones en el proceso de obtención de las plantas transgénicas se utiliza la resistencia antibiótica como marcador de selección para identificar las plantas después de la transformación. Se ha puesto en tela de juicio la seguridad del uso de dichos marcadores en el sentido de que pudiesen transferir la resistencia antibiótica a bacterias en el suelo o en el intestino, contribuyendo a aumentar los niveles de resistencia antibiótica.

La transferencia de DNA de plantas a bacterias nunca se ha observado en la naturaleza ni ha podido demostrarse experimentalmente en el laboratorio. Por desgracia la resistencia antibiótica está ya extendida en la naturaleza. La resistencia a la kanamicina, un antibiótico muy usado como marcador en biotecnología, está presente en el 10% o más de las bacterias aisladas al azar del suelo.

El mal uso de los antibióticos en la cría de animales, en Veterinaria y en Medicina, ha llevado a una amplia diseminación en la naturaleza de genes de resistencia antibiótica, y hay que preocuparse por ello, pero las plantas que contienen genes marcadores de resistencia antibiótica (MRA) no contribuyen a incrementar este problema. La prohibición del uso de genes MRA en biotecnología no mejoraría la situación.<sup>101</sup>

Hoy existen varias alternativas para generar plantas con transgénos en sus núcleos o en sus cloroplastos sin el uso de antibióticos.<sup>102</sup>

## **PARTE III. EVALUACION DE LA SEGURIDAD Y REGULACION DE LOS ALIMENTOS Y PLANTAS MODIFICADAS GENETICAMENTE**

### **SEGURIDAD DE LOS ALIMENTOS TRANSGÉNICOS**

Diferentes organismos científicos y reguladores,<sup>103-109</sup> se han planteado en esta última década una serie de cuestiones en relación con la seguridad de los alimentos producidos a partir de plantas modificadas genéticamente.

Una de ellas se refiere a si la ingeniería genética puede, de forma inadvertida, cambiar las características de un producto, dando lugar a una modificación desfavorable de los nutrientes de las plantas, los tóxicos naturales o los alérgenos.

Otro tema también importante es como deben examinarse estos productos para evaluar su seguridad. Diversas organizaciones científicas y organismos reguladores internacionales han establecido procedimientos que garantizan la seguridad de los alimentos producidos por biotecnología. La OCDE<sup>107</sup> la OMS<sup>105, 110</sup> el Instituto Internacional de Ciencias para la Vida<sup>108</sup> y la FAO,<sup>109</sup> han convocado a expertos internacionales para analizar, evaluar y formular recomendaciones con respecto a la seguridad de estos productos. Sus conclusiones son compatibles con las de la FDA: los alimentos desarrollados mediante biotecnología no son inherentemente menos seguros que los elaborados con técnicas tradicionales. La biotecnología sólo amplía la gama genética de rasgos que son introducidas en los cultivos de uso alimentario. En situaciones donde la biotecnología produce una diferencia en el nuevo producto con respecto a la planta madre, la evaluación de seguridad se debe dirigir a esta diferencia.

Aunque la Ciencia indica que no hay riesgos nuevos en los alimentos o productos elaborados a partir de plantas u organismos modificados genéticamente, en la evaluación de sus seguridad como alimentos, piensos y con relación al medio ambiente, se están utilizando nuevos y más rigurosos procesos reguladores.<sup>102</sup> Los organismos reguladores, los científicos y la industria han elegido pecar por exceso de precaución. En EEUU el proceso regulador consta de nueve etapas que consumen de siete a diez años.<sup>111</sup>

Con anterioridad a su comercialización, los alimentos procedentes de plantas modificadas genéticamente son evaluados determinando en primer lugar la seguridad del organismo del que procede el gen; la seguridad de los productos introducidos en el organismo; si hay o no equivalencia substancial con la variedad tradicional de la planta; si conserva el valor nutritivo, y por último la determinación de la exposición humana a la nueva proteína a través de la dieta (Tabla 1).

Tabla 1.- Aspectos considerados en la evaluación de la seguridad de los alimentos antes de su comercialización.

1. Seguridad del organismo del que procede el gen
  - a) Seguridad del DNA insertado
  - b) Seguridad de la ingesta del DNA
  - c) Seguridad del marcador de resistencia antibiótica (si se usó)
2. Seguridad de los productos introducidos en el alimento
  - a) Posible toxicidad de la proteína introducida
  - b) Posible alergenicidad de la proteína introducida
  - c) Seguridad de cualquier efecto inesperado
3. Composición equivalente
4. Conservación del valor nutritivo
5. Exposición humana en la dieta

### **Seguridad del organismo fuente del que proceden los genes**

Uno puede asumir que un gen o genes que deriven de una planta comestible habitualmente utilizada no provoque el mismo grado de examen que aquellos que procedan de una fuente tóxica. Pues bien en la práctica el grado de examen es el mismo. El riesgo se minimiza si el gen que se desea introducir ha sido caracterizado y su función y destino metabólico establecido.

### **Seguridad de los productos introducidos en el alimento**

Casi sin excepción, el nuevo gen introducido va a dar lugar a la formación de una nueva o nuevas proteínas. La evaluación de su toxicidad se realiza con preparados purificados de esta proteína determinando:

*a) La posible toxicidad de la proteína introducida.* Para determinar si la proteína puede causar efectos adversos en el hombre se realizan estudios en animales evaluando la toxicidad aguda (estudios de unos pocos días o semanas) y crónica (estudios de tres meses a todo el ciclo vital del animal) utilizando dosis que, en comparación con la exposición humana, representa un factor de seguridad de miles a millones de veces, cuando ordinariamente se utiliza un factor de seguridad de 100.

*e) La posible alergenicidad de la proteína*

Es necesario evaluar el potencial alergénico de la nueva proteína que expresa la planta transgénica.<sup>112</sup> Hasta la fecha no existe ningún modelo validado que permita

predecir la alergenicidad humana de un alimento, salvo que la proteína derive de una fuente alergénica. Por ello se utiliza un acercamiento indirecto holístico del peso de la evidencia mediante un árbol de decisión. Este procedimiento fue elaborado en talleres de trabajo de la OCDE,<sup>107</sup> y la OMS,<sup>110</sup> e integrado en 1996 por el Internacional Food Biotechnology Council y el Internacional Life Sciences Institute (Figura 3).

Esta estrategia de valoración de la alergenicidad ha sido ampliamente adoptada y ha probado su eficacia permitiendo descubrir que un gen transferido de nueces de Brasil a habas de soja, codificaba un alérgeno de la nuez de Brasil clínicamente relevante dando lugar a la suspensión del desarrollo de la haba de soja.<sup>113</sup>

En 2001 se realizó una consulta a la FAO/OMS para que se evaluase el proceso y determinase si se podían hacer cambios para mejorar el valor predictivo del esquema adoptado en 1996,<sup>114</sup> quedando a partir de entonces establecido el siguiente procedimiento de evaluación (Figura 4) que consiste en determinar:

- 1.- Si la planta pariente o la fuente del gen son alergénicas.
- 2.- Si existe homología de la secuencia de los aminoácidos de la nueva proteína con algún alérgeno conocido. Se dispone de la secuencia de aminoácidos de muchos alérgenos.<sup>115</sup> La secuencia de aminoácidos de la nueva proteína puede ser por tanto investigada usando bases de datos (FASTA o BLAST) para amplia homología a alérgenos conocidos, chequeando por cada 8 ó más aminoácidos contiguos, que sean idénticos a cualquier segmento de un alérgeno conocido, para identificar cualquier pequeña secuencia que pueda representar un epítipo alérgico. Sin embargo este criterio no puede identificar epítipes discontinuos o conformacionales que dependan de la estructura terciaria de la proteína.<sup>116</sup>
- 3.- Inmunorreatividad de la nueva proteína. En el caso de que la nueva proteína derive de una fuente alergénica conocida o tenga una secuencia homóloga con un alérgeno conocido, se determina su reactividad con IgE de suero de personas alérgicas.
- 4.- Efecto del pH y/o digestión.<sup>102</sup> De modo característico los alérgenos de los alimentos resisten, o son parcialmente resistentes, al procesamiento y digestión del alimento (a la acidez gástrica y a las proteasas digestivas como la pepsina).<sup>117-118</sup>

Los estudios de digestibilidad *in vitro* se llevan a cabo utilizando jugo gástrico simulado. Las proteínas que se aprueban para consumo humano son aquellas que resultan digeridas por el jugo gástrico en aproximadamente 30 segundos.

