



**Organización de las Naciones Unidas para la
Agricultura y la Alimentación**



Organización Mundial de la Salud

Evaluación de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente

**Informe de una Consulta FAO/OMS de Expertos
sobre alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos
22 – 25 de enero de 2001**

**Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO)
Roma, Italia**

Las opiniones que aparecen en el presente informe son las expresadas por los
participantes en la Consulta y no entrañan juicio alguno por parte de la FAO y la
OMS

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	ANTECEDENTE	1
3.	ALCANCE	2
4.	PANORAMA GENERAL DE LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS	3
5.	MÉTODO DEL ÁRBOL DE DECISIONES PARA EVALUAR LA ALERGENICIDAD DE ALIMENTOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE	6
5.1.	INTRODUCCIÓN	6
5.2.	EL ÁRBOL DE DECISIONE FAO/OMS DE 2001	7
5.3.	ALIMENTOS QUE CONTIENEN UN GEN DERIVADO DE UNA FUENTE DE ALERGENICIDAD CONOCIDA	7
5.4.	ALIMENTOS QUE CONTIENEN UN GEN PROCEDENTE DE UNA FUENTE CUYA ALERGENNICIDAD NO SE CONOCE.....	9
5.5.	VIGILANCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN.....	10
5.6.	OTROS CRITERIOS QUE SE TOMARON EN CONSIDERACIÓN	10
6.	NORMALIZACIÓN DE METODOLOGÍAS	11
6.1.	HOMOLOGÍA DE SECUENCIAS DERIVADAS DE BASES DE DATOS SOBRE ALERGENOS	11
6.2.	ANÁLISIS ESPECÍFICOS DEL SUERO	12
6.3.	ANÁLISIS SELECTIVO DEL SUERO	13
6.4.	PROTOCOLO DE RESISTENCIA A LA PEPSINA	14
6.5.	MODELOS ANIMALES	15
7.	CONCLUSIONES	15
8.	RECOMENDACIONES	17
9.	LISTA DE SIGLAS	18
10.	REFERENCIAS	19
	ANEXO 1: LISTA DE PARTICIPANTES	21
	EXPERTOS	21
	AUTORES DE DOCUMENTOS DE TRABAJO	22
	OBSERVADORES DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES	23
	PRESIDENTE DEL GRUPO ESPECIAL DE ACCIÓN DEL CODEX SOBRE ALIMENTOS OBTENIDOS POR MEDIOS BIOTECNOLÓGICOS	23
	PRESIDENTE DEL COMITÉ DEL CODEX SOBRE ETIQUETADO DE LOS ALIMENTOS	24
	SECRETARÍA FAO/OMS	24
	ANEXO 2: LISTA DE DOCUMENTOS	25
	ANEXO 3: ÁRBOL DE DECISIONES FAO/OMS DE 2000	26
	ANEXO 4: ÁRBOL DE DECISIONES FAO/OMS DE 2001	27

1. Introducción

Del 22 al 25 de enero de 2001 se celebró en la Sede de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) en Roma una Consulta FAO/OMS de expertos sobre alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. La reunión fue una continuación de la Consulta FAO/OMS celebrada en Ginebra, Suiza, del 29 de mayo al 2 de junio de 2000 y se centró en la cuestión de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente. Participaron en la Consulta un total de 28 expertos, incluidos los autores de los documentos de debate. En el Anexo 1 figura la lista completa de participantes.

El Sr. Jacques Vercueil, Director de la Dirección de Análisis del Desarrollo Económico y de la Agricultura, del Departamento Económico y Social de la FAO, inauguró la Consulta en nombre de los Directores Generales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la FAO. En su declaración, el Sr. Vercueil indicó que la alergenicidad era una de las cuestiones que se planteaban con más frecuencia en relación con la inocuidad de los alimentos modificados genéticamente. Había una necesidad urgente de establecer una metodología fiable para evaluar la alergenicidad de los nuevos alimentos producidos mediante la técnica de recombinación del ADN. La aplicación de medidas apropiadas de gestión de riesgos podía reducir el riesgo de alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente.

La Consulta eligió Presidente al Dr. Dean Metcalfe y Vicepresidente al Dr. Harris Steinman. El Dr. Steve Taylor fue elegido Relator. La Consulta acordó basar sus debates en el árbol de decisiones adaptado por la anterior Consulta FAO/OMS celebrada en 2000 (Anexo 3). La Consulta decidió crear dos grupos de trabajo para redactar el informe y delegar en ellos la elección de sus presidentes y relatores: el primer grupo de trabajo, encargado de examinar principalmente productos creados con genes obtenidos de fuentes de alergenicidad conocida (lado izquierdo del árbol de decisiones, Anexo 3) y la vigilancia después de la comercialización, decidió que el Dr. Carsten Bindslev-Jensen fuera su Presidente y el Dr. David Hill su Relator, mientras que el segundo grupo de trabajo, encargado de examinar principalmente productos creados con genes obtenidos de fuentes sin historial de alergenicidad (lado derecho del árbol de decisiones, Anexo 3), decidió que el Dr. Rob Aalberse fuera su Presidente y el Dr. Ricki Helm su Relator. En el Anexo 2 al presente informe se reproduce la lista de documentos de trabajo. Se presentó el informe titulado “Assessment of Scientific Information Concerning StarLink Corn” (EPA, 2000) como caso real en que se habían aplicado las metodologías examinadas por la Consulta.

La Consulta tomó nota además de las cuestiones concretas que se planteaban en los documentos Biotech 01/02, presentados por la Secretaría FAO/OMS de la Consulta.

2. Antecedentes

En 1990 y 1996, la FAO y la OMS organizaron consultas mixtas de expertos para estudiar aspectos nutricionales y relacionados con la inocuidad de los alimentos modificados genéticamente. La Consulta de 1990 estimó que la biotecnología era un proceso continuo que abarcaba técnicas tradicionales de mejoramiento y técnicas modernas basadas en la recombinación del ADN, y llegó a la conclusión de que los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos no eran intrínsecamente menos inocuos que los derivados de la biotecnología tradicional (OMS, 1991). La Consulta de 1996 recomendó que la equivalencia sustancial fuese un componente importante en la evaluación de la inocuidad de los alimentos e

ingredientes de alimentos derivados de plantas modificadas genéticamente que se destinaban al consumo humano (FAO, 1996). La Comisión del Codex Alimentarius y sus órganos auxiliares competentes habían tenido en cuenta los resultados de ambas consultas.

Reconociendo la creciente preocupación de la población mundial por los aspectos nutricionales y relacionados con la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, la Comisión del Codex Alimentarius, en su 23º período de sesiones de 1999, decidió establecer un Grupo de Acción Intergubernamental Especial sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos encargado de elaborar normas, directrices o recomendaciones, en su caso, para alimentos obtenidos por medios biotecnológicos o características introducidas en los alimentos mediante la biotecnología. La primera reunión del Grupo de Acción se celebró en Japón en marzo de 2000. La FAO y la OMS manifestaron su intención de organizar una serie de consultas de expertos científicos para apoyar la labor del Grupo de Acción.

En junio de 2000, se celebró en Ginebra una Consulta FAO/OMS sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (OMS, 2000). La Consulta examinó aspectos generales relacionados con la inocuidad de los alimentos derivados de plantas modificadas genéticamente y se centró en la aplicabilidad de la equivalencia sustancial como orientación general para la evaluación científica de riesgos. Determinó ámbitos concretos en los que era necesaria otra consulta de expertos y recomendó que la FAO/OMS convocaran con carácter prioritario una consulta de expertos sobre la evaluación de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente y las nuevas proteínas contenidas en ellos.

La Consulta de 2000 adaptó un árbol de decisiones (Anexo 3) para la evaluación de las nuevas proteínas introducidas en los alimentos modificados genéticamente. Convino en que se debía seguir aumentando la fiabilidad de los procedimientos de evaluación de riesgos para determinar la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente utilizando el método del árbol de decisiones, con inclusión del examen de criterios suplementarios.

3. Alcance

La Consulta se convocó para proporcionar a la FAO, la OMS y sus Estados Miembros asesoramiento científico en relación con la evaluación de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente. Esa evaluación abarcaría, en particular:

- Un examen general de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente
 - examen de la alergenicidad específicamente pertinente para los alimentos modificados genéticamente
- Un examen del método del árbol de decisiones
 - examen y posible revisión del árbol de decisiones para la evaluación de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente elaborado previamente por la Consulta FAO/OMS sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos de junio de 2000.
 - elaboración de procedimientos normalizados para el examen de la utilización de distintos criterios en el árbol de decisiones, con miras a una aplicación armonizada de dicho árbol de decisiones
 - examen de la posibilidad de incluir en el árbol de decisiones la vigilancia después de la comercialización y tecnologías que faciliten el ejercicio de dicha vigilancia.

- Cuestiones concretas planteadas en relación con la evaluación de la alergenicidad de alimentos modificados genéticamente
 - utilización de bases de datos en la evaluación de la alergenicidad de alimentos modificados genéticamente
 - utilización de ensayos en animales
 - otras cuestiones conexas

4. Panorama general de las alergias alimentarias

Las alergias alimentarias son reacciones adversas a un alimento o a un componente de un alimento por lo demás inocuo que entrañan una respuesta anómala del sistema inmunitario del organismo a una o varias proteínas contenidas en los alimentos. Las auténticas alergias alimentarias pueden dar lugar a diversos tipos de respuestas inmunológicas (Sampson y Burks, 1996). El tipo más común de alergia alimentaria se produce por mediación de anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) contra determinados alergen¹. Se sabe que las reacciones que se producen por mediación de la IgE son reacciones de hipersensibilidad inmediata, ya que los síntomas aparecen entre unos minutos y unas pocas horas después de la ingestión del alimento que causa el daño. Pueden producirse reacciones por mediación de la IgE tanto a pólenes, esporas de mohos, escamas de animales, venenos de insectos y otros estímulos ambientales como a alimentos. Las reacciones por mediación de la IgE afectan tal vez al 10-25 por ciento de la población de los países desarrollados (Mekori, 1996), aunque las alergias alimentarias representan una pequeña fracción de todas las enfermedades alérgicas. Las alergias alimentarias por mediación de la IgE afectan más comúnmente a los lactantes y niños de corta edad que a los adultos; la prevalencia entre niños menores de 3 años puede llegar hasta el 5-8 por ciento (Bock, 1987; Sampson, 1990a; Comisión Europea, 1998).

