



Parte 1

Principios de evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante

3	1. Introducción	8	3. Enfoque comparativo de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante
3	Ámbito del material de capacitación	8	Introducción
3	Objetivos	8	Principios del enfoque comparativo
3	Destinatarios previstos y títulos y conocimientos de los capacitadores	9	Identificación de los efectos no intencionales
4	Contenido del instrumento de capacitación	11	Ejemplos de pruebas de equivalencia sustancial
4	Resultados previstos	11	Equivalencia sustancial: problemas en su aplicación
5	2. Conceptos y principios de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (en contextos internacionales)	12	Observaciones finales
5	Introducción	12	Referencias
5	Función de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) en el establecimiento de normas sobre inocuidad de los alimentos	14	4. Marco para la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante
7	Lista de consultas internacionales sobre inocuidad de los alimentos	14	Introducción
		14	Marco del Codex para la evaluación de la inocuidad
		15	Descripción de la planta de ADN recombinante

16	Descripción de la planta hospedadora y su uso como alimento	41	8. Análisis de los componentes esenciales, evaluación de metabolitos, elaboración de alimentos y modificación nutricional
17	Descripción del organismo u organismos donantes	41	Análisis de la composición
18	Descripción de la modificación o modificaciones genéticas	43	Elaboración de alimentos
20	Referencias	44	Modificación nutricional
22	5. Caracterización de la modificación o modificaciones genéticas	45	Nuevos métodos de análisis
22	Análisis molecular del inserto de ADN recombinante	46	Referencias
24	Eventos de transformación de plantas generados aleatoriamente	47	9. Perspectivas sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de la próxima generación de plantas de ADN recombinante
25	Detección de transgenes mediante cebadores específicos para cada evento	47	Introducción
25	Grado de precisión con el nivel actual de la tecnología	48	Principios generales para la adición de nutrientes esenciales a los alimentos
27	6. Evaluación de la posible toxicidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante	48	Bioenriquecimiento
27	Introducción	49	Referencias
27	Enfoque conceptual de los estudios de toxicidad	51	10. Comunicación de riesgos entre partes interesadas
28	Métodos utilizados para establecer la ausencia de toxicidad	51	Introducción
33	Estudios de toxicidad crónica	51	Características principales de la comunicación de riesgos
33	Garantía de calidad	52	Comunicación reglamentaria de riesgos
33	Referencias	54	La comunicación de riesgos como un proceso en ambos sentidos
35	7. Evaluación de la posible alergenicidad de las proteínas presentes en los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante	56	La comunicación de riesgos en la evaluación de la inocuidad
35	Alergias alimentarias	57	Referencias
37	Posible alergenicidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante	59	11. Glosario de términos, enlaces y fuentes
37	Estrategia de evaluación de la alergenicidad	59	Glosario
39	Referencias	63	Enlaces y fuentes
		65	Apéndices. Documentos pertinentes del Codex
		66	Apéndice 1. Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos CAC/GL 44-2003
		69	Apéndice 2. Directrices para la Realización de la Evaluación de la Inocuidad de los Alimentos Obtenidos de Plantas de ADN Recombinante CAC/GL 45-2003

1. Introducción

Ámbito del material de capacitación

El presente material se ha elaborado en este contexto con el fin de establecer un marco para la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante, basado en principios y orientaciones internacionalmente aceptados. Además, presenta otras cuestiones relacionadas con este tema y ofrece enlaces con medios útiles. También se incluye información práctica sobre la manera de organizar e impartir un taller de capacitación.

Se están preparando varios documentos internacionales sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos genéticamente modificados (GM) que no se han obtenido de plantas de ADN recombinante, y la FAO también elaborará otros materiales de capacitación. Este material de capacitación en concreto no aborda la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de otros organismos recombinantes (como microorganismos y animales) o de los piensos obtenidos de plantas de ADN recombinante, ni toma en consideración las cuestiones éticas y socioeconómicas, ni los riesgos para el medio ambiente, que puede conllevar la liberación de plantas de ADN recombinante.

Objetivos

Para apoyar la creación de capacidad en el ámbito de la evaluación de la inocuidad de los alimentos, la FAO, en colaboración con diversos organismos internacionales, intergubernamentales y gubernamentales, ha favorecido la elaboración de un programa de capacitación normalizado que ayude a los países a aplicar los documentos internacionales relacionados con el análisis de riesgos de productos que contienen organismos genéticamente modificados o que han sido obtenidos a partir de ellos. En concreto, el material de capacitación debería utilizarse para aplicar programas que:

- fomenten un sistema normativo internacional armonizado para los países que han solicitado esta orientación, con el fin de asegurar la coherencia y la uniformidad en la aplicación de las normas internacionales;
- proporcionen a los organismos de reglamentación de los países beneficiarios información sobre los enfoques aceptados internacionalmente para la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante;
- respalden un enfoque transparente y basado en principios científicos para la introducción y la utilización sin riesgo de alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante.

Destinatarios previstos y títulos y conocimientos de los capacitadores

Entre los destinatarios previstos cabe citar a organismos de reglamentación nacionales, autoridades y científicos con responsabilidades en materia de inocuidad de los alimentos cuya labor incluya la capacitación de terceros para llevar a cabo evaluaciones de la inocuidad de los

alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. Si bien este instrumento ha sido elaborado principalmente para organismos gubernamentales de países en desarrollo, también puede resultar útil para organismos de países desarrollados, para organizaciones donantes y para organismos que apoyen actividades de creación de capacidad en materia de inocuidad de los alimentos.

Entre los títulos y conocimientos exigidos a los capacitadores se incluye un doctorado en ciencias naturales, o una combinación de formación y experiencia equivalente, y amplia experiencia como miembro de un organismo de reglamentación o como científico de grado superior en un sector científico pertinente para la evaluación de la inocuidad de los alimentos GM. Ejemplos de sectores pertinentes son la biología molecular, la fitogenética, la bioquímica, la inmunología, la toxicología y la salud y nutrición de las personas o de los animales. Se valorará la experiencia de trabajo en un medio interdisciplinar con personas de diferentes nacionalidades y procedencias étnicas y culturales. Se espera que el capacitador domine la utilización de computadoras, las comunicaciones en línea y la búsqueda de información, y que posea un profundo conocimiento de la investigación y el desarrollo en los sectores público y privado, así como excelentes aptitudes en materia de idiomas, comunicación y exposición, sobre todo para dirigirse a diferentes destinatarios. Se exige un historial de publicaciones sobre cuestiones científicas o evaluación de expedientes. Los capacitadores deberían ser seleccionados por su capacidad personal y de forma transparente. En lo que respecta a los cursos internacionales de capacitación, se deberá prestar atención al equilibrio entre zonas geográficas y entre hombres y mujeres.

Contenido del instrumento de capacitación

El material se compone de tres partes, y va acompañado de un CD-ROM que contiene medios visuales y otros materiales de consulta. En la primera parte, *Principios de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante*, se ofrece un texto orientativo para la aplicación de un marco eficaz para la evaluación de estos alimentos. En la segunda parte, *Herramientas y técnicas para los capacitadores*, se facilita una guía práctica para preparar e impartir un taller sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. Esta sección incluye una serie de listas de comprobación y formularios, un ejemplo de programa de trabajo de un taller, un ejemplo de hoja de valoración de un taller y cinco útiles módulos de presentación para los capacitadores. En el CD-ROM se incluyen todos los formularios, exposiciones y ejemplares de los documentos pertinentes del Codex Alimentarius en formato electrónico. En la tercera parte, *Estudios de casos*, se ofrecen tres expedientes de evaluación de la inocuidad que se han resumido a los efectos de la capacitación³. Los tres estudios de casos se han elaborado tomando como base los datos y la información presentados para la evaluación reglamentaria de la inocuidad de los alimentos llevada a cabo por organismos gubernamentales como Health Canada, el Organismo de Productos Alimenticios y Farmacéuticos de los Estados Unidos y el Organismo de Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelanda. Los estudios de casos son contribuciones en especie de Agbios, Inc., Ottawa, Canadá, y del Gobierno del Canadá, representado por Health Canada⁴.

Resultados previstos

Tras completar la capacitación utilizando como guía este instrumento, los destinatarios serán capaces de planificar e impartir capacitación sobre evaluación de la inocuidad de los alimentos GM a las autoridades nacionales, organismos de reglamentación y científicos con responsabilidades en materia de inocuidad de los alimentos dentro de sus propios programas de capacitación ●

³ Para mayor utilidad de los estudios de casos a los efectos de la capacitación, se ha resumido parte de la información y los datos que se ofrecen son sólo algunos de los efectivamente presentados. Los estudios de casos no recogen una aplicación íntegra ni una evaluación completa de la inocuidad.

⁴ Dichos estudios de casos se incluyen en este material de capacitación sin ninguna modificación o mejora por parte de la FAO. Las opiniones expresadas en ellos no reflejan necesariamente el parecer de la FAO.

2. Conceptos y principios de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (en contextos internacionales)

Introducción

La biotecnología moderna ha ampliado el abanico de cambios genéticos que se pueden introducir en los organismos utilizados con fines alimentarios. Sin embargo, esto no da lugar necesariamente a alimentos menos inocuos que los producidos mediante técnicas más convencionales (OCDE, 1993; US NAS, 2004). Este principio tiene importantes repercusiones en lo que respecta a la evaluación de la inocuidad de los alimentos GM. Significa que no hacen falta normas nuevas o distintas sobre inocuidad y que siguen vigentes los principios previamente establecidos para la evaluación de la inocuidad de los alimentos. Por otra parte, la introducción de cambios genéticos concretos debería permitir una evaluación de la inocuidad más directa y definida.

Si bien los países pueden adoptar distintos enfoques legislativos y no legislativos para reglamentar los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante, los criterios que se utilizan para evaluar la inocuidad de estos productos suelen ser coherentes entre países (Banco Mundial, 2003). Ello da muestra de los esfuerzos coordinados que se han realizado a escala internacional para armonizar la evaluación de riesgos de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos (Cuadro 2.1). Los resultados de esas consultas han contribuido en gran medida a la elaboración de enfoques internacionalmente aceptados para evaluar la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, plasmados en dos importantes documentos publicados por la Comisión del Codex Alimentarius (CAC)⁵ en 2003: los *Principios para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos*, CAC GL 44-2003 (en adelante denominados “Principios del Codex”; véase el Apéndice 1) y las *Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante*, CAC GL 45-2003 (en adelante denominadas “Directrices del Codex”; véase el Apéndice 2).

En estos documentos se reconoce que no es procedente aplicar los principios de evaluación de riesgos ya establecidos a alimentos que son, por naturaleza, compuestos complejos y no productos químicos simples, por lo que no se pueden estudiar individualmente. No obstante, los documentos describen la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante como un proceso que se sitúa dentro del marco establecido para la evaluación de riesgos. La evaluación de la inocuidad es, fundamentalmente, el primer paso en la identificación de cualquier peligro asociado a los alimentos, tras lo cual se evalúan los riesgos para la salud humana.

Función de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC) en el establecimiento de normas sobre inocuidad de los alimentos

La FAO y la Organización Mundial de la Salud (OMS) crearon la CAC en 1963 para elaborar normas alimentarias, directrices y textos afines tales como códigos de prácticas, en el marco del

⁵ Al mismo tiempo, la Comisión del Codex Alimentarius publicó también un tercer documento, las *Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante*.

Cuadro 2.1. Algunas de las principales consultas internacionales sobre evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (1990-2006)

Año	Organización	Título y enlace (si existe)
1990	FAO/OMS	Estrategias para evaluar la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos, Consulta FAO/OMS, Ginebra, Suiza, 5-10 de noviembre de 1990. (http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/1990/en/index.html)
1990	IFBC	Biotecnología y alimentos: garantizar la inocuidad de los alimentos elaborados mediante modificación genética. <i>Regulatory Toxicology and Pharmacology</i> , 12: S1-S196.
1993	OMS	Aspectos relativos a la salud de los genes marcadores en las plantas genéticamente modificadas. Informe de un taller de la OMS. Copenhague, Dinamarca, 21-24 de septiembre de 1993.
1994	OMS	Aplicación del principio de equivalencia sustancial a la evaluación de la inocuidad de los alimentos o los componentes de los alimentos de plantas obtenidas mediante medios biotecnológicos modernos. Informe de un taller de la OMS. Copenhague, Dinamarca, 31 de octubre-4 de noviembre de 1994.
1996	FAO/OMS	Biotecnología e inocuidad de los alimentos. Informe de una Consulta FAO/OMS. Roma, Italia, 30 de septiembre-4 de octubre de 1996. Estudio FAO: Alimentación y Nutrición n° 61.
1996	ILSI	Directrices del Instituto de Alergia e Inmunología (AI) del ILSI para la evaluación de la posible alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.
1997	OCDE	Evaluación de la inocuidad de los nuevos alimentos: resultados de una encuesta de la OCDE de los bancos de suero sobre pruebas de alergenicidad y utilización de bases de datos (http://www.olis.oecd.org/olis/1997doc.nsf/LinkTo/sg-icgb(97)1-final)
1998	OCDE	Informe de un taller de la OCDE sobre pruebas toxicológicas y nutricionales de los nuevos alimentos. (http://www.olis.oecd.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/sg-icgb(98)1-final)
2000	FAO/OMS	Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal modificados genéticamente. Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Sede de la OMS, Ginebra, Suiza, 29 de mayo-2 de junio de 2000. (http://www.fao.org/ag/agn/agns/biotechnology_expert_2000_es.asp)
2000	CAC	Informe de la primera reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos del Codex. Chiba, Japón, marzo de 2000. (http://www.fao.org/docrep/meeting/005/x7103s/x7103s00.htm)
2001	FAO/OMS	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. Roma, Italia, 22-25 de enero de 2001. (http://www.fao.org/docrep/007/y0820s/y0820s00.htm)
2001	CAC	Informe de la segunda reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos. Chiba, Japón, marzo de 2001. (http://www.fao.org/docrep/meeting/005/y0412s/y0412s00.htm)
2002	OCDE	Informe de un taller de la OCDE sobre evaluación nutricional de nuevos alimentos y piensos (http://www.olis.oecd.org/olis/2002doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2002)6)
2002	CAC	Informe de la tercera reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos. Yokohama, Japón, marzo de 2002. (ftp://ftp.fao.org/codex/Alinorm03/al03_34s.pdf)
2002	OMS	Reunión de partes interesadas sobre el proyecto de documento de la OMS "OMS – Biotecnología moderna de los alimentos, salud y desarrollo humano: estudio basado en evidencias". OMS, Ginebra. (http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/biotech_es.pdf)
2003	CAC	Informe de la cuarta reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos. Yokohama, Japón, marzo de 2003. (http://www.codexalimentarius.net/download/report/46/al0334As.pdf)
2003	OCDE	Informe sobre el cuestionario de biomarcadores, investigación sobre la inocuidad de los nuevos alimentos y viabilidad de la vigilancia tras la comercialización (http://www.olis.oecd.org/olis/2003doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2003)9)

Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. Los principales objetivos de este programa son proteger la salud de los consumidores, garantizar unas prácticas equitativas en el comercio de alimentos y fomentar la armonización de todas las normas alimentarias elaboradas por organizaciones internacionales gubernamentales y no gubernamentales⁶. La CAC, en su 23º período de sesiones, acordó establecer el Grupo de acción intergubernamental especial sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (TFFBT) con el siguiente mandato:

- elaborar normas, directrices u otros principios, según proceda, para los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos
- coordinar su labor y colaborar estrechamente, según sea necesario, con los Comités del Codex pertinentes según sus mandatos, en lo relativo a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos;
- tener en cuenta todo el trabajo existente realizado por las autoridades nacionales, la FAO, la OMS, otras organizaciones internacionales y otros foros internacionales pertinentes.

El Grupo de acción concluyó su labor con éxito en el plazo inicial de cuatro años, completándola con la publicación de los Principios y las Directrices del Codex.

Lista de consultas internacionales sobre inocuidad de los alimentos

Varias organizaciones internacionales han señalado la necesidad de convocar reuniones de expertos para abordar las cuestiones científicas y de otra índole que se han suscitado en relación con la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante o las consecuencias de su liberación en el medio ambiente, con el fin de racionalizar el gran número de debates que sobre este asunto han tenido lugar en los países a los que van destinados dichos productos. Organizaciones como la FAO, la OMS, la OCDE, el ILSI y el IFBC desempeñaron una función importante en el decenio de 1990 al facilitar y apoyar varias consultas de expertos sobre el tema, tras lo cual la Comisión del Codex Alimentarius estableció, en 2000, el Grupo de acción. En el Cuadro 2.1 se citan las principales consultas ●

⁶ [http:// www.codexalimentarius.net/web/index_es.jsp](http://www.codexalimentarius.net/web/index_es.jsp)

3. Enfoque comparativo de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante

Introducción

Hasta la fecha, la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante se ha basado en el principio de que estos productos se pueden comparar con sus homólogos convencionales que tienen una trayectoria reconocida de uso inocuo. El objetivo es establecer si el alimento presenta algún peligro nuevo o alterado en comparación con su homólogo convencional. No se trata de establecer un nivel de inocuidad absoluto, pero el alimento debería ser tan inocuo como su homólogo convencional en el sentido de que haya una seguridad razonable de que el uso al que está destinado no ocasionará ningún perjuicio en las condiciones de elaboración y consumo previstas.

Principios del enfoque comparativo

Es importante tener en cuenta las modalidades de elaboración y consumo, incluso en el caso de los alimentos convencionales. Los seres humanos consumimos algunas plantas que son muy tóxicas en estado crudo, pero se aceptan como alimento porque los métodos de elaboración alteran o eliminan su toxicidad. Por ejemplo, la raíz de yuca es bastante tóxica, pero con la elaboración adecuada se transforma en un alimento nutritivo que es objeto de un amplio consumo. La soja y el haba de Lima, entre otros cultivos, contienen antinutrientes (por ejemplo, lectinas e inhibidor de tripsina de la soja) y precisan la oportuna elaboración. Las papas y los tomates pueden contener niveles tóxicos de los glicoalcaloides solanina y alfa tomatina, respectivamente. Por lo tanto, la presencia de una sustancia tóxica en una variedad vegetal no obliga necesariamente a desechar su uso como fuente de alimentos. En consecuencia, al estudiar la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante es importante examinar la variedad de posibles sustancias tóxicas, nutrientes fundamentales y otros factores pertinentes, así como su elaboración, el uso al que están destinados y sus niveles de exposición. La elección de los compuestos que se deben analizar se basa en la experiencia adquirida con los cultivos convencionales. El Grupo de acción de la OCDE para la inocuidad de los alimentos y piensos nuevos ha elaborado varios documentos de consenso acordados internacionalmente que ofrecen orientación sobre los compuestos concretos que se deberían analizar.

El enfoque comparativo ha incorporado el concepto de equivalencia sustancial, que se desarrolló antes de que los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos llegaran al mercado. Este concepto fue descrito por primera vez en un documento de la OCDE publicado en 1993 (OCDE, 1993). Dicho documento fue elaborado por unos 60 expertos de 19 países miembros de la OCDE que estuvieron debatiendo durante más de dos años sobre la forma de evaluar la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. En 1996, una Consulta mixta FAO/OMS de expertos ratificó el concepto de equivalencia sustancial y reconoció que el establecimiento de la equivalencia sustancial no es en sí mismo una evaluación de la inocuidad, pero estructura el análisis de las características y la composición de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. La equivalencia con un alimento



convencional que tenga una trayectoria de consumo inocuo indica que el nuevo producto será tan inocuo como el alimento convencional si las modalidades de consumo y las prácticas de elaboración son similares.

Una ventaja importante del concepto de equivalencia sustancial es que aporta flexibilidad, lo que puede resultar útil para la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Es un instrumento que ayuda a identificar cualquier diferencia, intencional o no, que podría ser objeto de una evaluación posterior de la inocuidad. Dado que facilita un proceso comparativo de evaluación de la inocuidad, el concepto de equivalencia sustancial se puede aplicar en varios puntos a lo largo de la cadena alimentaria (por ejemplo, a un producto alimenticio cosechado o sin elaborar, a cada fracción elaborada o al producto alimenticio o ingrediente final). Ello permite seleccionar el punto más adecuado para realizar la evaluación de la inocuidad teniendo en cuenta la naturaleza del producto en cuestión.

La Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos – Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal modificados genéticamente (FAO/OMS, 2000) volvió a examinar el concepto de equivalencia sustancial y concluyó que la evaluación de la inocuidad exige un enfoque integrado y gradual, caso por caso, con ayuda de una serie estructurada de preguntas. La Consulta reafirmó el concepto de equivalencia sustancial, que se centra en el establecimiento de similitudes y diferencias entre los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante y sus homólogos convencionales y ayuda a identificar posibles problemas nutricionales y de inocuidad, y reafirmó también que este enfoque comparativo es la estrategia más adecuada para evaluar la inocuidad y la calidad nutricional de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. Además, aclaró que el concepto de equivalencia sustancial no constituye una evaluación de la inocuidad en sí mismo, puesto que no caracteriza los peligros; más bien se debería utilizar para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento obtenido de plantas de ADN recombinante en relación con su homólogo convencional (el comparador). La Consulta expresó su satisfacción por el enfoque utilizado para evaluar la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante cuyo uso con fines comerciales ha sido aprobado. La Consulta concluyó que la aplicación del concepto de equivalencia sustancial contribuye a fortalecer el marco de la evaluación de la inocuidad. De hecho, en la actualidad no existen estrategias alternativas que ofrezcan una mejor garantía de inocuidad (FAO/OMS, 2000).

Las Directrices del Codex incluyen la referencia a la equivalencia sustancial (párrafo 13). Obsérvese que las citas textuales de las Directrices del Codex se identifican por un recuadro y por la referencia al párrafo pertinente (véase el Apéndice 2).

PÁRRAFO 13 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. El concepto de equivalencia sustancial es un elemento clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. Sin embargo no constituye de por sí una evaluación de inocuidad, sino el punto de partida adoptado para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento nuevo en relación con su homólogo convencional. Este concepto⁷ se emplea para determinar analogías y diferencias entre el alimento nuevo y el producto homólogo convencional; ayuda a identificar los posibles problemas nutricionales y de inocuidad, y se considera la estrategia más apropiada disponible hasta la fecha para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad así efectuada no intenta determinar en forma absoluta la inocuidad del producto nuevo sino establecer si cualesquiera diferencias que se identifiquen son inocuas, a fin de determinar la inocuidad del nuevo producto en relación con su homólogo convencional.

⁷ El concepto de *equivalencia sustancial* tal como se describe en el informe de la Consulta mixta de expertos FAO/OMS de 2000 (Documento WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Ginebra, 2000).

Identificación de los efectos no intencionales

Se ha puesto en duda (Millstone *et al.*, 1999) la aplicabilidad del concepto de equivalencia sustancial a la evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante. Sin embargo, la utilidad del concepto ha quedado firmemente establecida y varias consultas de expertos (FAO/OMS, 1996, 2000) han concluido que las evaluaciones de la inocuidad basadas en el concepto de equivalencia sustancial son el enfoque más práctico elaborado hasta la fecha para abordar la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.



PÁRRAFO 14 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Cuando se persigue el objetivo de conferir a una planta el rasgo específico buscado (efecto intencional) mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en algunos casos puede ocurrir que se adquieran rasgos adicionales o bien se pierdan o modifiquen otras características que la planta poseía (efectos no intencionales). La posibilidad de que se produzcan tales efectos no intencionales no se limita exclusivamente a las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* sino que constituye un fenómeno intrínseco y general, que también puede verificarse en la mejora genética convencional. Los efectos no intencionales pueden ser perjudiciales, benéficos o neutrales en relación con la salud de la planta o la inocuidad de los alimentos que derivan de la misma. También se pueden verificar efectos no intencionales en plantas de ADN recombinante, ya sea tras la inserción de secuencias de ADN como en la posterior reproducción convencional. La evaluación de inocuidad debe incluir datos e informaciones útiles para reducir la posibilidad de que un alimento derivado de la planta de ADN recombinante produzca efectos imprevistos nocivos para la salud humana.

PÁRRAFO 15 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Los efectos no intencionales pueden ser consecuencia de la inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma de la planta, que puede determinar la perturbación o el silenciamiento de genes existentes, la activación de genes silentes, o modificaciones en la expresión de genes existentes. Asimismo los efectos no intencionales pueden determinar la formación de patrones metabólicos nuevos o modificados; por ejemplo, la expresión de enzimas en niveles altos podría dar lugar a efectos bioquímicos secundarios o cambios en la regulación de las rutas metabólicas y/o niveles alterados de metabolitos.

PÁRRAFO 16 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Los efectos no intencionales de la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: “previsibles” e “inesperados”. Muchos efectos no intencionales son en gran parte previsibles gracias al conocimiento de la característica insertada y de sus conexiones metabólicas, o bien de la sede de la inserción. Gracias a la información cada vez más abundante sobre el genoma de las plantas y a la mayor especificidad de los materiales genéticos que se introducen mediante las técnicas de ADN recombinante en comparación con otras formas de selección fitogenética, podría resultar más fácil prever los efectos no intencionales de una modificación particular. También pueden utilizarse técnicas bioquímicas y de biología molecular para analizar los cambios potenciales en el plano de la transcripción de genes y la traducción de los mensajes que podrían determinar efectos no intencionales.

PÁRRAFO 17 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. La evaluación de la inocuidad de alimentos derivados de plantas de ADN recombinante utiliza métodos destinados a identificar tales efectos no intencionales, así como procedimientos para evaluar su pertinencia biológica y sus posibles consecuencias para la inocuidad del alimento. Para evaluar los efectos no intencionales se necesita una variedad de datos e información, ya que ningún ensayo es capaz de detectar todos los posibles efectos no intencionales o identificar con certeza los que revisten interés para la salud humana. Estos datos e informaciones, considerados en su conjunto, brindan garantías de que es improbable que el alimento produzca efectos nocivos para la salud humana. La evaluación de los efectos no intencionales toma en cuenta las características agronómicas/fenotípicas de la planta observadas habitualmente por los genetistas al seleccionar nuevas variedades para su comercialización. Estas observaciones de los genetistas permiten un cribado inicial de las plantas que presentan rasgos no buscados. Las nuevas variedades que superan esta selección se someten a evaluación de la inocuidad tal como se describe en las secciones 4 y 5.