5.- Estabilidad al calentamiento o procesado de los alimentos. Operaciones tales como la conservación térmica, molienda en seco o húmedo, siempre degradan y desnaturalizan las proteínas disminuyendo su actividad biológica.

6.- El nivel de expresión de la proteína introducida es importante. Los principales alérgenos de los alimentos normalmente representan más del 1% del total de la proteína de la planta.<sup>119</sup>

### **Seguridad de cualquier efecto inesperado**

Se ha manifestado preocupación por la posibilidad de que el gen insertado cause efectos mutagénicos pleiotrópicos (múltiples cambios en el fenotipo de la planta receptora), o en el lugar de inserción induciendo cambios en la expresión de otros genes (silenciamiento, cambios en su nivel de expresión, o puesta en marcha de genes anteriormente no expresados).

Los efectos pleiotrópicos pueden manifestarse como reacciones metabólicas inesperadas resultantes de la actividad del gen insertado sobre substratos existentes o como cambios en las tasas de flujo en las vías metabólicas normales.<sup>120</sup>

Estos cambios pueden ocurrir, pero pueden ser descubiertos por sus efectos sobre el desarrollo, crecimiento o fertilidad de la nueva planta modificada, o por los numerosos análisis que se realizan sobre su composición química que forman parte de cualquier evaluación de seguridad de las plantas transgénicas.<sup>121-122</sup>

La preocupación sobre la seguridad de los productos derivados de la biotecnología aumentó en 1989 cuando se comunicaron casos del Síndrome de mialgia eosinófila (SME) entre consumidores de triptófano como suplemento dietético. A mediados de 1993 se habían atribuido a este brote 37 defunciones.<sup>123</sup> El síndrome aparecía entre los consumidores de algunos lotes del suplemento fabricados tras un cambio en el proceso de fabricación que incluía el uso en la fermentación de un nuevo microorganismo genéticamente modificado. Sin embargo, concomitantemente también se habían realizado alteraciones en el proceso de fabricación (en algunas etapas de filtración y purificación).

La causa exacta del brote y la naturaleza de la impureza tóxica no ha sido establecida con certeza, por ello no es posible determinar si el cambio en la purificación, la ingeniería genética del organismo o algún otro factor o factores son los culpables.<sup>123</sup> Una investigación posterior reveló que casos de SME habían ocurrido entre consumidores de triptófano antes de que el OGM fuese introducido en el proceso de

fabricación, si bien con baja incidencia. Las modificaciones genéticas pueden haber causado un aumento en el nivel del agente responsable del SME, pero no creó un nuevo tóxico.<sup>124</sup>

Este ejemplo nos indica la necesidad e importancia de realizar análisis cuidadosos de los OGM para asegurar que no se han producido alteraciones inesperadas en los niveles de toxinas, alérgenos y nutrientes esenciales. Esto es especialmente crítico cuando se han producido en las plantas cambios tales como resistencia a insectos, a agentes patógenos o producción de compuestos de valor farmacéutico, por si estos cambios pudieran crear nuevos e inesperados compuestos secundarios con propiedades tóxicas desconocidas.<sup>125</sup>

### **Substancial equivalencia:**

En 1992, la FDA llegó a la conclusión de que el proceso de evaluación de seguridad debe estar dirigido al producto final y no al proceso de modificación genética.

Cuando se puede comprobar que un alimento derivado de un producto modificado genéticamente es igual al obtenido de la planta madre, salvo por el rasgo introducido, se dice que es "sustancialmente equivalente".<sup>126</sup> La substancial equivalencia logra un objetivo central de Salud Pública que es la seguridad de que no se han introducido en alimentos o piensos alteraciones no declaradas o inadvertidas en los nutrientes de la dieta, antinutrientes, toxinas o alérgenos. Además, al tiempo que se estudia su composición en comparación con la planta tradicional, se evalúa en profundidad cualquier efecto inesperado debidos a la inserción genética.

Este concepto fue discutido y se perfeccionó su uso y aplicaciones,<sup>106, 110, 126-128</sup> y ha servido de base a las regulaciones de diversos países como EEUU, Canadá y Japón, entre otros, y de la UE.

Por ejemplo, se comprobó que las plantas de soja tolerantes a los herbicidas eran sustancialmente equivalentes a la planta madre, con excepción de la proteína insertada que confiere la tolerancia al glifosato. Esta equivalencia fue científicamente establecida al realizar más de 1800 análisis diferentes de la composición o las características nutricionales de la planta, como los niveles de macronutrientes, aminoácidos, ácidos grasos, antinutrientes y las vitaminas y minerales principales; los resultados mostraron que no había cambios significativos en la composición de la soja causados por la introducción del nuevo gen o la expresión de la nueva proteína.<sup>129-131</sup>

## **Seguridad de los productos no sustancialmente equivalentes**

En los últimos tiempos, los productos están siendo modificados genéticamente, de modo que intencionalmente sean diferentes (ej., que no sean sustancialmente equivalentes en su composición) en comparación con la planta madre. Por ejemplo, se ha modificado genéticamente la colza para que posea ciertas enzimas que aumentan notablemente su contenido de carotenoides al compararla con la planta madre. En esta situación, es importante comprobar no sólo que las enzimas expresadas son seguras, sino que también lo son los mayores niveles de carotenoides y otros cambios generados por esta mayor producción de carotenoides.

## **Conservación del valor nutritivo**

El cambio inesperado más obvio que puede ocurrir en un alimento procedente de una planta modificada genéticamente es una alteración de su composición o contenido nutricional, por ello a cada nueva variante se le realizan amplios estudios químicos, bioquímicos y nutricionales que comprenden perfiles de proteínas, aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos, y contenidos en minerales y vitaminas. También se estudian antinutrientes conocidos y componentes potencialmente beneficiosos que puedan ser importantes. En ocasiones se ha determinado la concentración de cientos de metabolitos celulares.

Se ha acumulado una gran cantidad de datos sobre las nuevas variedades de plantas transgénicas y no se han observado diferencias significativas en su composición y contenido de nutrientes con relación a las variedades tradicionales. También se han realizado estudios de alimentación en animales para determinar si las nuevas variedades tienen un comportamiento alimentario similar a las tradicionales no observándose diferencias. Estos estudios refuerzan la conclusión de que estas variedades tienen esencialmente el mismo valor nutritivo.

De todos modos debe tenerse en cuenta que los cambios en la composición no tienen que ver *per se* con la seguridad del alimento, ya que la eliminación de un antinutriente es un cambio que puede incrementar su seguridad, y otros cambios (aumento de ácidos grasos omega-3,  $\beta$ -caroteno, hierro o vitamina A, pueden ser beneficiosos para la salud.<sup>102</sup>

## **Exposición humana en la dieta**

Para predecir la exposición de los consumidores a través de la dieta, a la nueva variedad o a las proteínas que contiene, pueden usarse datos tomados de las encuestas nacionales de consumo de alimentos. Esta evaluación puede ser compleja puesto que ingredientes derivados de productos tales como maíz y soja pueden encontrarse en una gran variedad de productos alimenticios.

Generalmente la exposición a las nuevas proteínas en productos desarrollados por vía tecnológica es muy baja. Chassy<sup>102</sup> analiza la exposición en la dieta a las proteínas Cry de los alimentos elaborados a partir de plantas Bt autorizadas, actualmente en el mercado, estimando que oscila entre 1-10 µg/día si todo el maíz fuese maíz-Bt. En comparación el consumo diario de proteínas oscila ordinariamente entre 100 y 300 millones de µg/día.<sup>132</sup>

## **SEGURIDAD AMBIENTAL**

Los fabricantes que desean introducir en el mercado un nuevo alimento modificado genéticamente deben obtener información y datos que respalden la seguridad del producto. Además de desarrollar una extensa información sobre su composición deben también comprobar que sus productos no causan ningún perjuicio al medio ambiente. Las semillas transformadas deben ser cultivadas y probadas, primero en un invernadero y luego en campos de prueba, para verificar que la nueva planta no posee rasgos agronómicos desfavorables ni representa ningún problema ambiental o ecológico significativo. Esto incluye evaluación de malezas, competitividad, seguridad para los organismos no blanco, susceptibilidad a las enfermedades y otras características agronómicas y ecológicas. Si el producto en cuestión muestra polinización cruzada con otras cosechas o malezas, también se evaluará la repercusión de esta polinización cruzada. En el caso de productos mejorados genéticamente para lograr protección contra insectos o enfermedades se evalúa en detalle la especificidad de la proteína codificada y su seguridad para insectos no diana, mamíferos, aves, peces y otros organismos tampoco diana.