Las auténticas alergias alimentarias abarcan también reacciones retardadas de hipersensibilidad cuyos mecanismos están menos claros. Entre ellas se incluyen las reacciones celulares, en las que intervienen linfocitos sensibilizados en los tejidos, y no anticuerpos (Sampson, 1990b). En las reacciones celulares, la aparición de los síntomas se produce más de ocho horas después de la ingestión del alimento que causa el daño. La prevalencia general de las reacciones celulares inducidas por alimentos sigue siendo incierta (Burks y Sampson, 1993), pero esas reacciones están bien documentadas en lactantes. Se han observado casos de enteropatía retardada inducida por alimentos en lactantes expuestos a leche, soja y, con menos frecuencia, otras proteínas. La reacción de hipersensibilidad celular más común, que afecta a todos los grupos de edad de la población, es la enfermedad celíaca, conocida también como enteropatía por sensibilidad al gluten. La enfermedad celíaca afecta a una de cada 300 a 3000 personas según la región geográfica de que se trate.

Las alergias alimentarias son causadas por una gran variedad de alimentos. El Comité del Codex sobre Etiquetado de los Alimentos estableció, tras un considerable debate, una lista de los alimentos alergénicos más comunes asociados con reacciones por mediación de la IgE en todo el mundo, que comprende el maní, la soja, la leche, los huevos, el pescado, los crustáceos, el trigo y las nueces de árbol. Esta lista se presentó a la Comisión del Codex Alimentarius que la aprobó en

¹ La IgE, o inmunoglobulina E, es un anticuerpo proteínico que reconoce un alergeno. Circula en la sangre y se fija en la superficie de determinadas células (células basófilas y mastocitos). Cuando la IgE presente en la superficie de la célula se une a un alergeno, se activa la liberación de mediadores químicos que provocan los síntomas asociados con las reacciones alérgicas.

su 23° período de sesiones de 1999. Esos alimentos frecuentemente alergénicos son el origen de más del 90 por ciento de todas las reacciones alérgicas entre moderadas y graves a los alimentos, aunque una amplia búsqueda bibliográfica ha revelado que existen más de 160 alimentos asociados con reacciones alérgicas esporádicas (Hefle et al., 1996). Teóricamente, cualquier alimento que contenga proteína sería capaz de provocar una reacción alérgica, aunque los alimentos varían considerablemente en cuanto a la probabilidad de que produzcan una sensibilización alérgica. Aparte de la lista del Codex, son también bastante frecuentes las reacciones alérgicas a frutas y hortalizas frescas, asociadas con el síndrome de alergia oral (SAO) (Ortolani et al., 1988). Esos alimentos no están incluidos en la lista del Codex. Los síntomas suelen ser moderados y se limitan casi siempre a la zona bucofaríngea. Algunos de los alérgenos más importantes derivados de esos alimentos son inestables frente al calor y la digestión. Sin embargo, en pacientes alérgicos a frutas y hortalizas el SAO puede ir seguido, en algunos individuos, de una reacción general (Ballmer-Weber et al., 2000). La lista elaborada por el Comité del Codex sobre el Etiquetado de los Alimentos comprende también cereales que contienen gluten (trigo, cebada, avena y escanda) que intervienen en la etiología de la enteropatía por sensibilidad al gluten.

En las alergias alimentarias por mediación de la IgE, la exposición a un determinado alimento y a las proteínas que éste contiene provoca el desarrollo de anticuerpos de IgE contra determinados alérgenos de ese alimento. Esos anticuerpos de IgE se adhieren a la superficie de los mastocitos y las células basófilas, sensibilizando de ese modo al individuo que reacciona a la posterior exposición al alimento. Así pues, para quedar sensibilizado un individuo debe haber estado expuesto primero al alimento en cuestión. Algunas proteínas alimentarias tienen más probabilidades que otras de provocar una sensibilización alérgica. Existe muy poca información sobre el grado de exposición a un alimento que es necesario como mínimo para provocar una sensibilización alérgica en individuos susceptibles. Sin embargo, los lactantes tienen muchas más probabilidades que los adultos de quedar sensibilizados y posiblemente se sensibilizan con un grado comparativamente bajo de exposición al alimento dañino. La exposición posterior de un individuo sensibilizado a ese alimento provocará probablemente una reacción alérgica. El alérgeno reacciona con los anticuerpos de IgE presentes en la superficie de los mastocitos o células basófilas activando la liberación de diversos mediadores de la reacción alérgica. Esos mediadores se liberan en los tejidos y la sangre, interactuando con diversos receptores que provocan los síntomas característicos de las reacciones alérgicas. No se conoce con precisión la magnitud de la exposición a una proteína alimentaria alergénica ingerida que es necesaria para provocar una reacción discernible en individuos ya sensibilizados y sumamente sensibles, pero parece ser del orden del microgramo al miligramo.

Las manifestaciones de las alergias alimentarias por mediación de la IgE varían desde los casos entre moderados y graves hasta los episodios mortales. Los individuos muestran diferentes umbrales de reacción tras la ingestión del alimento dañino. Sin embargo, los individuos más sensibles alérgicos al alimento experimentarán reacciones a partir de la exposición de cantidades del orden del microgramo al miligramo, o incluso menores, del alimento que causa el daño (se han realizado un número limitado de estudios sobre dosis de umbral, por lo que no puede deducirse con precisión el nivel más bajo con efecto adverso observado para un determinado alimento alergénico). Tras la ingestión de cantidades minúsculas del alimento dañino, pueden registrarse reacciones graves, y no se ha definido un nivel de umbral por debajo del cual no se producirán reacciones.

La enteropatía por sensibilidad al gluten o enfermedad celíaca es una respuesta inmunológica por mediación de una célula T activada por el gluten (gliadina) que afecta a individuos con una disposición genética. La fase activa de la enfermedad consiste en un proceso

inflamatorio del intestino delgado que da lugar a una mala absorción con deyecciones, anemia, diarrea y dolor de huesos, además de otros síntomas. La enfermedad obliga a evitar de por vida el gluten de trigo, centeno, cebada y cereales afines.

La enfermedad celíaca y otras enteropatías no se incluyeron en las estrategias de evaluación examinadas por la Consulta, a pesar de que ésta había reconocido que constituían problemas médicos importantes.

Tanto las alergias alimentarias por mediación de la IgE como las reacciones en que no interviene la IgE se tratan con un régimen alimentario específico del que están excluidos determinados alimentos. Dado que en ambos casos la dosis de umbral es baja y no está definida con precisión, los individuos afectados pueden tener dificultades para seguir un régimen alimentario de esa índole.

Casi todos los alérgenos alimentarios son proteínas, aunque existe la posibilidad de que otros componentes de los alimentos actúen como haptenos². Si bien se han identificado y caracterizado algunos alérgenos alimentarios, muchos otros siguen siendo desconocidos. Muchos de los alérgenos alimentarios conocidos corresponden a determinadas categorías de proteínas, lo que puede facilitar la identificación de alérgenos desconocidos de otras procedencias. Análogamente, las proteínas de promalina de trigo, centeno, cebada, etc. intervienen en la activación de la enteropatía por sensibilidad al gluten. Aunque los cultivos de los que se derivan los alimentos básicos contienen miles de proteínas diferentes, relativamente pocas de éstas son alérgicas. La distribución de esas proteínas en las distintas partes de la planta es variable y en ella pueden influir factores ambientales como el clima y las tensiones debidas a la enfermedad.

El mejoramiento convencional introduce una mayor diversidad proteínica en el suministro alimentario. Sin embargo, las variaciones en la composición de proteínas de nuestro régimen alimentario como resultado de prácticas convencionales de fitomejoramiento han tenido escasos o nulos efectos sobre el potencial alérgico de nuestros principales alimentos. En cambio, la alteración de las preferencias alimentarias y cambios en las prácticas de fabricación y preparación de alimentos pueden tener consecuencias apreciables para el desarrollo de alergias alimentarias. Por ejemplo, la alergia al maní (cacahuete) es muy frecuente en América del Norte y Europa occidental, pero no en otros países donde su consumo es menor. Asimismo, alimentos introducidos recientemente, como el kiwi, han resultado ser nuevas fuentes de alérgenos alimentarios. Por lo que respecta a los alimentos preparados, la distribución más amplia de ciertos alimentos étnicos, como por ejemplo los que contienen semillas de sésamo, puede contribuir al aumento de la sensibilidad alérgica a determinados alimentos. Estas observaciones ponen de manifiesto que el número de posibles alérgenos en el suministro alimentario no es muy grande, pero muestran que a veces se introducen en el mercado nuevos alimentos alérgicos.

Habida cuenta de lo que antecede, queda claro que es necesario prestar especial atención a la alergenicidad cuando se evalúa la inocuidad de alimentos producidos mediante modificaciones genéticas. Al evaluar la alergenicidad de alimentos genéticamente modificados, las características de los nuevos productos genéticos (proteínas) deben valorarse teniendo presentes sus semejanzas con alérgenos alimentarios y ambientales ya conocidos. Además, si al examinar el alimento genéticamente modificado comparándolo con su equivalente convencional se observa la presencia de nuevas proteínas no buscadas como resultado de episodios de transformación, deberán evaluarse también esas nuevas proteínas para determinar su posible alergenicidad, aplicando un método similar.

² Los haptenos son pequeñas moléculas que pueden interactuar con proteínas del organismo o proteínas alimentarias, haciendo que sean alérgicas.

5. Método del árbol de decisiones para evaluar la alergenicidad de alimentos modificados genéticamente

5.1. Introducción

En 1996, el Consejo Internacional sobre Biotecnología de los Alimentos y el Instituto de Alergia e Inmunología del Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (IFBC/ILSI) presentaron un método basado en un árbol de decisiones para evaluar la posible alergenicidad de los nuevos productos genéticos (proteínas) en alimentos modificados genéticamente (Metcalf et al., 1996). Esta estrategia de evaluación de las alergias ha sido generalmente adoptada por la industria de la biotecnología agrícola. Es una estrategia que se centra en la procedencia del gen, la homología de la secuencia de la proteína recién introducida con alérgenos conocidos, el enlace inmunoquímico de la proteína recién introducida con la IgE del suero sanguíneo de individuos con alergias conocidas al material genético transferido, y las propiedades fisicoquímicas de la proteína recién introducida (Metcalf et al., 1996; Taylor, 1997).