La equivalencia se puede establecer con relativa facilidad cuando el nuevo producto génico se selecciona y se puede utilizar directamente sin que por ello se modifiquen las rutas metabólicas existentes de la planta. No obstante, los cambios en las plantas y los alimentos de ADN recombinante pueden no quedar reflejados en algunas ocasiones en los compuestos conocidos preseleccionados para evaluar la equivalencia, como consecuencia de cambios no intencionales debidos a la inserción del nuevo gen. En estos casos los métodos no dirigidos de obtención de perfiles resultarán fundamentales para identificar los efectos no intencionales que no sean previsibles. Las estrategias genómicas que utilizan herramientas bioinformáticas pueden ser eficaces para analizar los cambios no intencionales que suceden a escala del transcrito de ARN, de los aminoácidos, de las proteínas o a escala metabólica (Stiekema y Nap, 2004). Los párrafos 14 a 17 de las Directrices del Codex tratan expresamente de los cambios no intencionales.

Ejemplos de pruebas de equivalencia sustancial

Como demuestran los siguientes ejemplos, los nuevos productos con perfiles nutricionales alterados deliberadamente desafiarán nuestra capacidad de evaluar las consecuencias

no intencionales. El primer ejemplo se refiere al arroz bajo en glutelina genéticamente manipulado, que se ha creado introduciendo el gen que codifica la glutelina mediante una técnica antisentido, destinado a la producción comercial de sake. La disminución del nivel de glutelina estuvo asociada a un aumento no intencional del nivel de prolaminas. Los análisis nutricionales ordinarios, como los perfiles de proteínas y aminoácidos totales, no detectaron el cambio del nivel de prolamina, que únicamente fue observado tras una electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) con dodecil sulfato sódico (SDS). Si bien el cambio del nivel de prolamina no tuvo efectos en la aplicación industrial, podría afectar a la calidad nutricional y el potencial alérgico del arroz si se utilizara como alimento. Un segundo ejemplo se refiere al “arroz dorado” genéticamente manipulado para expresar mayores niveles de betacaroteno, un precursor de la vitamina A. De forma imprevista, se observó que esta modificación traía consigo niveles más altos de xantofilas, cambio que no se habría puesto de manifiesto en los análisis nutricionales ordinarios, pero que fue detectado mediante una cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de los carotenoides. Estos dos ejemplos ilustran cómo seleccionar un único nutriente de una ruta metabólica compleja puede producir alteraciones no intencionales en los niveles de otros componentes, por lo que pueden ser necesarias metodologías analíticas especializadas para evaluar los cambios en el perfil general de nutrientes.

Otra consecuencia de la realización de cambios nutricionales importantes en un alimento puede ser la necesidad de vigilarlo tras su comercialización. En estos casos el objetivo principal será establecer si las modalidades de ingestión alimentaria resultan alteradas por la introducción del alimento en el mercado.

Equivalencia sustancial: problemas en su aplicación

El concepto de equivalencia sustancial se utiliza para estructurar la evaluación de la inocuidad y para señalar similitudes y diferencias entre el nuevo alimento y su homólogo convencional. Se ha reconocido que la equivalencia sustancial no es una evaluación de la inocuidad en sí misma ni un punto final, sino un punto de partida para la evaluación de la inocuidad (FAO/OMS, 2000). Se deberían tener en cuenta las siguientes cuestiones si se adopta un sistema de equivalencia sustancial.

En primer lugar, el concepto depende de la existencia de un comparador pertinente y de la información que esté disponible o que se pueda obtener para el comparador. Por lo tanto, la elección del comparador es fundamental para aplicar eficazmente el concepto. El comparador debe tener una trayectoria de uso inocuo bien documentada. Si se ha asociado algún efecto perjudicial con el tipo concreto de alimento, los componentes específicos que se consideran causantes de dicho efecto se deberán describir y caracterizar adecuadamente para hacer posible una comparación eficaz. Puede resultar problemático establecer un punto de referencia para los análisis comparativos si la planta de ADN recombinante se ha obtenido con miras a su cultivo en condiciones difíciles que no sean propicias al crecimiento del homólogo convencional.

En segundo lugar, se deben identificar en cada caso los parámetros pertinentes propios de la planta que habrán de compararse para establecer una equivalencia sustancial, ya que cabe la posibilidad de que en el enfoque comparativo se pasen por alto cambios no intencionales en la composición.

En tercer lugar, la variabilidad inherente a la mayor parte de los parámetros que se miden en los sistemas biológicos puede dificultar la interpretación del significado de los cambios observados. En consecuencia, un enfoque comparativo depende de que se comprenda exactamente la variación de los parámetros que se van a comparar. La elección del comparador influirá en el intervalo de los datos de referencia, por lo que se debe valorar cuidadosamente en relación con las hipótesis pertinentes sobre el riesgo en que se basa la selección de parámetros.

Observaciones finales

La evaluación de la inocuidad de un alimento entero requiere un enfoque distinto del que se ha utilizado para evaluar la inocuidad de sustancias químicas aisladas como los aditivos alimentarios o los plaguicidas. A diferencia de las sustancias químicas aisladas, los alimentos enteros están formados por una serie de compuestos que contribuyen a su valor nutritivo. Los alimentos producidos a partir de muchos cultivos contienen también sustancias tóxicas naturales, antinutrientes y otras sustancias que son importantes para las plantas pero cuya presencia en el alimento en cantidad suficiente puede resultar perjudicial para los seres humanos. Las Directrices del Codex sobre plantas de ADN recombinante recomiendan que se realice una evaluación comparativa para establecer si un alimento obtenido de una planta de ADN recombinante es tan inocuo como un alimento que sea un comparador adecuado. La suposición en que se basa este enfoque es que los cultivos obtenidos y mejorados de manera convencional tienen una trayectoria de uso inocuo para los consumidores, los animales y el medio ambiente. Al utilizar métodos de cultivo tradicionales, los obtentores han seleccionado variedades de cultivos que contienen miles de sustancias consideradas, en general, inocuas para el consumo humano.

Referencias

- FAO/OMS. 1996. Biotecnología e inocuidad de los alimentos. Informe de una Consulta FAO/OMS, 30 de septiembre-4 de octubre de 1996. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma y Organización Mundial de la Salud, Ginebra. <http://www.fao.org/ag/agn/food/pdf/biotechnology.pdf>
- FAO/OMS. 2000. Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal modificados genéticamente. Consulta FAO/OMS, 29 de mayo-2 de junio de 2000. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma, y Organización Mundial de la Salud, Ginebra. http://www.fao.org/ag/agn/agns/biotechnology_expert_2000_es.asp
- Millstone, *et al.* 1999. Beyond substantial equivalence. *Nature*, 401: 525–526.
- OCDE. 1993. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris.
- OCDE. 2000. Report of the task force for the safety of novel foods and feeds. C(2000)86/ADD1. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris.
- Stiekema W.J. y Nap P.J. 2004. Bioinformatics for biosafety: predicting the allergenicity in GM food. En P.J. Nap, A. Atanosov y W.J. Stiekema, eds. *Genomics for biosafety in plant biotechnology*, pp. 98–116. NATO Science Series, Series I – Life and behavioral sciences, Vol 359. Amsterdam, IOS Press.
- Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos. 2004. Safety of genetically engineered foods: approaches to assessing unintended health effects. Washington, DC, The National Academies Press.
- Banco Mundial. 2003. Biosafety regulation: a review of international approaches (Report No. 26028). The World Bank Agriculture and Rural Development Department, Washington, DC.

Otras fuentes

- ILSI. 2004. Nutritional and safety assessment of foods and feeds nutritionally improved through biotechnology. *Comp. Rev. Food Sci. Food Safety*, 3: 38–104.
- OCDE. 2000. Genetically modified foods: widening the debate on health and safety. (updated document of “Substantial equivalence and the safety assessment of GM foods”)

Organization for Economic Co-operation and Development, Paris. <http://www.oecd.org/dataoecd/34/30/2097312.pdf>

- OMS. 1995. Application of the principles of substantial equivalence to safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. Report of a WHO Workshop. World Health Organization, Geneva. WHO/FNU/FOS/95.1.
- OMS. 2005. Modern food biotechnology, human health and development: an evidence-based study. World Health Organization, Geneva. http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/biotech_en.pdf ●



4. Marco para la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante

Introducción

Desde principios del decenio de 1990 se han aplicado métodos de evaluación de la inocuidad a las plantas de ADN recombinante producidas con fines alimentarios, como exigen distintos sistemas nacionales de reglamentación. Las organizaciones internacionales y los organismos de normalización han seguido perfeccionando los marcos utilizados para estructurar las evaluaciones de la inocuidad con el fin de garantizar la inocuidad de estos productos y de fomentar el comercio a través de reglamentaciones armonizadas. La OCDE introdujo en 1993 el concepto de equivalencia sustancial como manera factible de estructurar la evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante (OCDE, 1993). El concepto fue adoptado después por la OMS y la FAO como un punto de partida útil para la evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante, y en la actualidad constituye un componente fundamental de todos los marcos reglamentarios a escala mundial. La razón que explica la utilidad y adopción del concepto es que se considera que las plantas de ADN recombinante obtenidas con fines alimentarios son esencialmente equivalentes (desde el punto de vista químico) a sus homólogos convencionales, con la excepción de los pocos cambios concretos que se hayan introducido.

En consecuencia, no se considera necesario llevar a cabo una caracterización biológica general ni pruebas toxicológicas a gran escala, ya que el enfoque comparativo debería descubrir

las diferencias biológicas pertinentes. No obstante, la evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante obtenidas con fines alimentarios a menudo se basa en gran cantidad de datos suplementarios sobre las propiedades inmunológicas y toxicológicas de la nueva variedad vegetal. Por consiguiente, el marco actual de la evaluación de la inocuidad tiene como fundamento tanto la base comparativa estructurada consagrada en el concepto de equivalencia sustancial como los análisis adicionales de las propiedades toxicológicas e inmunológicas de los efectos intencionales y los posibles efectos no intencionales de las modificaciones genéticas introducidas. La finalidad de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante es examinar las consecuencias intencionales o no de la modificación específica de los componentes del alimento y establecer un nivel de inocuidad comparativo recurriendo a la trayectoria de uso inocuo de la planta homóloga convencional.

Marco del Codex para la evaluación de la inocuidad

En 2003 se presentaron las “Directrices del Codex para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante” que se basaban en los “Principios del Codex para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos

PÁRRAFO 18 DE LAS DIRECTRICES

DEL CODEX. Para evaluar la inocuidad de un alimento derivado de una planta de ADN recombinante se aplica un procedimiento por etapas que examina los factores pertinentes, a saber:

- A) Descripción de la planta de ADN recombinante;
- B) Descripción de la planta base y de su utilización como alimento;
- C) Descripción del organismo u organismos donantes;
- D) Descripción de la modificación o modificaciones genéticas;
- E) Caracterización de la modificación o modificaciones genéticas;
- F) Evaluación de la inocuidad:
 - a) sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos);
 - b) análisis de los componentes esenciales;
 - c) evaluación de los metabolitos;
 - d) elaboración del alimento;
 - e) modificación nutricional; y
- G) Otras consideraciones.



PÁRRAFO 19 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. En algunos casos, las características del producto pueden requerir la obtención de datos e informaciones adicionales para abordar cuestiones que son peculiares del producto examinado.

PÁRRAFO 20 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Los experimentos efectuados con la intención de obtener datos para las evaluaciones de inocuidad deben diseñarse y realizarse de conformidad con conceptos y principios científicos sólidos y también, cuando proceda, con las buenas prácticas de laboratorio. Deben proporcionarse los datos primarios a las autoridades de reglamentación si así lo solicitan. Los datos deberán obtenerse mediante métodos científicamente sólidos, y analizarse con técnicas estadísticas apropiadas. Se deberá documentar la sensibilidad de todos los métodos de análisis.

PÁRRAFO 21 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. La finalidad de toda evaluación de inocuidad es garantizar, a la luz de los conocimientos científicos más sólidos de que se disponga, que el alimento no puede causar daño alguno si se prepara, utiliza y/o consume de acuerdo con el uso previsto. El producto que se espera obtener de tal evaluación es una conclusión con respecto a si el nuevo alimento es tan inocuo como el producto homólogo convencional, teniendo en cuenta las repercusiones en la dieta de todo cambio en el contenido o valor nutricional. En definitiva el resultado del proceso de evaluación de la inocuidad consistirá, por tanto, en una definición del producto examinado que permita a los encargados de la gestión del riesgo determinar si es necesario tomar medidas, y en caso afirmativo, adoptar decisiones fundadas y apropiadas.

modernos” (2003). El presente instrumento de capacitación ofrece una introducción detallada para la realización de una evaluación de la inocuidad de los alimentos basada en el marco del Codex para la evaluación de la inocuidad de los alimentos modificados genéticamente (CAC/GL45-2003). Se reproduce el enfoque progresivo descrito en los párrafos 18 a 21 de las Directrices del Codex:

En los párrafos 22 y 23 se resumen los datos concretos que exigen las Directrices del Codex para describir las características de las plantas de ADN recombinante, que se explican a continuación con mayor detalle.

Descripción de la planta de ADN recombinante

Una planta de ADN recombinante se produce como resultado de una transferencia de genes (transformación) llevada a cabo con éxito, a la que sigue una integración estable del ADN recombinante (transgén) en el cromosoma o cromosomas nucleares o en el genoma o genomas de los orgánulos de la planta. Los biotecnólogos utilizan técnicas fitogenéticas clásicas como la autofecundación, para que la planta inicial sea homocigótica en el locus o los loci recombinantes. A continuación se puede transferir de forma estable el ADN recombinante a las siguientes generaciones sin segregación. El nombre que recibe la progenie de esta planta de ADN recombinante hace referencia a la planta de ADN recombinante producida en primer lugar. Se denomina “evento” o “caso” al linaje de cada planta producida mediante una transferencia, regeneración de la planta y propagación llevadas a cabo con éxito.

Para el evaluador de la inocuidad es importante comprender la planta de ADN recombinante que va a evaluar. Por ejemplo, es fundamental comprender claramente el significado del término “evento” para llevar a cabo una evaluación de la inocuidad caso por caso. Dado que cada “evento” representa un único sitio (o sitios) de inserción del ADN recombinante (transgén), es probable que las propiedades fenotípicas resultantes de las plantas recombinantes regeneradas sean distintas. Por lo tanto, mientras que las propiedades biológicas generales del ADN recombinante serán similares en los diferentes “eventos” de inserción, los posibles efectos no intencionales en el genoma del hospedador pueden variar porque las inserciones pueden causar efectos distintos en función de su localización y de su número (véase el Recuadro 4.1). Un “evento” puede representar una planta con un único inserto o con múltiples insertos transferidos al mismo tiempo. Por ejemplo, un único evento puede constar de varias inserciones de ADN recombinante que codifiquen la resistencia a insecticidas y la resistencia a herbicidas, si estos caracteres se transfirieron al mismo tiempo.

PÁRRAFO 22 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá proporcionar una descripción de la nueva planta de ADN recombinante cuya inocuidad se desea evaluar. En la descripción se identificará el cultivo, la transformación o transformaciones que deben examinarse, y el tipo y la finalidad de la modificación. Esta descripción deberá ser adecuada para ayudar a comprender la naturaleza del alimento que se somete a la evaluación de inocuidad.

Las plantas que contienen ADN recombinante proveniente de la transferencia en eventos independientes poseen caracteres “apilados” y a menudo se han producido cruzando cultivares de plantas que son portadores, cada uno, de “eventos” únicos y bien caracterizados. De esta forma, se pueden reunir en una única variedad nueva de la planta más inserciones de ADN recombinante (y más “eventos”) seleccionadas sobre la base de su buen rendimiento en el hospedador receptor original. En las plantas con inserciones apiladas de ADN recombinante (transgenes) también se evalúan las posibles interacciones entre las inserciones de ADN, como parte de la evaluación de la inocuidad.

De las tres páginas de resúmenes de expedientes que se ofrecen a modo de ejemplo con el presente instrumento, las dos primeras contienen información descriptiva pertinente para que el evaluador de la inocuidad conozca las características fundamentales y la finalidad prevista de la planta de ADN recombinante.

Descripción de la planta hospedadora y su uso como alimento

En los párrafos 23 a 25 se solicita información sobre la planta hospedadora y sus usos conocidos como alimento. Es necesario un conocimiento profundo de la planta hospedadora sin modificar a fin de aplicar el concepto de equivalencia sustancial como punto de partida para establecer la inocuidad. En el caso de la evaluación de la inocuidad de los alimentos, este conocimiento descriptivo es fundamental para identificar el intervalo y la variación naturales de los componentes nutritivos más importantes, así como las sustancias tóxicas conocidas (por ejemplo, alcaloides en las papas y los tomates, cucurbitacina en las calabazas y los calabacines), antinutrientes y posibles alérgenos. Estos compuestos y sus respectivas concentraciones variarán en función de los cultivos, los cultivares y las condiciones de crecimiento de forma similar a como lo hacen las variedades convencionales.

Las variaciones naturales de estos compuestos se denominan “nivel de referencia”, que también describe dichas variaciones. Se están realizando esfuerzos para crear bases de datos descriptivos sobre el intervalo de los niveles de referencia para compuestos químicos fundamentales que están presentes de manera natural en las plantas cultivadas. Las plantas cultivadas contienen de manera natural varios miles de compuestos químicos, muchos de los cuales causarían efectos no deseados en las pruebas toxicológicas si se extrajeran por separado y se administraran en grandes dosis a los animales de laboratorio. Por consiguiente, resulta difícil valorar los efectos biológicos que unas pequeñas variaciones o fluctuaciones en los niveles

PÁRRAFO 23 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá proporcionar una descripción completa de la planta base. Los datos e informaciones necesarios incluirán lo siguiente, sin limitarse necesariamente a ello:

- A) nombre común o habitual; nombre científico; clasificación taxonómica
- B) historia del cultivo y su evolución a través del fitomejoramiento identificando en especial aquellos rasgos que pueden tener efectos nocivos para la salud humana.
- C) información sobre el genotipo y fenotipo de la planta base que pueda guardar relación con su inocuidad, incluida toda toxicidad o alergenidad que se conozca; y
- D) historial de uso inocuo en el consumo alimentario.

PÁRRAFO 24 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá proporcionar información pertinente sobre el fenotipo no sólo de la planta base, sino también de las especies relacionadas y de plantas que hayan aportado o puedan aportar una contribución importante al patrimonio genético de la planta base.

PÁRRAFO 25 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. El historial de uso puede incluir información sobre la forma en que suele cultivarse, transportarse y almacenarse la planta, si se requiere una elaboración especial para que su consumo sea inocuo, y el papel que desempeña normalmente en la dieta (por ej. qué parte de la planta se utiliza como fuente de alimento, si su consumo es importante en subgrupos particulares de la población, qué macronutrientes o micronutrientes importantes aporta a la dieta).

de un determinado compuesto vegetal podrían ocasionar. Así pues, el conocimiento de la variación natural del nivel de referencia de los compuestos fundamentales en las variedades convencionales de la planta es muy útil para la evaluación de la inocuidad de series de datos complejas obtenidas en análisis químicos de plantas de ADN recombinante.

La elaboración después de la cosecha de los componentes de la planta también puede alterar los niveles de determinados compuestos vegetales que tienen valor nutritivo. Por ello es importante conocer la utilización, la elaboración y el consumo, así como las propiedades, del producto final del cultivo alimentario convencional a fin de establecer una base sólida para comparar adecuadamente los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. En los documentos/expedientes ofrecidos a modo de ejemplo se facilita esta información.

Una fuente que ofrece amplia información sobre la biología de las plantas hospedadoras son los Documentos de Consenso de la OCDE. Estos documentos contienen información técnica que puede utilizarse durante la evaluación reglamentaria de productos obtenidos por medios biotecnológicos y se centran en la biología de los organismos (como plantas, árboles o microorganismos) o en los caracteres introducidos. Pueden consultarse en la siguiente dirección: http://www.oecd.org/document/51/0,2340,en_2649_34385_1889395_1_1_1_1,00.html

Descripción del organismo u organismos donantes

Se requiere información sobre la trayectoria del organismo donante en lo concerniente a las secuencias de ADN recombinante, en particular si el donante u otros miembros de su género muestran normalmente características de patogenicidad o de producción de toxinas, o si poseen otros caracteres que afecten a la salud humana. Se debe ser especialmente prudente si el organismo donante contiene alérgenos conocidos. Cuando el alimento obtenido de plantas de ADN recombinante contiene genes de estas fuentes se supone que el nuevo producto genético es alérgeno a no ser que se demuestre lo contrario. La evaluación de la alergenicidad tiene en cuenta esta cuestión. En los casos en que el ADN recombinante se obtiene de fuentes que no tienen una trayectoria de alergenicidad, el enfoque vigente para la evaluación de la alergenicidad o toxicidad se fundamenta principalmente en las comparaciones de secuencias de aminoácidos y en la estabilidad de la nueva proteína frente a la digestión y la elaboración. Esta última comparación, en particular, no se realiza con respecto al homólogo convencional, sino que recurre a una base amplia de conocimientos sobre las propiedades biológicas de los alérgenos conocidos presentes en los alimentos.

En la actualidad, la mayoría de las secuencias de ADN insertadas en plantas de ADN recombinante que se utilizan con fines comerciales se toman de bacterias del suelo y de bacterias y virus patógenos de las plantas, todos ellos muy corrientes, que suelen tener una trayectoria agrícola conocida. Resulta útil establecer la exposición humana previa como punto de partida para identificar las posibles propiedades tóxicas y alérgicas de los productos genéticos. No obstante, habría que actuar con cautela al extraer conclusiones de esta información, dado que se pueden alterar los niveles de expresión, las localizaciones celulares y las rutas de exposición de las proteínas obtenidas de ADN recombinante. En los documentos/expedientes ofrecidos a modo de ejemplo se facilita información sobre las fuentes de donantes.

Los Documentos de Consenso de la OCDE también contienen información sobre la biología de los donantes de genes. Pueden consultarse en la siguiente dirección: http://www.oecd.org/document/51/0,2340,en_2649_34385_1889395_1_1_1_1,00.html

PÁRRAFO 26 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Se deberá proporcionar información sobre el organismo u organismos donantes y, cuando sea apropiado, sobre otras especies relacionadas. Es particularmente importante que se determine si el organismo u organismos donantes, o bien otros miembros de la familia estrechamente vinculados con ellos, presentan características naturales de patogenicidad o producción de toxinas, u otros rasgos que afecten a la salud humana (por ejemplo, presencia de antinutrientes). La descripción del organismo u organismos donantes deberá incluir:

- A) su nombre habitual o común;
- B) el nombre científico;
- C) la clasificación taxonómica;
- D) información sobre su evolución en lo que atañe a la inocuidad de alimentos;
- E) información sobre toxinas, antinutrientes y alérgenos naturales en el caso de los microorganismos, informaciones adicionales sobre la patogenicidad y las relaciones con agentes patógenos conocidos; y
- F) información sobre su uso pasado y actual, si lo tiene, en el suministro alimentario y sobre otras vías de exposición distintas del uso alimentario previsto (por ejemplo, su posible presencia como contaminantes).

Descripción de la modificación o modificaciones genéticas

PÁRRAFO 27 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá proporcionar suficiente información sobre la modificación genética a fin de que sea posible identificar todo el material genético que puede haberse aportado a la planta base, y suministrar la información necesaria para el análisis de los datos que apoyan la caracterización del ADN insertado en la planta.

Las solicitudes de datos relativos a las modificaciones genéticas cumplen dos finalidades: i) hacer posible una comprensión en profundidad de las inserciones genéticas resultantes y sus localizaciones en la planta hospedadora; y ii) permitir que se elaboren identificadores únicos sobre la base de los sitios de inserción, específicos para cada evento, del ADN recombinante en el genoma de la planta hospedadora. Esta última información puede ser importante para el obtentor de una planta de ADN recombinante como medio de asegurar la distribución y el uso comerciales y para determinados países que han establecido requisitos obligatorios de etiquetado de alimentos, porque les permite una vigilancia del ADN

recombinante específica para cada evento en la cadena alimentaria. En lo que respecta a la evaluación de la inocuidad biológica, es importante tener información sobre el número y los sitios de inserción de ADN para evaluar el efecto de las inserciones en el genoma de la planta hospedadora y predecir los posibles cambios fenotípicos. Es necesaria una descripción detallada de las características moleculares de la planta de ADN recombinante para demostrar que el obtentor ha analizado en profundidad la planta y sus productos, incluidos todos los genes introducidos y las proteínas expresadas. Hay que señalar que las plantas de ADN recombinante han sido objeto de un amplio mejoramiento selectivo posterior al evento inicial de transferencia de genes y previo a la solicitud de autorización reglamentaria. Así pues, es probable que el obtentor suministre una serie de datos en el expediente de la aplicación con el fin de demostrar que la planta de ADN recombinante expresa únicamente los cambios fenotípicos previstos.

Como se puede ver en los documentos/expedientes ofrecidos a modo de ejemplo, se facilita gran cantidad de información sobre la caracterización de las modificaciones genéticas.