Por último, las plantas modificadas genéticamente pueden ser cruzadas con numerosas variedades de plantas tradicionales, para obtener un grupo de semillas nuevas que contienen el rasgo genéticamente modificado.

## **REGULACION EN LA UNION EUROPEA**

Desde principios de los años 90, existe legislación comunitaria sobre OGM completándose y perfeccionándose a partir de entonces. La UE ha adoptado disposiciones particulares con vistas a la protección de la salud de los ciudadanos europeos así como del ambiente, creando un mercado unificado de las biotecnologías.

El principal instrumento legislativo que autoriza las diseminaciones experimentales y la puesta en el mercado de OGM en la Comunidad es la Directiva 2001/18/CE, (relativa a la diseminación voluntaria de OGM) que ha venido a sustituir, desde el 17 de octubre de 2002, a la Directiva 90/220/CEE.

La Directiva 2001/18/CE establece un procedimiento de autorización paso a paso basado en una evaluación caso por caso de los riesgos para la salud humana, la salud animal y el ambiente, antes de cualquier diseminación ambiental o puesta en el mercado de OGM o de productos compuestos de OGM o que los contengan.

Los productos derivados de OGM, tales como el concentrado de tomate o el ketchup obtenidos a partir de tomates modificados genéticamente, no entran en el campo de esta directiva horizontal estando regulados por el Reglamento CE nº 258/97 de 27 de enero de 1997, relativo a los nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios.

El uso confinado de microorganismos genéticamente modificados (MGM) en la investigación e industria está regulado por la Directiva 90/219/CEE modificada por la Directiva 98/81/CE.

La directiva 2001/18/CE actualiza y refuerza las normas en materia de diseminación de OGM en el ambiente. Introduce una evaluación más detallada de los riesgos para el ambiente; exigencias de vigilancia en lo que concierne a los efectos a largo plazo ligados a la interacción con otros OGM y con el ambiente; obligación de informar a la población; normas generales de etiquetado y de trazabilidad obligatorias en todas las etapas de la puesta en el mercado; limitación a diez años del período de primera autorización de diseminación de OGM; obligación de consultar a los Comités Científicos; obligación de consultar al Parlamento Europeo sobre las decisiones de autorización de diseminación de OGM, y la posibilidad de que el Consejo adopte o rechace, por mayoría cualificada, una propuesta de la Comisión sobre la autorización de un OGM.

### **Evaluación de riesgos para el ambiente**

La evaluación de riesgos para el ambiente trata de identificar y de evaluar los potenciales efectos indeseables de los OGM, ya sean efectos directos o indirectos, inmediatos o diferidos, teniendo en cuenta igualmente los efectos acumulativos y a largo plazo sobre la salud humana y el ambiente que pueda tener la diseminación voluntaria o la puesta en el mercado de los OGM.

La evaluación de riesgos para el ambiente estudia también particularmente las modalidades de desarrollo del producto genéticamente modificado y los riesgos potenciales asociados a los productos modificados genéticamente (proteínas tóxicas o alergénicas) así como la posibilidad de transferir genes (por ejemplo genes de resistencia a los antibióticos).

El método de evaluación de riesgos comprende las siguientes etapas

1. Identificación de cualquier característica del OGM susceptible de tener efectos indeseables.
2. Evaluación de las consecuencias potenciales de cada efecto indeseable.
3. Evaluación de la probabilidad de aparición de cada potencial efecto indeseable identificado.
4. Estimación del riesgo de cada característica identificada de los OGM.
5. Aplicación de estrategias de control de los riesgos resultantes de la diseminación voluntaria o la puesta en el mercado de OGM.
6. Determinación del riesgo total del OGM.

El Comité Científico de las Plantas (CSP), en aplicación de la directiva 90/220/CEE, ha dictaminado sobre 17 plantas genéticamente modificadas, siendo el dictamen desfavorable en un caso, debido a una evaluación insuficiente de los riesgos relacionados con la presencia de varios genes no caracterizados y, en particular del gen que confiere resistencia a la amikacina. Por su parte, el Comité Científico de la Alimentación Humana, encargado de los dictámenes sobre los nuevos alimentos, ha emitido tres dictámenes favorables sobre alimentos de origen vegetal (tomates y maíz) y cuatro sobre productos de origen microbiano.

### **Procedimiento de autorización para la diseminación ambiental de un OGM**

El procedimiento de autorización para la diseminación de un OGM en el ambiente comprende los siguientes trámites:

La empresa interesada debe presentar una solicitud a la autoridad nacional competente del Estado miembro en el que se pretenda comercializarlo o realizar la

diseminación experimental por primera vez. Dicha solicitud comprenderá una evaluación completa de los riesgos para el ambiente de las diseminaciones efectuadas con fines experimentales y de las puestas en el mercado.

Cuando la autoridad nacional emita un dictamen favorable a la puesta en el mercado del OGM, el Estado miembro informará a los otros Estados miembros a través de la Comisión. En ausencia de objeción, la autoridad competente que ha realizado la evaluación inicial acuerda la autorización de la puesta en el mercado del producto, que a partir de ese momento puede ser comercializado en toda la UE. En caso de objeción, la decisión debe tomarse a nivel comunitario, debiendo la Comisión solicitar en primer lugar el informe de los Comités Científicos, compuestos de científicos independientes, altamente cualificados en los campos de la medicina, alimentación, toxicología, biología, química o de otras disciplinas similares. Si el dictamen científico es favorable, la Comisión envía un proyecto de decisión para dictamen al Comité Reglamentario, compuesto de representantes de los Estados miembros. Si este Comité emite un informe favorable la Comisión adopta la decisión; en caso contrario el proyecto de decisión es remitido al Consejo de Ministros para su adopción por unanimidad o rechazo. Si el Consejo no actúa en tres meses, la Comisión puede adoptar la decisión.

Durante el procedimiento de notificación el público será informado y podrá acceder a los datos publicados en Internet (<http://gmoinfo.jrc.it>) tales como resúmenes de las notificaciones, informes de evaluación de las autoridades competentes o dictámenes de los Comités Científicos.

Desde la entrada en vigor de la directiva 90/220/CEE, en octubre de 1991, se han otorgado 18 autorizaciones para la difusión comercial en la UE de OGM por decisión de la Comisión, la mayoría de las veces después de una votación por mayoría cualificada en el seno del Comité Reglamentario. En dos casos la decisión de la Comisión no ha sido todavía aplicada por el Estado miembro. A partir de octubre de 1998 no se ha acordado ninguna nueva autorización y, a 15 de octubre de 2002, hay 13 solicitudes pendientes de resolver. Algunos Estados miembros han invocado el artículo 16 de la directiva 90/220/CEE, llamado cláusula de salvaguarda, para prohibir provisionalmente la comercialización en su territorio de productos a base de maíz y de colza genéticamente modificados.

Actualmente hay ocho prohibiciones provisionales en aplicación del artículo 16, en Austria, Luxemburgo, Francia, Grecia y Alemania. Estos casos han sido examinados

por el Comité Científico de las Plantas que ha juzgado en cada uno que las informaciones enviadas por los Estados miembros no justifican la prohibición.

### **Autorización de la comercialización de alimentos genéticamente modificados**

Con relación a los alimentos genéticamente modificados las normas que regulan su comercialización son el Reglamento CE nº 258/97, relativo a los nuevos alimentos y a los nuevos ingredientes alimentarios, que establece normas sobre autorización y etiquetado de los nuevos alimentos, lo que incluye a productos alimentarios que contengan OGM, consistentes en OGM o que son producidos a partir de OGM.

El procedimiento actual de autorización es similar al de los OGM descrito más arriba. Sin embargo para los alimentos derivados de OGM, que no contengan OGM, y que presentan una equivalencia substancial con los alimentos existentes desde el punto de vista de su composición, valor nutritivo, metabolismo, uso proyectado y contenido en sustancias no deseables, este reglamento prevé un procedimiento simplificado. En estos casos las empresas tan solo tendrán que informar a la Comisión de que introducen en el mercado un producto, adjuntando o una justificación científica que atestigüe la equivalencia substancial del producto, o el correspondiente dictamen emitido, a estos efectos, por las autoridades competentes de un Estado miembro. La Comisión publica anualmente un resumen de estas notificaciones en la serie C del Diario Oficial de las Comunidades Europeas.