En la Consulta FAO/OMS sobre biotecnología e inocuidad de los alimentos de 1996, se abordó expresamente por vez primera la cuestión de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente. Se propugnó un método de evaluación análogo al elaborado por el IFBC/ILSI, que incluía los criterios siguientes: procedencia del material genético transferido, peso molecular, homología de la secuencia, estabilidad al calor y la elaboración, efectos del pH y/o los jugos gástricos (estabilidad digestiva) y prevalencia en los alimentos. La Consulta de 1996 llegó a la conclusión de que “para evaluar la alergenicidad de los organismos modificados genéticamente puede y debe utilizarse un método científico racional” como parte del método global de evaluación de la inocuidad. Además, la Consulta de 1996 formuló varias recomendaciones relativas a la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente:

- Deberá desalentarse la transferencia de genes de alimentos comúnmente alérgicos, al menos que esté documentado que el gen transferido no se codifica en un alérgeno.
- No deberá aprobarse la comercialización de alimentos respecto de los cuales se haya comprobado que contienen un alérgeno transferido del organismo que proporcionó el ADN a menos que estos productos puedan identificarse claramente en el mercado y que esa identificación no desaparezca en el curso de la distribución y elaboración. Además, puede que un sistema de etiquetado no sea práctico en esas situaciones y que se planteen problemas especiales para los consumidores que no saben leer o a los que tal vez no se faciliten etiquetas.
- Las organizaciones afectadas deberán estudiar la conveniencia de adoptar medidas en relación con los alimentos que contienen una o varias nuevas proteínas y respecto de los cuales se ha determinado que poseen las características de un alérgeno, aun cuando no se conozca la existencia de una población de pacientes con alergia a ese producto genético.
- Deberá alentarse la identificación de los alérgenos alimentarios y de las características de esos alérgenos que definen su inmunogenicidad.

En la Consulta FAO/OMS de 2000 sobre aspectos relacionados con la inocuidad de alimentos modificados genéticamente de origen vegetal, se abordó expresamente de nuevo la cuestión de la alergenicidad de esos alimentos. Se adaptó el método del árbol de decisiones del IFBC/ILSI, con cambios de poca importancia, para evaluar las nuevas proteínas introducidas en los alimentos modificados genéticamente (Anexo 3). Esta Consulta llegó a la conclusión de que “si un alimento modificado genéticamente contiene el producto de un gen procedente de una fuente con efectos alérgicos conocidos, deberá suponerse que el producto del gen es alérgico

a menos que se demuestre lo contrario. Deberá desalentarse la transferencia de genes de alimentos comúnmente alergénicos a menos que pueda documentarse que el gen transferido no se codifica en un alérgeno. Las nuevas proteínas introducidas en un alimento modificado genéticamente deberán ser evaluadas para determinar su alergenicidad basándose en el árbol de decisiones que figura en el Anexo 3.” La Consulta de 2000 señaló que el árbol de decisiones adaptado por la FAO/OMS que figuraba en el Anexo 3 había sido objeto de ciertas críticas en lo concerniente a algunos de los criterios utilizados en él. La Consulta sacó además la conclusión de que “debería examinarse la posibilidad de añadir otros criterios al método del árbol de decisiones cuando no se sabe que la fuente del material genético sea alérgica. Dos de esos criterios serían el nivel y lugar de expresión de la nueva proteína y las propiedades funcionales de ésta.”

La Consulta FAO/OMS de 2000 indicó que “debería alentarse a la OMS/FAO a que convocaran una Consulta de Expertos sobre la evaluación de la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente y de las nuevas proteínas que éstos contienen. La Consulta debería centrarse en la elaboración de un método mejorado de árbol de decisiones para evaluar la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente y en la normalización/validación de criterios específicos, como por ejemplo métodos óptimos para evaluar la estabilidad digestiva.” Con estos antecedentes, la Consulta actual trató de elaborar un método mejorado de árbol de decisiones utilizando como punto de partida el árbol de decisiones del IFBC/ILSI adaptado por la Consulta FAO/OMS de 2000 (Anexo 3) .

5.2. *El árbol de decisiones FAO/OMS de 2001*

Tras un examen de la situación actual de la información científica y un amplio debate, la Consulta elaboró un nuevo árbol de decisiones (Anexo 4) al que en el resto del presente informe se denominará árbol de decisiones FAO/OMS de 2001. Este nuevo árbol de decisiones se basa en los métodos aplicados anteriormente para examinar la alergenicidad, pero comprende también varias otras estrategias.

5.3. *Alimentos que contienen un gen derivado de una fuente de alergenicidad conocida*

Cuando la proteína expresada procede de una fuente de alergenicidad conocida, el análisis basado en el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 se centra tanto en la homología de la secuencia como en la evaluación posterior de la posible alergenicidad de la proteína expresada utilizando sueros de pacientes alérgicos al material original (Anexo 4). La homología de la secuencia es el primer paso que ha de darse. En la Sección 6.1 se examinan los criterios aplicables a un resultado positivo del análisis de la homología de la secuencia. Cuando se demuestra la homología de la secuencia con un alérgeno conocido, el producto se considera alérgico y no suelen realizarse nuevos ensayos. Si no se demuestra la homología de la secuencia con un alérgeno conocido, se procede a un análisis específico del suero para determinar la proteína expresada. Estas investigaciones se centran en la evaluación de la posible alergenicidad de la proteína expresada utilizando sueros de pacientes alérgicos al material original (Sección 6.2). Estos pacientes deberán definirse cuidadosamente con arreglo a directrices internacionales. Si los pacientes que han donado los sueros tienen un nivel bajo de sensibilización, puede que la utilidad de esos sueros para mostrar la reactividad a la proteína expresada sufra menoscabo. Por consiguiente, se recomienda incluir únicamente pacientes con un nivel de sensibilización a la fuente del alérgeno de más de 10 kIU/L de la IgE específica.

A diferencia de las estrategias anteriores relativas al árbol de decisiones, el árbol de decisiones de la FAO/OMS de 2001 no hace distinción alguna entre materiales originales comúnmente alergénicos y menos comúnmente alergénicos en lo que respecta al análisis

específico del suero. Por tanto, se lleva a cabo el análisis específico del suero independientemente de la frecuencia relativa de la alergia al material original en cuestión, siempre que se disponga de sueros (Sección 6.2). No hay suficiente información en las publicaciones especializadas que demuestre un aumento del riesgo de reacción aguda en pacientes con hipersensibilidad a alimentos comúnmente alergénicos en contraposición a alimentos menos comúnmente alergénicos.

El grado de confianza en los resultados del análisis específico del suero dependerá del número de sueros de que se disponga para el análisis. Para llegar a un 95 por ciento de certeza de que no se ha transferido un alérgeno importante (se entiende por alérgeno importante aquel al que reaccionan más del 50 por ciento de los individuos sensibles en inmunoensayos específicos para la IgE) del material original, debe obtenerse un resultado negativo en al menos seis sueros pertinentes. Para llegar a un 99 por ciento de certeza de que no se ha transferido un alérgeno importante del material original, debe obtenerse un resultado negativo en al menos ocho sueros pertinentes. Para llegar a un 99,9 por ciento de certeza de que no se ha transferido un alérgeno importante del material original, debe obtenerse un resultado negativo en al menos 14 sueros pertinentes. Además, si se utilizan 17 sueros pertinentes, existe un 95 por ciento de probabilidades de detectar un alérgeno poco importante (se entiende por alérgeno poco importante aquel al que reaccionan menos del 50 por ciento de los individuos sensibles en inmunoensayos específicos para la IgE) del material original al que reacciona al menos el 20 por ciento de la población afectada. Si se utilizan 24 sueros pertinentes, existe un 99 por ciento de probabilidades de detectar un alérgeno poco importante procedente del material original al que reacciona al menos el 20 por ciento de la población afectada. Pueden alegarse razones para utilizar un número menor de sueros si no se dispone de sueros pertinentes, pero este método modificado corre el riesgo de arrojar un resultado negativo falso. Sin embargo, se aconseja la utilización de un número mayor de sueros, siempre que sea posible, para aumentar la confianza asociada con los resultados negativos del inmunoensayo antes descritos. La Consulta reconoce también que puede ser preferible utilizar un número menor de sueros muy bien documentados y de alta calidad que un número mayor de sueros de calidad inferior. El método *in vitro* aplicado deberá ser una prueba validada que mida la IgE específica (Sección 6.2).

Todo resultado positivo indica que el producto es probablemente alergénico, y normalmente dará lugar a una interrupción de la elaboración del mismo. Un resultado negativo del análisis específico del suero inducirá a proseguir las pruebas por medio de un análisis selectivo del suero (Sección 6.3), un protocolo de resistencia a las pepsinas (Sección 6.4) y modelos animales (Sección 6.5) (véase Anexo 4). Además, pueden ser también apropiados ensayos *in vivo/ex vivo*³ en pacientes alérgicos, en aquellas circunstancias en las que se desee confirmar los resultados positivos del análisis específico del suero o en que un resultado negativo de un ensayo *in vivo/ex vivo* apropiado sea más convincente que un resultado positivo del análisis específico del suero, siempre que en el ensayo *in vivo/ex vivo* se utilicen sujetos alérgicos bien documentados. Los métodos *ex vivo/in vivo* incluyen pruebas basadas en punturas de la piel (Bruijnzeel-Koomen et al, 1995), liberación de histamina basófila (Bindslev-Jensen y Poulsen, 1996) y confrontaciones orales (Bock et al, 1988; Bruijnzeel-Koomen et al, 1995). Se prevé que esos procedimientos requerirán la aprobación de Comités de Ética (Juntas de Examen Interno). Por consiguiente, el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 no incluye el ensayo *in vivo* como instrumento obligatorio, aunque puede estudiarse la posibilidad de utilizarlo en determinados casos.

³ *In vivo* (utilizando sujetos humanos alérgicos)/*ex vivo* (utilizando células o cultivos de tejidos de sujetos humanos alérgicos)

Un resultado equívoco del análisis específico del suero obligaría a realizar nuevas pruebas utilizando un análisis selectivo del suero, un protocolo de resistencia a las pepsinas o modelos animales (véase el Anexo 4). También en este caso puede estudiarse la posibilidad de realizar un ensayo *ex vivo/in vivo* recurriendo a pacientes alérgicos al material original.

El árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 no es aplicable a la evaluación de alimentos cuando los productos genéticos están regulados con fines hipoalergénicos. En tales casos, serán necesarios ensayos *in vivo*, con inclusión de pruebas basadas en punturas de la piel, confrontaciones abiertas y confrontaciones de alimentos en doble anonimato con testigos tratados con placebo.