El método por el que se introducen los nuevos caracteres en la planta hospedadora determina, en parte, la información necesaria para la evaluación de la inocuidad de las propiedades genéticas de la planta. Los dos métodos principales para introducir nuevo material genético en las células de una planta son: i) la transformación mediada por *Agrobacterium*, y ii) el bombardeo con microproyectiles.

i) **Transferencia de genes mediada por *Agrobacterium*.** *Agrobacterium tumefaciens* es un fitopatógeno del suelo que en estado natural utiliza procesos de transformación genética para trastocar el mecanismo metabólico de las células de la planta hospedadora. Lo hace con el fin de desviar parte del suministro de carbono y nitrógeno orgánicos de la planta hospedadora hacia la producción de nutrientes (opinas) que las bacterias invasoras pueden catabolizar. Además, induce también la proliferación de células parasitadas. La agalla de la corona es el resultado directo de la incorporación de una región de ADN de transferencia (ADN-T), procedente de un gran (150–250 kb) plásmido circular Ti (inductor de tumores), del que es portador *A. tumefaciens*, en el genoma de la planta hospedadora. La comprensión de este proceso de transformación natural y del hecho de que cualquier porción de ADN foráneo situada entre las secuencias marginales del ADN-T puede transferirse a las células de la planta, condujo a la elaboración de los primeros sistemas de vectores y cepas bacterianas para la transformación de plantas (véase un examen en Hooykaas y Schilperoort, 1992). Desde el primer caso registrado de una planta transgénica de tabaco que expresaba genes foráneos, se han realizado grandes progresos en el

PÁRRAFO 28 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. La descripción del proceso de transformación debe incluir:

- A) información sobre el método específico que se ha utilizado para la transformación (por ejemplo, transformación mediada por *Agrobacterium*);
- B) si procede, información sobre el ADN destinado utilizado para modificar la planta (por ej. plásmidos auxiliares), incluida la fuente (por ej. vegetal, microbiano, vírico, sintético), la identidad y la función esperada en la planta; y
- C) organismos huéspedes intermedios, incluidos los utilizados para producir o elaborar el ADN destinado a la transformación del organismo base (por ej., bacterias).

PÁRRAFO 29 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá proporcionar información sobre el ADN que ha de introducirse, concretamente:

- A) la caracterización de todos los componentes genéticos, incluidos los genes marcadores, agentes reguladores y otros elementos que influyen en la función del ADN;
- B) tamaño e identidad;
- C) la localización y orientación de la secuencia en el vector/construcción final; y
- D) la función.

Recuadro 4.1. Aspectos mecanicistas del proceso de transformación pertinentes para la evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante

Longitud y número de copias del ADN transferido.

Hasta 1995 se suponía que, en la transferencia de genes mediada por *Agrobacterium*, los únicos elementos transgénicos que se transferían al hospedador receptor eran las secuencias situadas entre los márgenes izquierdo y derecho del ADN-T. Sin embargo, Ramanathan y Veluthambi (1995), Wenck *et al.* (1997) y Kononov *et al.* (1997) demostraron que las secuencias centrales de plásmidos que están fuera de los márgenes del ADN-T se podían integrar junto con los genes de interés. Los experimentos de Kononov *et al.* (1997) demostraron que las secuencias centrales de plásmidos se podían integrar en el genoma hospedador acopladas a las secuencias del margen izquierdo o derecho, o bien como unidad independiente desvinculada del ADN-T. El ADN-T también puede integrarse en el genoma hospedador con una configuración distinta a la de una única copia en un solo sitio. También pueden darse copias múltiples en repeticiones directas o invertidas y otras configuraciones complejas. La presencia de insertos de ADN-T multimérico, en particular de estructuras de repetición invertida, está relacionada con el fenómeno del silenciamiento del transgén (Gelvin, 1998).

En la transferencia de genes mediada por el bombardeo con partículas, la modalidad de integración de los transgenes oscila entre el transgén completo, los reajustes de transgenes de tamaño distinto al del inserto completo, la concatenación esporádica de plásmidos introducidos portadores del transgén y la variación del número de copias entre los elementos transgénicos completos y parciales (Powlowski y Somers, 1996). El número de copias de los insertos transgénicos oscila entre 1 y 20, o incluso más, aparte de la inserción de fragmentos del transgén. Normalmente, las copias múltiples cosegregan como un locus transgénico, lo que indica que las secuencias están o bien integradas en loci estrechamente vinculados o bien en un único locus, y no se integran aleatoriamente en todo el genoma (Powlowski y Somers, 1996). La caracterización molecular de las plantas transgénicas producidas mediante bombardeo con micropartículas ha ofrecido pruebas de amplios

reajustes de secuencias transgénicas (Powlowski y Somers, 1996). En los análisis de Southern blot se pueden observar dichos reajustes en forma de fragmentos híbridos de tamaño diferente al del inserto de ADN completo. Los fragmentos mayores indican una concatenación (cabeza con cabeza o cabeza con cola)⁸. El entremezclado de ADN insertado con el ADN hospedador puede dar lugar a fragmentos de ADN transgénico mayores que el inserto completo. Por ejemplo, Powlowski y Somers (1998) informaron de que cada una de las 13 líneas transgénicas de avena transformadas mediante bombardeo con micropartículas tenía copias intactas del transgén, además de fragmentos múltiples, reajustados o truncados. El número de sitios de inserción oscilaba entre 2 y 12, y todos los fragmentos del ADN transgénico cosegregaban. Los autores demostraron que el ADN transgénico se entremezcló en el ADN hospedador. Este fenómeno también se ha observado en el arroz (Cooley *et al.*, 1995).

Variación de los niveles de expresión génica en función del sitio de inserción.

Con los dos métodos de transferencia de genes, las plantas transformadas de forma independiente con el mismo plásmido tendrán normalmente diferentes niveles de expresión, fenómeno que no siempre se correlaciona con el número de copias (Gelvin, 1998). Por el contrario, hay quien ha atribuido la diferencia de la expresión de los transgenes a efectos posicionales, según los cuales la posición del sitio de integración del ADN en el genoma hospedador afecta al nivel de expresión transgénica. Sin embargo, otra investigación ha señalado que hay factores, distintos de la posición del sitio de integración o sumados a él, que también contribuyen al nivel de expresión transgénica (Gelvin, 1998). Esto puede ser consecuencia de las ordenaciones variables de las secuencias de transgenes en el genoma hospedador. La expresión variable o el silenciamiento de los transgenes⁹ son fenómenos bien documentados en las plantas transgénicas.

conocimiento de la transferencia de genes mediada por *Agrobacterium* a escala molecular. En estado natural, *Agrobacterium tumefaciens* infecta únicamente a plantas dicotiledóneas, aunque en la actualidad existen métodos de transferencia de genes mediada por *Agrobacterium* en plantas monocotiledóneas para el arroz (Hiei *et al.*, 1994; Cheng *et al.*, 1998), el banano (May *et al.*, 1995), el maíz (Ishida *et al.*, 1996), el trigo (Cheng *et al.*, 1997) y la caña de azúcar (Arecibia *et al.*, 1998; Enríquez-Obregón *et al.*, 1998). Se ha publicado un estudio exhaustivo de las estrategias para la aplicación práctica de este método (Birch, 1997). La transformación de tejido de la planta mediada por *Agrobacterium* suele dar como resultado una inserción de ADN con un número de copias bajo, cifras también bajas de reajustes y una mayor eficiencia de transformación si se compara con técnicas de liberación directa de ADN, como el bombardeo con micropoyectiles (Powlowski y Somers, 1996; Gelvin, 1998).

⁸ Se pueden detectar los concatémoros del inserto de ADN mediante un análisis de transferencia Southern a gran escala que incluya la digestión del ADN genómico con una enzima de restricción que corte en un único sitio dentro del elemento transgénico; a continuación el análisis de transferencia Southern permitirá determinar las múltiples copias del inserto de ADN. Se pueden formar concatémoros por recombinación homóloga del ADN transformado o por unión de extremos romos con extremos cohesivos producida por una actividad limitada de la exonucleasa. Los fragmentos de menor tamaño que el inserto completo son indicios de deleciones y truncamientos.

⁹ El silenciamiento de los genes puede ser consecuencia de la interacción entre copias múltiples de los transgenes y los genes endógenos relacionados y se asocia con mecanismos basados en la homología que actúan a nivel trans-

cripcional o postranscripcional (Matzke y Matzke, 1998). El silenciamiento resultante del desajuste de la iniciación de la transcripción se asocia a menudo con la metilación de la citosina o la condensación de la cromatina (Fagard y Vaucheret, 2000) mientras que el silenciamiento postranscripcional (cosupresión) supone un aumento del recambio del ARN en el citoplasma (Matzke y Matzke, 1998). También se ha propuesto una tercera categoría de silenciamiento para las consecuencias de los efectos posicionales, en los que el ADN flanqueante de la planta o una localización cromosómica poco favorable ejercen un efecto silenciador sobre el transgén (Matzke y Matzke, 1998). Según Matzke y Matzke (1998), este tipo de silenciamiento responde al estado epigenético de las secuencias hospedadoras que flanquean el sitio de inserción o a la tolerancia a la inserción de ADN foráneo de determinadas regiones cromosómicas.

ii) Transferencia de genes mediada por bombardeo con microproyectiles. El bombardeo con microproyectiles (denominado también bombardeo con micropartículas y transformación biolística) es una técnica utilizada para introducir ADN directamente en el genoma hospedador que ha demostrado su utilidad para transformar tejidos de plantas resistentes a la infección por *Agrobacterium*. En resumen, el ADN plasmídico o linealizado que contiene el gen o los genes que interesan se fija a partículas de tungsteno u oro (microportadores) que se lanzan hacia las células hospedadoras de la planta a alta velocidad para que puedan penetrar en ellas. Dentro de la célula, el ADN puede separarse del microportador e integrarse en el genoma hospedador. Se puede utilizar el bombardeo con microproyectiles para transformar tejidos de explantos de la mayoría de las especies vegetales siempre que el tejido de la planta transformada se pueda regenerar para producir plantas completas. En los documentos/expedientes ofrecidos a modo de ejemplo, se dan detalles del método de transferencia de genes utilizado y de un análisis molecular de la inserción de ADN resultante, que habitualmente forman parte de la solicitud de notificación o autorización reglamentaria.

En el expediente de la aplicación no se suelen ofrecer detalles de los protocolos técnicos y prácticos de laboratorio para la transferencia de ADN recombinante debido a las políticas de información de las entidades comerciales. En el Recuadro 4.1 se explican con mayor detalle algunos de los aspectos mecanicistas generales del proceso de transformación que son pertinentes para la evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante.

Referencias

- Arencibia, A.D., Carmona, E.R., Tellez, P., Chan, M.T., Yu, S.M., Trujillo, L.E. y Oramas, P. 1998. An efficient protocol for sugarcane (*Saccharum* spp. L.) transformation mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Transgenic Res.* 7: 1–10.
- Birch, R.G. 1997. Plant transformation: problems and strategies for practical application. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 48: 297–326.
- Cheng, M., Fry, J.E., Pang, S.Z., Zhou, H.P., Hironaka, C.M., Duncan, D.R., Conner, W. y Wan, Y.C. 1997. Genetic transformation of wheat mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Plant Physiol.* 115: 971–980.
- Cheng, X.Y., Sardana, R., Kaplan, H. y Altosaar, I. 1998. *Agrobacterium*-transformed rice expressing synthetic cry1Ab and cry1Ac genes are highly toxic to striped stem borer and yellow stem borer. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95: 2767–2772.
- Cooley, J., Ford, T. y Christou, P. 1995. Molecular and genetic characterization of elite transgenic rice plants produced by electric-discharge particle acceleration. *Theor. Appl. Genet.* 90: 97–104.
- Enríquez-Obregón, G.A., Vázquez-Padrón, R.I., Prieto-Sansonov, D.L., de la Riva, G.A. y Selman-Housein, G. 1998. Herbicide resistant sugarcane (*Saccharum officinarum* L.) plants by *Agrobacterium*-mediated transformation. *Planta* 206: 20–27.
- Fagard, M. y Vaucheret, H. 2000. (Trans)gene silencing in plants: how many mechanisms? *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant Mol. Biol.* 51: 167–194.
- Gelvin, S.B. 1998. The introduction and expression of transgenes in plants. *Curr. Opinion Biotechnol.* 9: 227–232
- Hiei, Y., Ohta, S., Komari, T. y Kumashiro, T. 1994. Efficient transformation of rice (*Oryza sativa*) mediated by *Agrobacterium* and sequence analysis of the boundaries of the T-DNA. *Plant J.* 6: 271–282.
- Hooykaas, P.J.J. y Schilperoort, R.A. 1992. *Agrobacterium* and plant genetic engineering. *Plant Mol. Biol.* 19: 15–38.
- Ishida, Y., Saito, H., Ohta, S., Hiei, Y., Komari, T. y Kumashiro, T. 1996. High efficiency transformation of maize (*Zea mays* L.) mediated by *Agrobacterium tumefaciens*. *Nature Biotechnol.* 4: 745–750.

- Kononov, M.E., Bassuner, B. y Gelvin, S.B. 1997. Integration of T-DNA binary vector “backbone” sequences into the tobacco genome: evidence for multiple complex patterns of integration. *Plant J.* 11: 945–957.
- Matzke, A.J.M. y Matzke, M.A. 1998. Position effects and epigenetic silencing of plant transgenes. *Curr. Opinion Plant Biol.* 1: 142–148.
- May, G.D., Afza, R., Mason, H.S., Wiecko, A., Novak, F.J. y Arntzen, C.J. 1995. Generation of transgenic Banana (*Musa acuminata*) plants via *Agrobacterium*-mediated transformation. *Biotechnol.* 13: 486–492.
- OCDE. 1993. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris.
- Powlowski, W.P. y Somers, D.A. 1996. Transgene inheritance in plants genetically engineered by microprojectile bombardment. *Mol. Biotechnol.* 6: 17–30.
- Powlowski, W.P. y Somers, D.A. 1998. Transgenic DNA integrated into the oat genome is frequently interspersed by host DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 95: 12106–12110.
- Ramanathan, V. y Veluthambi, K. 1995. Transfer of non-T-DNA portions of the *Agrobacterium tumefaciens* Ti plasmid pTiA6 from the left terminus of TL-DNA. *Plant Mol. Biol.* 28: 1149–1154.
- Wenck, A., Czako, M., Kanevski, I. y Marton, L. 1997. Frequent colinear long transfer of DNA inclusive of the whole binary vector during *Agrobacterium*-mediated transformation. *Plant Mol. Biol.* 34: 913–922 ●



5. Caracterización de la modificación o modificaciones genéticas

Análisis molecular del inserto de ADN recombinante

La caracterización de una planta de ADN recombinante a escala molecular se realiza para obtener información sobre la composición e integridad del ADN insertado, el número y la localización genómica del único sitio o los múltiples sitios de inserción y el nivel de expresión de la proteína o proteínas introducidas a lo largo del tiempo y en distintos tejidos y ambientes.

Como se explica en la Sección 4, el proceso de producción de plantas de ADN recombinante puede dar lugar a una planta transformada que contenga un único inserto o múltiples insertos presentes en una o varias localizaciones del genoma de la planta hospedadora.

Las autoridades de reglamentación examinan la información sobre la integridad y el número de copias del ADN insertado en plantas de ADN recombinante. Normalmente, los biotecnólogos tratan de reducir al mínimo el número de copias y el tamaño del ADN insertado en plantas de ADN recombinante para facilitar el proceso reglamentario produciendo el menor número posible de cambios genéticos que requieran evaluación. Sin embargo, las plantas de

ADN recombinante que contienen múltiples copias del ADN insertado no son necesariamente menos “inocuas” que las plantas equiparables que contienen una única copia¹⁰.

Es necesario conocer las localizaciones genómicas en las que se ha insertado el transgén o los transgenes en el genoma de la planta para evaluar si los genes o las secuencias reguladoras existentes han resultado afectados por la inserción, en cuyo caso se podrían alterar los patrones de expresión génica y, por consiguiente, el fenotipo de la planta. Para determinar si la integración de ADN insertado podría producir nuevas moléculas de proteínas se utilizan análisis bioinformáticos basados en la secuencia de ADN a fin de establecer la presencia de marcos de lectura abiertos (ORF) en el inserto de ADN o en sus alrededores.

Un marco de lectura abierto es una parte de un gen que se transcribe para producir ARN. El análisis bioinformático suele centrarse en los ORF recientemente introducidos que están presentes en el propio inserto de ADN y en la posible presencia o

PÁRRAFO 30 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Para una comprensión clara de los efectos producidos en la composición e inocuidad de los alimentos derivados de las plantas de ADN recombinante se requiere una caracterización molecular y bioquímica completa de la modificación genética.

PÁRRAFO 31 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá proporcionar información sobre la inserción de ADN en el genoma de la planta, que habrá de incluir:

- A) la caracterización y descripción de los materiales genéticos insertados;
- B) el número de sedes de inserción;
- C) la organización del material genético insertado en cada sede, incluyendo el número de copias y datos suficientes sobre las secuencias del insertado y de la región circundante para identificar cualquier sustancia expresada como consecuencia de tal inserción, o, cuando sea más apropiado, otras informaciones como el análisis de los productos de la transcripción o expresión para identificar cualquier producto nuevo que pudiera estar presente en el alimento.
- D) identificación de los marcos de lectura abiertos dentro del ADN insertado o creado por las inserciones de ADN genómico contiguo a la planta, incluidos los que podrían dar lugar a proteínas de fusión.

¹⁰ Ejemplo de “evento” que contiene gran número de copias de un transgén es la línea de canola (*Brassica napus*; evento 23-198, 23-18-17) autorizada por el Gobierno canadiense, que se obtuvo introduciendo un gen codificador de la tioesterasa procedente del laurel (*Laurus nobilis*) para aumentar los niveles de ácido láurico (12:0) y, en menor medida, de ácido mirístico (14:0). Se estimó que el evento de transformación original 23 contenía 15 copias del gen en cinco loci genéticos independientes, como muestran los análisis de segregación y de transferencia Southern.

creación de nuevos ORF producidos a partir de la inserción aleatoria de ADN en ORF existentes en el genoma de la planta.

Mediante una caracterización molecular detallada del ADN recombinante se pueden abordar cuestiones relativas a los posibles efectos posicionales que ocasionan una expresión génica variable, múltiples cambios de caracteres (efectos pleiotrópicos) derivados de la inserción de ADN o un silenciamiento del gen resultante de la sobreexpresión del ADN insertado. Sin embargo, a falta de otros datos empíricos, es poco probable que estos análisis moleculares predigan efectos imprevistos sobre las concentraciones de los principales nutrientes, antinutrientes o toxinas endógenas. Por lo tanto, se realizan análisis suplementarios de la composición.

Cuando el resultado de la modificación es la expresión de una nueva proteína, el material vegetal se caracteriza con respecto a la composición bioquímica y la funcionalidad de los nuevos productos génicos. Se utilizan varios métodos para verificar y medir la expresión de los caracteres introducidos en una planta de ADN recombinante. A menudo se utilizan técnicas serológicas para los caracteres derivados de nuevas proteínas. Estas técnicas (por ejemplo, el Western blot o el ensayo de inmunoabsorción enzimática [ELISA]) se utilizan para señalar la presencia del producto transgénico y para cuantificar su nivel en el material objeto de muestreo. Si el nuevo carácter insertado no da lugar a la expresión de una proteína nueva o modificada¹¹ sino que, por ejemplo, da lugar a secuencias antisentido de ARN, se utilizan otras técnicas (por ejemplo, Northern blot) para medir la producción de transcritos.

Además de la caracterización bioquímica directa del carácter insertado, las autoridades de reglamentación suelen evaluar estudios de la planta de ADN recombinante cultivada en distintas condiciones. Estos estudios pueden mostrar que el carácter buscado se expresa en la etapa de desarrollo deseada del cultivar de la planta, y que la expresión es la prevista y permanece estable en distintos ambientes y a lo largo de generaciones de plantas.

La concentración general de nuevas proteínas expresadas en tejidos de plantas de ADN recombinante es baja, a menudo inferior al 0,1 por ciento del peso en seco. Frecuentemente, los estudios de bioinocuidad, como las pruebas de toxicidad aguda (capítulo 6), que necesitan cantidades relativamente grandes de material, no resultan viables si se utilizan proteínas purificadas procedentes de tejido vegetal. En cambio, lo habitual en estos estudios es utilizar proteínas purificadas procedentes de sistemas de expresión bacterianos. En estos casos es necesario demostrar la equivalencia funcional de las proteínas purificadas (en cuanto a las propiedades fisicoquímicas y las actividades biológicas) procedentes de las dos fuentes¹².

PÁRRAFO 32 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Se deberá proporcionar información sobre todas las sustancias que se hayan expresado en la planta de ADN recombinante, y en particular:

- A) los productos génicos (por ej. una proteína o un ARN no transcrito);
- B) la función de los productos génicos;
- C) la descripción fenotípica de los nuevos rasgos;
- D) el nivel y el lugar de expresión en la planta del producto o productos génicos expresados, y los niveles de sus metabolitos en la planta, en particular en sus partes comestibles; y
- E) cuando sea posible, la cantidad de los productos génicos, si la función de las secuencias/los genes expresados es alterar la acumulación de un ARNm o proteína endógenos específicos.

PÁRRAFO 33 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Asimismo se deberá proporcionar información:

- A) que demuestre si se ha mantenido la ordenación del material genético empleado para la inserción, o bien se ha producido una reordenación significativa tras la integración;
- B) que demuestre si las modificaciones introducidas deliberadamente en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada determinan cambios en su modificación después de la traducción o afectan a sitios críticos para su estructura o función;
- C) que demuestre si se ha logrado el efecto que se buscaba con la modificación, y que todos los rasgos expresados se han expresado y han sido heredados de una forma estable a lo largo de varias generaciones de conformidad con las leyes de la herencia. Puede hacerse necesario un examen de la herencia del propio inserto de ADN o la expresión del correspondiente ARN, si no es posible medir directamente las características fenotípicas;
- D) que demuestre si el rasgo o rasgos nuevos expresados se expresan de acuerdo a lo esperado en los tejidos apropiados, en una forma y unos niveles que son coherentes con las secuencias reguladoras asociadas que determinan la expresión del gen correspondiente;
- E) que indique si existen pruebas de que uno o más genes de la planta huésped han sido afectados por el proceso de transformación; y
- F) que confirme la identidad y modalidades de expresión de cualesquiera nuevas proteínas de fusión.

¹¹ Por ejemplo, el tomate FlavrSavr™, que contiene una secuencia antisentido correspondiente al gen codificador de la poligalacturonasa.

¹² Cuando se demuestra la equivalencia sobre la base de la reactividad serológica cruzada entre la planta y las proteínas bacterianas, es importante utilizar antisueros (anticuerpos policlonales o monoclonales) que han sido bien caracterizados con respecto a su especificidad.

Como se refiere el párrafo 33 de las Directrices del Codex, normalmente, para demostrar el patrón de expresión previsto y la estabilidad de la herencia de cada carácter introducido, se utilizan datos de ensayos sobre el terreno recogidos a lo largo de varias estaciones y en distintas localizaciones geográficas. La estabilidad genómica del inserto se demuestra habitualmente mediante un Southern blot de ADN extraído de material vegetal que ha sido objeto de muestreo en varias estaciones y localizaciones. De forma similar, la expresión estable del ADN insertado se demuestra cuantificando la proteína correspondiente o la actividad de la proteína.

La aplicación de las modernas técnicas de perfiles genéticos, como el microarray de ADN o ARN, la proteómica, la cromatografía de gases combinada con la espectrometría de masas (GC-MS) o la cromatografía de líquidos combinada con la resonancia magnética nuclear (HPLC-NMR), tiene la capacidad potencial de ampliar la cantidad de datos disponibles para la evaluación de la inocuidad. Los métodos de perfiles sensibles pueden ofrecer indicaciones sobre cambios secundarios o importantes a escala del genoma en la expresión del ARN mensajero (ARNm) o en la producción de proteínas, y sobre cambios a escala del metabolismo. Estos enfoques amplios, no selectivos, que no necesitan un conocimiento previo de hipotéticos cambios en los niveles de determinados componentes de la planta que oriente la elección del método, podrían ser muy interesantes para los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante modificadas mediante la inserción de múltiples genes, como la plantas con caracteres beneficiosos para la salud o la nutrición (véase también el capítulo sobre evaluación de metabolitos).

Hay que seguir examinando la utilidad y aplicabilidad de estas técnicas no selectivas para obtener datos destinados a la evaluación de la inocuidad, en particular con respecto al establecimiento y validación de la pertinencia de los cambios observados para la inocuidad de los alimentos. Uno de los mayores desafíos que plantea la utilización de estas técnicas es que puede resultar difícil distinguir entre las diferencias observadas y las variaciones naturales (fluctuaciones en los niveles de referencia de varios miles de variables) de la composición bioquímica debidas a las propiedades de las distintas variedades, la etapa de desarrollo de la planta y su estado de salud, y a la influencia y variación de las condiciones ambientales en el crecimiento. Los métodos de perfiles todavía no son adecuados para la evaluación de riesgos ordinaria debido a que la variación observada en los perfiles no se puede asociar de forma habitual con determinadas consideraciones sobre la bioinocuidad. Es necesario describir mejor los intervalos de referencia, reducir costos y seguir elaborando y validando métodos.

Eventos de transformación de plantas generados aleatoriamente

Normalmente, el transgén se integra en el cromosoma o cromosomas hospedadores tras aplicar con éxito un proceso de transformación como los métodos mediados por *Agrobacterium* o biolísticos (bombardeo con microproyectiles). Algunas inserciones tienen lugar en regiones del genoma de la planta que no participan en ninguna función evidente, en cuyo caso el transgén puede expresar la nueva proteína de la forma prevista sin ocasionar cambios no intencionales en otros caracteres de la planta.

Cuando la inserción aleatoria tiene lugar en una región del genoma de la planta que participa en la regulación o transcripción del genoma o en la producción de proteínas, la inserción puede producir fenotipos no intencionales de la planta. Cada una de las plantas recuperadas después del proceso de transformación que es portadora del ADN integrado constituye un “evento” singular de transferencia de genes.