Antes de la entrada en vigor del Reglamento CE nº 258/97, se autorizó, en base a la directiva 90/220/CEE, la comercialización en Europa para ser utilizadas en la alimentación, de dos plantas modificadas genéticamente, una variedad de soja y una variedad de maíz. En base al Reglamento CE nº 259/97, no se ha acordado ninguna autorización. A 15 de octubre de 2002, hay once demandas en diferentes fases de tramitación. Varios productos fabricados a partir de OGM que presentan una equivalencia substancial han sido notificados a la Comisión (**Anexo 3**)

Actualmente no hay legislación comunitaria sobre el uso de material derivado de OGM en los forrajes. La propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre alimentos y piensos modificados genéticamente (COM 2001-425) de 25 de julio de 2001, ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/biotech/biotech08\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/biotech/biotech08_en.pdf)) va en este sentido. Sin embargo ocho OGM han sido autorizados, de acuerdo con la directiva 90/220/CEE, para su utilización en alimentación animal. Son cuatro variedades de maíz, tres de colza y una de soja.

### **Autorización de uso de semillas modificadas genéticamente**

Con relación a las semillas modificadas genéticamente, la directiva 98/95/CE señala que las autoridades nacionales que hayan aprobado la utilización de una semilla en su territorio deben notificar esta aceptación a la Comisión, la cual tras el examen de los datos proporcionados por el Estado miembro, y comprobada su conformidad con la legislación comunitaria sobre semillas procede a inscribir la variedad en el “Catálogo común de variedades de especies de plantas agrícolas”, lo que significa que la semilla puede ser comercializada en el conjunto de la UE. Además, la legislación sobre semillas prevé que las variedades de semillas derivadas de OGM deben ser autorizadas conforme a la directiva 18/2001/CE antes de su inscripción en el catálogo común y su comercialización en la UE. Si las semillas están destinadas a la alimentación humana, deben igualmente ser autorizadas conforme al reglamento CE nº 258/97. Hasta la fecha tan solo dos variedades de semillas derivadas de OGM han sido inscritas en el catálogo común como variedades de semillas que pueden ser comercializadas en la UE y 18 están en espera de inscripción.

### **Medicamentos derivados de OGM**

La autorización de los medicamentos destinados al hombre y a los animales, incluyendo aquellos derivados de OGM, se rige por el Reglamento CEE nº 2309/93, que establece los procedimientos comunitarios para la autorización y la vigilancia de los medicamentos de uso humano y veterinario.

### **Normas actuales en materia de etiquetado.**

La UE reconoce el derecho de los consumidores a la información y al etiquetado que constituyen los instrumentos de una elección con conocimiento.

El etiquetado de los OGM o de su presencia en un producto es obligatoria desde 1997. En la actualidad, a partir de la entrada en vigor el 17 de octubre de 2002, de la directiva 18/2001/CE, todos los Estados miembros deben garantizar el etiquetado de todos los OGM y de los productos que los contengan, en todos los estadios de la puesta en el mercado.

El Reglamento CE nº 258/97 establece el etiquetado obligatorio de los alimentos e ingredientes alimentarios que estén constituidos o contengan OGM.

Por lo que respecta a los alimentos derivados de OGM pero que no los contienen, las normas son más complejas y se basan en el *concepto de equivalencia*, que establece que si una característica o propiedad (composición, valor nutritivo o efectos nutricionales, uso previsto) hace que un alimento o ingrediente alimentario no sea equivalente a un homólogo existente en el mercado, la etiqueta debe indicar el método, o dicho de otro modo, la modificación genética mediante la cual se ha obtenido dicha característica o propiedad.

El reglamento (CE) n° 1139/98, del Consejo, decreta disposiciones relativas al etiquetado de alimentos y productos alimentarios derivados de una variedad de maíz y de una variedad de soja (aprobadas con anterioridad a la entrada en vigor del reglamento CE n° 258/97), en función de la presencia de ADN o de proteínas resultantes de una modificación genética. Este criterio sirve de modelo a las normas aplicables al etiquetado de los demás alimentos e ingredientes alimentarios derivados de OGM.

En enero de 2000, la Comisión adoptó el Reglamento CE n° 50/2000 que hace que los aditivos y las aromas sean también etiquetados obligatoriamente cuando estén presentes en el producto final el ADN o las proteínas resultantes de una modificación genética.

Por su parte el Reglamento n° 49/2000, trata el problema de la contaminación accidental de los productos alimentarios clásicos por material genéticamente modificado y establece un dintel de menos del 1% para el ADN o las proteínas resultantes de una modificación genética, por debajo del cual no es necesario el etiquetado si los operadores pueden demostrar que han tomado todas las medidas apropiadas para evitar la presencia de material genéticamente modificado.

Las semillas GM deben ser etiquetadas conforme a la directiva del Consejo 98/95/CE. La etiqueta debe indicar claramente que se trata de una variedad genéticamente modificada.

Actualmente no existe legislación comunitaria específica que regule el etiquetado de los alimentos para animales a base de OGM, siéndoles de aplicación de momento las normas generales de etiquetado definidas en la directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

### **Nuevas propuestas legislativas**

La Comisión Europea adoptó el 25 de julio de 2001 dos propuestas legislativas sobre OGM (la primera de ellas ya aprobada):

- Propuesta de reglamento sobre trazabilidad y etiquetado de OGM y productos derivados de OGM (COM 2001-182, 25 de julio de 2001) ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/biotech/biotech09\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/biotech/biotech09_en.pdf)).

- Propuesta de reglamento sobre los productos alimentarios y alimentos para animales genéticamente modificados (COM 2001-425, 25 de julio de 2001) ([http://europa.eu.int/comm/foods/fs/bitech/biotech08\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/foods/fs/bitech/biotech08_en.pdf))

Dichas propuestas suponen las siguiente mejoras:

1.- Instauran un sistema comunitario armonizado de trazabilidad de OGM, ya introducido en términos generales en la legislación comunitaria por la directiva 2001/18/CE que requiere que la trazabilidad sea asegurada por los Estados miembros en todos los etapas de la comercialización de los OGM

La trazabilidad puede definirse como la capacidad de rehacer el recorrido de los productos todo a lo largo de la cadena de producción y distribución. Su objetivo general es facilitar el control y la verificación de las alegaciones que figuran en las etiquetas; la vigilancia selectiva, llegado el caso, de los efectos potenciales sobre la salud humana o el ambiente, y la retirada de los productos en el caso de que se constate un riesgo inesperado para la salud humana o el ambiente.

La trazabilidad comienza en la empresa que desarrolla un OGM, por ejemplo una semilla genéticamente modificada. La empresa debe informar a todo comprador de la semilla, de que se trata de un producto genéticamente modificado y proporcionarle otras informaciones más específicas que permitan identificar claramente el OGM en cuestión. La empresa también está obligada a llevar un registro de los operadores que han comprado la semilla. Paralelamente el agricultor debe informar a todo comprador de su cosecha que es genéticamente modificada y llevar un registro de los operadores a los que ha vendido su cosecha. Informaciones que ya se están recogiendo en la actualidad para otros usos (contables y fiscales) por lo que no suponen un costo añadido.

A su vez los operadores, en cada etapa de la puesta en el mercado, transmiten y conservan, durante cinco años a disposición de las autoridades competentes que la soliciten, la información sobre los productos que contienen o son fabricados con OGM.

Para los OGM destinados a una diseminación voluntaria en el ambiente, los operadores transmiten informaciones específicas sobre la identidad de cada OGM contenido en un producto. Para los OGM destinados a la alimentación humana, el forraje o el tratamiento, los operadores pueden o transmitir las informaciones

mencionadas más abajo, o transmitir una declaración certificando que el producto no será destinado más que a la alimentación humana o animal o al tratamiento, acompañado de una identificación del OGM que el producto pueda contener. Para los alimentos destinados a la alimentación humana o al forraje producidos a partir de OGM, los operadores informaran al siguiente operador de la cadena de producción que el producto deriva de un OGM.