5.4. Alimentos que contienen un gen procedente de una fuente cuya alergenicidad no se conoce

Cuando la proteína expresada procede de una fuente cuya alergenicidad no se conoce, el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 se centra en 1) la homología de la secuencia con alérgenos conocidos (alimentarios y ambientales), 2) un análisis selectivo del suero para determinar la reactividad cruzada con sueros de pacientes alérgicos a materiales relacionados en términos generales con el material original del gen, 3) un protocolo de resistencia a las pepsinas y 4) ensayos de inmunogenicidad en modelos animales (Anexo 4). En esta situación, la búsqueda de alérgenos homólogos se basa en dos procedimientos.

El primero de ellos consiste en la búsqueda en una base de datos de un alérgeno con una secuencia homóloga de aminoácidos, con arreglo a los principios descritos en la Sección 6.1. Si esa búsqueda revela un grado de homología con un alérgeno conocido que parezca indicar la posibilidad de una reactividad cruzada, se considera que la proteína expresada constituye un riesgo alérgico. Normalmente no sería necesaria una nueva evaluación de la alergenicidad.

El segundo procedimiento se aplica cuando no se encuentra una proteína homóloga. En tales casos, se prueba la reactividad cruzada con un grupo de muestras de suero que contienen niveles elevados de anticuerpos de IgE con una especificidad relacionada en términos generales con la fuente del gen (Sección 6.3). Para este “análisis selectivo del suero”, se distinguen seis grupos de organismos originales: levaduras/mohos, monocotiledóneas, dicotiledóneas, invertebrados, vertebrados y “otros”. Para buscar anticuerpos de IgE susceptibles de una reacción cruzada con la proteína expresada se utiliza un grupo de 50 muestras de suero con altos niveles de IgE a alérgenos del grupo pertinente. Si se observa una reacción positiva con uno de esos sueros, se considera que la proteína expresada constituye un riesgo alérgico y normalmente no es necesaria una evaluación ulterior de la alergenicidad. Si se obtuviera un gen de una fuente bacteriano, no sería posible un análisis selectivo del suero, ya que no se conoce ninguna población normal de individuos que esté sensibilizada (por mediación de la IgE) a proteínas bacterianas.

Cuando se obtiene un resultado positivo en un análisis selectivo del suero, podrán realizarse nuevas evaluaciones utilizando los métodos *in vivo/ex vivo* descritos en la Sección 5.3 si se desea confirmar los resultados de ese análisis selectivo del suero. Si los resultados obtenidos en el ensayo *in vivo/ex vivo* difirieran de los obtenidos en el análisis selectivo del suero, esos resultados serían más convincentes que un resultado positivo del análisis selectivo del suero, siempre que en el ensayo *in vivo/ex vivo* se utilizaran sujetos alérgicos apropiados y bien documentados.

Si no se encuentra un suero susceptible de reacción cruzada, se analizará la proteína para determinar la resistencia a las pepsinas y para comprobar su inmunogenicidad en modelos animales apropiados, con arreglo a los protocolos que figuran en las Secciones 6.4 y 6.5.

5.5. Vigilancia posterior a la comercialización

La Consulta reconoce que la evaluación de la alergenidad de los alimentos modificados genéticamente antes de su comercialización ofrece una garantía satisfactoria con respecto de su inocuidad. Sin embargo, admite que, debido a la amplia variabilidad genética de la población humana y las diferencias geográficas en el consumo de alimentos, se debería considerar la posibilidad de realizar una evaluación ulterior en relación con posibles efectos negativos de los alimentos modificados genéticamente, una vez que el producto ha llegado al mercado. Esta evaluación proporcionaría una garantía suplementaria en relación con la inocuidad.

Lo ideal sería crear un sistema propio de notificaciones y presentación de informes tanto para los consumidores como para los empleados de la industria de producción de alimentos, sobre cualesquiera efectos negativos para la salud. Los datos declarados se deberían validar con respecto de:

- El resultado clínico en relación con la alergenidad.
- La relación de causalidad entre el efecto negativo declarado y la exposición al alimento/ingrediente alimentario modificado genéticamente en cuestión.

Esos datos validados se deberían registrar, reagrupar y publicar. Tal sistema podría servirse de experiencias de los sistemas nacionales de vigilancia existentes (por ejemplo, centros de control de enfermedades, centros de toxicología).

Sin embargo, se debe estudiar más detenidamente la viabilidad de sistemas de vigilancia posterior a la comercialización, ya que hay que abordar varios problemas, entre los que se incluyen los siguientes:

- Rastreadabilidad y etiquetado del alimento/ingrediente alimentario modificado genéticamente
- Falta de antecedentes sobre la prevalencia e incidencia en las alergias relacionadas con los alimentos
- Existencia de numerosos factores relacionados o no con los alimentos que inducen a confusión
- Cambios en el régimen alimentario a lo largo del tiempo
- Falta de expertos competentes y de infraestructura, especialmente en los países en desarrollo

5.6. Otros criterios que se tomaron en consideración

5.6.1. Nivel de expresión

Las proteínas altamente alérgicas se expresan a menudo en niveles relativamente altos. Sin embargo, los alérgenos pueden sensibilizar individuos susceptibles en niveles inferiores a un miligramo, y posiblemente en niveles inferiores a un microgramo (Sorva et al., 1994; Jarvinen et al., 1999). Se puede producir también una activación de síntomas objetivos en individuos ya sensibilizados en niveles de exposición bajos, pero no se ha documentado por debajo de 500 microgramos (Rance y Dutau, 1997; Hourihane et al., 1997). Por tanto, no se puede definir un nivel de expresión por debajo del cual una proteína se pueda considerar inocua desde el punto de vista de la alergenidad. Así pues, no se puede incorporar todavía el nivel de expresión en la evaluación de la alergenidad de los alimentos modificados genéticamente.

5.6.2. Efectos no buscados

Al alcanzar el objetivo de conferir al organismo huésped una determinada característica fijada como meta (efecto buscado) mediante la inserción de secuencias de ADN, teóricamente se podrían adquirir otras características o bien se podrían perder o potenciar características existentes (efectos no buscados). Los efectos no buscados pueden deberse a factores tales como episodios de inserción aleatoria, que podrían tener como resultado la alteración de los genes existentes y la modificación de la expresión de la proteína. Aunque los efectos no buscados no son específicos de la utilización de técnicas de recombinación del ADN, se deberían identificar todos esos efectos en la mayor medida posible y evaluar sus consecuencias para la alergenicidad de los alimentos modificados genéticamente.

Por lo que respecta a la alergenicidad, se pueden vislumbrar dos tipos de efectos no buscados. En primer lugar, la inserción del gen podrá activar o suprimir los genes existentes del huésped de un modo desmesurado, dando lugar o bien a una expresión excesiva o bien a una expresión insuficiente de las proteínas en cuestión. Si la planta huésped contiene proteínas alergénicas conocidas, se debe considerar entonces, como parte del proceso de evaluación de la inocuidad, la posibilidad de que se hayan elevado los niveles de esos alérgenos. En segundo lugar, si mediante la comparación del alimento modificado genéticamente con su equivalente convencional se obtienen datos que demuestran que la inserción del gen crea nuevas proteínas suplementarias, entonces deberán evaluarse esas proteínas aplicando el criterio aquí descrito para determinar su posible alergenicidad.

6. Normalización de metodologías

6.1. Homología de secuencias derivadas de bases de datos sobre alérgenos

Las bases de datos sobre proteínas utilizadas generalmente (PIR, SwissProt y TrEMBL) contienen las secuencias de aminoácidos de la mayoría de los alérgenos para los que se conoce esa información. Sin embargo, en el momento presente, esas bases de datos no están completamente actualizadas. Se está elaborando una base de datos especializada sobre alérgenos.

Procedimiento recomendado para determinar el porcentaje de identidad de aminoácidos entre la proteína expresada y alérgenos conocidos.

Fase 1: obtener las secuencias de aminoácidos de todos los alérgenos de las bases de datos sobre proteínas (para SwissProt y TrEMBL véase <http://expasy.ch/tools>; para PIR véase <http://www-nbrf.georgetown.edu/pirwww>) en formato FASTA (utilizando únicamente aminoácidos de proteínas maduras y haciendo caso omiso de las secuencias conductoras, si las hubiera). Supongamos que este es el conjunto de datos (1).

Fase 2: preparar un conjunto completo de secuencias con una longitud de 80 aminoácidos obtenidas de la proteína expresada (de nuevo haciendo caso omiso de las secuencias conductoras, si las hubiera). Supongamos que este es el conjunto de datos (2).

Fase 3: ir a la dirección de Internet de EMBL: <http://www2.ebi.ac.uk> y comparar cada una de las secuencias del conjunto de datos (2) con todas las secuencias del conjunto de datos (1), utilizando el programa FASTA que figura en el sitio web a efectos de alineación con los valores por defecto para las sanciones en caso de discrepancia y para la anchura.

Se ha de tomar en consideración la reactividad cruzada entre la proteína expresada y un alérgeno conocido (que se puede encontrar en las bases de datos sobre proteínas) cuando haya:

1) más de un 35 por ciento de identidad en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada (es decir sin una secuencia conductora, si la hubiera), utilizando una ventana de 80 aminoácidos y una sanción apropiada en caso de discrepancia (utilizando programas de alineación tipo Clustal o programas de alineación equivalentes)

o:

2) una identidad de 6 aminoácidos contiguos.

Si alguno de los indicios de identidad es igual o superior al 35 por ciento, se toma en consideración para indicar una homología significativa en el contexto de este criterio de evaluación. La utilización de homologías de secuencias de aminoácidos para identificar probables alérgenos de reacción cruzada en alimentos modificados genéticamente ha sido examinada minuciosamente en otros sitios (Gendel, 1998a; Gendel, 1998b).

La semejanza estructural con alérgenos conocidos podría ser todavía importante si se encuentra una identidad de aminoácidos significativa, pero inferior al 35 por ciento. En este caso no es probable que se produzca una reacción cruzada significativa. Sin embargo, se sabe que algunas familias de proteínas estructuralmente afines contienen varios alérgenos. Cabe citar como ejemplos:

- lipocalinas
- proteínas no específicas que transfieren lípidos
- napinas (albúminas 2S de semillas)
- parvalbúminas

Si la proteína expresada pertenece a una de estas familias, puede considerarse que tiene la más alta probabilidad de ser una proteína alérgica.

No es probable que la semejanza funcional, sin una semejanza estructural, tenga como resultado una reacción cruzada significativa. Por ejemplo, no se sabe si los inhibidores de la proteasa que pertenecen a familias distintas de proteínas son susceptibles de reacción cruzada, como tampoco se sabe si lo son las proteínas que pertenecen a clases de proteínas no afines estructuralmente relacionadas con patogénesis.