Dado que el transgén se inserta aleatoriamente en el genoma de la planta hospedadora, lo habitual es que al principio se obtenga un gran número de plantas transformadas, cada una de las cuales contiene bien una única copia del transgén, bien múltiples copias. Posteriormente, el cultivo a pequeña escala y el muestreo basado en la selección eliminarán los fenotipos no



intencionales que posean caracteres no deseados o “eventos” de inserción de copias múltiples, y conservarán los fenotipos más apropiados para continuar la caracterización y el mejoramiento basado en la selección para obtener cultivares de élite.

Detección de transgenes mediante cebadores específicos para cada evento

Normalmente, para detectar la presencia de un transgén se utilizan dos cebadores (cada uno de 20–30 bases de longitud) con secuencias de nucleótidos complementarias con el ADN insertado en la planta de ADN recombinante en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si los dos cebadores de la PCR son complementarios con la secuencia del transgén, todas las variedades y especies vegetales que son portadoras del mismo transgén mostrarán el producto de la amplificación de la PCR, independientemente de la localización de la inserción en el genoma de la planta. Sin embargo, es posible distinguir entre los diferentes “eventos” de inserción del mismo transgén en el mismo cultivar si se proyectan adecuadamente los dos cebadores.

La especificidad del evento se basa en la utilización de dos cebadores, uno de los cuales es complementario con la región genómica de la planta adyacente al punto de inserción del transgén y el otro es complementario con una región que está dentro del transgén. Estos cebadores se denominan “específicos para cada evento”. El par de cebadores amplificará únicamente un determinado “evento” de inserción porque el proceso de inserción de ADN en las plantas es en efecto aleatorio. Por lo tanto, cada inserción de ADN tendrá lugar aleatoriamente en el genoma de la planta, lo que dará como resultado que dicha inserción tenga regiones flanqueantes singulares de ADN vegetal.


Es necesario utilizar cebadores específicos para cada evento con el fin de identificar un determinado evento de transformación entre otros eventos que son portadores del mismo gen en la misma variedad hospedadora o en otras variedades de la misma especie cultivada. Por lo tanto, hace falta tener acceso a información sobre la secuencia relativa a las regiones flanqueantes del sitio de integración del ADN insertado para que las autoridades de reglamentación puedan realizar una vigilancia específica para cada evento de las plantas de ADN recombinante. Debido a la gran cantidad de cultivares vegetales que albergan el mismo transgén, la vigilancia de las plantas de ADN recombinante se suele realizar en dos etapas. En la primera etapa, que se basa en la PCR, se establece la presencia de construcciones transgénicas que se utilizan frecuentemente y, si el resultado es positivo, se lleva a cabo la segunda etapa (que también se basa en la PCR), en la que se utilizan cebadores específicos para cada evento.

Pueden encontrarse ejemplos de la utilización de cebadores específicos para cada evento en los métodos validados que ha publicado en línea el Centro Común de Investigación de la Comisión Europea: <http://gmo-crl.jrc.it/default.htm>

Grado de precisión con el nivel actual de la tecnología

La inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma de la planta puede dar lugar a cambios no intencionales, que a su vez pueden ocasionar modificaciones en la expresión de genes existentes o la activación de genes silenciosos, por lo que es posible que se den niveles elevados de toxinas nativas o nuevas en el alimento. Hay que hacer hincapié en que la aparición de efectos no intencionales no es específica de la aplicación de tecnologías de ADN recombinante en las plantas, dado que también ocurre en la fitogenética clásica. Durante las prácticas de mejoramiento, el retrocruzamiento y la selección basados en la morfología, el rendimiento, la calidad de los cultivos, la resistencia a insectos o enfermedades, etc., dan lugar a líneas con características no deseadas que se descartan¹³. De forma similar, al obtener plantas

¹³ Hay pocos informes sobre efectos no intencionales que puedan afectar a la salud humana, como por ejemplo el bajo rendimiento de la cebada o el maíz, el alto contenido de furanocumarinas en el apio y el alto contenido de glicoalcaloides en las papas.



de ADN recombinante las líneas modificadas que no cumplan las exigencias previstas en materia de agronomía, inocuidad y calidad serán descartadas, por lo que se eliminarán muchos efectos no intencionales derivados de los procesos de cultivo de tejidos o de inserción de ADN¹⁴.

La aplicación de la tecnología de ADN recombinante en las plantas se encuentra actualmente limitada por la incapacidad de insertar directamente ADN (el transgén) en una determinada localización genómica. Un mayor desarrollo de la tecnología que ofrezca la posibilidad de seleccionar las regiones genómicas concretas en las que realizar la inserción de ADN podría eliminar efectos no intencionales como los efectos posicionales en la expresión del transgén y la influencia del inserto en la expresión del genoma de la planta ●

¹⁴ Entre los ejemplos de efectos no intencionales observados en plantas de ADN recombinante cabe citar las papas con tejidos anómalos en los tubérculos o un contenido reducido de glicocaloides, la soja con un contenido más elevado de lignina y el arroz con mayores niveles de vitamina B6 o de determinados derivados de los carotenoides.

6. Evaluación de la posible toxicidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante

Introducción

La evaluación de riesgos también toma en consideración la estimación y evaluación del nivel y la frecuencia de la ingesta de alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. De ese modo se tiene en cuenta con qué frecuencia y en qué medida estaría expuesta la población a sustancias expresadas recientemente como proteínas, metabolitos o compuestos endógenos cuyo nivel en los alimentos ha sido alterado debido al gen insertado (o a otros efectos no intencionales que se producen como consecuencia de la modificación genética).

Las pruebas toxicológicas convencionales que se han adaptado a partir de las elaboradas inicialmente para las sustancias químicas (es decir, aditivos alimentarios, plaguicidas y contaminantes de los alimentos) pueden constituir un enfoque adecuado para establecer la inocuidad de sustancias recientemente expresadas. Se puede establecer el NSEO (nivel sin efectos [adversos] observados) de la nueva sustancia y posteriormente el coeficiente de seguridad relativo al nivel de exposición previsto de la población en general. Por consiguiente, el coeficiente de seguridad se aplica para obtener una ingesta diaria admisible o tolerable. Si se van a emprender estos estudios, deberían proyectarse en función de la identidad y función biológica de las sustancias estudiadas.

Sin embargo, los estudios toxicológicos convencionales sobre la inocuidad de alimentos enteros no son significativos en la práctica porque los alimentos son mezclas complejas de compuestos que se caracterizan por una gran variación en su composición y valor nutritivo. Por lo tanto, puede resultar muy difícil detectar los posibles efectos adversos y relacionarlos de manera concluyente con una determinada característica del alimento. Las dificultades que presenta la aplicación de los enfoques toxicológicos tradicionales a las plantas de ADN recombinante han conducido a la elaboración del concepto de equivalencia sustancial. Este enfoque conceptual reconoce que el objetivo de la evaluación no es establecer la inocuidad absoluta, sino determinar si los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante son o no tan inocuos como sus homólogos convencionales.

Enfoque conceptual de los estudios de toxicidad

El enfoque conceptual para la evaluación de las posibles propiedades tóxicas de los alimentos requiere la caracterización bioquímica del nuevo producto obtenido a partir del elemento de ADN insertado mediante estudios de digestibilidad *in vitro*, la determinación de la similitud de la secuencia de aminoácidos con toxinas conocidas y estudios de toxicidad oral aguda basados en un modelo animal. Si de estos estudios se puede inferir que habrá un efecto a largo plazo, será necesario realizar pruebas complementarias de toxicidad crónica y subcrónica. Los estudios de digestibilidad *in vitro* se llevan a cabo para establecer la resistencia del nuevo producto a los ácidos, simulando con ello las condiciones de los fluidos gástricos e intestinales. La secuencia de los seis aminoácidos amino-terminales se compara con la secuencia amino-terminal de toxinas conocidas para determinar si son similares. Si son



¹⁵ Se han elaborado Directrices para los estudios de la toxicidad oral en distintos foros internacionales, un ejemplo son las Directrices de la OCDE para los ensayos de productos químicos.

PÁRRAFO 34 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* permiten la introducción de ADN que puede determinar la síntesis de nuevas sustancias en las plantas. Tales nuevas sustancias pueden ser componentes convencionales de los alimentos vegetales, como proteínas, grasas, carbohidratos o vitaminas que resultan nuevos en el contexto la planta de ADN recombinante en cuestión, aunque también podrían incluir nuevos metabolitos que son producto de la actividad de enzimas generadas por la expresión del ADN introducido.

PÁRRAFO 35 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

La evaluación de la inocuidad debe tomar en cuenta la naturaleza química y la función de la nueva sustancia expresada e identificar la concentración de la misma en las partes comestibles de la planta de ADN recombinante, incluyendo las variaciones y los valores medianos. También, se deberá considerar la exposición corriente en la dieta y los posibles efectos en ciertos subgrupos de la población.

PÁRRAFO 36 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Deberá facilitarse la información que garantice que no se han transferido genes que forman parte de toxinas o antinutrientes conocidos, presentes en los organismos donantes, a plantas de ADN recombinante que normalmente no expresan tales características tóxicas o antinutritivas. Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que una planta de ADN recombinante se elabora de manera diferente con respecto a la planta donante, ya que las técnicas convencionales de elaboración de alimentos asociadas a los organismos donantes pueden desactivar, degradar o eliminar los antinutrientes o las sustancias tóxicas.

PÁRRAFO 37 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Por los motivos enunciados en la Sección 3, puede que no se considere necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales cuando la sustancia en cuestión, u otra estrechamente relacionada con ella,

tomando en cuenta su función y exposición ha tenido un consumo inocuo en los alimentos. En otros casos puede ser necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales u otros estudios con la nueva sustancia.

PÁRRAFO 38 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

En el caso de las proteínas, la evaluación de la toxicidad potencial deberá concentrarse en la analogía entre las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de toxinas y antinutrientes proteicos conocidos (por ej., inhibidores de la proteasa, lectinas) así como en la estabilidad térmica o durante la elaboración y la degradación en modelos apropiados y representativos de los sistemas gástricos e intestinal. Se podrán llevar a cabo estudios apropiados de la toxicidad oral¹⁵ en aquellos casos en que la proteína esté presente en el alimento, no sea similar a proteínas que han tenido un consumo inocuo en los alimentos o no haya tenido previamente un consumo alimentario inocuo, tomando en consideración su función biológica siempre que se conozca.

PÁRRAFO 39 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Se deberá evaluar caso por caso la toxicidad potencial de sustancias no proteicas que no han tenido un consumo inocuo en alimentos, tomando en consideración la identidad y la función biológica de la sustancia en la planta y la exposición dietética a la misma. Los tipos de estudios que han de realizarse pueden incluir estudios de metabolismo, toxicocinética, toxicidad subcrónica, toxicidad/carcinogénesis crónica, y toxicidad en la reproducción y el desarrollo, según el enfoque toxicológico tradicional.

PÁRRAFO 40 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Esto puede requerir el aislamiento de la nueva sustancia procedente de la planta de ADN recombinante o bien la síntesis o producción de la misma a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente desde el punto de vista bioquímico, estructural y funcional al producido en la planta de ADN recombinante.

similares en grado significativo, es posible que el nuevo producto obtenido a partir del gen insertado sea una toxina. El nuevo producto se somete entonces a estudios de toxicología subcrónica con el fin de establecer el coeficiente de seguridad para el consumo con relación a la exposición de la población en general.

En los párrafos 34 a 40 de las Directrices del Codex se describe el enfoque conceptual para la evaluación de la toxicidad de una sustancia introducida.

Métodos utilizados para establecer la ausencia de toxicidad

En los párrafos 34 a 40 de las Directrices del Codex se describen los métodos utilizados para establecer si la nueva sustancia obtenida a partir del gen insertado es o no una toxina y los requisitos necesarios para ello. En los estudios de toxicidad se necesitan grandes cantidades de proteínas purificadas expresadas por el transgén. La cantidad que se puede obtener del tejido de la planta no suele ser suficiente, por lo que normalmente se extraen proteínas de microorganismos GM (como *Escherichia coli*) para que expresen la proteína en grandes

PÁRRAFO 10 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

El uso de modelos animales para establecer los efectos finales toxicológicos es un elemento fundamental en la evaluación de riesgos de muchos compuestos, como por ejemplo los plaguicidas. Sin embargo, en la mayoría de los casos la sustancia que debe someterse a prueba está bien caracterizada, tiene una pureza conocida, no posee un valor nutricional particular, y por lo general comporta una exposición baja de los seres humanos. Resulta, por tanto, relativamente sencillo administrar tales compuestos a animales, en dosis superiores en varios órdenes de magnitud a los niveles previstos de exposición de los seres humanos, con miras a determinar los posibles efectos nocivos importantes para las personas. De esta manera se podrán estimar, en la mayoría de los casos, los niveles de exposición en los que no se observan efectos adversos, y fijar límites máximos seguros mediante la aplicación de factores de seguridad apropiados.

PÁRRAFO 11 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Los estudios en animales no pueden aplicarse automáticamente a la comprobación de los riesgos asociados a alimentos enteros, que constituyen mezclas complejas de compuestos caracterizadas a menudo por grandes variaciones en su composición y valor nutricional. A causa de su masa y efecto de saciedad sólo es posible, generalmente, suministrarlos a los animales en múltiples bajos de las cantidades que podrían estar presentes en la dieta de los seres humanos. Además, un factor funda-

mental que se deberá tener en cuenta en la realización de estudios en animales sobre ciertos alimentos, es el valor y equilibrio nutricional de las dietas utilizadas, para evitar inducir efectos nocivos que no dependen directamente del propio material. Por consiguiente, detectar los posibles efectos nocivos y vincularlos de manera categórica con una característica individual del alimento puede ser sumamente difícil. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una completa evaluación de la inocuidad, podrían requerirse estudios en animales, diseñados adecuadamente, con alimentos completos. Otra consideración importante para establecer la necesidad de estudios en animales es si resulta apropiado someter a los animales de laboratorio a tales ensayos cuando es improbable que éstos proporcionen informaciones significativas.

PÁRRAFO 12 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

En vista de las dificultades para aplicar a alimentos enteros los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y evaluación de riesgos, se hace necesario un enfoque más específico para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas alimentarias, incluidas las de ADN recombinante. Para abordar este problema se ha elaborado un método multidisciplinario de evaluación de la inocuidad que toma en cuenta los cambios intencionales o no intencionales que pueden producirse en la planta o en los alimentos derivados de ésta aplicando el concepto de *equivalencia sustancial*.

cantidades. En estos casos, se debe demostrar la equivalencia bioquímica y funcional entre la versión obtenida mediante bacterias y la expresada por la planta.

Habitualmente, se llevan a cabo estudios de alimentación en animales para establecer la ausencia de toxicidad aguda y subcrónica. No obstante, dichos estudios tienen limitaciones reconocidas. Es importante comprender que, si bien los estudios de alimentación en animales cuidadosamente realizados que demuestran una ausencia de efecto en resultados fisiológicos seleccionados pueden ser útiles, no ofrecen garantías absolutas de inocuidad debido a las salvedades habituales que se deben tener en cuenta al extrapolar los resultados de animales a seres humanos. Se considera que los resultados constituyen una “confirmación” y una “garantía de inocuidad” y son un componente adicional de la evaluación general de la inocuidad cuando las circunstancias lo justifiquen.

En los párrafos 10 a 12 de las Directrices del Codex se examinan las ventajas y limitaciones de los estudios con animales que se deben tener en cuenta para establecer la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante:

Los estudios de alimentación que utilizan alimentos enteros en lugar de compuestos aislados pueden resultar adecuados cuando hay cambios significativos en la composición del alimento obtenido de plantas de ADN recombinante; véase el párrafo 53 de las Directrices del Codex.

Los aspectos éticos y la necesidad de estudios de alimentación en animales son cuestiones que se deben replantear continuamente con el fin de evitar cualquier sufrimiento innecesario a los animales. La Consulta

PÁRRAFO 53 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX.

Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, quizás se justifique la realización de estudios de alimentación en animales, para alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes o si la composición no es comparable a la del alimento convencional. Por otra parte, los alimentos destinados a producir beneficios para la salud podrían requerir estudios específicos, ya sea nutricionales, toxicológicos o de otra índole. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación cabal de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales, adecuadamente diseñados, con el alimento entero.

Recuadro 6.1. Necesidad de estudios en animales (FAO/OMS, 2000)

Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para realizar una evaluación a fondo de la inocuidad, quizá sea necesario realizar ensayos en animales. Esto es particularmente cierto cuando se prevé que el alimento va a hacer una importante contribución alimentaria, si no hay historia alguna de consumo del nuevo producto génico o si la modificación afecta a varias rutas metabólicas.

Cuando el alimento genéticamente modificado se distingue de su homólogo tradicional por la presencia de uno o varios nuevos genes y sus productos, quizá sea posible aislarlos y estudiarlos como se hace en los ensayos convencionales de la toxicidad de aditivos alimentarios.

No obstante, es indispensable garantizar que el material ensayado sea equivalente desde los puntos de vista bioquímico y funcional al producido en el alimento genéticamente modificado. Esto permite aumentar la sensibilidad de las pruebas de toxicidad en comparación con el caso en el que los productos de los vegetales genéticamente modificados han sido administrados directamente, y evita algunos de los artefactos que pueden presentarse en las pruebas de toxicidad en alimentos enteros. Sin embargo, esta estrategia sólo puede aplicarse si el análisis detallado previo no revela cambios significativos distintos de los esperados. En caso contrario, puede ser necesario ensayar el alimento entero. Cuando se realizan pruebas en animales con el alimento entero, por lo general debe utilizarse éste tal y como lo consume el ser humano. El tipo de estudio en animales habría de ser examinado en cada caso. Además de investigar los efectos toxicológicos potenciales, también puede ser necesario recurrir a los estudios en animales si la modificación genética afecta directa o indirectamente al contenido o la biodisponibilidad de los nutrientes.

Cuando se considera necesario realizar estudios toxicológicos para evaluar la inocuidad del alimento consumido a largo plazo en la dieta, suele considerarse que el estudio subcrónico de 90 días de duración es el mínimo requerido para probar la inocuidad del consu-

mo repetido de un alimento en la dieta. Quizá esto haya de ir precedido por un estudio piloto de corta duración para garantizar que la dieta sea aceptable para la especie del ensayo y que los niveles de incorporación de la sustancia ensayada sean apropiados, por ejemplo, que la dieta de control que contiene el nivel equivalente de comparador no produce efectos derivados de los niveles normales de toxicantes naturales presentes en alimentos tradicionales que se consideran inocuos. La dosis más alta utilizada en cualquier estudio en animales debería ser la máxima que pueda conseguirse sin provocar desequilibrios nutricionales, mientras que la dosis más baja utilizada debe ser comparable a la ingesta humana prevista.

La necesidad de pruebas toxicológicas adicionales debe examinarse caso por caso teniendo en cuenta los resultados del estudio a 90 días y otros estudios. Por ejemplo, los cambios de tipo proliferativo en los tejidos durante el estudio a 90 días pueden indicar la necesidad de realizar un estudio de toxicidad a más largo plazo.

El valor de los ensayos toxicológicos convencionales en la evaluación de alimentos enteros, inclusive los alimentos genéticamente modificados, es limitado. Basándose en los niveles máximos del alimento entero que pueden incorporarse a las dietas experimentales, como se ha indicado previamente, puede calcularse un margen de seguridad basado en la ausencia o en la naturaleza de los efectos adversos y la exposición humana probable. Los diseños experimentales mejorados deben tener en cuenta la necesidad de dietas animales que sean adecuadas desde el punto de vista nutricional, con lo que se evitará parte de los ensayos indebidos de alimentos o productos.

Se ha sugerido que el uso de marcadores biológicos de los efectos precoces podría aumentar el valor de diagnóstico y la sensibilidad de los ensayos de toxicidad en los alimentos (Schilter *et al.*, 1996). No obstante, será necesario distinguir bien entre los efectos adaptativos y los efectos tóxicos cuando se aplique este criterio.

¹⁶ Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, Tema 6: Pruebas de inocuidad de los aditivos y contaminantes alimentarios y evaluación a largo plazo de los alimentos producidos por medios biotecnológicos. 29 de mayo-2 de junio de 2000.

Recuadro 6.2. Estudios toxicológicos de alimentos producidos por medios biotecnológicos (FAO/OMS, 2000)

Cuando un alimento producido por medios biotecnológicos se diferencia de un alimento convencional en unas pocas características bien definidas, éstas pueden centrar el proceso de evaluación de la inocuidad y establecer qué pruebas son necesarias. Desde el punto de vista toxicológico, la evaluación se centrará en estas pocas características bien definidas. Cabe la posibilidad de aislar y estudiar las diferencias en un gen nuevo o en unos pocos genes nuevos y sus productos de forma análoga a como se hace en las pruebas convencionales de toxicidad de los aditivos alimentarios. Las pruebas convencionales de toxicidad de estos nuevos genes y sus productos consisten normalmente en un estudio normalizado de la toxicidad subcrónica de 14 días de duración (OCDE, 1995: Directriz 407). Normalmente, la sustancia que se va a probar en un estudio normalizado de la toxicidad subcrónica de 14 días se suministra a ratas de laboratorio en dosis correspondientes a un gran margen de inocuidad. El NSEO representaría el nivel máximo que se puede incorporar a las dietas experimentales sin que se produzcan efec-

tos adversos, lo que se podría traducir en el coeficiente de seguridad para la exposición humana al producto. Los estudios en seres humanos deberían contribuir al proceso de evaluación, y se podrán llevar a cabo cuando los estudios *in vivo* en animales demuestran que no hay efectos no intencionales ni irreversibles¹⁶.

Se debería adoptar un enfoque por etapas en lo que respecta a estos estudios para descubrir la tolerancia hasta los niveles máximos de ingesta potencial. Su finalidad es disponer de estudios clínicos controlados de confirmación antes de afrontar las mayores complejidades de la liberación general. Es conveniente que los estudios en seres humanos se realicen lo antes posible, dentro de unos límites éticos, para seleccionar los estudios en animales y evitar que éstos sean amplios pero improcedentes. Las observaciones obtenidas de estudios en animales y seres humanos pueden demostrar que el alimento es inocuo para el uso al que está destinado o revelar indicios imprevistos que exijan una investigación más detallada para confirmar la inocuidad del alimento.

Recuadro 6.3. Aspectos técnicos de los estudios de toxicidad subcrónica (FDA, 2003)*

Los estudios de toxicidad subcrónica en roedores suelen durar entre 90 días (3 meses) y 12 meses. Normalmente se utilizan para ayudar a predecir las dosis adecuadas de la sustancia de prueba en futuros estudios de toxicidad crónica, con el fin de establecer los NSEO para puntos finales toxicológicos o para diseñar los futuros estudios de toxicidad a largo plazo en roedores y otras especies de manera que hagan especial hincapié en los órganos seleccionados como objetivo. No se pueden utilizar para determinar el potencial carcinogénico de una sustancia de prueba.

Es fundamental que todos los estudios de laboratorio no clínicos se lleven a cabo conforme a las directrices internacionalmente reconocidas¹⁹ y a la reglamentación sobre buenas prácticas de laboratorio (BPL)¹⁸. A continuación se examinan otros factores que se deben tener en cuenta.

Animales de laboratorio

El cuidado, mantenimiento y estabulación de los animales de laboratorio se debe realizar siguiendo las directrices del documento *Guide for the care and use of laboratory animals*¹⁹.

Al seleccionar la especie, la cepa y el sexo se debe tener en cuenta la sensibilidad general de los animales de laboratorio. Hay que tomar en consideración la sensibilidad de determinados órganos y tejidos de los animales de laboratorio a la sustancia tóxica que se va a someter a prueba cuando se selecciona la especie, la cepa y la subcepa de los roedores para estudios de toxicidad. La selección de cepas endogámicas, exogámicas o híbridas de roedores para los estudios de toxicidad se deberá basar en las preguntas científicas a las que hay que responder. Por otra parte, los animales de laboratorio deberán proceder de colonias sanas y bien caracterizadas, dado que una información reciente ha señalado problemas de supervivencia en algunas cepas de ratas, y los animales de laboratorio se deberán seleccionar de forma que el estudio tenga la duración recomendada.

La edad de los animales de laboratorio puede influir en los resultados. Las pruebas se deberán realizar con animales jóvenes y el suministro de la dosis deberá comenzar inmediatamente después del destete, tras un período de aclimatación de al menos 5 días, y en el caso de los roedores no más tarde de las 6 u 8 semanas de edad.

En el estudio se deberá utilizar un número igual de machos y hembras de cada especie y cepa. En los estudios de toxicidad subcrónica, los grupos experimental y de control deberán constar, como mínimo, de 20 roedores de cada sexo por grupo. Estas recomendaciones ayudarán a garantizar que sobreviva hasta el final del estudio un número de animales suficiente para que la evaluación de los efectos toxicológicos sea significativa.

Se deberá estabular a un animal en cada jaula para evitar los siguientes problemas.

Si hay más de un animal en una jaula, no se puede establecer con exactitud la eficiencia de la alimentación (la relación entre el alimento consumido y el peso corporal adquirido).

Es imposible determinar si una disminución del peso corporal se debe a una menor apetecibilidad o a la toxicidad mediada por la sustancia.

Si no se enjaulan individualmente, se pueden perder órganos y tejidos de animales moribundos y muertos como consecuencia del canibalismo.

La dieta suministrada a los animales debe ser isocalórica y contener los mismos niveles de nutrientes (por ejemplo, fibra y micronutrientes) tanto en el grupo tratado como en el de control²⁰. Si las variables de la dieta no se controlan adecuadamente, puede haber un desequilibrio nutricional o una carencia calórica que podrían complicar la interpretación de los resultados del estudio de toxicidad y alterar las conclusiones y la reproducibilidad de los estudios.