2.- Extiende las disposiciones existentes sobre etiquetado a todos los productos alimentarios y a todos los alimentos para animales genéticamente modificados, independientemente de la detectabilidad de partes de ADN o de proteínas genéticamente modificadas. Hasta ahora el sistema de etiquetado de los productos genéticamente modificados se basa en la detectabilidad de partes de ADN o de proteínas genéticamente modificadas en el producto final. En la práctica esto significaba que productos alimentarios altamente transformados a partir de una materia prima genéticamente modificada como aceites muy refinados , no debían ser etiquetados. La nueva norma extiende la exigencia de etiquetado a todos los alimentos e ingredientes producidos a partir de OGM, así como a los alimentos para animales, para permitir a los consumidores y agricultores ejercer su libertad de elección con conocimiento de causa.

Dicha exigencia no afecta a productos como la carne, leche o huevos obtenidos a partir de animales alimentados con forrajes genéticamente modificados o tratados con medicamentos genéticamente modificados, que no deben ser etiquetados.

3.- Establecen un procedimiento simplificado de autorización del uso de OGM en los productos alimenticios y alimentos para animales, y su disseminación voluntaria en el medio ambiente.

El sistema propuesto se basa en el principio de *“una sola llave por puerta”* para la evaluación científica y la autorización de los OGM y de los alimentos destinados al consumo humano o animal genéticamente modificados. Merced a este procedimiento comunitario centralizado, claro y transparente, un único operador deberá introducir una solicitud de autorización. Esto significa que los explotadores no tienen necesidad de solicitar autorizaciones distintas para utilizar los OGM e incorporarlos en los productos alimentarios y los forrajes. Tan solo una evaluación de riesgos y una única autorización son expedidas por OGM y sus eventuales utilizaciones. Inspirándose en la experiencia

adquirida en EE.UU. con el maíz StarLink<sup>1</sup>, la propuesta prevé que los OGM susceptibles de ser utilizados para los alimentos humanos y animales serán autorizados para los dos usos o no autorizados para ninguno.

La evaluación científica de los riesgos será realizada por la Autoridad Alimentaria Europea y cubrirá a la vez los riesgos para el ambiente y la evaluación de la seguridad para la salud humana y animal. El dictamen se expondrá públicamente para alegaciones.

En base a dicho informe, la Comisión redactará una propuesta de autorización o rechazo, que se aprobará como en la actualidad por mayoría cualificada de los Estados miembros reunidos en el seno de un Comité Reglamentario.

Los productos autorizados serán inscritos en un registro público de alimentos y forrajes genéticamente modificados. La autorización se acordará para un período de 10 años bajo reserva, llegado el caso, de la puesta en práctica de un plan de vigilancia consecutivo a la puesta en el mercado. Las autorizaciones serán renovables por períodos de diez años.

Se abandonará el procedimiento simplificado para la comercialización de alimentos genéticamente modificados considerados substancialmente equivalentes a productos alimentarios ya existentes.

Con relación a las semillas genéticamente modificadas muy pronto deberán adoptarse otras dos proposiciones. La primera es una directiva de la Comisión que modifique los anexos de diferentes directivas relativas a las semillas, fijando condiciones y exigencias suplementarias en relación a la presencia accidental o técnicamente inevitable de semillas genéticamente modificadas en lotes de semillas de variedades tradicionales, y que precise las normas de etiquetado de las variedades genéticamente modificadas. Al mismo tiempo, se adoptará un reglamento de la Comisión sobre un protocolo aplicable al muestreo y a las pruebas de lotes de semillas pertenecientes a variedades no modificadas genéticamente con vistas a descubrir la presencia de semillas genéticamente modificadas y establecerá las modalidades de

---

<sup>1</sup> El maíz StarLink había sido autorizado para uso en alimentación animal por la EPA pero no para alimentación humana debido a la estabilidad a la digestión gástrica superior a 30 minutos de la proteína Cry9C. A pH bajo, en ayunas, se digiere en 30 minutos, mientras que a mayores valores de pH (comiendo), la proteína es aún más estable.

Se observó que inadvertidamente se había mezclado con maíz destinado a alimentación humana (se detectó DNA de StarLink en tortillas de maíz y otros productos que contenían corteza de maíz), lo que obligó a la FDA a ordenar, en 2000, la retirada del mercado de los alimentos que lo contuviesen o pudiesen contener.

pruebas de las semillas de conformidad con las exigencias de la directiva de la Comisión antes mencionada.

Todas estas propuestas pretenden crear un cuadro reglamentario riguroso y llenar los vacíos jurídicos existentes, respondiendo a las legítimas inquietudes de los ciudadanos, asociaciones de consumidores y operadores económicos.

Una evaluación intransigente de la seguridad de los OGM continuará garantizando un elevado nivel de protección de la salud y del ambiente. El etiquetado de todos los productos alimentarios y forrajes genéticamente modificados permitirá a los consumidores y a los agricultores decidir si desean o no comprar alimentos o forrajes fabricados a partir de un OGM.

La entrada en vigor de la directiva; 18/2001/CE, con sus nuevas normas sobre la diseminación voluntaria de organismos genéticamente modificados, establecen medidas eficaces y transparentes para garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente. Las dos nuevas propuestas de reglamento se apoyan sobre los principios de esta directiva y proporcionan un marco reglamentario para el etiquetado y la trazabilidad. Al tiempo, esta serie de medidas tiende a resolver los problemas de algunos Estados miembros y a devolver al consumidor la confianza en el procedimiento de autorización de productos genéticamente modificados. La nueva directiva y la adopción de las dos propuestas de reglamento deberían preparar el camino para que se retomen los procedimientos de autorización de productos genéticamente modificados en la UE.

## **COMERCIO INTERNACIONAL DE OGM. PROTOCOLO DE CARTAGENA**

El comercio internacional de OGM está regulado por el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica.<sup>3</sup> El texto del Convenio sobre la Diversidad Biológica se completó en Nairobi en mayo de 1992, y quedó abierto a la firma el 5 de junio de 1992 en Río de Janeiro en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (UNCED), entrando en vigor el 29 de diciembre de 1993.

Actualmente es el principal instrumento internacional para todos los asuntos relacionados con la diversidad biológica.

Proporciona un enfoque completo y holístico para la conservación de la diversidad biológica, la utilización sostenible de los recursos naturales y la participación justa y equitativa en los beneficios provenientes del uso de los recursos genéticos.

Reconoce que la biotecnología moderna tiene un gran potencial para promover el bienestar de la humanidad, particularmente en cuanto a satisfacer necesidades críticas de alimentación, agricultura y cuidados sanitarios. Pero es preciso garantizar su seguridad protegiendo la salud humana y el medio ambiente frente a sus posibles efectos adversos. Con tal objetivo se ha elaborado el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, un documento consecuencia del Convenio sobre Diversidad Biológica, que fue adoptado en Montreal el 29 de enero de 2000, tras varios años de negociaciones.

El Protocolo de Cartagena supone un paso importante y decisivo al proporcionar un marco normativo internacional para reconciliar las necesidades respectivas de protección del comercio y del medio ambiente en una industria mundial en rápido crecimiento, la industria de la biotecnología.

El Protocolo ha creado un entorno habilitante para la aplicación de la biotecnología en una forma que sea favorable para el medio ambiente, haciendo posible que se obtengan los máximos beneficios del vasto potencial latente en ella, reduciendo a la vez a un mínimo los riesgos para el medio ambiente y para la salud humana.

Tiene como objetivo, de conformidad con el enfoque de precaución que figura en el principio 15° de la Declaración de Río sobre Medio Ambiente y Desarrollo, contribuir a garantizar un nivel adecuado de protección en la esfera de la transferencia, manipulación y utilización seguras de los organismos vivos modificados resultantes de la biotecnología moderna que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, centrándose concretamente en los movimientos transfronterizos.

Dispone que cada Parte adopte las medidas legislativas, administrativas y de otro tipo necesarias y convenientes para cumplir sus obligaciones dimanantes del presente Protocolo, y vele por que el desarrollo, manipulación, transporte, utilización, transferencia y liberación de cualesquiera organismos vivos modificados, se realicen de forma que se eviten o se reduzcan los riesgos para la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana.

Este Protocolo no se aplicará al movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados que son productos farmacéuticos destinados a los seres humanos que ya

están contemplados en otros acuerdos u organizaciones internacionales pertinentes. Tampoco se aplicarán las disposiciones respecto del procedimiento de acuerdo fundamentado previo, al movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados destinados a uso confinado realizado de conformidad con las normas de la Parte de importación.