Dado que existe un riesgo considerable de que la identidad de 6 aminoácidos contiguos sea fruto del azar, está justificada la comprobación de la posible reactividad cruzada cuando el criterio (1) es negativo, pero el criterio (2) es positivo. En este caso, se han de analizar los anticuerpos apropiados (de origen humano o animal) para comprobar la posibilidad de una reactividad cruzada.

6.2. Análisis específico del suero

En la evaluación de la reactividad de anticuerpos de IgE en los sueros de pacientes con alergias conocidas a materiales de origen pertinentes, deberá aplicarse un método *in vitro* apropiado. A este efecto se dispone de una variedad de inmunoensayos bien validados. La Consulta acordó que se podía utilizar cualquiera de esos análisis.

Además de las precauciones citadas anteriormente con respecto de la selección de sueros idóneos para realizar dicho análisis, debe considerarse también la importancia de la glucosilación y de los epítopes de glicano. Las proteínas que han de expresarse en huéspedes de plantas podrían modificarse después de la traducción, lo que podría tener consecuencias para su potencial alergénico. Es especialmente importante analizar los efectos de la glucosilación porque:

1. El grado de glucosilación podría influir en la susceptibilidad de la proteína al tratamiento y la proteólisis;
2. La glucosilación podría alterar la estructura del epítopo cubriendo parte de la superficie de la proteína (especialmente si la glucosilación es extensa) o introduciendo epítopes de glicano. Se sabe que los epítopes de glicano son muy susceptibles de reacción cruzada.

Los glicanos pueden adherirse mediante un enlace N o mediante un enlace O. Se pueden predecir con cierta exactitud los lugares de enlace N, pero la predicción de los lugares de enlace O para la glucosilación es todavía poco fiable.

Es importante determinar la reactividad cruzada de anticuerpos de IgE con epítopes de glicano no tanto por su posible contribución a la sintomatología alérgica (que podría ser mínima en muchos casos) como porque en esas circunstancias la estructura de la parte proteica de esas glucoproteínas carece en gran medida de importancia: todas las proteínas con esas estructuras de glicano serán susceptibles de reacción cruzada. Cuando se analizan glucoproteínas seleccionadas para determinar su reactividad cruzada, es importante hacer una distinción clara entre anticuerpos de IgE que reaccionan a la parte de glucano por un lado y anticuerpos de IgE que reaccionan a la parte proteica por otro. Por lo general, es conveniente seleccionar muestras de suero sin anticuerpos de IgE que reaccionen a los glicanos, absorber dichos anticuerpos de IgE con glucoproteínas carentes de importancia obtenidas del mismo huésped, o realizar tales análisis con variantes no glucosiladas, expresadas por ejemplo en un huésped bacteriano.

La información sobre epítopes de glicano en relación con una alergia se basa en gran medida en el trabajo realizado con glucoproteínas de plantas y con glucoproteínas de invertebrados. Se sabe poco acerca de las glucoproteínas de microorganismos eucarióticos tales como la levadura. Sin embargo, es probable que sea necesario tomar las mismas precauciones.

6.3. Análisis selectivo del suero

Si no se ha encontrado una homología de la secuencia entre la proteína expresada y un alérgeno, esto no significa que no haya tal alérgeno homólogo. Puede deberse a una falta de información sobre el alérgeno pertinente. No es probable que compense realizar un análisis aleatorio de muestras de sueros de la población alérgica. Sin embargo, en algunas situaciones puede ser más apropiado un método algo más selectivo.

- Si la proteína recombinante deriva de una monocotiledónea, se recomienda analizar muestras del suero de pacientes con niveles elevados de anticuerpos de IgE que reaccionan a alérgenos de monocotiledóneas tales como gramíneas y arroz.
- Si la proteína recombinante deriva de una dicotiledónea, se recomienda analizar muestras del suero de pacientes con niveles elevados de anticuerpos de IgE que reaccionan a alérgenos de dicotiledóneas como polen de árboles, polen de maleza, apio, maní, nueces de árbol y látex.
- Si el alérgeno deriva de un moho, se recomienda analizar muestras del suero de pacientes con niveles elevados de anticuerpos de IgE que reaccionan a mohos, levadura y hongos tales como Alternaria o Cladosporium, y de pacientes con aspergilosis o sensibilidad a Trichophyton.

- Si el alérgeno deriva de un invertebrado, se recomienda analizar muestras del suero de pacientes con niveles elevados de anticuerpos de IgE que reaccionan a invertebrados como ácaros, cucarachas, camarones y quironómidos o a la seda.
- Si el alérgeno deriva de un vertebrado, se recomienda analizar muestras del suero de pacientes con niveles elevados de anticuerpos de IgE que reaccionan a mamíferos domésticos, animales de laboratorio, leche de vaca, pescado, y clara y yema de huevo de gallina/proteínas séricas.
- Si el alérgeno deriva de otra fuente, por ejemplo, una bacteria, actualmente no se dispone de un análisis general basado en la utilización de sueros seleccionados.

Se desaconseja la utilización de combinaciones de muchos sueros (en número superior a 5), porque de ese modo cualquier anticuerpo presente susceptible de reacción cruzada quedaría diluido. Para lograr la máxima sensibilidad, deberán analizarse por separado distintos sueros.

Normalmente, se utilizará una selección de 25 muestras distintas de suero con niveles elevados de IgE que reaccionen a un grupo seleccionado de alérgenos transmitidos por vía aérea y (si procede) de 25 muestras de suero con IgE que reaccione a un grupo seleccionado de alérgenos alimentarios.

6.4. Protocolo de resistencia a la pepsina

La proteína expresada purificada o enriquecida (no calentada ni tratada) deberá someterse a condiciones de degradación de la pepsina utilizando procedimientos operativos normalizados y buenas prácticas de laboratorio (PON/BPL). Además, la proteína expresada deberá evaluarse en su forma comestible principal en las mismas condiciones de degradación de la pepsina que las utilizadas para examinar la proteína expresada. Para determinar el grado relativo de resistencia a la pepsina de las proteínas expresadas deberán incluirse como comparadores proteínas alimentarias conocidas tanto no alérgicas (lipoxigenasa de la soja, fosfatasa ácida de la papa o equivalente) como alérgicas (lactoglobulina beta de la leche, inhibidor de la tripsina de la soja o equivalente). Las concentraciones de proteína deberán evaluarse utilizando como patrón una prueba colorimétrica (por ejemplo, prueba del ácido bicinconínico (ABC), prueba de la proteína de Bradford o prueba de proteína equivalente) con seroalbúmina bovina (SAB). Deberá evaluarse la actividad proteolítica de la pepsina (Ryle). Se prepararán mezclas de enzima/proteína utilizando 500 µg de proteína en 200 µL con un 0,32 por ciento de pepsina (peso/volumen) en 30 mM/L de NaCl, pH 2.0, que se mantendrán al baño maría en un recipiente giratorio a 37° C durante 60 minutos. Distintas alícuotas de 500 microgramos de solución de pepsina/proteína se expondrán durante períodos de tiempo de 0, 15 y 30 segundos y de 1, 2, 4, 8, 15 y 60 minutos, a cuyo término cada alícuota se neutralizará con un tampón apropiado. Las soluciones de proteína neutralizadas se mezclarán con una muestra de gel de poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato sódico (EGPA-DDS) cargando un tampón con y sin agente reductor (DTT o 2-ME) y se calentarán a 90°C durante 5 minutos. Deberán evaluarse muestras con un contenido de 5µg/cm de gel de proteína utilizando un gradiente del 10-20 por ciento de EGPA-DDS Tricine o un sistema de gel equivalente en condiciones tanto de no reducción como de reducción electroforética. La proteína en los geles se visualizará mediante procedimientos de tinción de plata u oro en estado coloidal. Indicios de proteína expresada intacta y/o fragmentos intactos mayores de 3,5 kDa indicarán una posible proteína alérgica. Indicios de fragmentos de proteína menores de 3,5 kDa no plantearían necesariamente cuestiones de alergenicidad de la proteína y los datos se deberían tomar en consideración junto con otros criterios del árbol de decisiones. Para detectar la proteína expresada en una fuente alimentaria comestible, deberá realizarse un análisis de inmunotransferencia de la IgG policlonal con arreglo a procedimientos

de laboratorio. Los resultados del análisis de inmunotransferencia deberán compararse con el gel de EGPA-DDS teñido con plata u oro coloidal para evidenciar la modalidad de tinción de la proteína expresada llevada a cabo en las mismas condiciones.

El investigador deberá estar informado de las siguientes precauciones y tenerlas en cuenta. Es posible que las fuentes alimentarias comestibles contengan inhibidores de la proteasa u otras sustancias que podrían impulsar o reducir la degradación de la proteína. Los fragmentos resultantes podrían no ser reactivos a la fuente de anticuerpos de IgG policlonal. Por último, no existe la certeza absoluta de que la resistencia a la pepsina o la completa degradación de una proteína permitan pronosticar la alergenicidad de nuevas proteínas y deben tomarse en consideración junto con otros criterios del árbol de decisiones. Aunque se recomienda vivamente el protocolo actual de resistencia a la pepsina, se reconoce que hay otros protocolos de susceptibilidad a enzimas. Se pueden utilizar protocolos alternativos para los cuales se proporcione una justificación adecuada. Es de prever que el productor tendrá en cuenta estos resultados junto con otros criterios del árbol de decisiones.

6.5. Modelos animales

Con el fin de realizar una evaluación suplementaria de la posible alergenicidad de las proteínas expresadas, se pueden obtener datos informativos utilizando modelos animales en desarrollo. Para valorar a una escala relativa la posible alergenicidad se pueden examinar varios modelos animales utilizando vías orales de sensibilización con el modelo de Brown Norway en ratas (Knippels et al., 1998) o la administración intraperitoneal en modelos murinos (Dearman et al 2000) u otros modelos animales pertinentes. A fin de evaluar la posible actividad inmunogénica/alergénica los resultados deberán presentarse en forma de perfiles característicos de anticuerpos T1/T2 (isotipos) . Puede que las diferentes vías de administración en modelos animales (oral frente a intraperitoneal) no den los mismos resultados. Por tanto, la selección de una vía de administración no significa que se excluyan otras vías de sensibilización. Se recomienda tener en cuenta los resultados obtenidos utilizando dos vías de sensibilización en especies animales iguales o diferentes.