Se deberá asignar cada animal al grupo de control o al tratado con el compuesto de forma aleatoria y estratificada, con el fin de reducir al mínimo el sesgo y garantizar la comparabilidad de las variables pertinentes en el grupo tratado y el de control (por ejemplo, la media y los intervalos de peso corporal). Si se van a utilizar otras características para la distribución aleatoria, se deberá describir y justificar esa caracterización. Se deberá reunir a los animales de todos los grupos para el estudio el mismo día; si esto no es posible debido al gran número de animales con que cuenta un estudio, se pueden ir reuniendo a lo largo de algunos días. Si se elige hacerlo a lo largo de varios días, se deberá analizar cada día una parte preseleccionada de los animales de control y de experimentación para que se mantenga la coincidencia.

Diseño del experimento

Los animales deberán estar expuestos a la sustancia de prueba 7 días a la semana durante un mínimo de 90 días consecutivos (3 meses).

La vía de administración de la sustancia de prueba deberá ser la indicada para la exposición humana normal. Si se utilizan vías alternativas, se debe ofrecer una justificación. Las posibles vías de administración se describen más abajo.

La sustancia se deberá suministrar en la dieta si se prevé que la exposición humana se produzca a través del consumo de alimentos sólidos o de una combinación de alimentos sólidos y líquidos. No se deberá permitir que los animales consuman de forma selectiva la dieta básica o la sustancia de prueba en la dieta. Hay que tener cuidado para garantizar que los procesos que se utilizan para granular el alimento, como el calentamiento, no afectan a la sustancia de prueba.

Se puede administrar la sustancia de prueba disolviéndola en agua para beber o bien mediante encapsulación o intubación oral (sonda) si se prevé que la exposición humana se produzca mediante la ingesta diaria de una única gran dosis y no mediante la ingesta continua de pequeñas dosis. La administración con sonda se deberá llevar a cabo aproximadamente a la misma hora todos los días, y el volumen máximo de solución que se administre por esta vía en una dosis dependerá del tamaño del animal de laboratorio. En el caso de los roedores, el volumen no deberá sobrepasar 1 ml/100 g de peso corporal y cuando se trate de sustancias grasas no deberá sobrepasar los 0,4 ml/100g de peso corporal. Si se divide la cantidad suministrada en dosis más pequeñas, se deberán administrar todas ellas en un período de 6 horas. (Continúa)

¹⁷ OECD Guideline for the testing of chemicals, repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents, 407, septiembre de 1998.

¹⁸ OECD Principles of Good Laboratory Practice, Directiva 87/18/CEE, Directiva 88/320/CEE

¹⁹ National Research Council Institute of Laboratory Animal Resources. 1996. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, DC, National Academy Press.

²⁰ Nutrient requirements of laboratory animals, 4th Revised Edition, Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture, National Research Council, 1995.

Recuadro 6.3 (cont.)

Grupos de dosis

Se deberán utilizar al menos tres niveles de dosis de la sustancia de prueba por sexo (un nivel de dosis por grupo); no obstante, lo ideal sería utilizar cuatro o cinco niveles de dosis de la sustancia de prueba. Se deberá incluir un grupo de control coincidente. Los niveles adecuados de dosis para los estudios de toxicidad subcrónica se pueden establecer sobre la base de la información obtenida en estudios de toxicidad aguda a corto plazo.

Selección de dosis de tratamiento

En los estudios de toxicidad se deberán utilizar como mínimo tres niveles de dosis de la sustancia de prueba y un grupo de control coincidente. Los tres niveles de dosis administrados deberán atenderse a las siguientes directrices:

- la dosis alta deberá ser lo suficientemente elevada para inducir una respuesta a la sustancia tóxica en los animales de laboratorio;
- la dosis intermedia deberá ser lo suficientemente elevada para causar efectos tóxicos mínimos en los animales de laboratorio, como alteraciones en los niveles enzimáticos o un pequeño descenso en el aumento de peso corporal;
- la dosis baja no deberá inducir una respuesta a la sustancia tóxica en los animales de laboratorio.

Controles

Es necesario que haya un grupo de control coincidente de animales de laboratorio. En los estudios de alimentación se deberá suministrar a este grupo de control la dieta básica.

Se deberá suministrar a los animales del grupo de control una cantidad igual al volumen máximo del portador o vehículo de la sustancia de prueba suministrado a los otros grupos. Se deberá disponer de información sobre la toxicidad del portador o vehículo para garantizar que no se ponen en peligro los resultados del estudio.

Observación y pruebas clínicas: observación de los animales de laboratorio

Durante el tiempo que dure el estudio se deberán observar los signos generales de efectos farmacológicos y toxicológicos, morbilidad y mortalidad en todos los animales al menos una o dos veces al día. El intervalo normal entre observaciones deberá ser de al menos 6 horas.

Se deberán llevar registros individuales de cada animal y documentar el momento de inicio, las características y el progreso de todos los efectos observados, a ser posible utilizando un sistema de puntuación. Las evaluaciones clínicas no deberán valorar únicamente los efectos farmacológicos y toxicológicos generales, sino también trastornos neurológicos, cambios en el comportamiento, disfunción autonómica y otros signos de toxicidad que afecten al sistema nervioso. Entre los signos observados se deberán incluir, sin limitarse a ello, cambios en la piel, el pelo, los ojos y las mucosas, la presencia de secreciones y excreciones y otras pruebas de actividad autonómica. Además, se deberán registrar cambios en la postura y la respuesta al manejo, así como la aparición de accesos tónicos o clónicos, movimientos estereotípicos o comportamiento extraño. Se deberá registrar el desarrollo de tumores, sobre todo en los estudios a largo plazo. En el curso de un estudio los indicios farmacológicos o de toxicidad pueden sugerir la necesidad de realizar pruebas clínicas adicionales o de ampliar los exámenes post mortem.

Datos sobre peso corporal e ingesta alimentaria

Los animales de laboratorio se deberán pesar al menos una vez a la semana. El consumo de alimentos (o de agua, si la sustancia de prueba se administra en el agua para beber) se deberá medir todas las semanas durante un estudio de toxicidad subcrónica.

Pruebas clínicas

Se deberán realizar las siguientes pruebas: examen oftalmológico, perfiles hematológicos, pruebas clínicas químicas, análisis de orina, reconocimiento y pruebas de neurotoxicidad y estudios inmunotoxicológicos.

Exámenes necrópsico y microscópico

Todos los animales de laboratorio deberían ser sometidos a los siguientes exámenes: necropsia completa, medición del peso de los órganos, preparación de tejidos para un examen microscópico, evaluación microscópica e histopatología de los órganos linfáticos.

***Referencia:** US FDA. 2003. Toxicological principles for the safety assessment of food ingredients: Red Book 2000, November 2003. IV.C.4a. Subchronic toxicity studies with rodents. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Department of Health and Human Services.

mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos de 2000 (*Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal modificados genéticamente*, Sección 4.2, párrafo 4.2.2) ofreció un provechoso debate sobre la necesidad de estudios en animales (Recuadro 6.1).

Habitualmente se considera que el mínimo requerido para probar la inocuidad del consumo repetido de alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante en la dieta es un estudio de 90 días de duración sobre la toxicidad subcrónica en roedores. La Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos de 2000 (*Pruebas de inocuidad de los aditivos y contaminantes alimentarios y evaluación a largo plazo de los alimentos producidos por medios biotecnológicos*, página 4) ofreció un provechoso debate sobre los estudios de toxicidad subcrónica (resumido en el Recuadro 6.2).



El documento elaborado por el Organismo de Productos Alimenticios y Farmacéuticos de los Estados Unidos sobre los principios toxicológicos de la evaluación de la inocuidad de los ingredientes alimentarios (US FDA, 2003) también puede ser una referencia útil en lo concerniente a los aspectos técnicos de los estudios de toxicidad subcrónica (resumido en el Recuadro 6.3.).

Estudios de toxicidad crónica


En los estudios de toxicidad crónica es necesario administrar a largo plazo la sustancia de prueba, normalmente en la dieta o el agua y, en ocasiones, mediante una sonda. Estos estudios se proyectan para detectar, en el órgano u órganos seleccionados, los posibles efectos acumulativos que dependen de la relación dosis-respuesta. Se deberá determinar caso por caso la necesidad de realizar estudios de toxicidad crónica a largo plazo, y únicamente si los resultados de los estudios de 90 días u otros estudios sobre alimentación indican que hace falta considerar la toxicidad desde una perspectiva a más largo plazo.

Garantía de calidad

Es muy importante que el proceso de organización y las condiciones en que se planifican, realizan, vigilan y registran los estudios de laboratorio, así como las condiciones en que se elaboran sus informes, sean conformes con los principios de las buenas prácticas de laboratorio (BPL). Se deben aplicar los principios de las BPL a las pruebas que se realizan a las sustancias químicas con el fin de obtener datos sobre sus propiedades y su inocuidad para la salud humana o el medio ambiente. En los estudios toxicológicos es fundamental cerciorarse de que los datos utilizados para estimar la inocuidad son de una calidad aceptable para todas las partes. También es importante establecer la relación entre los cambios en los parámetros fisiológicos medidos y las dosis del compuesto sometido a prueba a que están expuestos los animales. Por lo tanto, es fundamental que los datos sean de buena calidad y propicien una interpretación exacta de la toxicidad y la estimación del NSEO del compuesto sometido a prueba. Basándose en esa interpretación, se puede establecer el coeficiente de seguridad estimando los niveles máximos a que puede estar expuesta la población humana sin que se observen efectos adversos para la salud. Por otra parte, cualquier diferencia que se observe en los parámetros fisiológicos medidos entre los animales tratados y no tratados debe ser sometida a un análisis estadístico para establecer los límites de confianza de dichas diferencias.

Referencias

- Doerfler, W. 2000. *Foreign DANN in mammalian systems*. Wennheim, Germany, Wiley-VCH. 181 pp.
- FAO/OMS. 2000. *Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal modificados genéticamente*. Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, 29 de mayo–2 de junio de 2000, Ginebra, Suiza. http://www.fao.org/ag/agn/agns/biotechnology_expert_2000_es.asp
- FAO/OMS. 2000. *Pruebas de inocuidad de los aditivos y contaminantes alimentarios y evaluación a largo plazo de los alimentos producidos por medios biotecnológicos*. Tema 6. Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos, 29 de mayo–2 de junio de 2000, Ginebra, Suiza. <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/Bio-08.pdf>
- OCDE. 1995. *Guideline for the testing of chemicals, Guideline 407. Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents*. Paris, Organization for Economic Co-operation and Development. <http://www.oecd.org/dataoecd/50/18/37478478.pdf>

- 
- OCDE. 1998. *OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring number 1*. ENV/MC/CHEM(98)17. Paris, Organization for Economic Co-operation and Development. [http://www.oalis.oecd.org/oalis/1998doc.nsf/LinkTo/env-mc-chem\(98\)17](http://www.oalis.oecd.org/oalis/1998doc.nsf/LinkTo/env-mc-chem(98)17)
- OCDE. 2000. *Report of the task force for the safety of novel foods and feeds*. C(2000)86/ADD1. Paris, Organization for Economic Co-operation and Development. [http://www.oalis.oecd.org/oalis/2000doc.nsf/LinkTo/C\(2000\)86-ADD1](http://www.oalis.oecd.org/oalis/2000doc.nsf/LinkTo/C(2000)86-ADD1)
- Schilter, B., Holzhäuser, D., Cavin, C. y Huggett, A.C. 1996. An integrated *in vivo* and *in vitro* strategy to improve food safety evaluation. *Trends Food Sci. Technol.*, 7: 327–332.
- US FDA. 2003. *Toxicological principles for the safety assessment of food ingredients: Red book 2000, November 2003. IV.C.4a. Subchronic toxicity studies with rodents*. Washington DC, USA, United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Department of Health and Human Services.
- US National Research Council. 1995. *Nutrient requirements of laboratory animals*, 4th Revised Edition. Washington DC, USA, Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board of Agriculture ●

7. Evaluación de la posible alergenicidad de las proteínas presentes en los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante

Alergias alimentarias

Las alergias alimentarias son reacciones adversas a un alimento o a un componente de un alimento por lo demás inocuo en las que hay una respuesta anómala del sistema inmunitario del organismo a determinadas proteínas presentes en los alimentos que se denominan “alérgenos”. Las auténticas alergias alimentarias pueden dar lugar a diversos tipos de respuesta inmunológica (Sampson y Burks, 1996).

Los tipos más comunes de alergia alimentaria se producen por mediación de anticuerpos (inmunoglobulina E o IgE)²¹ específicos del alérgeno. Las reacciones mediadas por IgE se denominan reacciones de hipersensibilidad inmediata porque los síntomas aparecen en un período que va de unos minutos a unas pocas horas después de la ingestión del alimento responsable de la alergia. Hay reacciones mediadas por IgE a pólenes, esporas del moho, caspa de animales, veneno de insectos y otros estímulos ambientales, así como a alimentos. Las reacciones mediadas por inmunoglobulina E afectan quizá al 10-25 por ciento de la población de los países desarrollados (Mekori, 1996).

Las alergias alimentarias representan una pequeña parte de las enfermedades alérgicas, y afectan a menos del 2.5 por ciento de la población de los países desarrollados (Anderson, 1996). Las alergias mediadas por inmunoglobulina E afectan más a menudo a lactantes y niños pequeños que a adultos; la prevalencia entre niños menores de 3 años puede llegar hasta el 5-8 por ciento (Bock, 1987; Sampson, 1990).

Las auténticas alergias alimentarias abarcan también reacciones mediadas por células, en las que intervienen linfocitos sensibilizados asociados a los tejidos en lugar de anticuerpos (Sampson, 1990). En las reacciones mediadas por células, los síntomas aparecen más de 8 horas después de la ingestión del alimento responsable. La función de los alimentos en las reacciones mediadas por células sigue siendo incierta (Burks y Sampson, 1993) aunque la enfermedad celíaca²², también llamada enteropatía por sensibilidad al gluten, afecta a un intervalo comprendido entre una de cada 300 y una de cada 3 000 personas, en función de la región geográfica de que se trate. Tanto las alergias alimentarias mediadas por inmunoglobulina E como la enteropatía por sensibilidad al gluten se tratan con dietas de eliminación de ciertos alimentos. Dado que en ambos casos la dosis umbral es bastante baja, hay que tener mucho cuidado al elaborar dietas de eliminación seguras y eficaces.

La Comisión del Codex Alimentarius ha establecido una lista de los alimentos alérgenos más comunes asociados con las reacciones mediadas por inmunoglobulina E a escala mundial, que incluye el maní (cacahuete), la soja, la leche, los huevos, el pescado, los crustáceos, el trigo y las nueces de árbol. Estos alimentos, que son alérgenos habituales, ocasionan más del 90 por ciento de las reacciones alérgicas alimentarias de moderadas a graves, si bien una amplia búsqueda bibliográfica ha revelado que hay más de 160 alimentos asociados con reacciones alérgicas esporádicas (Hefle *et al.*, 1996).

También son muy comunes las reacciones alérgicas a frutas y verduras frescas, incluido el denominado síndrome de alergia oral (Parker *et al.*, 1990), pero estos alimentos no figuran en la

²¹ La inmunoglobulina E es un anticuerpo proteínico que reconoce un alérgeno. Circula en la sangre y se fija en la superficie de determinadas células (basófilos y mastocitos). Cuando la inmunoglobulina E presente en la superficie de una célula se liga a un alérgeno, se desencadena la liberación de mediadores químicos que provocan los síntomas asociados con las reacciones alérgicas.

²² La enteropatía por sensibilidad al gluten es un síndrome de absorción deficiente caracterizado por emaciación, anemia, diarrea y dolores óseos, entre otros síntomas.

Cuadro 7.1. Secuencias de proteínas de origen vegetal que constituyen alérgenos alimentarios¹

<i>Especie</i>	<i>Nombre común</i>	<i>Alérgeno</i>	<i>Sinónimo/función</i>	<i>Número de acceso</i>		
<i>Arachis hypogea</i>	Maní (cacahuete)	Ara h 1	Clon P41b	L34402		
			Clon 5A1	L33402		
			Clon P17	L38853		
			Lectina del maní (cacahuete)	Aglutinina	S14765	
<i>Bertholletia excelsa</i>	Nuez del Brasil	Ber e 1	2S albúmina (gen BE2S1)	X54490		
<i>Brassica juncea</i>	Mostaza de Sarepta	Bra j IE-L	2S albúmina cadena larga	S35592		
			Bra j IE-S	2S albúmina cadena corta	S35591	
<i>Carica papaya</i>	Papaya	Papaína		M15203		
<i>Glycine max</i>	Soja	Glicinina	Subunidad A1aBx	X02985		
			Subunidad A2B1a	Y00398		
			Subunidad A3B4	M10962		
			Subunidad G1	X15121		
			Subunidad G2	X15122		
			Subunidad G3	X15123		
			beta-Conglicinina	alfa-subunidad	X17698	
				Subunidad CG4	S44893	
				Lectina de la soja	Aglutinina de la soja	K00821
				Inhibidor de la tripsina de Kunitz	Subtipo KTi-s	X80039
					Subtipo KTi-a	X64447
		Subtipo KTi-b	X64448			
<i>Hordeum vulgare</i>	Cebada	Hor v 1	alfa-amilasa/ inhibidor de la tripsina	S26197		
			alfa-amilasa/ inhibidor de la tripsina	P32360		
<i>Malus domestica</i>	Manzana	Mal d 1	Profilina	X83672		
<i>Oryza sativa</i>	Arroz	RAP	Proteína alérgena del arroz	X66257		
			RAG 1	Alérgeno del arroz 1	D11433	
			RAG 2	Alérgeno del arroz 2	D11434	
			RAG 5	Alérgeno del arroz 3	D11430	
			RAG 14	Alérgeno del arroz 14	D11432	
			RAG 17	Alérgeno del arroz 17	D11431	
<i>Phaseolus vulgaris</i>	Frijol	PR-1	Proteína 1 relacionada con la patogénesis	S11929		
			PR-2	Proteína 2 relacionada con la patogénesis	S11930	
<i>Sinapis alba</i>	Mostaza blanca	Sin a 1.1	Inhibidor de la 2S albúmina/amilasa	S54101		
			Sin a 1.2	Inhibidor de la 2S albúmina/amilasa	PC1247	
<i>Triticum aestivum</i>		WGA	Aglutinina A del germen de trigo	M25536		
			Aglutinina D del germen de trigo	M25537		
<i>Triticum durum</i>	Trigo para pasta	WGA	Aglutinina del germen de trigo	J02961		
<i>Triticum turgidum</i>	Trigo poulard	16 K alérgeno	Inhibidor de la alfa-amilasa	S19296		

¹ Adaptado de Metcalfe et al. (1996).² Bases de datos de dominio público: GenBank/EMBL/Genpept ver 86.0, SWISSPROT ver 30, PIR ver 41.

lista de la Comisión del Codex Alimentarius porque los síntomas suelen ser leves y se limitan a la zona bucofaringea, y los alérgenos son inestables frente al calentamiento y la digestión. La lista establecida por la Comisión del Codex Alimentarius también incluye los cereales que contienen gluten (trigo, centeno, cebada, avena y escanda) y que participan en la etiología de la enteropatía por sensibilidad al gluten. En el Cuadro 7.1 se ofrece un resumen de las secuencias de proteínas de alérgenos alimentarios procedentes de alimentos de origen vegetal y sus números de acceso para recuperar los datos de la secuencia de las bases pertinentes.

Casi todos los alérgenos alimentarios son proteínas, aunque es posible que otros componentes de los alimentos actúen como haptenos²³. Del mismo modo, las proteínas del tipo prolamina procedentes del trigo, el centeno, la cebada, etc., participan en el desencadenamiento de la enteropatía por sensibilidad al gluten. Los cultivos de los que se obtienen los alimentos básicos contienen decenas de miles de proteínas diferentes, pero relativamente pocas son alérgenas. La distribución de estas proteínas en la planta varía y puede verse afectada por factores medioambientales como el clima y las enfermedades. La fitogenética convencional elimina o introduce diversidad proteínica en el suministro de alimentos, pero tiene pocos o efectos, caso de que los tenga, en el potencial alérgeno de los principales alimentos.

Posible alergenicidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante

La posible alergenicidad de las proteínas introducidas en la dieta humana a través de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante suscita preocupación, en particular si no existe un historial de su consumo, si la fuente no se puede identificar fácilmente o si existen versiones recombinadas de proteínas procedentes de distintas fuentes. En el Anexo titulado “Evaluación de la posible alergenicidad” de las Directrices del Codex (véase el Apéndice 2) se muestra el enfoque actualmente vigente para la evaluación de la alergenicidad. Dado que no existe una prueba concluyente a la que recurrir para predecir las respuestas alérgicas de los seres humanos a proteínas recientemente expresadas, el Codex recomienda utilizar un enfoque integrado, gradual y específico de cada caso para la evaluación de la posible alergenicidad de estas proteínas. Este enfoque tiene en cuenta las pruebas obtenidas de distintos tipos de información y datos porque ningún criterio tiene por sí solo suficiente capacidad predictiva.

Además del Anexo, en los párrafos 41 a 43 de las Directrices del Codex se resumen los enfoques para la evaluación de la alergenicidad.

PÁRRAFO 41 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. En todos los casos en que la proteína o proteínas resultantes del gen insertado estén presentes en los alimentos será necesario evaluar su alergenicidad potencial. El enfoque integral y progresivo que ha de aplicarse caso por caso en la evaluación de la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas debe basarse en varios criterios utilizados de forma combinada (puesto que no hay un criterio capaz de predecir por sí solo la presencia o ausencia de alergenicidad). En el anexo se presentan en detalle las cuestiones que han de someterse a examen.

PÁRRAFO 42 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Es necesario evaluar las nuevas proteínas expresadas en alimentos derivados de plantas de ADN recombinante para determinar toda función que puedan cumplir en la generación de enteropatía sensible al gluten en caso de que el material genético introducido se haya obtenido de trigo, centeno, cebada, avena o cereales afines.

PÁRRAFO 43 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se deberá evitar la transferencia de genes de alimentos generalmente alergénicos y de aquellos que se sabe que generan enteropatía sensible al gluten en los individuos sensibles, a menos que esté documentado que el gen transferido no forma parte de un alérgeno o proteína responsable de enteropatía sensible al gluten.

Estrategia de evaluación de la alergenicidad

Las primeras etapas de la evaluación de la posible alergenicidad de cualquier proteína recientemente expresada consisten en determinar la fuente de la proteína introducida, cualquier similitud significativa entre la secuencia de aminoácidos de la proteína y la de alérgenos conocidos, y sus propiedades estructurales, incluida, sin limitarse a ello, su susceptibilidad a la degradación enzimática, al calor y al tratamiento ácido y enzimático.

²³ Los haptenos son pequeñas moléculas que pueden interactuar con las proteínas del organismo o las proteínas de los alimentos y hacer que se transformen en alérgenos.

Recuadro 7.1. Parámetros importantes utilizados en la evaluación de la alergenicidad

Fuente de la proteína

Se deberán incluir todos los informes sobre alergenicidad asociada con el organismo donante como parte de la base de datos utilizada para confirmar la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. Se entiende por fuentes alérgicas de genes los organismos para los que existe una prueba razonable de que producen alergia mediada por inmunoglobulina E, ya sea oral, respiratoria o de contacto. El conocimiento de la fuente de la proteína introducida permite identificar instrumentos y datos relevantes que hay que tener en cuenta en la evaluación de la alergenicidad. Entre ellos se incluyen la disponibilidad de sueros para la selección, la documentación del tipo, la gravedad y la frecuencia de las reacciones alérgicas, las características estructurales y la secuencia de aminoácidos de la proteína y las propiedades fisicoquímicas e inmunológicas (si están disponibles) de las proteínas alérgicas conocidas obtenidas de esa fuente.

Homología de la secuencia de aminoácidos

La finalidad de una comparación de la homología de secuencia es evaluar en qué medida una proteína recientemente expresada tiene una estructura similar a un alérgeno conocido. Esta información puede indicar si la proteína tiene potencial alérgeno. Se deberán llevar a cabo búsquedas de homología de secuencia para comparar la estructura de todas las nuevas proteínas con todos los alérgenos conocidos. Estas búsquedas se deberán realizar utilizando distintos algoritmos, como FASTA o BLASTP²⁴, para predecir similitudes estructurales generales. También pueden aplicarse estrategias como la búsqueda progresiva de segmentos contiguos idénticos de aminoácidos para identificar secuencias que pueden constituir epítomos lineales. La magnitud de la búsqueda de aminoácidos contiguos deberá basarse en principios científicos justificados para reducir al mínimo las posibilidades de obtener resultados falsos negativos o positivos²⁵. Se deberán utilizar procedimientos validados de búsqueda y evaluación para obtener resultados significativos desde el punto de vista biológico.

Deberá considerarse la posibilidad de que se produzca reactividad cruzada de IgE entre la nueva proteína y un alérgeno conocido cuando hay una identidad de más del 35 por ciento de un segmento de 80 o más aminoácidos (FAO/OMS, 2001) o se cumplen otros criterios basados en principios científicos. Se deberá notificar toda la información obtenida de la comparación de homología de secuencia entre la proteína recientemente expresada y alérgenos conocidos para permitir una evaluación caso por caso basada en principios científicos.

Las búsquedas de homología de secuencia tienen ciertas limitaciones. En particular, las comparaciones se limitan a las secuencias de alérgenos conocidos que figuran en las bases de datos de dominio público y en las publicaciones científicas. Otra limitación afecta a la capacidad de estas comparaciones para detectar epítomos no contiguos que se pueden enlazar de forma específica con anticuerpos de inmunoglobulina E.