Dispone la aplicación, antes del primer movimiento transfronterizo intencional de un organismo vivo modificado, de un procedimiento de acuerdo fundamentado previo que exige que la Parte de exportación notifique o requiera al exportador que garantice la notificación por escrito, a la autoridad nacional competente de la Parte de importación. Dicha notificación contendrá una exhaustiva información que se enumera en los anexos I y II del Protocolo, y entre ella un informe sobre la evaluación del riesgo conocido y disponible que se haya realizado con arreglo al anexo III, que comentamos seguidamente.

La reciente ratificación del Protocolo de Cartagena por la UE obliga a transponer a la legislación comunitaria las disposiciones de dicho protocolo de bioseguridad. En este sentido se inscribe la propuesta de la Comisión de 18 de febrero de 2002, relativa a los movimientos transfronterizos de OGM, que viene a completar el marco reglamentario existente a nivel comunitario, sobre todo en lo que concierne a las exportaciones de OGM. Sus principales puntos son los siguientes:

- 1.- Obligación de notificar las exportaciones de OGM destinados a ser diseminados voluntariamente en el ambiente.
- 2.- Obligación de informar a nuestros compañeros internacionales sobre las prácticas, la legislación y las decisiones comunitarias relativas a los OGM, así como sobre las diseminaciones accidentales de OGM.
- 3.- Una serie de normas para la identificación de los OGM exportados. Estas normas son conformes con las últimas evoluciones de la legislación comunitaria en materia de OGM, en particular las disposiciones del reglamento relativo a la trazabilidad y el etiquetado.

## **MIRANDO AL FUTURO**

Ha sido un error muy grave no hacer participar a los consumidores y a otras partes interesadas en el proceso de análisis de los riesgos de los OGM. El alcance de cualquier evaluación futura debe ser amplio e incluir aspectos nutricionales, ambientales

y de seguridad. Los nuevos productos no solo deben ser seguros, sino también beneficiosos para los consumidores y más eficientes que los productos existentes.

He dicho.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Gestal Otero JJ. Contestación al Discurso de ingreso de Regueiro Garcia BJ. Provirus. La Coruña: Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, 23 de febrero de 2001.
2. Plant-product and crop biotechnology. (Special issue). Trends in biotechnology 1995; 13(9): 313-409.
3. Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica. Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica: texto y anexos. Montreal: Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica 2000.
4. Carbonero P. Plantas transgénicas. Revista de la Real Academia Ciencias Exactas Físicas y Naturales 1997; 91: 115-120.
5. Mackey MA, Santerre ChR. La biotecnología y nuestra provisión de alimentos. Nutrition today 2000; 35(4): 120-128.
6. Carrillo JM. Plantas agrícolas transgénicas. ¿Beneficio o peligro? Rev R Acad Cienc Exact Fis Nat 1997; 91: 121-128.
7. Steinrücken HC Amrhein N. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvyl-shikimic acid-3-phosphate synthase. Biochem Biophys Res Comm 1980; 94: 1207-1212.
8. Seguridad del maíz Roundup Ready GA21 genéticamente tolerante a glifosato. Madrid: Monsanto Agricultura España SL. Cuaderno Técnico nº 3. 2002.
9. Evaluación de la seguridad de la soja Roundup Ready®, evento 40-3-2. Madrid: Monsanto Agricultura España SL. Cuaderno Técnico nº 1, 2001.
10. EPA. Pesticide tolerante for glyphosate. Federal Register. Vol. 57 (49): 8739, march 12, 1992.
11. WHO. Glyphosate. Geneva: WHO. Internacional Programme of Chemical Safety. Environmental Health Criteria Nº 159, 1994.
12. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assesment of the herbicide Roundup and its active ingredient, Glyphosate, for humans. Regulatory Toxicol Pharmacol 2000; 31: 117-165.
13. Höfte H, Whiteley HR. Insecticidal crystal proteins of *Bacillus thuringiensis*. Microbiol Reviews 1989; 53:242-255.
14. Hofmann C, Vanderbruggen HV, Höfte H, Van Rie J, Jansens S, Van Mellaert H. Specificity of *Bacillus thuringiensis*  $\delta$ -endotoxins is correlated with the presence of high-affinity binding sites in the brush border membrane of target insect midguts. Proc Natl Acad Sci 1988; 85:7844-7848.
15. Van Rie J, Jansens S, Höfte H, Degheele D, Van Mellaert H. Receptors on de brush border membrana of the insect midgut as determinants of the specificity of *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxins. Appl Environ Microbiol 1990; 56(5):1378-1385.
16. English L, Slatin SL. 1992. Mini-review. Mode of action of Delta-endotoxins from *Bacillus thuringiensis*: A comparison with other bacterial toxins. Insect Biochem Molec Biol 1992; 22(1):1-7.

17. Gill SS, Cowles EA, Pietrantonio PV. The mode of action of *Bacillus thuringiensis* endotoxins. *Annu Rev Entomol* 1992; 37:615-636.
18. Yamamoto TY, Powell GK. 1993. Structure and function of the insecticidal protein produced by *Bacillus thuringiensis*. En: *Recent Adv Mol Biochem Res Proteins, Proc IUBMB Symp Protein Struct Funct, Meeting date 1992, World Sci, Singapore 1992*; 137-144.
19. Knowles BH. Mechanism of action of *Bacillus thuringiensis* insecticidal Delta-endotoxins. *Adv Insect Physiol* 1994; 24:275-308.
- 20.; Dean DH, Rajamohan F, Lee MK, Wu SJ, Chen XJ, Alcantara E, Hussain SR. Probing the mechanism of action of *Bacillus thuringiensis* insecticidal proteins by site-directed mutagenesis- a minireview. *Gene* 1996; 179:111-117.
21. Huber HE, Lüthy P. *Bacillus thuringiensis* Delta-endotoxin: Composition and activation. En EW Davidson (ed). *Pathogenesis of invertebrate microbial diseases*. Totowa, New Jersey: Allanheld, Osmun Publishers 1981; 209-234.
22. Hofmann C, Luethy P, Huetter R, Pliska V. Binding of the Delta-endotoxin from *Bacillus thuringiensis* to brush-border membrana vesicles of the cabbage butterfly (*Pieris brassicae*). *Eur J Biochem* 1988b; 173(1): 85-91.
23. Noteborn HPJM, Bienenmann-Ploum ME, Van den Berg JHJ, Alink GM, Zolla L, Reynaerts A, Pensa M, Kuiper HA. Safety assessment of the *Bacillus thuringiensis* insecticidal crystal protein CRYIA(b) expressed in transgenic tomatoes. En ACS Symp Ser, 605 (Genetically Modified Foods) 1995; 134-147.
24. Sacchi VF, Parenti P, Hanozet GM, Giordana B, Luthy P, Wolfersberger MG. *Bacillus thuringiensis* toxin inhibits K<sup>+</sup>-gradient-dependent amino acid transport across the brush border membrane of *Pieris brassicae* midgut cells. *FEBS Lett* 1986; 204(2): 213-218.
25. Hofmann C, Luethy P, Huetter R, Pliska V. Binding of the Delta-endotoxin from *Bacillus thuringiensis* to brush-border membrana vesicles of the cabbage butterfly (*Pieris brassicae*). *Eur J Biochem* 1988b; 173(1): 85-91.
26. Ignoffo CM. Effects of entomopathogens on vertebrates. *Ann NY Acad Sci* 1973; 217: 141-172.
27. McClintock JT, Schaffer CR, Sjoblad RD. A comparative review of the mammalian toxicity of *Bacillus thuringiensis*-based pesticides. *Pestic Sci* 1995;45: 95-105.
28. Shaddock JA. Some considerations on the safety evaluation of nonviral microbial pesticides. *Bull WHO* 1983; 61(1): 117-128.
29. Siegel JP, Shaddock JA. Safety of microbial insecticides to vertebrates-humans. En M Laird, LA Lacey, EW Davidson (eds). *Safety of microbial insecticides*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc 1989; 102-113.
30. Armstrong CL, Parker GB, Pershing JC, Brown SM, Sanders PR, Duncan DR, et al. Field evaluation of European corn borer control in progeny of 173 transgenic corn events expressing an insecticidal protein from *Bacillus thuringiensis*. *Crop Science* 1995; 35(2): 550-557.
31. Hill M, Launis K, Bowman C, McPherson K, Dawson J, Watkins J, Koziel M, Wright MS. Biolistic introduction of a synthetic Bt gene into elite maize. *Euphytica* 1995; 85:119-123.
32. Seguridad del Maíz MON 810 (YieldGard<sup>®</sup>) genéticamente protegido contra taladros. Cuaderno técnico n° 2. Madrid: Monsanto Agricultura España SL, 2001.
33. International Food Information Council. *Food Biotechnology*. Washington, DC: IFIC 1993. (<http://ificinfo.health.org>)
34. Madden D. *Food biotechnology: an introduction*. Bruselas: ILSI Europe, ILSI Europe Concise Monograph Series 1995.