Se recomienda clasificar la posible alergenicidad de la proteína expresada con respecto a alérgenos alimentarios fuertes y débiles bien conocidos y proteínas no alergénicas en el modelo animal. Según se vaya disponiendo de más información sobre los modelos animales, podría ser necesario modificar los protocolos a fin de establecer unas condiciones óptimas para evaluar la alergenicidad de la proteína.

Aunque los modelos animales actuales proporcionan información suplementaria sobre la posible alergenicidad de nuevas proteínas, no evidencian todos los aspectos de las alergias alimentarias por mediación de la IgE en los seres humanos.

7. Conclusiones

1. La Consulta estuvo de acuerdo en que la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos requería un método integrado y gradual, que tuviera en cuenta las circunstancias de cada caso, y convino en que este método se aplicara también en la evaluación de la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
2. La Consulta recalcó que todos los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos debían evaluarse para determinar su potencial alergénico.

3. El árbol de decisiones original de la Consulta FAO/OMS de 2000 sirvió como base para esta Consulta. La Consulta acordó que se modificara dicho árbol de decisiones como consecuencia de las últimas investigaciones y que esa modificación se evidenciara en el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001.
4. Cuando la proteína expresada deriva de una fuente de alergenicidad conocida, el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 propone que el primer estudio sea un análisis de la homología de la secuencia con alérgenos conocidos en la fuente. Si este análisis es negativo, el siguiente paso consistirá en estudiar los posibles enlaces de la IgE utilizando inmunoensayos y podrá incluir también estudios *in vivo* en pacientes alérgicos a los alimentos originales.
5. Cuando la proteína expresada deriva de una fuente cuya alergenicidad no se conoce, el árbol de decisiones FAO/WHO de 2001 propone que el primer estudio sea también un análisis de la homología de la secuencia con alérgenos conocidos de fuentes alimentarias y ambientales. Si se encuentran coincidencias positivas con alérgenos conocidos, la proteína se considera probablemente alérgica. Si no se identifica una homología significativa de la secuencia, a continuación se realiza un análisis selectivo con muestras de sueros que contengan niveles elevados de anticuerpos de IgE con una especificidad relacionada en términos generales con la fuente del gen. Si el análisis selectivo del suero es positivo, la proteína se considera probablemente alérgica. Si el análisis selectivo del suero es negativo, es necesario evaluar a continuación la resistencia a la pepsina de la proteína expresada y la inmunogenicidad de dicha proteína en modelos animales idóneos, para determinar la probabilidad de que la proteína sea alérgica.
6. La Consulta acordó que el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 no era aplicable a la evaluación de alimentos en los que la hipoalergenicidad había sido inducida por una regulación de los genes.
7. La Consulta opinó que la evaluación de las proteínas a fin de encontrar una homología de la secuencia con sensibilidad y especificidad suficientes para detectar una posible reactividad cruzada constituía una parte importante del proceso para valorar la alergenicidad de la proteína expresada.
8. La Consulta convino en que sería necesario seguir realizando estudios para determinar la cantidad de alérgeno que sensibiliza y provoca episodios alérgicos.
9. La Consulta reconoció la necesidad de actualizar constantemente las bases de datos sobre alérgenos.
10. La Consulta llegó a la conclusión de que no se habían evaluado modelos animales para todos los alérgenos alimentarios, pero que había suficientes datos científicos que indicaban que la utilización de esos modelos proporcionaría información valiosa respecto de la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
11. La Consulta se mostró de acuerdo en que la susceptibilidad a la pepsina era un parámetro pertinente para identificar posibles alérgenos y que el protocolo descrito no tenía como finalidad imitar las condiciones fisiológicas de la digestión gástrica.
12. La utilización de métodos *in vivo* en seres humanos para evaluar la alergenicidad de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos podía plantear en muchas circunstancias problemas éticos y su utilización tendría que considerarse caso por caso.
13. La vigilancia posterior a la comercialización era un instrumento valioso para seguir de cerca los efectos negativos y las secuelas a largo plazo de los alimentos obtenidos por

medios biotecnológicos, y la Consulta reconoció que sería necesario seguir estudiando la viabilidad de ciertos aspectos de su aplicación.

14. La Consulta reconoció que el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 y el texto aclaratorio que lo acompañaba requerirían en el futuro una modificación como resultado del rápido desarrollo de la base científica en los sectores de las alergias y la biotecnología, pero que ese árbol de decisiones se ajustaba a los conocimientos actuales.

8. Recomendaciones

1. La Consulta recomienda que el árbol de decisiones FAO/OMS de 2001 se utilice para determinar la alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
2. La Consulta recomienda que la FAO y la OMS se esfuercen en actualizar el árbol de decisiones cuando sea necesario.
3. Se alienta la identificación de los alérgenos alimentarios y de las características de esos alérgenos que definen su inmunogenicidad.
4. Deberán mantenerse y actualizarse con frecuencia las bases de datos sobre proteínas y genes que son necesarias para evaluar la alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
5. Es necesario seguir investigando sobre la elaboración y validación de modelos animales y de procedimientos idóneos para evaluar la alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
6. La Consulta recomienda que se siga estudiando también la posibilidad de aplicar una vigilancia posterior a la comercialización.
7. La Consulta recomienda que la FAO y la OMS proporcionen apoyo técnico a sus Estados Miembros con el fin de fortalecer su capacidad e infraestructura para que puedan emprender la evaluación de la alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
8. La Consulta recomienda a la FAO y la OMS que establezcan una red de coordinación para fomentar y fortalecer la interacción entre expertos, a fin de mejorar los procedimientos operativos normalizados, las buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas clínicas, para facilitar la evaluación de la alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.

9. Lista de siglas

ABC: Prueba del ácido bicinónico

ADN: Ácido desoxirribonucleico

BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio

DTT: Ditiotreitól

EAACI: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica

EGPA-DDS: Electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

IFBC: Consejo Internacional de Biotecnología de los Alimentos

Ig: Inmunoglobulina

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

ILSI: Instituto Internacional de Ciencias de la Vida

kDa: Kilodalton

kIU/L: Unidades kilointernacionales/litro

ME: Mercaptoetanol

MG: Modificado genéticamente

OMS: Organización Mundial de la Salud

PON: Procedimientos operativos normalizados

PR-proteínas: Proteínas relacionadas con la patogénesis

SAB: Seroalbúmina bovina

SAO: Síndrome de alergia oral

SCOOP/NUTR/REPORT/2: Programa de Cooperación Científica/ Nutrición/ Informe/2

T1: linfocitos T-1 auxiliares, que facilitan la diferenciación de células citotóxicas y además activan macrófagos que, tras la activación, desempeñan el papel de efectores de la respuesta inmunitaria.

T2: linfocitos T-2 auxiliares, que participan principalmente en la amplificación de la respuesta de los linfocitos B.

10. Referencias

1. Ballmer-Weber BK, Vieths S, Luttkopf D, Heuschmann P, Wuthrich B (2000): *Celery allergy confirmed by double-blind, placebo-controlled food challenge: a clinical study in 32 subjects with a history of adverse reactions to celery root*. J Allergy Clin Immunol, 106(2): 373-8
2. Bindslev-Jensen C, Poulsen LK (1996): *In vitro diagnostic tests*. Chapter 7 In: Sampson HA, Simons E, Metcalfe DD: Food Allergy 2nd edition, Blackwell Scientific Publications: 137-150
3. Bock SA (1987): *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life*. Paediatrics, 79: 683-688
4. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD (1988): *Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual*. J Allergy Clin Immunol, 82(6): 986-97
5. Burks AW, Sampson H (1993): *Food allergies in children*. Current Problems in Paediatrics 23: 230-252
6. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wütrich B (1995): *Adverse reactions to food. Position Paper*. Allergy, 50: 623-635
7. Dearman RJ, Caddick H, Basketter DA, Kimber I (2000): *Divergent antibody isotope responses induced in mice by systemic exposure to proteins: a comparison of ovalbumin with bovine serum albumin*. Food Chem Toxicol, 38: 351-360
8. EPA (2000): *A Set of Scientific Issues Being Considered by the Environmental Protection Agency Regarding Assessment of Scientific Information Concerning StarLink Corm*. FIFRA Scientific Advisory Panel Meeting, Environmental Protection Agency of the United States
9. European Commission (1998): *Consideration of the Epidemiological Basis for appropriate Measures for the Protection of the Public Health in Respect of Food Allergy*, SCOOP/NUTR/REPORT/2, European Commission, Brussels
10. FAO (1996): *Biotechnology and food safety, Report of a joint FAO/WHO consultation*. FAO Food and Nutrition Paper **61**, Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Rome
11. Gendel SM (1998a): *Sequence databases for assessing the potential allergenicity of proteins used in transgenic foods*. Adv. Food Nutr. Res. 42: 63-92
12. Gendel SM (1998b): *The use of amino acid sequence alignments to assess potential allergenicity of proteins used in genetically modified foods*: Adv. Food Nutr. Res. 42: 45-62
13. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL (1996): *Allergenic foods*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 36: S69-S89
14. Hourihane JO'B, Kilburn SA, Nordlee J, Hefle S, Taylor SL, Warner JO (1997): *An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut protein: a randomized, double-blind, placebo-controlled food challenge study*. J. Allergy Clin. Immunol, 100: 596-600
15. Jarvinen KM, Makinen-Kiljunen S, Suomalainen H (1999): *Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy*. J. Pediatr, 135:506-512

16. Knippels et al. (1998): *Oral sensitization to food proteins: a Brown Norway rat model*. Clin Exp Allergy, 28: 368-375
17. Mekori YA (1996): *Introduction to allergic diseases*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 36: S1-S18
18. Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL (1996): *Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 36: S165-S186
19. Ortolani C, Ispano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R (1988): *The oral allergy syndrome*. Ann Allergy 61(6 Pt 2): 47-52
20. Rance F, Dutau G (1997): *Labial food challenge in children with food allergy*. Pediatr Allergy Immunol 8: 41-44
21. Sampson HA (1990a): *Food Allergy*. Current Opinion in Immunology 2: 542-547
22. Sampson HA (1990b): *Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods*. Immunology and Allergy Clinics of North America 11: 701-706
23. Sampson HA, Burks AW (1996): *Mechanisms of food allergy*. Annual Review of Nutrition 16: 161-177
24. Sorva R, Makinien-Kiljunen S, Juntunen-Backman K (1994): *B-Lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy*: J Allergy Clin Immunol 93: 787-792
25. Taylor, S. L. (1997): *Food from genetically modified organisms and potential for food allergy*. Environ Toxicol Pharmacol 4: 121-126
26. WHO (1991): *Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology*. Report of a Joint FAO/WHO Consultation, World Health Organization, Geneva
27. WHO (2000): *Safety aspects of genetically modified foods of plant origin*. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, World Health Organization, Geneva