Un resultado negativo de la homología de secuencia indica que una proteína recientemente expresada no es un alérgeno conocido

y que es poco probable que dé lugar a una reacción cruzada con alérgenos conocidos. Un resultado que indique la ausencia de homología de secuencia significativa deberá ser tomado en consideración junto con los demás datos reseñados en esta estrategia cuando se evalúa el potencial alérgeno de las proteínas recientemente expresadas. Se deberán realizar otros estudios, según proceda (véase también el epígrafe Selección mediante un suero específico, más abajo). Un resultado positivo de la homología de secuencia indica que es probable que la proteína recientemente expresada sea alérgica. Si se va a seguir examinando el producto, deberá evaluarse utilizando suero de individuos sensibilizados a la fuente alérgica identificada.

Resistencia a la pepsina

En varios alérgenos alimentarios se ha observado resistencia a la digestión por pepsina; existe por lo tanto una correlación entre la resistencia a la digestión por pepsina y el potencial alérgeno²⁶. Por consiguiente, la resistencia de una proteína a la degradación en presencia de pepsina, en las condiciones adecuadas, indica que se deberán realizar más análisis para determinar la probabilidad de que la proteína recientemente expresada sea alérgica. El establecimiento de un protocolo de degradación por pepsina coherente y correctamente validado puede aumentar la utilidad de este método. Sin embargo, se deberá tener en cuenta que una falta de resistencia a la pepsina no excluye la posibilidad de que la nueva proteína sea un alérgeno de interés. Si bien se recomienda el protocolo de resistencia a la pepsina, se reconoce que hay otros protocolos de sensibilidad a las enzimas. Se pueden utilizar protocolos alternativos si se ofrece la correspondiente justificación²⁷.

Selección mediante un suero específico

Las proteínas que se obtienen de una fuente que es un alérgeno conocido, o que presentan una homología de secuencia con un alérgeno conocido, deberán ser sometidas a pruebas inmunológicas si se dispone de sueros. Se pueden utilizar sueros obtenidos de personas con una alergia clínicamente validada a la fuente de la proteína para probar el enlace específico de los anticuerpos de clase IgE con la proteína en ensayos *in vitro*. La disponibilidad de sueros humanos obtenidos de un número suficiente de personas será fundamental para las pruebas²⁸. Además, habrá que uniformar la calidad de los sueros y el procedimiento de prueba para obtener un resultado válido. Para proteínas obtenidas de fuentes que no son alérgenos conocidos, y que no presentan una homología de secuencia con ningún alérgeno conocido, se puede considerar la selección mediante un suero específico si se dispone de pruebas como las descritas a continuación en el último párrafo.

En el caso de una proteína recientemente expresada obtenida de una fuente alérgica conocida, puede que un resultado negativo de los ensayos inmunológicos *in vitro* no se considere suficiente, pero debe inducir a realizar pruebas adicionales como el posible uso de pruebas cutáneas y protocolos *ex vivo*²⁹. Un resultado positivo de estas pruebas indicaría la presencia de un posible alérgeno.

²⁴ FASTA es un programa informático, basado en el método de W. Pearson y D. Lipman (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 2444–2448, 1988), que busca similitudes entre una secuencia (la consulta) y cualquier grupo de secuencias (la base de datos) (<http://fasta.bioch.virginia.edu/>). El programa BLAST (instrumento de búsqueda de alineamiento local básico) utiliza una estrategia basada en la correspondencia de fragmentos de secuencia mediante un

potente modelo estadístico elaborado por S. Karlin y S. Altschul (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87: 2264–2268, 1990), para encontrar los mejores alineamientos locales. BLASTP es el programa BLAST del Centro Nacional de Información Biotecnológica de los Estados Unidos (NCBI) para comparar una consulta sobre la secuencia de una proteína con una base de datos de proteínas. El programa BLAST original fue desarrollado en el NCBI ([http://www.ncbi.](http://www.ncbi.nih.gov/BLAST/)

<http://www.ncbi.nih.gov/BLAST/>). La Universidad de Washington (<http://blast.wustl.edu/>) ofrece una distribución distinta de BLAST denominada WU-BLAST.

²⁵ Se reconoce que la Consulta FAO/OMS de 2001 sugirió pasar de ocho a seis segmentos idénticos de aminoácido en las búsquedas. Cuanto menor sea la secuencia de péptidos utilizada en la comparación por etapas, mayor será la probabilidad de obtener resultados positivos falsos; en cam-



Dado que no hay una única prueba que pueda predecir la respuesta más probable de la IgE a la exposición oral en humanos, la primera etapa de la caracterización de proteínas recientemente expresadas deberá consistir en la comparación de la secuencia de aminoácidos y determinadas características fisicoquímicas de la nueva proteína con las de alérgenos conocidos mediante un enfoque de ponderación de las pruebas disponibles (en el Recuadro 7.1 se ofrece un resumen de algunos de los parámetros importantes utilizados). Para ello será necesario aislar todas las nuevas proteínas obtenidas de la planta de ADN recombinante, o sintetizar o producir la sustancia a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente, desde el punto de vista estructural, funcional y bioquímico, al obtenido de la planta de ADN recombinante. Se deberá prestar especial atención a la selección del hospedador de la expresión, porque las modificaciones postraduccionales que permiten los distintos hospedadores (es decir, sistema eucariótico frente a sistema procariótico) pueden influir en el potencial alérgeno de la proteína.

Es importante determinar si hay conocimiento de que la fuente ocasiona reacciones alérgicas. Debe suponerse que los genes obtenidos de fuentes que son alérgenos conocidos codifican alérgenos a no ser que las pruebas científicas demuestren lo contrario.

El nivel de exposición a la proteína recientemente expresada y los efectos de los procesos pertinentes de elaboración de los alimentos contribuirán a alcanzar una conclusión general sobre el posible riesgo para la salud humana. En este sentido, se deberá tener en cuenta la naturaleza del producto alimenticio destinado al consumo cuando se establezcan los tipos de elaboración a que se someterá y sus efectos en lo relativo a la presencia de la proteína en el producto alimenticio final.

A medida que avancen el conocimiento científico y la tecnología, se podrán examinar otros métodos e instrumentos para evaluar el potencial alérgeno de las nuevas proteínas como parte de la estrategia de evaluación. Estos métodos deberán tener una base científica sólida y podrán incluir la selección mediante un suero específico (es decir, la evaluación del enlace de las IgE con las proteínas en el suero de personas con respuestas alérgicas clínicamente validadas a categorías de alimentos relacionadas de forma general), la creación de bancos de suero internacionales, la utilización de modelos animales y el examen de epítomos de células T y motivos estructurales asociados con alérgenos en las nuevas proteínas.

Referencias

- Anderson, J.A. 1996. Allergic reactions to foods. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S19–S38.
- Astwood, J.D., Leach, J.N. y Fuchs, R.L. 1996. Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotech.*, 14: 1269–1273.
- Bock, S.A. 1987. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Paediatrics* 79: 683–688.
- Burks, A.W. y Sampson, H. 1993. Food allergies in children. *Curr. Prob. Paediatrics* 23: 230–252.
- FAO/OMS. 2001. *Evaluación de la alergenidad de los alimentos modificados genéticamente*. Informe de una Consulta FAO/OMS de expertos sobre alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Roma, Italia, 22–25 de enero de 2001. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.

bio, cuanto mayor sea la secuencia de péptidos utilizada, mayor será la probabilidad de obtener resultados negativos falsos, lo que reduce la utilidad de la comparación (FAO/OMS, 2001).

²⁶ Para establecer la correlación se utilizó el método que se resume en la Farmacopea de los Estados Unidos (1995) (Astwood *et al.*, 1996).

²⁷ Informe de la Consulta FAO/OMS de expertos sobre alergenidad de los alimentos obtenidos por

medios biotecnológicos (FAO/OMS, 2001): Sección 6.4, Resistencia a la pepsina.

²⁸ Según el informe de la Consulta FAO/OMS de expertos sobre alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (FAO/OMS, 2001), se requieren como mínimo ocho sueros pertinentes para lograr un 99 por ciento de certeza de que la nueva proteína no es un alérgeno, en el caso de un alérgeno importante. Igualmente, en el caso

de un alérgeno secundario, es necesario un mínimo de 24 sueros pertinentes para alcanzar el mismo nivel de certeza. Se reconoce que cabe la posibilidad de que estas cantidades de sueros no estén disponibles para realizar pruebas.

²⁹ Se denomina procedimiento *ex vivo* a las pruebas de alergenidad realizadas con cultivos de células o tejidos obtenidos de personas alérgicas (FAO/OMS, 2001).

- Hefle, S.L., Nordlee, J.A. y Taylor, S.L. 1996. Allergenic foods. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S69–S89.
- Mekori, Y.A. 1996. Introduction to allergic disease. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S1–S18.
- Metcalf, D.D., Astwood, J.D., Townsend, R., Sampson, H.A., Taylor, S.L. y Fuchs, R.L. 1996. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.*, 36: S165–S186.
- Parker, S.L., Leznoff, A., Sussman, G.L., Tarlo, S.M. y Kronld, M. 1990. Characteristics of patients with food-related complaints. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86: 503–511.
- Sampson, H.A. 1990. Immunologic mechanisms in adverse reactions to foods. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 11: 701–706.
- Sampson, H.A. y Burks, A.W. 1996. Mechanisms of food allergy. *Ann. Rev. Nutr.* 16: 161–177.

Otras fuentes

- International Food Biotechnology Council and International Life Sciences Institute Allergy and Immunology Institute. 1996. Allergenicity of foods produced by genetic modification. F.M. Clydesdale, ed. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 36.
- OCDE. 1997. *Safety assessment of new foods: results of an OECD survey of serum banks for allergenicity testing, and use of databases*. Paris, Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). [http://www.oilis.oecd.org/oilis/1997doc.nsf/LinkTo/NT00000C6A/\\$FILE/JT00121603.PDF](http://www.oilis.oecd.org/oilis/1997doc.nsf/LinkTo/NT00000C6A/$FILE/JT00121603.PDF)
- Taylor, S. 2002. *Topic 13: Allergenicity*. Joint FAO/WHO Expert Consultation on foods derived from biotechnology. Geneva, WHO/FAO ●

8. Análisis de los componentes esenciales, evaluación de metabolitos, elaboración de alimentos y modificación nutricional

Análisis de la composición

El análisis de la composición de los alimentos se ocupa de los componentes beneficiosos y perjudiciales de la dieta humana: nutrientes, componentes bioactivos no nutrientes, antinutrientes, sustancias tóxicas, contaminantes y otros elementos potencialmente útiles o peligrosos. La composición de cualquier alimento varía en función de la variedad vegetal, las condiciones de crecimiento y almacenamiento, el clima, la elaboración y otros factores. En consecuencia, los datos sobre la composición se utilizan principalmente como estimación o punto de partida para orientar análisis ulteriores, si se observan desviaciones respecto de los resultados previstos.

Los posibles cambios en la composición de la planta de ADN recombinante se evalúan mediante análisis que comparan los principales nutrientes, antinutrientes, sustancias tóxicas y otros componentes importantes del cultivo con los compuestos correspondientes de un cultivo de referencia adecuado. Los datos sobre la composición de la planta de ADN recombinante y sus homólogos convencionales se obtienen de muestras producidas en pruebas de campo controladas y se analizan utilizando métodos validados y técnicas estadísticas adecuadas. Las muestras se analizan normalmente en orden aleatorio con los mismos métodos para evitar sesgos.

Según los principios del enfoque comparativo, es importante decidir en qué nutrientes se debe centrar la evaluación. Por lo general, la evaluación de la inocuidad de los alimentos tiene en cuenta la posibilidad de cualquier cambio en la concentración de los principales elementos que repercuten en la dieta y de cualquier cambio en la biodisponibilidad de los componentes nutritivos fundamentales.

Para establecer una equivalencia sustancial son imprescindibles datos fundamentales sobre la composición, indistinguibles desde el punto de vista estadístico, obtenidos de la planta de ADN recombinante y de su homólogo isogénico, cultivados ambos en condiciones casi idénticas. Además, se deberá demostrar que los datos relativos a la composición están comprendidos dentro de los límites de los datos publicados sobre variedades convencionales que se consideran aptas para el consumo sobre la base de una trayectoria de uso inocuo.

Si se detectan cambios significativos, puede ser necesario complementar los métodos analíticos que se aplican habitualmente en la evaluación de los componentes de los alimentos, como la medición de la cantidad total de proteínas, grasas, cenizas, fibras y micronutrientes, con otros análisis para identificar la naturaleza de los cambios detectados y establecer si las diferencias observadas pueden tener efectos adversos sobre la salud. En los párrafos 44 a 46 de las Directrices del Codex se resumen las principales consideraciones sobre los componentes y metabolitos esenciales de las plantas de ADN recombinante.

Puede haber casos en que los valores de referencia no estén disponibles para un determinado cultivo alimentario, por ejemplo los cultivos nutricionalmente modificados o los cultivos autóctonos de una región concreta. En estos casos, la finalidad de la evaluación es reunir datos para configurar un perfil de la composición. Es importante señalar que todos los

30 Son nutrientes o antinutrientes esenciales aquellos componentes de un alimento determinado que pueden tener un impacto considerable en la dieta global. Pueden ser constituyentes principales de los alimentos (como grasas, proteínas, carbohidratos en el caso de los nutrientes, o inhibidores enzimáticos en el de los antinutrientes) o bien compuestos secundarios (minerales, vitaminas). Las sustancias tóxicas esenciales son aquellos compuestos toxicológicamente importantes que se sabe que están intrínsecamente presentes en la planta, por ejemplo aquellos cuya potencia y nivel tóxicos pueden ser significativos para la salud (por ej. un aumento del nivel de solanina en las patatas o de selenio en el trigo) y los alérgenos.

31 Directorio de tablas internacionales sobre composición de alimentos, véase la sección "otras fuentes".

32 También habrá cambios en la expresión génica cuando se utilicen métodos fitogenéticos convencionales. Se ha mantenido que los cambios no intencionales en la composición de la planta son menos frecuentes en las plantas de ADN recombinante porque se transfiere sólo un número limitado de genes durante el proceso de modificación genética.

PÁRRAFO 44 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Los análisis de la concentración de los componentes esenciales³⁰ de la planta de ADN recombinante, y especialmente de los que son típicos del alimento, deben compararse con un análisis equivalente de un alimento homólogo convencional, cultivado y cosechado en las mismas condiciones. En algunos casos quizás sea necesario considerar también una comparación con la planta de ADN recombinante cultivada en las condiciones agronómicas previstas (por ej., aplicación de un herbicida). La importancia estadística de cualesquiera diferencias que se observen se deberá evaluar en el contexto de la gama de variaciones naturales de ese parámetro para determinar su importancia biológica. Lo ideal sería que la referencia utilizada para la comparación fuera la línea parental isogénica más cercana, pero en la práctica esto no siempre será viable, por lo que se deberá elegir una línea tan cercana como sea posible. La finalidad de esta comparación, a la que se sumará, si es necesario, una evaluación de la exposición, es establecer si sustancias nutricionalmente importantes o que pueden afectar la inocuidad del alimento no han sufrido alteraciones que puedan tener efectos nocivos en la salud humana.

PÁRRAFO 45 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Los sitios elegidos para el ensayo deben ser representativos de la gama de condiciones ambientales en las cuales se prevé que han de cultivarse las variedades vegetales en cuestión. El número de sitios debe ser suficiente para permitir una evaluación precisa de las características de composición en toda esta gama. Por otra parte, los ensayos deben realizarse en un número de generaciones que sea suficiente para permitir una exposición adecuada a la variedad de condiciones que se encuentran en la naturaleza. A fin de reducir al mínimo los efectos ambientales y reducir, también, cualquier efecto determinado por la variación genotípica natural dentro de una cierta variedad de planta, los ensayos en cada sitio deberán repetirse. Asimismo deberán tomarse muestras de un número adecuado de plantas, y los métodos de análisis tendrán que ser suficientemente sensibles y específicos para detectar las variaciones en los componentes esenciales.

PÁRRAFO 46 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Algunas plantas de ADN recombinante pueden haber sido modificadas de una manera que resulte en niveles nuevos o alterados de los distintos metabolitos en el alimento. Deberá tomarse en cuenta la posibilidad de que en este último se acumulen metabolitos que podrían resultar nocivos para la salud humana. La evaluación de la inocuidad de tales plantas requiere que se investiguen los niveles de residuos y metabolitos en el alimento y se evalúe toda alteración de su perfil de nutrientes. En caso de que se identifiquen alteraciones de los niveles de residuos o metabolitos en los alimentos, será necesario examinar las posibles repercusiones en la salud humana aplicando procedimientos convencionales para establecer la inocuidad de tales metabolitos (por ej., procedimientos para evaluar la inocuidad para los seres humanos de sustancias químicas presentes en los alimentos).

métodos fitogenéticos, convencionales y modernos, pueden alterar el perfil de la composición y el valor nutricional de las plantas o producir cambios imprevistos o no intencionales en las concentraciones de distintas sustancias tóxicas naturales o antinutrientes³¹.

En teoría, los cambios no intencionales en los niveles de nutrientes pueden presentarse de varias formas. La inserción de material genético puede perturbar o alterar la expresión de genes vegetales que de otra forma se expresarían normalmente. La expresión del gen introducido —mediante la síntesis de proteínas— podría dar lugar a una actividad enzimática y unas escalas de sustratos que vayan más allá de la molécula que constituye el objetivo previsto, y un nivel elevado de expresión del transgén podría reducir la disponibilidad de aminoácidos utilizados en la síntesis de otros compuestos. Por último, tanto la proteína expresada como unos niveles alterados de otras proteínas o metabolitos pueden tener efectos antinutricionales³².

En general, para evaluar los efectos (si los hay) de una nueva proteína expresada en una planta de ADN recombinante se seleccionan varios parámetros fundamentales: i) la trayectoria previa de uso inocuo de la proteína presente en los alimentos; ii) el conocimiento del mecanismo de acción, por ejemplo, la función de una enzima; iii) la digestibilidad de la proteína en modelos *in vitro*; iv) la ausencia de similitud de la secuencia de aminoácidos con secuencias incluidas en las bases de datos disponibles de toxinas proteicas de mamíferos conocidas y alérgenos proteicos o proteínas farmacológicamente activas; v) los niveles de expresión previsible de la proteína recientemente introducida.

En lo que respecta a las plantas de ADN recombinante que no han sido desarrolladas para alterar intencionalmente su valor nutricional, la finalidad de la evaluación nutricional es demostrar que no ha habido cambios no intencionales de los niveles de los principales nutrientes, sustancias tóxicas naturales o antinutrientes, ni de la biodisponibilidad de nutrientes. En este caso, la sustitución de alimentos mediante la utilización de productos obtenidos de



plantas de ADN recombinante no debería tener efectos adversos para la salud o la situación nutricional del consumidor. Se deberán tener en cuenta las repercusiones para la población en su conjunto y para subgrupos específicos (por ejemplo, niños y ancianos).

No obstante, la información sobre la composición de muchas especies vegetales es limitada, sobre todo en cuanto a los perfiles de antinutrientes y toxinas naturales. Debido a esto, el análisis de la composición se ve obstaculizado si se utiliza como método de selección para los efectos no intencionales de la modificación genética. Es necesario elaborar métodos analíticos alternativos que proporcionen más información sobre estos casos. Se están perfeccionando metodologías más avanzadas, como la huella de ARNm y el análisis metabolómico, pero falta validarlos como medios alternativos de detectar diferencias importantes en la expresión génica y de establecer el significado de la alteración desde el punto de vista toxicológico.

Los metabolitos dependen del perfil de nutrientes de un alimento, que se evalúa mediante las siguientes etapas: análisis de la composición, análisis morfológico y fisiológico en pruebas *in vitro*, estudios animales y análisis clínicos a través de estudios humanos. Puesto que se realiza una amplia selección de los compuestos nutricionalmente pertinentes y de los compuestos antinutritivos y tóxicos conocidos, el enfoque analítico selectivo, es decir, la medición del contenido de sustancias consideradas individualmente, ofrece garantías de que se detectarán las alteraciones no intencionales en las rutas metabólicas de la planta. Si los cambios en los metabolitos de la planta suscitan preocupaciones significativas en cuanto a la inocuidad, puede someterse a prueba su inocuidad individualmente o cuando estén presentes como componentes del alimento obtenido de una planta de ADN recombinante.

La información básica que se requiere para las plantas de ADN recombinante incluye la medición de distintos carbohidratos, proteínas y grasas, así como de la energía y el agua (Greenfield y Southgate, 1996). Cuando hay carencias que ocasionan enfermedades y en el caso de los alimentos nutricionalmente modificados, son necesarios datos sobre los principales minerales y vitaminas.

La medición de carbohidratos (McCleary et al., 2006) se puede llevar a cabo por distintos medios: i) métodos analíticos, que miden el almidón total, el almidón resistente y la fibra; ii) métodos químicos, como la degradación enzimática de polisacáridos u oligosacáridos en azúcares básicos; iii) métodos físicos, que evalúan la estructura que conserva el alimento o que se ha conferido a éste; iv) una evaluación de las propiedades funcionales como, por ejemplo, si un producto es glucémico, digerible, fermentable, etc.

Los análisis de aminoácidos se utilizan para establecer el contenido de proteínas de los nuevos alimentos. Esto se puede lograr utilizando el método Kjeldahl (u otro similar) (Association of Official Analytical Chemistry, 2002) que, en principio, mide el contenido de nitrógeno para establecer el contenido de proteínas³³. Otra solución sería recurrir a la estructura de las proteínas, que se pueden hidrolizar para obtener los aminoácidos que las componen, y que, a su vez, se pueden medir mediante una cromatografía de intercambio iónico, una cromatografía gas-líquido o una cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Entonces, la suma de los aminoácidos representa el contenido de proteínas (por peso) del alimento.

La mayoría de las grasas de los alimentos están presentes en forma de triglicéridos. Las grasas se analizan en forma de ácidos grasos, y el resultado se expresa en forma de triglicéridos, o bien se miden como la parte del alimento que es soluble en disolventes de lípidos.

Elaboración de alimentos

Los métodos de elaboración pueden ocasionar variaciones significativas en el contenido de nutrientes de un alimento si se compara con el perfil de nutrientes del cultivo tal como creció en el campo (Morris *et al.*, 2004).

Las modernas técnicas de separación, como el molido, la centrifugación y el prensado, cambian el contenido nutricional del alimento, conservando determinados nutrientes y

³³ Este enfoque se basa en dos supuestos: que los carbohidratos y grasas alimentarios no contienen nitrógeno y que casi todo el nitrógeno de la dieta está presente en forma de aminoácidos en las proteínas.

PÁRRAFO 47 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. También habrá que considerar los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluida su preparación en el hogar, en los productos alimenticios derivados de plantas de ADN recombinante. Por ejemplo, se podrían verificar alteraciones de la termoestabilidad de una sustancia tóxica endógena o la biodisponibilidad de un nutriente importante después de la elaboración. Por consiguiente se deberá proporcionar información que describa las condiciones de elaboración utilizadas para producir un ingrediente alimentario a partir de la planta en cuestión. Por ejemplo, en el caso del aceite vegetal se suministrará información sobre el procedimiento de extracción y todas las etapas de refinación posteriores.

Las técnicas de calentamiento pueden reducir el contenido de nutrientes termolábiles, como determinadas vitaminas y sustancias fitoquímicas y, probablemente, otras sustancias aún sin descubrir. Por ejemplo, cocer una papa puede ocasionar la pérdida de una cantidad significativa de vitaminas B y C mediante una reacción osmótica entre la papa y el agua hirviendo. Pérdidas similares tienen lugar cuando los alimentos se asan o fríen en aceite. Muchos factores, como el tipo de alimento o el tiempo y la temperatura de cocción, influyen en las pérdidas de nutrientes efectivas observadas.

Modificación nutricional

En el caso de las plantas de ADN recombinante que se han cultivado deliberadamente para que tengan nutrientes alterados, la finalidad de la evaluación nutricional es demostrar que no hay otros cambios no intencionales en los niveles de nutrientes, incluidos cambios en la biodisponibilidad de esos nutrientes.

El enfoque de la evaluación de la inocuidad de productos con perfiles de nutrientes alterados deliberadamente es en esencia el mismo que el de la primera generación de plantas de ADN recombinante (OCDE, 2001). Sin embargo, es probable que las diferencias de composición entre estos productos y sus homólogos convencionales sean mayores, con lo que

PÁRRAFO 48 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. La evaluación de los posibles cambios en la composición de los nutrientes esenciales, que debe efectuarse para todas las plantas de ADN recombinante, ya se ha descrito en la sección titulada “Análisis de los componentes esenciales”. Sin embargo, los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante que se han sometido a modificación a fin de alterar intencionalmente su calidad o su funcionalidad nutricional deben ser objeto de una evaluación nutricional adicional, para determinar las consecuencias de los cambios que han sufrido y establecer si es probable que la introducción de tales alimentos en el suministro alimentario modifique la ingesta de nutrientes.

PÁRRAFO 49 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Se utilizará información sobre los patrones conocidos de utilización y consumo del alimento y sus derivados para estimar la ingesta probable del alimento que procede de la planta de ADN recombinante. La ingesta prevista del alimento se utilizará para evaluar las consecuencias nutricionales de la modificación del contenido de nutrientes, a los niveles habituales y máximos de consumo. Al basar la estimación en el consumo probable más elevado se garantiza que se detectará toda posibilidad de efectos nutricionales indeseables. Se deberá prestar atención a las características fisiológicas y necesidades metabólicas particulares de grupos específicos de la población, como lactantes, niños, muje-

eliminando otros. A causa del escaso valor nutricional de ciertos alimentos elaborados, a menudo se “enriquecen” con algunos de los nutrientes más importantes (normalmente determinadas vitaminas) que se perdieron en la elaboración. No obstante, los alimentos elaborados suelen tener un perfil nutricional inferior al de los alimentos enteros frescos en lo que se refiere al contenido de azúcar, almidón, potasio/sodio, vitaminas, fibra y ácidos grasos intactos no oxidados (esenciales). Además, los alimentos elaborados contienen a menudo sustancias potencialmente dañinas, como grasas oxidadas y ácidos grasos trans.

res embarazadas y que amamantan, ancianos, y personas con enfermedades crónicas o con un sistema inmunitario alterado. Sobre la base del análisis de las repercusiones nutricionales y las necesidades alimentarias de subgrupos específicos de la población, quizás sea necesario efectuar evaluaciones nutricionales adicionales. Asimismo es importante verificar el grado de biodisponibilidad del nutriente modificado y establecer en qué medida éste permanece estable a lo largo del tiempo y durante su elaboración y almacenamiento.