35. Cahagnier B, Melcion. Mycotoxines de *Fusarium* dans les maïs-grains à la récolte: relation entre la présence d'insectes (pyrale, sesamie) et la teneur en mycotoxines. Piacenza. Proc 6<sup>a</sup> Int feed Production Conference 2000; 237-249.
36. Masoero E, Moschini M, Rossi F, Prandini A, Pierri A. Nutritive value, mycotoxin contamination and in vitro rumen fermentation of normal and genetically modified corn CryIA(b) grown in northern Italy. *Maydica* 1999;44: 205-209.
37. Munkvold GP, Hellmich RL, Showers WB. Reduced *Fusarium* ear rot and symptomless infection in kernels of maize genetically engineered for European corn borer resistance. *Phytopathology* 1997; 87(10):1071-1077.
- 38 Munkvold GP, Hellmich RL, Rice LG. Comparison of fumonisin concentrations in kernels of transgenic Bt maize hybrids and nontransgenic hybrids. *Plant Dis* 1999; 83(2):130-138.
39. Pietro A, Piva G. Occurrence and control of mycotoxins in maize grown in Italy. Piacenza: Proc 6<sup>o</sup> Int feed Production Conference 2000; 226-236.
40. Sobek EA, Munkvold GP. European corn borer (*Lepidoptera:Pyralidae*) larvae as vectors of *Fusarium moniliforme*, causing kernel rot and symptomless infection of maize kernels. *J Econ Entomol* 1999;92: 503-509.
41. Sedlacek JD, Hanley AM, Komaravalli SR, Price BD. Impact of transgenic grain on Indian meal moth and Angoumois grain moth. Frankfort, KY: Kentucky State University 1999. 41. Sedlacek JD, Hanley AM, Komaravalli SR, Price BD. Impact of transgenic grain on Indian meal moth and Angoumois grain moth. Frankfort, KY: Kentucky State University 1999.
42. Moffat AS. Toting up the early harvest of transgenic plants. *Science* 1998; 282: 2176-2178. Moffat AS. Toting up the early harvest of transgenic plants. *Science* 1998; 282: 2176-2178.
43. Lucca P, Hurrell R, Potrykus I. Fighting iron deficiency anemia with iron-rich rice. *J Am College Nutr* 2002; 21(3): 184S-190S.
44. Sussman MR. Pumping iron. *Nature Biotech* 1999; 17: 230-231.
45. WHO. National strategies for overcoming micronutrient malnutrition. Ginebra. World Health Organization. Document A45/3, 1992.
46. Murphy JF, Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986; 1: 992-995.
47. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anaemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1986; 84: 7-17.
48. Murakawa H, Bland CE, Willis WT, Dallman PR. Iron deficiency and neutrophil function: different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood* 1987; 69: 1464-1468.
49. Basta SS, Soekirman S, Karyadi D, Scrimshaw NS. Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 916-925.
50. Spence MJ, Henzl MT, Lammers PJ. The structure of a *Phaseolus vulgaris* complementary DNA encoding the iron storage protein ferritin. *Plant Mol Biol* 1991; 17: 499-504.
51. Pasamontes L, Haiker M, Wyss M, Tessier M, Van Loon APGM. Gene cloning, purification, and characterization of a heat-stable phytase from the fungus *Aspergillus fumigatus*. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 1696-1700.
52. Halberg L, Rossander L, Skanberg AB. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 988-996.
53. Hurrell RF, Juillerat MA, Reddy MB, Lynch SR, Dassenko SA, Cook JD. Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 573-578.

54. Hsieh HM, Liu WK, Huang PC. A novel stress-inducible metallothionein-like gene from rice. *Plant Mol Biol* 1995; 28: 381-389.
55. Taylor PG, Martinez Torres C, Romano EL, Layrisse M. The effect of cysteine-containing peptides released during meat digestion on iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 68-71.
56. Liu K. Biotech crops: products, properties, and prospects. *Food Tech* 1999;53(5): 42-48.
57. Knauf VC, Facciotti D. Genetic engineering of foods to reduce the risk of Heart disease and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1995; 369: 221-228.
58. Sandmann G. Genetic manipulation of carotenoid biosynthesis: strategies, problems and achievements. *Trends Plant Sci* 2001; 6(1): 14-7.
59. Gura T. New genes boost rice nutrients. *Science* 1999; 285; 994-995.
60. Shewmaker C, Sheehy JA, Daley M, Colburn S, Ke DY. Seed-specific overexpression of phytoene synthase: increase in carotenoids and other metabolic effects. *Plant J* 1999;20 (4): 401-412.
61. Muir SR, Collins GJ, Robinson S, Hughes S, Bovy A, Ric de Vos CH, van Tunen AJ, Verhoeven ME. Overexpression of petunia chalcone isomerase in tomato results in fruit containing increased levels of flavonols. *Nat Biotechnol* 2001; 19(5): 470-474.
62. Goffman FD, Bohme T: Relationship between fatty acid profile and vitamin E content in maize hybrids (*Zea mays* L.). *J Agric Food Chem* 2001; 49:4990-4994.
63. Bramley PM, Elmadfa I, Kafatos A, Kelly FJ, Manios Y, Roxborough HE, Schuch W, Sheehy PJA, Wagner KH. Vitamin E. *J Sci Food Agric* 2000; 80:913-938.
64. Tomasch R, Wagner KH, Elmadfa I: Antioxidative power of plant oils in humans: The influence of alpha- and gamma-tocopherol. *Ann Nutr Metab* 2001; 45:110-115.
65. Dewinne A, Dirinck P. Studies on vitamin E and meat quality. 2: Effect of feeding high vitamin E levels on chicken meat quality. *J Agric Food Chem* 1996; 44:1691-1696.
66. Williams PEV. Poultry production and science: future directions in nutrition. *World Poultry Sci J* 1997; 53:33-48.
67. Dirinck P, Dewinne A, Casteels M, Frigg M. Studies on vitamin E and meat quality. 1: Effect of feeding high vitamin E levels on time related pork quality. *J Agric Food Chem* 1996; 44: 65-68.
68. Buckley DJ, Morrissey PA, Gray JJ. Influence of dietary vitamin E on the oxidative stability and quality of pig meat. *J Anim Sci* 1995; 73: 3122-3130.
69. Chan WK. Color stability and microbial growth relationships in beef as affected by endogenous  $\alpha$ -tocopherol. *J Food Sci* 1995; 60:966-971.
70. Hill GM, Williams SE: Vitamin E effects on performance of growing finishing beef cattle and meat quality. Animal & Dairy Science Department 1995. Annual Report College of Agricultural and Environmental Sciences, The University of Georgia, 1995. ([www.ads.uga.edu/annrpt/1995/95\\_025.htm](http://www.ads.uga.edu/annrpt/1995/95_025.htm))
71. Shintani D, Dellapenna D. Elevating the vitamin E content of plants through metabolic engineering. *Science* 1998; 282: 2098-2100.
72. Kontush A, Spranger T, Reich A, Baum K, Beisiegel U. Lipophilic antioxidants in blood plasma as markers of atherosclerosis: the role of  $\alpha$ -carotene and  $\gamma$ -tocopherol. *Atherosclerosis* 1999; 144: 117-122.
73. Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999; 13:1145-1155.
74. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health. *Int J Food Sci Technol* 2001; 36:703-725.
75. Rocheford TR, Wong JC, Egesel CO, Lambert RJ. Enhancement of vitamin E levels in corn. *J Am College Nutr* 2002; 21 (3): 191S-198S.