Anexo 1

Lista de participantes

EXPERTOS

CALDAS, Luiz Q de A, Director, Poison Control Center, Antonio Pedro University Hospital, Fluminense Federal University, Rua Marques do Paraná, 353 – 3º. andar – Centro-Niterói – Rio de Janeiro, Brazil

Tel: +55-21-717-0148

Fax: +55-21-717-4459/717-0521

E-mail: ccilqac@vm.uff.br

EGWANG, Thomas, Med Biotech Laboratories, P. O. Box 9364, Kampala, Uganda

Tel: +256-41-268251/266445

Fax: +256-41-268251

E-mail: egwang@imul.com

KUIPER, Harry A., Head, Department of Food Safety and Health, State Institute for Quality Control of Agricultural Products (RIKILT), Wageningen UR, PO Box 230, NL-6700 AE Wageningen, The Netherlands

Tel: + 31 317 475 463

Fax: +31 317 417 717

E-mail: h.a.kuiper@rikilt.wag-ur.nl

LEE, Sang IL, Professor, SungKyunKwan University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Samsung Seoul Hospital, #50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul, Republic of Korea

Tel: +82-2-3410-3521

Fax: +82-2-3410-0043

E-mail: silee@smc.samsung.co.kr

MALMHEDEN YMAN, Ingrid, Senior chemist, National Food Administration, Research & Development, P.O.Box 622, SE-751 26 Uppsala, SWEDEN

Tel + 46 18 17 56 82

Fax + 46 18 10 58 48

E-mail: iyma@slv.se

METCALFE, Dean, Chief, Laboratory of Allergic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health Building 10, Room 11C205, 10 Center Dr. MSC 1881, Bethesda, MD 20892-1881 USA (Chairperson)

Tel: +1-301-496-2165

Fax: +1-301-480-8384

MOUSSA, Amel, Etablissement Publique de Santé, Charle Nicolle, Tunis, Tunisia

Tel: +216-1-575-575

Fax: +216-1-237-076

E-mail: sa.benecib@planet.tn

STEINMAN, Harris, Allergy Clinic, Red Cross Children's Hospital, University of Cape Town, c/o P.O. Box 565, Milnerton, 7435, South Africa

Tel / Fax: +27-21-551-2993

E-mail: harris@zingsolutions.com

TRYPHONAS, Helen, Toxicology Research Division, Bureau of Chemical Safety, Food Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada, Sir Frederick G. Banting Research Center PL2202D1, Ross Avenue, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario, Canada
Tel: +1-613-957-0996
Fax: +1-613-941-6959
E-mail: Helen_Tryphonas@hc-sc.gc.ca

AUTORES DE DOCUMENTOS DE TRABAJO

AALBERSE, Rob⁴, Department of Immunopathology, CLB, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands
Tel: +31-20-512-3158
Fax: +31-20-512-3170
E-mail: aalberse@clb.nl

BECKER, Wolf-Meinhard⁵, Division of Allergology, Research Institute Borstel, Parkallee 35, D-23845 Borstel, Germany
Tel: +49-4537-188-337
Fax: +49-4537-188-328
E-mail: wbecker@fz-borstel.de

BINDSLEV-JENSEN, Carsten⁶, Associate professor, Odense University Hospital, Dept. of Dermatology, DK 5000 Odense, Denmark
Tel: +45 65411343, secr +45 65412717
Fax: +45 66123819
E-mail: cbj@imbmed.sdu.dk

HELM, Ricki M.⁷, Associate Professor of Paediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital Research Institute, 1120 Marshall Street, Little Rock, Arkansas, USA,
Tel: +1-501-320-1060
Fax: +1-501-320-3173
E-mail: HelmRickiM@uams.edu

HILL, David J.⁸, Director, Department of Allergy, Royal Children's Hospital, 151 Flemington Road, NORTH MELBOURNE 3051, Australia
Tel: +61-3-9345-5701
Fax: +61-3-9326-6418
E-mail: allergy@cryptic.rch.unimelb.edu.au

PENNINKS, André H.⁹, Department of Experimental Immunology, TNO Nutrition and Food Research Institute, Utrechtweg 48, P.O. Box 360, 3700 AJ Zeist, The Netherlands
Tel: + 31 30 6944564
Fax: + 31 30 6960264
E-mail: Penninks@voeding.tno.nl

⁴ Autor del tema 3

⁵ Autor del tema 4

⁶ Autor del tema 6

⁷ Autor del tema 5

⁸ Autor del tema 7

⁹ Autor del tema 8

TAYLOR, Steve¹⁰, Professor and Head, Department of Food Science and Technology,
University of Nebraska, 143 Food Industry Complex, East Campus
PO Box 830919, Lincoln, NE 68583-0919, USA (Rapporteur)
Tel: +1 402 472 2833
Fax: +1 402 472 1693
E-mail: Staylor2@unl.edu

URISU, Atsuo¹¹, Department of Pediatrics, Fujita Health University, The Second Teaching
Hospital, 3-6-10, Otobashi, Nakagawa-ku, Nagoya, 454-8509 Japan,
Tel: +81-52-323-5670
Fax: +81-52-322-4734
E-mail: urisu@fujita-hu.ac.jp

WAL, Jean-Michel¹², Directeur du Laboratoire d'Immuno-Allergie Alimentaire, Service de
Pharmacologie et Immunologie (SPI), INRA-CEA SACLAY Bât 136,91191 Gif sur Yvette
cedex, France
Tel: +33 1 69 08 92 24
Fax: +33 1 69 08 59 07
E-mail : wal@dsvidf.cea.fr

OBSERVADORES DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES

FERRAILOLO, Giovanni, Programme Officer, Biosafety Unit, International Center for
Genetic Engineering and Biotechnology, Padriciano 99, 34012 Trieste, Italy,
Tel: +39-040-3757364
Fax: +39-040-226555
E-mail: ferraiol@icgeb.trieste.it

MAEKAWA, Tetsuya, Adminisrator, OECD, ENV/EHS
2, rue André Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France
Tel: +33-1-45-24-76-19
Fax: +33-1-45-24-16-75
E-mail: Tetsuya.MAEKAWA@oecd.org

PRESIDENTE DEL GRUPO ESPECIAL DE ACCIÓN DEL CODEX SOBRE ALIMENTOS OBTENIDOS POR MEDIOS BIOTECNOLÓGICOS

YOSHIKURA, Hiroshi, Food Sanitation Division Environmental Health Bureau
Ministry of Health and Welfare
1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8045, Japan
Tel: +81 3 3595 2252
Fax: +81 3 3595 2251
Email: codexj@mhw.go.jp

¹⁰ Autor del tema 1

¹¹ Autor del tema 2

¹² Autor del tema 9

PRESIDENTE DEL COMITÉ DEL CODEX SOBRE ETIQUETADO DE LOS ALIMENTOS

MACKENZIE, Anne, Associate Vice-President, Science Evaluation Unit, Canadian Food Inspection Agency,
59 Camelot Drive, Nepean, Ontario K1A 0Y9, Canada
Tel: +1-613-225-2342, ext. 4188
Fax: +1-613-228-6638
E-mail: amackenzie@em.agr.ca

SECRETARÍA FAO/OMS

BOUTRIF, Ezzeddine, Senior Officer (Food Control and Consumer Protection), Food Quality and Standards Service, FAO
Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy
Tel: +39 06 570 56156
Fax: +39 06 570 54593
E-mail: ezzeddine.boutrif@fao.org

TABATA, Makoto, Food Standards Officer, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Nutrition Division, FAO
Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy
Tel: +39 06 570 54796
Fax: +39 06 570 54593
E-mail: makoto.tabata@fao.org

LEE, Seoung-Yong, Associate Professional Officer, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Nutrition Division, FAO
Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy
Tel: +39 06 570 56243
Fax: +39 06 570 54593
E-mail: SeoungYong.Lee@fao.org

SAHARA, Yasuyuki, Scientist, Programme of Food Safety, WHO, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland
Tel: +41 22 791 4324
Fax: +41 22 791 4807
E-mail: saharay@who.int

EIJKEMANS, Gerry, Medical Officer, Department of Protection of Human Environment, WHO, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland
Tel: +41 22 791 3758
Fax: +41.22.791 4123
E-mail: eijkemansg@who.int

JERMINI, Marco, Acting Director and Food Safety Regional Adviser
WHO Regional Office for Europe - European Centre for Environment and Health
Via Francesco Crispi, 10 I-00187 Rome Italy
Tel: +39-06-487-7525
Fax: +39-06-487-7599
E-mail: maj@who.it