PÁRRAFO 50 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. El empleo de la selección fitogenética y, en particular, de las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* para modificar los niveles de nutrientes presentes en los cultivos puede determinar grandes cambios en el contenido de nutrientes de los mismos. Esto ocurre de dos maneras: por una parte, la modificación buscada de los componentes de las plantas podría hacer que cambie el perfil global de nutrientes del producto vegetal, y este cambio podría afectar el estado nutricional de las personas que consumen el alimento. Por otra parte, las alteraciones inesperadas de los nutrientes podrían tener el mismo efecto. Por más que la evaluación individual de los componentes de las plantas de ADN recombinante establezca la inocuidad de los mismos, será necesario determinar las repercusiones del cambio en el perfil global de nutrientes.



PÁRRAFO 51 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Cuando el resultado de la modificación es un producto alimenticio, como el aceite vegetal, con una composición significativamente diferente de su homólogo convencional, quizás sea apropiado utilizar también otros alimentos o componentes de alimentos convencionales (es decir, aquellos cuya composición nutricional es más similar a la del alimento derivado de la planta de ADN recombinante) como términos de comparación apropiados para determinar el impacto nutricional del alimento.

PÁRRAFO 52 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. A causa de la variación geográfica y cultural en los patrones de consumo de alimentos, los cambios nutricionales en un alimento específico podrían tener un impacto mayor en determinadas zonas geográficas o grupos culturales de la población que en otros. Algunas plantas alimentarias constituyen la fuente prin-

cipal de un nutriente determinado para ciertas poblaciones. Es preciso identificar estos nutrientes, así como las poblaciones afectadas.

PÁRRAFO 53 DE LAS DIRECTRICES DEL CODEX. Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, quizás se justifique la realización de estudios de alimentación en animales, para alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes o si la composición no es comparable a la del alimento convencional. Por otra parte, los alimentos destinados a producir beneficios para la salud podrían requerir estudios específicos, ya sea nutricionales, toxicológicos o de otra índole. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación cabal de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales, adecuadamente diseñados, con el alimento entero.

umenta la posibilidad de que se produzcan efectos no intencionales. En lo fundamental, la utilidad de los métodos actuales de evaluación de la inocuidad de las plantas de ADN recombinante puede ser limitada debido al hecho de que los cultivos nutricionalmente modificados no serán sustancialmente equivalentes a sus homólogos convencionales y, a efectos de comparación, compartirán menos valores en cuanto a su composición.

Se pueden elaborar productos nutricionalmente modificados con el fin de satisfacer una determinada necesidad alimentaria o nutricional. Sin embargo, la evaluación de la inocuidad no debe tener en cuenta únicamente al grupo seleccionado, sino también a otros grupos de población que pueden correr riesgos, con lo que se reconoce la diversidad de la población. Para ello son necesarios datos validados sobre modalidades de consumo de alimentos, ingesta de nutrientes y, en algunos casos, situación nutricional de una población o un grupo seleccionados. La evaluación de la inocuidad de un alimento nutricionalmente modificado debe ser contemplada en el contexto de una dieta total.

Debido a la posibilidad de que se produzcan grandes cambios en los niveles de nutrientes, interacciones con otros nutrientes y efectos imprevistos, puede ser necesario en determinados casos llevar a cabo estudios de alimentación en animales para establecer los resultados ocasionados por los cambios de perfiles de nutrientes y de su biodisponibilidad.

Nuevos métodos de análisis

Las metodologías mejoradas y las técnicas más sensibles permiten detectar alteraciones no intencionales en la composición de los alimentos de una forma que hasta ahora no era posible. La aplicación de métodos de perfiles como la tecnología de microarray de ADN/ARN, la proteómica, la cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas (GC-MS) y la cromatografía de líquidos combinada con resonancia magnética nuclear (HPLC-NMR) permiten obtener indicaciones de cambios en el nivel de expresión del ARNm, en la producción de proteínas o en el metabolismo sin conocimiento previo de cambios concretos en los componentes de la planta.

Es necesario seguir estudiando la utilidad y aplicabilidad de estas técnicas no selectivas de evaluación de riesgos, sobre todo en lo que respecta al establecimiento y validación de la pertinencia de los cambios observados para la inocuidad de los alimentos. Una de las principales dificultades reside en distinguir entre las variaciones naturales y las que son resultado de la modificación genética. Es fundamental que las bases de datos de perfiles de componentes vegetales en distintas condiciones contengan el intervalo completo de valores de cada parámetro medido en un amplio abanico de condiciones medioambientales, genéticas y de crecimiento. Esta información deberá ser correlacionada con la presencia o ausencia de peligros conexos para la inocuidad de los alimentos.

Los métodos de perfiles todavía no son adecuados para fines de evaluación rutinaria de riesgos, por lo que se necesita seguir elaborándolos y validándolos. Una aplicación más prometedora de estos métodos en la actualidad puede radicar en un análisis basado en hipótesis de las categorías pertinentes de compuestos que se pueden alterar. No se pretende que los métodos de perfiles sustituyan a los análisis convencionales de compuestos simples, pero pueden resultar útiles, si se validan, para confirmar y complementar otros datos.

Referencias

- Association of Official Analytical Chemistry. 2002. Official methods of analysis. 2002. Washington, DC, Association of Official Analytical Chemistry.
- Greenfield, H. y Southgate, D.A.T. 2003. Food composition data: production, management and use, 2nd edition.
- McCleary, B.V., Charnock, S.J., Rossiter, P.C., O'Shea, M.F., Power, A.M. y Lloyd, R.M. 2006. Measurement of carbohydrates in grain, feed and food. *J. Sci. Food Agric.*, 86: 1648–1661.
- Morris, A., Barnett, A. y Burrows, O.-J. 2004. Effect of processing on nutrient content of foods. *CAJANUS*, 37: 160–164.
- OCDE. 2001. Report of the OECD workshop on the nutritional assessment of novel foods and feeds. Ottawa, Organisation for Economic Co-operation and Development. Feb. 2001. Source: ENV/JM/MONO (2002)6.

Otras fuentes

- Base de datos sobre composición de cultivos de Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI). Es una extensa base de datos en línea sobre composición de cultivos que ofrece información actualizada sobre la variabilidad natural de la composición de los cultivos convencionales y proporciona una referencia para comparar la composición de nuevas variedades de cultivos, incluidos los obtenidos por medios biotecnológicos. <http://www.cropcomposition.org/>
- Véase también: ILSI. 2003. *Best practices for the conduct of animal studies to evaluate crops genetically modified for input traits*. Washington, DC, ILSI Press. <http://www.ilsil.org/AboutILSI/IFBIC/BESTPRACTICES.htm>
- FAO INFOODS. La Red internacional de sistemas de datos sobre alimentos (INFOODS), que se inició en el marco del Programa de alimentación y nutrición de la Universidad de las Naciones Unidas, constituye un amplio esfuerzo por mejorar los datos sobre la composición de nutrientes de alimentos procedentes de todas las partes del mundo, y su objetivo es asegurar que se puedan obtener e interpretar adecuadamente datos pertinentes y fiables en todo el mundo. http://www.fao.org/infoods/index_es.stm
- OCDE. 1998. *Report of the OECD workshop on the toxicological and nutritional testing of novel foods*. Paris, Organization for Economic Co-operation and Development (OECD).
- USDA National Nutrient Database for Standard Reference. El Laboratorio de datos sobre nutrientes (NDL) se encarga de elaborar la base de datos nacional sobre nutrientes para referencia normalizada del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, en la que se basan de la mayoría de las bases de datos sobre alimentación y nutrición de ese país y que se utiliza para establecer las políticas y la investigación alimentarias y la vigilancia nutricional. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search> ●

9. Perspectivas sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de la próxima generación de plantas de ADN recombinante

Introducción

En los últimos años, las alteraciones genéticas de las nuevas variedades vegetales que se están desarrollando se han hecho más complejas, al participar en ellas más genes y haber una tendencia creciente a alterar las rutas metabólicas existentes o incluso crear rutas nuevas. Estas plantas de ADN recombinante de “segunda generación” han sido deliberadamente modificadas para que expresen caracteres nuevos que mejoran la nutrición y la salud (por ejemplo, con niveles de vitaminas aumentados) o la alimentación del ganado. A diferencia de la primera generación de cultivos de ADN recombinante, en los que no se preveía que aparecieran propiedades nutritivas alteradas y en los que resultaba relativamente sencillo evaluar la inocuidad de los caracteres debidos a un único gen, estos productos de segunda generación pueden haber sido elaborados deliberadamente para que no sean sustancialmente equivalentes a sus homólogos convencionales. Así pues, pueden presentarse nuevos desafíos para los encargados de evaluar la inocuidad de los alimentos y piensos obtenidos de estas plantas de ADN recombinante, ya que es posible que no exista un comparador convencional frente al que efectuar mediciones.

Es probable que la próxima generación de plantas de ADN recombinante sea genéticamente más compleja (y pueda difuminar la frontera entre los alimentos y los productos terapéuticos, por ejemplo, los productos nutraceuticos, los biofarmacéuticos y las vacunas comestibles). Con ello, la aplicación del concepto de equivalencia sustancial será menos adecuada y es probable que la evaluación de la inocuidad de estos productos dependa de otros enfoques y de la mejora paralela del conocimiento sobre la relación entre la composición de la planta y las repercusiones para la salud. Será fundamental garantizar que la evaluación de la inocuidad tenga en cuenta las necesidades dietéticas y las modalidades de consumo de las poblaciones y subpoblaciones potencialmente afectadas.

Se prevé que los productos alimenticios GM que se han modificado para que sean significativamente distintos de sus homólogos convencionales se analizarán de un modo diferente, si no más riguroso, que los alimentos GM que han sido aprobados por las autoridades de reglamentación hasta la fecha. Se están estudiando nuevos métodos analíticos para predecir y evaluar esas diferencias (examinados por Kuiper y Kleter, 2003). En la actualidad, la utilidad de estos métodos se encuentra limitada por el hecho de que no hay suficientes datos disponibles para indicar si las diferencias estadísticamente significativas que se pueden identificar utilizando métodos de perfiles como el microarray de ADN o ARN o la proteómica son biológicamente pertinentes desde el punto de vista de la inocuidad.

Se han realizado pocos intentos, a escala internacional, de examinar la mejor forma de evaluar la inocuidad de los alimentos GM cuyas propiedades se han mejorado en lo que respecta a la nutrición y la salud. El Instituto Internacional de Ciencias de la Vida ha publicado un documento que establece los fundamentos científicos para evaluar la inocuidad y los efectos nutricionales de los cultivos con cualidades nutricionales mejoradas y hace recomendaciones al respecto (el documento no aborda los alimentos GM que ofrecen posibles beneficios para la

salud). Incluye términos y definiciones para describir estos productos, señala los principales desafíos en materia de inocuidad y nutrición y presenta posibles enfoques y métodos para abordarlos (ILSI, 2004). El Grupo de acción intergubernamental especial sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos del Codex ha emprendido una iniciativa más reciente. En 2005, el Grupo de acción acordó comenzar nuevos trabajos para elaborar un anexo a sus Directrices de 2003 (véase el Apéndice 2). El anexo ampliará la orientación que ofrecen las Directrices de 2003.

Principios generales para la adición de nutrientes esenciales a los alimentos

La Comisión del Codex Alimentarius (CAC, 2007) proporciona orientación para mantener o mejorar la calidad nutricional general de los alimentos mediante la adición de nutrientes esenciales a efectos de enriquecimiento, restitución y equivalencia nutricional. Los Principios generales también abarcan la adición de nutrientes esenciales a alimentos destinados a fines especiales para asegurar que el contenido de nutrientes sea adecuado. Los Principios generales tienen por objeto evitar la adición indiscriminada de nutrientes esenciales a los alimentos, disminuyendo así el peligro de riesgos para la salud debidos a excesos, deficiencias o desequilibrios de nutrientes. El Codex aprobó estos principios generales en 1987 y posteriormente se han realizado enmiendas. A escala internacional hay un conocimiento cada vez mayor de los alimentos nutricionalmente mejorados o que promueven la salud. Sin embargo, éste es un campo de investigación que requiere mayor participación científica y un tratamiento diferente a la simple obtención de una variedad de cultivo con mayor resistencia a las enfermedades, las plagas de insectos o los herbicidas, aunque se hayan utilizado instrumentos biotecnológicos para este fin.

La revisión de los principios generales por la CAC (2007) se centró en los siguientes puntos:

1. nuevos métodos para lograr la adición o mejora de los niveles de nutrientes esenciales en los alimentos como, por ejemplo, el bioenriquecimiento;
2. la necesidad de nuevos enfoques para controlar la adición de nutrientes esenciales a los alimentos como, por ejemplo, el enriquecimiento discrecional;
3. la adición de sustancias bioactivas a los alimentos.

Bioenriquecimiento

La revisión del Codex (2007) define el bioenriquecimiento como la adición indirecta de nutrientes esenciales u 'otras sustancias' a los alimentos con el fin de lograr una mejora de la nutrición o de la salud. Además de añadir directamente el nutriente a los alimentos en el momento de la elaboración, se pueden añadir nutrientes indirectamente en un momento anterior de la producción de alimentos. La transformación genética mediante tecnologías de ADN recombinante es uno de estos instrumentos, cuyo uso permite al animal o la planta producir el nutriente adicional, por ejemplo, un mayor nivel de beta-caroteno en el arroz (véase el Recuadro 9.1).

Sobre la base de modelos elaborados por Health Canada (Health Canada, 2005), la Comisión Europea (CE, 2006) y Rasmussen *et al.* (2006), se está intentando identificar el valor umbral para los nutrientes mejorados de manera que el riesgo de adición indiscriminada de nutrientes esenciales se reduzca y se puedan evaluar sus efectos sobre la salud. Igualmente, es necesario seguir investigando con el fin de identificar para cada nutriente (caso por caso) los niveles mínimos de adición de nutrientes a un alimento bioenriquecido de forma que se produzca la consecuencia deseada más allá del efecto discernible, para permitir que el etiquetado ofrezca información correcta sobre el producto.



Recuadro 9.1. Arroz dorado

Un ejemplo de esta nueva generación de plantas de ADN recombinante es la obtención de "arroz dorado" a través de una red internacional en la que participan la Unión Europea, la India, Filipinas, Viet Nam y Bangladesh (<http://www.goldenrice.org>). Las carencias de micronutrientes en la dieta, como la falta de vitamina A, son una fuente importante de morbilidad (mayor vulnerabilidad a las enfermedades) y de mortalidad en todo el mundo. Esta carencia afecta principalmente a los niños, perjudicando su sistema inmunológico y su desarrollo normal y ocasionando enfermedades y, en definitiva, la muerte. La mejor forma de evitar las carencias de micronutrientes es a través de una dieta variada, rica en verduras, frutas y productos animales. Según la OMS, la carencia de vitamina A (VAD) en la dieta hace que entre 250 000 y 500 000 niños aproximadamente queden ciegos al año. Para las personas que viven bajo el umbral de la pobreza en muchas partes del mundo, es necesario que los alimentos que se consumen habitualmente, como el arroz, aporten vitamina A. Sin embargo, las plantas de arroz producen β -caroteno (provitamina A) únicamente en los tejidos verdes y no en el endospermo (la parte comestible de la semi-

lla). En el *arroz dorado*, se han insertado en el genoma del arroz, mediante ingeniería genética, genes responsables de la producción y acumulación de β -caroteno en los granos. La intensidad del color dorado es un indicador de la concentración de β -caroteno en el endospermo. Tras probar la idea en 1999, se han obtenido nuevas líneas de arroz con un mayor contenido de β -caroteno que están siendo objeto de ensayos sobre el terreno. Los procesos de análisis de riesgos y reglamentación se llevan a cabo respetando los sistemas nacionales y las directrices del Codex en cada país. El objetivo es proporcionar el aporte diario recomendado de vitamina A (en forma de β -caroteno) en 100-200 g de arroz, que equivalen al consumo diario de los niños en las sociedades basadas en el arroz, como sucede en la India, Viet Nam o Bangladesh. En otros países el *arroz dorado* puede ser también un complemento valioso de la dieta de los niños, y contribuir de este modo a reducir las enfermedades clínicas y subclínicas relacionadas con la VAD. El *arroz dorado* es un producto que no crea nuevas dependencias ni desplaza a la cocina tradicional y puede evitar que un gran número de personas sufran enfermedades relacionadas con la VAD.

Recuadro 9.2. Principales consideraciones sobre bioinocuidad de los alimentos nutricionalmente mejorados

a) Estimación de las posibles modalidades de distribución de la exposición: ¿Cómo determinar las posibles modalidades de distribución de la exposición tanto en las poblaciones seleccionadas como en las no seleccionadas de un país y evaluar la inocuidad de dicha exposición en grupos vulnerables? Aunque existen técnicas para simular estas modalidades mediante modelos, parece que no se pueden sustituir los ensayos e investigaciones controlados, primero en animales y después en personas, con su consentimiento fundamentado. Desde esta perspectiva, hay que ocuparse de una importante cuestión social que es etiquetar los alimentos obtenidos de organismos de ADN recombinante en el mercado de manera que se puedan identificar los alimentos GM en estudios epidemiológicos, como parte de la vigilancia y gestión de riesgos tras la distribución.

b) Biodisponibilidad: Se deberán incorporar análisis de biodisponibilidad a los exámenes reglamentarios de todas las plantas de ADN recombinante obtenidas con la finalidad de mejorar la nutrición y la salud. Se ha recomendado realizar estudios de biodisponibilidad utilizando cultivos de células antes de las pruebas de alimentación y emplear componentes con radiomarcadores para rastrear el destino del nutriente tras el metabolismo celular (Wood y Tamura, 2001).


c) Límites superiores de la ingesta inocua: Es muy importante establecer los límites superiores de la ingesta inocua del nutriente o sustancia bioactiva para eliminar cualquier riesgo asociado a una ingesta excesiva del alimento. Se deben establecer los límites superiores de los alimentos que contengan nutrientes mejorados para cada nutriente seleccionado, ya que los distintos nutrientes pueden tener límites superiores distintos en lo que respecta a la ingesta inocua de los seres humanos. Hay que identificar claramente las plantas de ADN recombinante con modificaciones de nutrientes, y esforzarse en evitar su utilización sin consentimiento fundamentado. Se deben establecer límites superiores inocuos de ingestión utilizando la forma pura del nutriente seleccionado y tras ella la forma comestible de los alimentos, primero en animales y después en voluntarios humanos.

d) Se deben realizar pruebas de **estabilidad** de las nuevas proteínas introducidas en los alimentos obtenidos de cultivos de ADN recombinante, ya que los nuevos productos pueden crear subproductos tóxicos imprevistos, sobre todo si el producto vegetal primario se elabora en diferentes formas y preparaciones. Si se desconoce el comportamiento de estas proteínas en otras fuentes de alimentos, se debe someter a prueba tanto durante la elaboración como durante el almacenamiento, aparte de las pruebas de toxicidad del producto.

El Grupo Independiente sobre Ciencia (Independent Science Panel), creado en 2003 por el Reino Unido³⁴, ha debatido el asunto de la bioinocuidad de los alimentos transgénicos nutricionalmente mejorados en respuesta a un cuestionario elaborado por el Codex sobre los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante cuya finalidad es producir beneficios en materia de nutrición o salud. En el Recuadro 9.2 se describen algunos de los principales aspectos de las consideraciones sobre bioinocuidad de los alimentos y cultivos nutricionalmente mejorados.

Referencias

Codex Alimentarius. 2006. *Informe de la quinta reunión del Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos (Alinorm 06/29/34)*. Roma, Codex Alimentarius.

- 
- Comisión del Codex Alimentarius (CAC). 2007. *Informe del Grupo de Trabajo sobre el Anteproyecto de Anexo a las Directrices del Codex para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante: Evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante modificadas para obtener beneficios nutricionales o de salud*. Roma, CL 2007/18-FBT.
- Comisión Europea (CE). 2006. *Discussion paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs*. Bruselas, EC Health & Consumer Protection Directorate E.
- Health Canada. 2005. *Addition of vitamins and minerals to foods – Health Canada’s proposed policy and implementation plans*. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consultation/init/summary_report_vitamins-rapport_sommaire_vitamines_e.html
- Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI). 2004. Nutritional and safety assessment of foods and feeds nutritionally improved through biotechnology. *Comp. Rev. Food Sci. Food Safety*, 3: 38–104.
- Kuiper, H. y Kleter, G. 2003. The scientific basis for risk assessment and regulation of genetically modified foods. *Food Sci. Tech.*, 14: 277–293.
- Rasmussen, S.E., Andersen, N.L., Dragsted, L.O. y Larsen, J.C. 2006. A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods. *Eur. J. Nutr.*, 45: 123–135.
- Wood, R.J. y Tamura, T. 2001. Methodological issues in assessing bioavailability of nutrients and other bioactive substances in dietary supplements: summary of workshop discussion. *J. Nutr.*, 131(4 Suppl): 1396S–1398S ●



10. Comunicación de riesgos entre partes interesadas

Introducción

La comunicación de riesgos es uno de los tres componentes, distintos pero estrechamente relacionados, del análisis de riesgos según la definición de la Comisión del Codex Alimentarius³⁵. Es el “intercambio interactivo de información y opiniones a lo largo de todo el proceso de análisis de riesgos sobre los riesgos, los factores relacionados con los riesgos y las percepciones de los riesgos, entre las personas encargadas de la evaluación de los riesgos, las encargadas de la gestión de riesgos, los consumidores, la industria, la comunidad académica y otras partes interesadas, comprendida la explicación de los resultados de la evaluación de los riesgos y de los fundamentos de las decisiones relacionadas con la gestión de los riesgos”. Junto con la evaluación y la gestión de riesgos, la comunicación de riesgos es parte integrante del análisis general de riesgos de un alimento obtenido de plantas de ADN recombinante. La comunicación de riesgos es la ciencia del conocimiento de los riesgos científicos y tecnológicos y de la forma de comunicarlos dentro de una estructura sociopolítica (Powell, 2000).

Aunque los procesos de evaluación de riesgos y los métodos para gestionarlos se centran en la salud y la inocuidad para el medio ambiente, es necesario que se comuniquen de forma sencilla y general sin profundizar en los detalles tecnológicos. Es útil dejar claro a las partes interesadas que el hecho de que un cultivo GM tenga un gen bacteriano para producir una determinada proteína no significa que el cultivo transformado albergue a la propia bacteria, sino que el cultivo tiene ahora la capacidad de producir la nueva proteína a partir de su propia fisiología mediante el gen que estaba originalmente presente en la bacteria. Una vez que esto haya quedado establecido, los detalles de la comunicación deberán centrarse en los distintos procesos de reglamentación a través de los cuales se garantiza la distribución inocua de la tecnología y de sus beneficios para los usuarios finales.

Características principales de la comunicación de riesgos

La Comisión del Codex Alimentarius (2003) enumeró las características que debería tener la comunicación de riesgos dentro del proceso de análisis de riesgos (Recuadro 10.1).

La función principal de la comunicación de riesgos deberá ser asegurar que toda la información y las opiniones necesarias para una gestión de riesgos eficaz se incorporan al proceso de toma de decisiones. Deberá incluir una explicación clara de las políticas de evaluación de riesgos y de la propia evaluación, sin omitir la incertidumbre. También se deberá explicar con claridad la necesidad de determinadas normas o textos afines y los procedimientos seguidos para establecerlos, incluida la forma en que se trató la incertidumbre. Deberán constar todas las limitaciones, incertidumbres y supuestos, sus consecuencias para el análisis de riesgos, y las opiniones minoritarias que se hayan expresado en el curso de la evaluación de riesgos. Sin embargo, aunque se espera que la comunicación sea clara y accesible para todas las partes interesadas, si existen preocupaciones legítimas sobre la confidencialidad, habrá que respetarlas al difundir la información sobre el análisis de riesgos.

³⁵ Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius (aprobados por la Comisión del Codex Alimentarius en su 26º período de sesiones, 2003; Manual de Procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 13ª edición).

Recuadro 10.1. Comunicación de riesgos dentro del proceso de análisis de riesgos

1. promover un mayor conocimiento y comprensión de las cuestiones concretas sometidas a examen durante el análisis de riesgos;
2. promover la coherencia y la transparencia en la formulación de opciones/recomendaciones relativas a la gestión de riesgos;
3. proporcionar una base sólida para la comprensión de las decisiones propuestas en materia de gestión de riesgos;
4. mejorar la efectividad y eficacia generales de los análisis de riesgos;
5. fortalecer las relaciones de trabajo entre los participantes;
6. fomentar la comprensión pública del proceso, con vistas a aumentar la confianza en la inocuidad de los suministros alimentarios;
7. promover la participación adecuada de todas las partes interesadas;
8. intercambiar información en relación con las preocupaciones de las partes interesadas sobre riesgos asociados con los alimentos.

La comunicación de riesgos es una parte importante de los procedimientos de bioinocuidad que garantizan la aceptación pública de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. La comunicación e interacción con el público en general sobre los riesgos concretos y las medidas adoptadas para mitigarlos antes de que el cultivo de ADN recombinante llegue a los campos o antes de que los alimentos obtenidos de él lleguen a los mercados constituye una medida fundamental para tranquilizar a las partes interesadas. También es un mecanismo que crea confianza entre las partes de forma gradual, a medida que se pasa por las distintas fases de obtención de la planta de ADN recombinante y de los alimentos que de ella se deriven. Sin este canal de comunicación, se crea un vacío que impide que las partes interesadas conozcan los esfuerzos realizados

por las autoridades de reglamentación para reducir los riesgos evaluados con la tecnología, y alienta la difusión de historias ficticias entre personas mal informadas junto con sus propios mensajes, posiblemente engañosos.