76. Gómez Lin MA. Producción de vacunas y compuestos farmacéuticos en plantas transgénicas. *Avance y Perspectiva* 2001; 20: 365-375.
77. ISAAA. Press Release. 2002 Global GM Crop Area Continues to Grow for the Sixth Consecutive Year at Sustained Rate of More than 10%. International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. ([http://www.isaaa.org/press\\_release/gmupdate2002.htm](http://www.isaaa.org/press_release/gmupdate2002.htm) visitada el 18/01/03)
78. Kendall HW, Beachy R, Eisner T et al. World Bank: bioengineering of crops. Report of the World Bank Panel on Transgenic Crops. Environmentally and Socially Sustainable Development Studies and Monograph Series N° 23, 1997. (<http://www.worldbank.org>)
79. Molnar JJ, Kinnucan H. Biotechnology and the new agricultural revolution. Boulder, CO: Westview Press 1989.
80. Gresshoff PM. Technology transfer of plant biotechnology. Boca Raton: CRC Press 1996.
81. Gianessi LP, Carpenter JE: Agricultural biotechnology: insect control benefits. Washington, DC: National Center for Food and Agricultural Policy 1999. (<http://ncfap.org>)
82. Lipton M. New seeds and poor people. Baltimore: The J Hopkins University Press 1989.
83. Mander J, Goldsmith E. The case against the global economy. San Francisco: Sierra Club Books 1996.
84. Levidow L, Carr S. How biotechnology regulation sets a risk/ethics boundary. *Agricultural and Human Values* 1997; 14: 29-43.
85. Kloppenburg JR. First the seed: the political economy of plant technology, 1492-2000. Cambridge: Cambridge University Press 1988.
86. Mac Donald DF. Agricultural biotechnology at the crossroads. NABC Report 3. Union Press of Binghamton 1991.
87. Robinson RA: Return to resistance: breeding crops to reduce pesticide resistance. Davis, CA: AgAccess 1996.
88. Tripp R. Biodiversity and modern crop varieties: sharpening the debate. *Agricultural and Human Values* 1996; 13: 48-62.
89. Fowler C, Mooney P. Shattering: food, politics and the loss of genetic diversity. Tucson: University of Arizona Press 1990.
90. Altieri MA. Biodiversity and pest management in agroecosystems. N York: Haworth Press 1994.
91. Darmency H. The impact of hybrids between genetically modified crop plants and their related species: introgression and weediness. *Molecular Ecology* 1994; 3: 37-40.
92. Birch ANE et al. Interaction between plant resistance genes, pest aphid populations and beneficial aphid predators. *Scottish Crops Research Institute Annual Report 1996-1997*. 1997: 70-72.
93. Paoletti MG, Pimentel D. Genetic engineering in agricultura and the environment: assessing risks and benefits. *BioScience* 1996; 46: 665-671.
94. Domingo Roig JL y Gómez Arnáiz M. Riesgos sobre la salud de los alimentos modificados genéticamente. Una revisión bibliográfica. *Revistas Española de Salud Pública* 2000; 74: 255-261.
95. Fares NH, El-Sayed AK. Fine structural changes in the ileum of mice fed on delta-endotoxin-treated potatoes and transgenic potatoes. *Nat Toxins* 1998; 6: 219-23.
96. Brake J, Vlachos D. Evaluation of transgenic event 176 Bt corn in broiler chickens. *Poultry Sci* 1998; 77:648-53.

97. Taylor SL, Hefle SL. Genetically engineered foods implications for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(3): 249-52.
98. Lack G. Clinical risk assessment of GM foods. *Toxicol Setter* 2002; 127 (1-3): 337-40.
99. Beever DE, Kemp CF. Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. *Nutr Abs Rev* 2000; 70; 175-182.
100. Jonas DA, Elmadfa I, Engel KH, Heller KJ, Kozianowski G, Konig A, et al. Safety considerations of DNA in food. *Ann Nutr Metab* 2001; 45(6): 235-54.
101. FAO/WHO. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology. Ginebra, May 29-June 2, 2000 (<http://www.fao.org/es/esn/gm/biotec-e.htm>)
102. Chassy BM. Food safety evaluation of crops produced through biotechnology. *J Am College Nutr* 2002; 21 (3): 166S-173S.
103. International Food Biotechnology Council 1991. Biotechnologies and food: assuring the safety of foods produced by genetic modification. *Regul Toxicol Pharmacol* 1991; 12: SI-SI96.
104. Food and Agriculture Organization. Biotechnology and food safety: report of a joint FAO/WHO consultation. Rome: FAO, *Food and Nutrition Paper* 61, 1996.
105. World Health Organization. Strategies for Assessing the Safety of Foods Produced by Biotechnology. Report of the joint FAO/WHO Consultation. Ginebra, Suiza: WHO, 1991.
106. Organization for Economic Cooperation and Development 1993. Safety evaluation of foods produced by modern biotechnology: concepts and principles. París: OECD. (<http://www.oecd.org>)
107. Organization for Economic Cooperation and Development. OECD documents: food safety evaluation. Paris: OECD 1995. (<http://www.oecd.org>)
108. International Life Science Institute. Novel Foods Task Force. The safety assessment of novel foods. *Food Chem Toxicol* 1997;34:931-40.
109. U.S. FDA. Food and Drug Administration statement of policy: foods derived from new plant varieties: notice. *Federal Register* 1992;57:104;22984-23005.
110. WHO. Application of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology. Geneva: World Health Organization, Food Safety Unit 1995.
111. CAST. Evaluation of the US Regulatory Process for Crops Developed through Biotechnology. Washington, DC: Council for Agricultural Science and Technology (CAST) 2001.
112. Taylor SL, Hefle SL. Will genetically modified foods be allergenic? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): 765-71.
113. Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybean. *N Engl J Med* 1996; 334: 726-728.
114. FAO/WHO. Expert consultation. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Food and Agricultural Organisation of the United Nations. Roma 22-25 January 2001.
115. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TAE, Thomas W. Allergen Nomenclature. *Inf Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 224-233.
116. Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL. Assessment of the allergenic potential of foods from genetically engineered crop plants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1996 et al, 1996; 36: S165-S186.

117. Fuchs RL, Astwood JD. Allergenicity assessment of foods derived from genetically modified plants. *Food Technology* 1996; 50(2): 83-88.
  118. Astwood JD, Leach LN, Fuchs RL. Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotechnology* 1996; 14: 1269-1273.
  119. Yunginger JW. Classical food allergens. *Allergy Proceedings* 1990; 11: 7-9.
  120. Conner AJ, Jacobs JME. Genetic engineering of crops as potential source of genetic hazard in the human diet. *Mut Res Genet Tox Environ Mutagen* 1999; 443: 223-234.
  121. Kuiper HA, Kleter GA, Noteburn HPJM, Kok EJ. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant* 2001; 27: 503-528.
  122. Meyer P, Linn F, Heidmann I, Meyer H, Niedenhof I, Saedler H. Endogenous and environmental factors influence 35S promoter methylation of a maize A1 gene construct in transgenic *Petunia* and its color phenotype. *Molec Gen Gent* 1992; 231: 345-352.
  123. Mayeno AN, Gleich GJ. Eosinophilia-myalgia syndrome and tryptophan production: A cautionary tale. *Trenes Biotechnol* 1994; 12: 346-352.
  124. Sullivan EA, Staehling N, Philen RM. Eosinophilia-myalgia syndrome among non-L-tryptophan users and pre-epidemic cases. *J Rheumatol* 1996; 23: 1784-1787.
  125. Society of Toxicology Position Paper. The safety of genetically modified foods produced through biotechnology. September 25, 2002.
  126. FAO/OMS. Safety aspects of genetically modified foodsof plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods derived from Biotechnology. Geneva: World Health Organization, 2000.
  127. OECD. Food Safety Evaluation Report Workshop held in Oxford UK, september 12-15, 1994. 1996.
  128. OECD. Draft report of the OECD Workshop on the Nutritional Assessment of Novel Foods and Feeds. Ottawa, 5-7 February 2001.
  129. Padgett SR, Taylor NB, Nida DL, Biley MB, MacDonald J, Holden LR, Fuchs RL. The composition of glyphosate-tolerant soybean seeds is equivalent to convencional soybeans. *J Nutr* 1996;126:702-716.
  130. Taylor NB, Fuchs RL, MacDonald J, Shariff AR, Padgett SR. Compositional analysis of glyphosate-tolerant soybeans treated with glyphosate. *J Agric Food Chem* 1999; 47(10): 4469-4473.
  131. Hammond BG, Vicini JL, Hartnell GF, et al. The feeding value of soybeans fed to rats, poultry, catfish and dairy cattle is not altered by incorporation of glyphosate tolerance. *J Nutr* 1996;126:717-727.
  132. Petersen BJ, Raciman NJ, Watters JL. Estimated potencial dietary intake of Cry9c protein base don measurements of Cry9c in processed foods made from 100% StarLink. Report to EPA, April 12, 2001.
- (<http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/otherdocs/stlink/stlinkdata.htm>)