Anexo 2

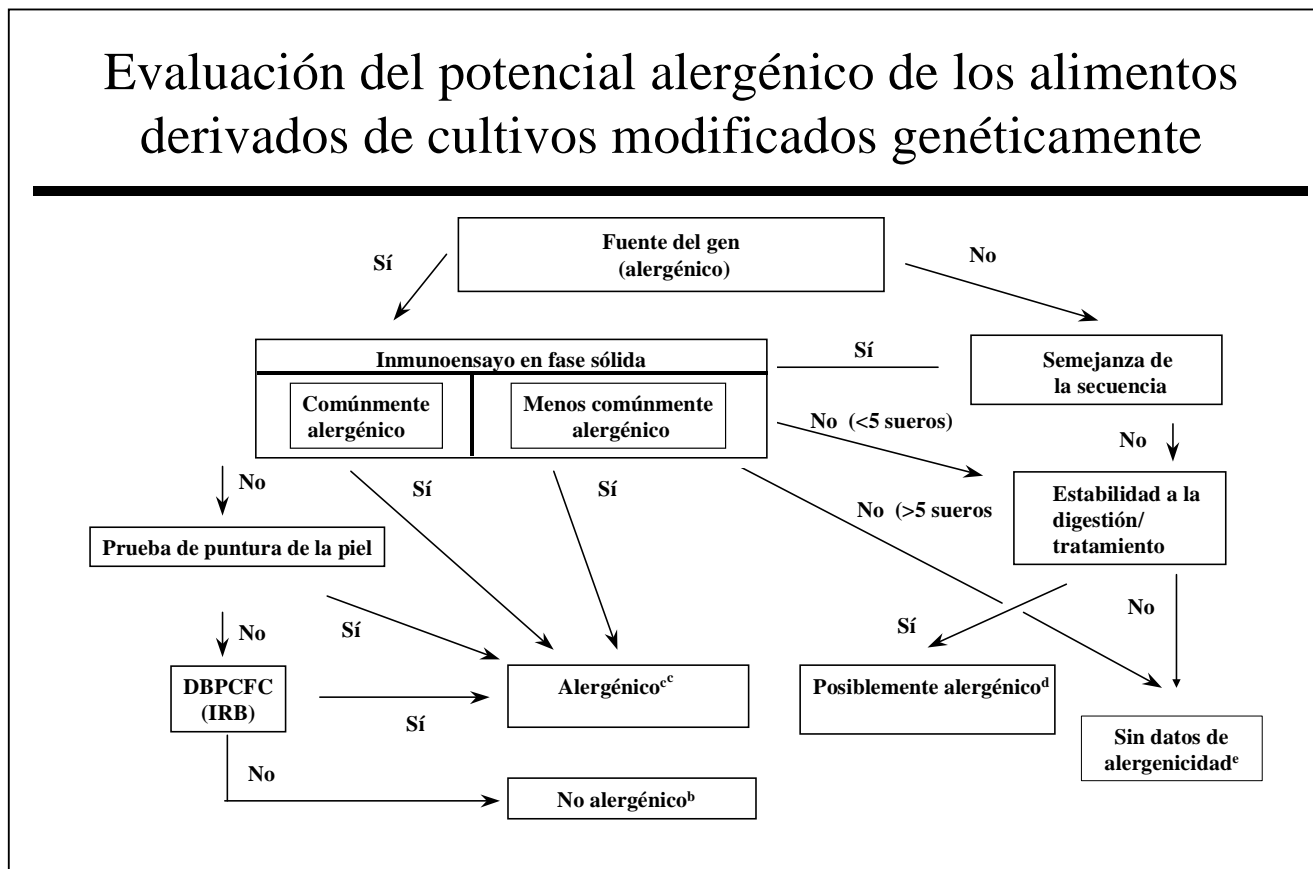
Lista de documentos¹³

Biotech 01/01	Provisional Agenda and Timetable
Biotech 01/02	Questions about the Assessment of Allergenicity of Foods Derived from Modern Biotechnology
Biotech 01/03	Topic 1: Overview of the Current Approach to Determine the Allergenicity of Genetically Modified Foods (Decision Tree Approach)
Biotech 01/04	Topic 2: Commonly Known Allergenic Sources (IgE-Mediated and Non IgE-Mediated Food Allergens as well as Environmental Allergens)
Biotech 01/05	Topic 3: Allergen Databases/Class of Proteins/Allergen Function
Biotech 01/06	Topic 4: Sequence Homology and Allergen Structure
Biotech 01/07	Topic 5: Stability of Known Allergens (Digestion and Heat Stability)
Biotech 01/08	Topic 6: Solid phase Immunoassay, Immunoreactivity and Other Criteria
Biotech 01/09	Topic 7: Prevalence of Allergen in Food and Threshold for Sensitization
Biotech 01/10	Topic 8: Animal Model for Allergenicity Assessment
Biotech 01/11	Topic 9: Post-market Surveillance of Allergenicity

¹³ Los documentos de trabajo pueden consultarse en los siguientes sitios Web de la FAO y la OMS:
FAO : <http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/ECONOMIC/ESN/biotech.htm>
OMS: <http://www.who.int/fsf>

Árbol de decisiones FAO/OMS de 2000

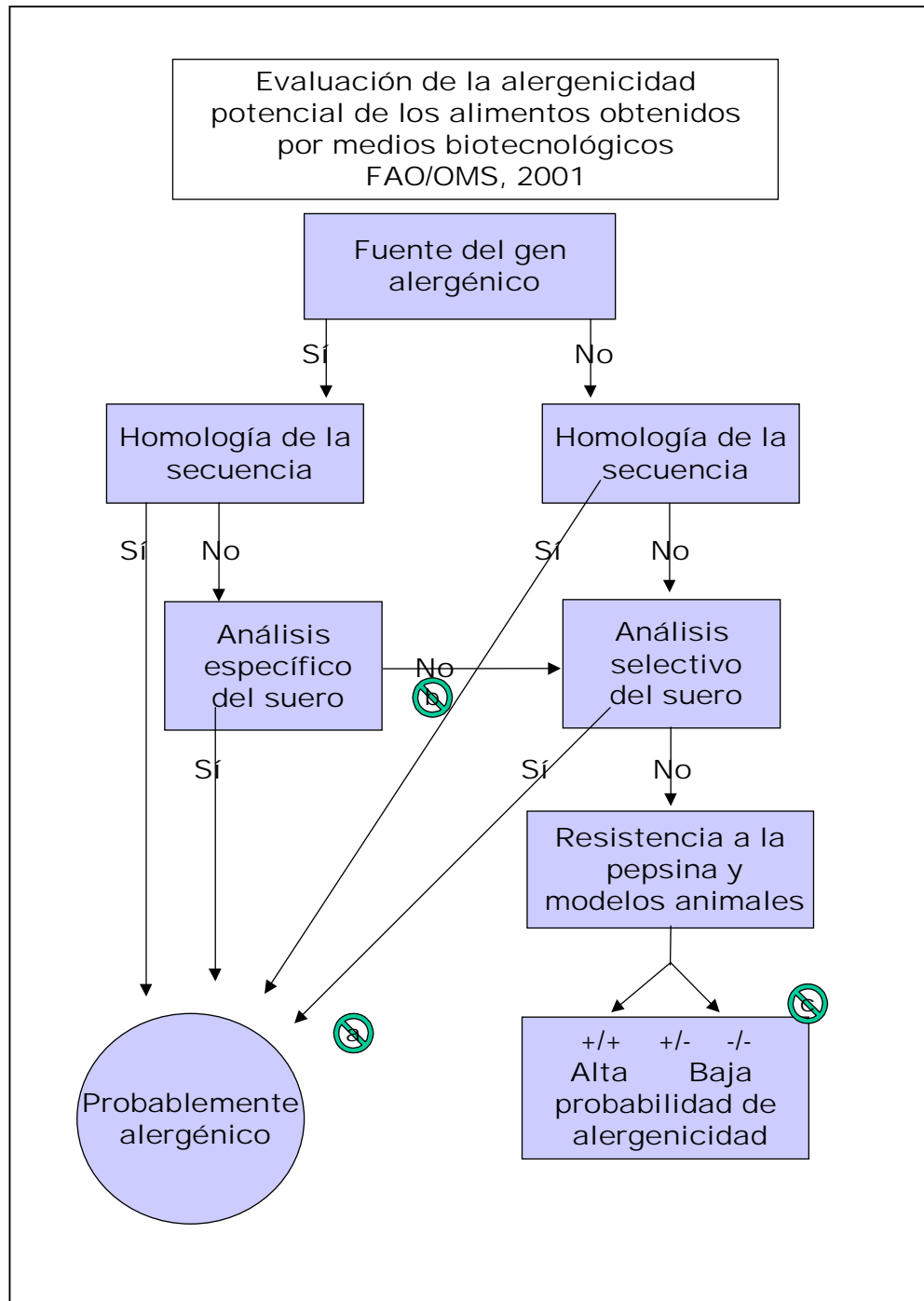
Evaluación del potencial alergénico de los alimentos derivados de cultivos modificados genéticamente



Notas de pie de página de la Figura

- La figura es una adaptación del método del árbol de decisiones elaborado por el Consejo Internacional sobre Biotecnología de los Alimentos y el Instituto de Alergia e Inmunología del Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (Metcalf *et al.*, 1996).
- La combinación de análisis relativos a sujetos humanos alérgicos o a suero sanguíneo de dichos sujetos proporcionaría un grado elevado de confianza de que no se hubieran transferido alérgenos importantes. La única incertidumbre restante sería la probabilidad de que un alérgeno poco importante afectara a un porcentaje pequeño de la población alérgica al material de origen.
- Cualesquiera resultados positivos obtenidos en análisis relativos a sujetos humanos alérgicos o a suero sanguíneo de dichos sujetos proporcionarían un grado elevado de confianza de que la nueva proteína fuera un posible alérgeno. Sería necesario etiquetar los alimentos que contienen dichas proteínas con el fin de proteger a los consumidores alérgicos.
- Deberá considerarse un posible alérgeno toda nueva proteína que o bien no presente semejanza alguna de la secuencia con alérgenos conocidos o bien proceda de una fuente menos comúnmente alérgica y de la que no haya datos sobre el enlace con la IgE del suero sanguíneo de unos pocos individuos alérgicos (más de 5), pero que sea estable a la digestión y el tratamiento. Sería necesario proseguir la evaluación para resolver esta incertidumbre. La naturaleza de los análisis se determinaría caso por caso.
- No habría pruebas de la alergenicidad de una nueva proteína que no presentara semejanza alguna de la secuencia con alérgenos conocidos y que no fuera estable a la digestión y el tratamiento. Análogamente, tampoco habría pruebas de la alergenicidad de una nueva proteína que estuviera expresada por un gen obtenido de una fuente menos comúnmente alérgica y de la que se hubiera demostrado que no tenía enlace alguno con la IgE del suero sanguíneo de un número reducido de individuos alérgicos (más de 5 pero menos de 14). Sin embargo, el grado de confianza basado únicamente en dos criterios de decisión es moderado. La Consulta recomendó que se tomaran también en consideración otros criterios como por ejemplo el nivel de expresión de la nueva proteína.

Árbol de decisiones FAO/OMS de 2001



Notas de pie de página



Cualesquiera resultados positivos obtenidos de comparaciones de la homología de la secuencia con las secuencias de alergenicos conocidos en las bases de datos sobre alergenicos existentes o de protocolos de análisis del suero, realizados en ambos casos con arreglo a las directrices establecidas en las Secciones 6.1, 6.2 y 6.3, indican que la proteína expresada es probablemente alergénica.



El grado de confianza en los resultados negativos del análisis específico del suero aumenta si se examina por separado un número mayor de sueros, como se explica en la Sección 5.3. Deberá desalentarse la realización del análisis específico con un número reducido de sueros cuando se dispone ya de un número mayor de dichos sueros.



Si se obtienen resultados positivos tanto en el protocolo de resistencia a la pepsina como en el protocolo de modelo animal, la proteína expresada tiene un alto grado de probabilidad de convertirse en un alergenico. Si se obtienen resultados negativos en ambos protocolos, no es probable que la proteína expresada se convierta en un alergenico. Si se obtienen resultados diferentes en el protocolo de resistencia a la pepsina y en el de modelo animal, la probabilidad de alergenicidad es intermedia, aunque podrían ser posibles explicaciones racionales en algunas situaciones.