La cobertura de los medios de comunicación sobre los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante puede polarizarse y convertirse en una cuestión de inocuidad frente a riesgo, de ciencia que avanza frente a ciencia fuera de control, de competitividad frente a inocuidad (Powell y Leiss, 1997). El análisis de los medios de comunicación es un instrumento que se utiliza para ayudar a comprender cómo se forma la opinión pública y a escuchar lo que dice la gente y lo que se dice a la gente. La confianza en los medios de comunicación ayuda a definir el sentido de realidad del público (Nelkin, 1987) y su percepción de los riesgos o los beneficios.

La comunicación de riesgos se puede dividir en sus dos elementos principales: los componentes técnicos, que normalmente incluyen los peligros científicos estudiados en la evaluación de riesgos y las opciones de gestión que se derivan de ella, y los componentes no técnicos entre los que cabe citar los protocolos administrativos y los asuntos culturales y éticos que surgen en la sociedad y que los organismos de reglamentación tratan durante el proceso de análisis de riesgos.

Comunicación reglamentaria de riesgos

La comunicación reglamentaria de riesgos comienza en primer lugar con la información a los grupos de partes interesadas (toda la cadena alimentaria, incluidos los científicos, agricultores, comerciantes, elaboradores, obtentores de productos, agentes del mercado [minoristas] y consumidores) sobre las últimas tecnologías en el momento en que una institución aprueba un proyecto de desarrollo tecnológico para un determinado cultivo. A partir de esta etapa, es necesario idear métodos para transmitir la información de manera comprensible en las distintas fases de desarrollo hasta que el producto llega a los mercados, con el fin de mantener informadas a las principales partes interesadas en cada fase.

Es importante que se ofrezca únicamente información precisa, ya que la comunicación de riesgos suele influir en las creencias psicológicas y culturales. La evaluación de los riesgos científicos debe ir acompañada de actividades adecuadas de gestión y comunicación de riesgos basadas en la investigación para ofrecer a los consumidores, los medios de comunicación y demás interesados, una evaluación equilibrada y basada en principios científicos de los posibles beneficios y riesgos de una determinada tecnología, y para influir positivamente en la

PÁRRAFO 22 DE LOS PRINCIPIOS DEL CODEX. Una comunicación de riesgos eficaz es esencial en todas las fases de la evaluación y gestión de los riesgos. Se trata de un proceso interactivo en el que participan todas las partes interesadas, a saber, el gobierno, la industria, las instituciones académicas, los medios de información y los consumidores.

PÁRRAFO 23 DE LOS PRINCIPIOS DEL CODEX. La comunicación de riesgos debe incluir procesos transparentes de evaluación de la inocuidad y adopción de decisiones en materia de gestión de riesgos. Estos procesos deben estar completamente documentados en todas las etapas y abiertos a la opinión pública, respetando a la vez las preocupaciones legítimas por salvaguardar el carácter confidencial de la información comercial e industrial. En particular, los informes sobre evaluaciones de inocuidad y otros aspectos del proceso de adopción de decisiones deben estar a disposición de todas las partes interesadas.

PÁRRAFO 24 DE LOS PRINCIPIOS DEL CODEX. Una comunicación de riesgos eficaz debe incluir procesos de consulta, que deben ser interactivos. Debe solicitarse la opinión de todas las partes interesadas; las cuestiones pertinentes de inocuidad de los alimentos y aspectos nutricionales que se planteen en las consultas deberán abordarse durante el proceso de análisis de riesgos.

formulación de políticas públicas. El desafío consiste en incorporar las percepciones públicas a la formulación de políticas sin renunciar a la función rectora de la ciencia.

En los Principios del Codex para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos (véase el Apéndice 1) se aborda la comunicación de riesgos del siguiente modo.

La comunicación de riesgos sirve para explicar cómo y por qué se toman las decisiones. Reconoce específicamente cualquier preocupación que planteen las partes interesadas, incluido el público, y explica cómo se deben abordar dichas preocupaciones. De esta forma se plasma la realidad de que la comunicación de riesgos es un intercambio iterativo entre las partes interesadas y afectadas que se centra en primer lugar, pero no únicamente, en los riesgos. En la práctica, y debido a la gran variedad de partes interesadas en la biotecnología agrícola, la comunicación de riesgos es en gran medida un diálogo de carácter no técnico sobre los riesgos reales y los riesgos percibidos.

La idea de que se puede y se debe hacer más para poner a disposición del público información sobre la evaluación de la inocuidad de los nuevos alimentos está ampliamente reconocida. Esta cuestión ha adquirido mayor importancia debido al creciente interés de los consumidores por la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. Los países de la OCDE y algunas organizaciones intergubernamentales están buscando nuevas formas de compartir sus experiencias. Están fomentando la difusión de información y un conocimiento firme de los asuntos relativos a la inocuidad por parte de los consumidores (OCDE, 2000). Varios países han tomado medidas con vistas a compartir con el público información sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos GM, tales como:

- a. invitar al público a que haga observaciones sobre informes que contengan evaluaciones de la inocuidad realizadas por organismos científicos de evaluación;
- b. divulgar datos utilizados en evaluaciones de la inocuidad para respaldar las solicitudes;
- c. publicar los resultados de reuniones de organismos de evaluación de la inocuidad.

Las autoridades de reglamentación están recabando activamente la participación y la opinión del público en lo que respecta a la inocuidad y la reglamentación de los alimentos. Algunas autoridades aplican una política de plena divulgación de la información que contienen las solicitudes (exceptuando la información comercial de carácter confidencial). Cada vez se recurre más a Internet para ofrecer al público información sobre la evaluación de la inocuidad y los procedimientos de autorización. Es una buena fuente de información sobre cultivos y otros alimentos que han sido autorizados. Algunos países están contemplando la posibilidad de utilizar Internet para lograr una mayor difusión de los detalles de las solicitudes, con el fin de hacer que el proceso de evaluación sea lo más abierto, transparente y participativo posible.

El sitio en línea de la OCDE BioTrack (<http://www.oecd.org/ehs/service.htm>) es una valiosa fuente de información sobre las novedades normativas de los países miembros. En él se puede consultar información sobre los ministerios u organismos responsables y pormenores de leyes, reglamentos y directrices. También hay dos importantes bases de datos, una de productos que se han comercializado y otra de pruebas sobre el terreno con cultivos GM que se han realizado en países de la OCDE.

La comunicación de riesgos como un proceso en ambos sentidos

La comunicación reglamentaria de riesgos se ocupa de ofrecer información sobre el marco y los procesos normativos concebidos para evaluar y gestionar el riesgo, como son la formulación de políticas, los procesos de solicitud, la participación de las partes interesadas, la toma de decisiones sobre productos concretos y el acceso a la información que se utiliza para orientar la toma de decisiones sobre asuntos reglamentarios. Para evitar conflictos de intereses reales o percibidos, muchos organismos de reglamentación realizan únicamente actividades de comunicación reglamentaria de riesgos y encomiendan las tareas de comunicación más centradas en la tecnología o los productos a otros grupos de partes interesadas. Se debe hacer tanto hincapié en recabar aportaciones y respuestas como en difundir la información.

Para ser eficaces, los encargados de la comunicación reglamentaria de riesgos tienen que idear mecanismos adecuados para recibir respuestas, analizarlas y utilizar la información para revisar y mejorar su capacidad de comunicación. Las respuestas y aportaciones de las partes interesadas permiten a los encargados de la reglamentación y a los evaluadores de riesgos identificar y abordar las preocupaciones de estas partes. A menudo, la mejor forma de difundir información consiste en fortalecer los canales existentes. Por ejemplo, si los gobiernos publican en los periódicos locales información actualizada sobre los progresos que han realizado, los mecanismos de comunicación de riesgos sobre biotecnología agrícola pueden ser los mejores a corto plazo. Sin embargo, si los gobiernos recurren únicamente a mecanismos como los “boletines oficiales”, que tienen una distribución escasa, para informar al público, habrá que prestar atención a otros canales para difundir información y recibirla de los grupos seleccionados.

A menudo se aumenta la credibilidad de un proceso de comunicación ofreciendo análisis técnicos de dicho proceso en un lenguaje sencillo. Por ejemplo, se pueden encargar análisis que expliquen la parte científica o tecnológica del proceso y los procedimientos reglamentarios (Beever y Kemp, 2000).

Los diferentes grupos de destinatarios o partes interesadas tienen diferentes necesidades, por lo que es importante comprender bien a esos destinatarios antes de elaborar estrategias de comunicación para ellos. La identificación de sus necesidades, sus preocupaciones, su nivel de conocimientos, sus opiniones y los mecanismos que prefieren para la comunicación a través de consultas facilitará la elaboración de un estilo de comunicación eficaz.

También se deberá estudiar con detenimiento el tipo de destinatarios al seleccionar a los mejores comunicadores. Los comunicadores eficaces deben ser creíbles y generar confianza; pueden ser necesarias personas diferentes para dirigirse a los diferentes grupos seleccionados. Además, los comunicadores deben tener excelentes aptitudes en materia de idiomas y saber escuchar. En general, la credibilidad de los comunicadores depende de modelos culturales que cambian de una sociedad a otra y de un sector a otro.

Hay dos preguntas específicas a las que se debe responder durante la comunicación de riesgos: “¿Son inocuos los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante?” y “¿Qué alimentos han sido modificados genéticamente?”. Se plantean así las cuestiones de la elección y de saber qué alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante pueden estar en el mercado. Para abordar estas cuestiones, las autoridades de reglamentación suelen difundir

Recuadro 10.2. Consideraciones útiles sobre comunicación de riesgos**Conocer a los destinatarios**

Antes de formular mensajes de comunicación de riesgos, debería analizarse el público destinatario para comprender sus motivos y opiniones. Además de determinar en general quiénes son los destinatarios, es preciso llegar a conocerlos de hecho como grupos y, si es posible, como individuos, para así poder entender sus preocupaciones y sentimientos y mantener un cauce abierto de comunicación con ellos. Una parte importante de la comunicación de riesgos consiste en escuchar a todas las partes interesadas.

Contar con expertos científicos

Los expertos científicos, en calidad de asesores de riesgos, deben ser capaces de explicar los conceptos y procesos de la evaluación de riesgos. Deben poder explicar los resultados de su evaluación y los datos científicos, supuestos y juicios subjetivos en que está basada, de manera que los gestores de riesgos y otras partes interesadas comprendan claramente el riesgo. Además deben ser capaces de comunicar claramente lo que saben y lo que no saben, y de explicar las incertidumbres relacionadas con el proceso de evaluación de riesgos. A su vez, los gestores de riesgos deben poder explicar cómo se ha llegado a adoptar las decisiones sobre gestión de riesgos.

Contar con personal especializado en comunicación

La comunicación eficaz de riesgos requiere personal especializado para transmitir información comprensible y aprovechable a todas las partes interesadas. Los gestores de riesgos y expertos técnicos quizá no tengan el tiempo ni la formación necesaria para realizar las tareas complejas de comunicación de riesgos, como tener en cuenta las necesidades de los distintos destinatarios (público en general, empresas, medios de divulgación, etc.) y preparar mensajes eficaces. Las personas con conocimientos especializados de comunicación de riesgos deberían participar, por lo tanto, lo antes posible en el proceso. Probablemente, esa especialización deberá fomentarse mediante la capacitación y la experiencia.

Ser una fuente creíble de información

La información influye más en la percepción pública cuando viene de una fuente que goza de credibilidad. Ésta puede variar de acuerdo con la naturaleza del peligro, la cultura, la condición social y económica y otros factores. Los mensajes resultan más verosímiles si hay coincidencia entre los emitidos por distintas fuentes. Los factores que determinan la credibilidad de la fuente son, entre otros, la competencia o experiencia reconocidas, la fiabilidad, la equidad y la falta de prejuicios. Por ejemplo, para describir una fuente creíble los consumidores utilizan adjetivos como objetiva, autorizada, especializada, interesada por el bienestar público, responsable, verdadera y “con un buen historial”. La confianza y la credibilidad deben fomentarse y pueden deteriorarse o perderse como consecuencia de una comunicación ineficaz o inadecuada. En los estudios realizados, los consumidores declaran que la desconfianza y la falta de credibilidad son fruto de las exageraciones, la distorsión y la defensa de los intereses personales.

Las comunicaciones eficaces reconocen los temas y problemas vigentes, están abiertas en su contenido y planteamiento y son oportunas. La oportunidad del mensaje es particularmente importante, ya que muchas de las controversias se centran en la pregunta “¿por qué no me lo han dicho antes?” más que en el riesgo propiamente dicho. Las omisiones, distorsiones y afirmaciones interesadas merman la credibilidad a largo plazo.

Compartir la responsabilidad

Los organismos reguladores de los gobiernos nacionales, regionales y locales tienen una responsabilidad fundamental en lo que respecta a la comunicación de riesgos. El público espera que el gobierno desempeñe un papel de liderazgo en la gestión de los riesgos para la salud pública. Así ocurre cuando la decisión implica reglamentaciones o controles voluntarios, e incluso cuando el gobierno decide no hacer nada. En este último caso, la comunicación sigue siendo fundamental para explicar las razones por las que la mejor solución es abstenerse de intervenir. Para comprender las preocupaciones públicas y garantizar que las decisiones de gestión de riesgos respondan a esas preocupaciones de manera adecuada, el gobierno debe determinar qué es lo que sabe el público acerca de los riesgos y qué opina sobre las distintas opciones que se están considerando para su gestión.

Los medios de divulgación son muy importantes en el proceso de comunicación y, por lo tanto, comparten esas responsabilidades. La comunicación sobre los riesgos inmediatos que afectan a la salud humana, sobre todo cuando pueden resultar graves consecuencias para la salud, como las enfermedades transmitidas por los alimentos, no puede recibir el mismo trato que las preocupaciones menos inmediatas sobre la inocuidad de los alimentos. Las empresas tienen también una responsabilidad en lo que respecta a la comunicación de riesgos, sobre todo cuando éstos son consecuencia de sus productos o procesos. Todas las partes que intervienen en el proceso de comunicación de riesgos (gobierno, empresas, medios de comunicación) deben responder conjuntamente de los resultados de esa comunicación aun cuando sus funciones específicas sean diferentes. Como la ciencia debe ser la base de la toma de decisiones, todas las partes que intervienen en el proceso de comunicación deben conocer los principios básicos y datos en que se basa la evaluación y las políticas que regulan las decisiones sobre gestión de riesgos.

Diferenciar entre ciencia y juicio de valor

Es fundamental distinguir entre “datos” y “valores”. Desde el punto de vista práctico, es útil comunicar los datos conocidos en el momento así como las incertidumbres existentes acerca de las decisiones que se han propuesto o aplicado. El responsable de la comunicación de riesgos carga con la responsabilidad de explicar lo que se sabe a ciencia cierta y dónde comienzan y terminan los límites de dicho conocimiento. En el concepto de nivel de riesgo aceptable intervienen juicios de valor. Por consiguiente, los comunicadores de riesgos deben poder justificar el nivel de riesgo aceptable para el público. Muchos consideran que el término “alimento inocuo” significa un alimento sin ningún riesgo, pero el riesgo cero es imposible de conseguir. En la práctica, “alimento inocuo” suele significar un alimento que es “suficientemente inocuo”. Una de las funciones de la comunicación de riesgos es precisamente aclarar ese punto.

Garantizar la transparencia

Para que el público acepte el proceso de análisis de riesgos y sus resultados, ese proceso debe ser transparente. Sin olvidar la legítima preocupación por proteger la confidencialidad (por ejemplo, informaciones o datos exclusivos), la transparencia en el análisis de riesgos consiste en hacer que el proceso sea abierto y pueda ser objeto de examen por las partes interesadas. La comunicación eficaz de doble dirección entre los gestores de riesgos, el público y las partes interesadas es una parte esencial de la gestión de riesgos y un requisito clave para conseguir la transparencia.

información sobre el marco reglamentario nacional que indica las autoridades competentes; detalla los requisitos normativos para las distintas etapas de obtención del producto (por ejemplo, investigación y desarrollo, pruebas sobre el terreno restringidas o experimentales y evaluaciones de la inocuidad previas a la comercialización); explica cómo se realizan las evaluaciones de la inocuidad y señala claramente cómo se toman las decisiones, incluidas las oportunidades para que el público participe en la toma de decisiones y los factores que los encargados de tomar esas decisiones tienen en cuenta. También se establece un calendario para recibir respuestas, de forma que se pueda proporcionar a las partes interesadas cualquier información o aclaración adicional.

Además, muchas autoridades de reglamentación publican resúmenes de las decisiones sobre productos concretos que ofrecen información relativa a determinados eventos transgénicos.

El informe de una Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS sobre la aplicación de la comunicación de riesgos a las normas alimentarias y a las cuestiones relacionadas con la inocuidad de los alimentos ofrece un útil resumen de los principios de comunicación de riesgos aplicables a quienes participan en la comunicación sobre la reglamentación y la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante³⁶.

La comunicación de riesgos en la evaluación de la inocuidad

Aunque la mayoría de los países intentan ofrecer información clara y completa sobre los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante, a menudo parece que la propia información es de carácter demasiado complejo y multidisciplinario para que el público la comprenda plenamente sin sesgos o ambigüedades. Presentar el material de manera adecuada para los distintos destinatarios sin menoscabar la exactitud de la información constituye un desafío. Es necesario que el mensaje sea lo más comunicativo posible para que el consumidor pueda tomar una decisión fundamentada sobre si acepta el alimento obtenido de plantas de ADN recombinante considerando los riesgos asociados. El Comité Asesor sobre Biotecnología del Canadá (Canadian Biotechnology Advisory Committee, CBAC, 2002) estudió las opciones que se ofrecen a continuación.


- a. **Elaborar mejor información sobre el sistema de reglamentación.** Un primer paso puede ser mejorar la clasificación y la comunicación de la información sobre el sistema canadiense de reglamentación de alimentos en lo que respecta a los alimentos GM y otros productos nuevos, y garantizar que los materiales ofrecidos son completos, comprensibles y fáciles de obtener. Se podrían utilizar distintos medios (por ejemplo, Internet, folletos, artículos) para difundir más ampliamente la información. Los materiales podrían presentar varios niveles de complejidad para resultar útiles a distintos lectores.
- b. **Crear un organismo informativo centralizado.** Un organismo centralizado de información al consumidor sobre biotecnología podría facilitar información sobre producción de alimentos, alimentos GM y biotecnologías de los nuevos alimentos, leyes y normativas pertinentes, conocimientos científicos, puntos de vista sobre asuntos éticos y sociales, actividades e investigaciones en curso y la forma de contribuir a las actividades gubernamentales. Además de debatir sobre los alimentos y las prácticas fitogenéticas convencionales, se debería tratar de ofrecer una descripción significativa de los beneficios, incertidumbres y riesgos asociados con los distintos tipos de alimentos.
- c. **Aumentar la sensibilidad y la participación del público.** Además de las opciones anteriores, un programa proactivo de comunicación podría ser útil para aumentar la sensibilidad pública. Se podría dar a los canadienses la oportunidad de hacer observaciones sobre distintos aspectos de los alimentos GM en sesiones públicas de diálogo.

³⁶ FAO. 1999. *Aplicación de la comunicación de riesgos a las normas alimentarias y a las cuestiones relacionadas con la inocuidad de los alimentos*. Estudio FAO: Alimentación y Nutrición, 70. Roma, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/x1271s/x1271s00.pdf>

El Biotechnology Consortium of India Limited (BCIL) es otro portal de comunicaciones similar y un ejemplo singular de asociación entre los sectores público y privado para facilitar toda la información técnica y presentar las preocupaciones sociales en lo que respecta a la evaluación de la bioinocuidad relacionada con la investigación de los organismos de ADN recombinante y a las actividades comerciales. Este portal, basado en el concepto del Centro de intercambio de información sobre seguridad de la biotecnología, también se propone llevar a cabo talleres en distintas partes del país y es un foro abierto sobre temas concretos en el que intervienen todas las partes interesadas y los organismos de reglamentación (BCIL, 2007). Se puede suministrar a las partes interesadas enlaces o acceso a descargas de exámenes autónomos para que puedan adquirir un conocimiento fundamentado sobre cuestiones de inocuidad y estrategias eficaces de gestión.

Referencias

- APUA. 2000. *Case study in regulatory issues connected with genetically engineered foods: genetically engineered corn runs into regulatory problems in Europe*. A joint project of the University of Illinois, Urbana and the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (Tufts University) to develop a network to monitor resistance in commensal bacteria. 22 pp. <http://www.agbios.com/docroot/articles/salyersreport.pdf>
- Beever, D.E. y Kemp, C.F. 2000. Safety issues associated with the DNA in animal feed derived from genetically modified crops. A review of scientific and regulatory procedures. *Nutr. Abstr. Rev. Series B: Livestock Feeds and Feeding*, 70: 175–182.
- Biotechnology Consortium of India Limited (BCIL). 2007. <http://bcil.nic.in>
- Comité Asesor sobre Biotecnología del Canadá (Canadian Biotechnology Advisory Committee, CBAC). 2002. *Improving the regulation of genetically modified foods and other novel foods in Canada*. Ottawa, Canada. <http://cbac-cccb.ca/epic/site/cbac-cccb.nsf/en/ah00186e.html>
- Comisión del Codex Alimentarius (CAC). 2003. *Políticas de análisis de riesgos de la CAC*. 26º período de sesiones de la CAC. Roma. 30 de junio-7 de julio de 2003.
- Defra. 2001. *Guidance on principles of best practice in the design of genetically modified plants*. Advisory Committee on Releases to the Environment, ACRE, March 2001. <http://www.defra.gov.uk/environment/acre/bestprac/consult/guidance/bp/index.htm>
- Comisión Europea. 2003. *Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food*. Scientific Steering Committee, European Commission. 6–7 March 2003, Brussels. APUA. 2000. *Case study in regulatory issues connected with genetically engineered foods: genetically engineered corn runs into regulatory problems in Europe* http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out327_en.pdf
- FAO/OMS. 2000. *Aspectos relativos a la inocuidad de los alimentos de origen vegetal modificados genéticamente. Consulta mixta FAO/OMS de expertos sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos*. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), Roma, y Organización Mundial de la Salud (OMS) http://www.fao.org/ag/agn/agns/biotechnology_expert_2000_es.asp
- FAO/OMS. 2001. *Consulta FAO/OMS de expertos sobre alergenidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos. Evaluación de la alergenidad de los alimentos modificados genéticamente*. Roma, FAO/OMS, enero de 2001. <http://www.fao.org/docrep/007/y0820s/y0820s00.htm>
- FAO/OMS. 2002. *Grupo de Acción Intergubernamental Especial del Codex sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos, tercera reunión*. Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias, Yokohama, Japón, 4–8 marzo de 2002. ftp://ftp.fao.org/codex/Alinorm03/al03_34s.pdf

- 
- Kuiper, H.A., Kleter, G.A., Noteborn, H.P.J.M. y Kok, E.J. 2001. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant J.*, 27: 503–528.
<http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-313X.2001.01119.x>
- Nelkin, D. 1987. *Selling science: how the press covers science and technology*. New York, W.H. Freeman and Company.
- OCDE. Biotech Product Database Web Site, <http://webdomino1.oecd.org/ehs/bioproduct.nsf>.
- OCDE. Biotrack Online Web Site, <http://www.oecd.org/ehs/service.htm>.
- OCDE. Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds Web Site.
http://www.oecd.org/document/63/0,2340,en_2649_34391_1905919_1_1_1_1,00.html
- OCDE. 2000. *Consensus documents for the work on the safety of novel foods and feeds*. Organisation for Economic Co-operation and Development. http://www.oecd.org/document/9/0,3343,en_2649_34391_1812041_1_1_1_1,00.html
- OCDE. 2000. *Report of the task force for the safety of novel foods and feeds*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. 72 pp.
- Powell, D. y Leiss, W. 1997. *Mad Cows And Mother's Milk: The Perils of Poor Risk Communication*. Kingston, Canada, McGill-Queen's University Press.
- Powell, D.A. 2000. Food safety and the consumer perils of poor risk communication. *Can. J. Anim. Sci.*, 80: 393–404 ●

11. Glosario de términos, enlaces y fuentes

Los siguientes términos aparecen frecuentemente en los expedientes presentados para la evaluación de la inocuidad. Se puede consultar terminología relativa a la biotecnología en el Glosario de biotecnología para la agricultura y la alimentación de la FAO en la siguiente dirección: http://www.fao.org/biotech/index_glossary.asp?lang=es

Glosario

ADN de transferencia (ADN-T)

Segmento de ADN del plásmido Ti, que se encuentra en el patógeno *Agrobacterium tumefaciens* y que se transfiere a las células vegetales, insertándose en el ADN de la planta como parte del proceso de infección. El tipo silvestre del ADN-T codifica enzimas que inducen a la planta a sintetizar opinas específicas, necesarias para el crecimiento de la bacteria. En el ADN-T creado por ingeniería genética, tales genes se sustituyen por transgenes.

ADN recombinante

El que resulta de combinar fragmentos de ADN de diferente procedencia.

Adyuvante

Agente mezclado con un antígeno que aumenta la respuesta inmunitaria a ese antígeno o a la inmunización.

Alimentos genéticamente modificados (alimentos GM)

Los alimentos genéticamente modificados (GM) son los obtenidos de organismos genéticamente modificados (OGM) que han visto alterado su genoma mediante ingeniería genética (por ejemplo, el maíz GM) o los que contienen ingredientes procedentes de OGM (por ejemplo, el chocolate que contiene soja GM).

Biodisponibilidad

Proporción de una sustancia nutritiva o de un fármaco, etc., que puede utilizar un organismo de forma biológicamente efectiva. Por ejemplo, el fósforo (P) de algunos suelos con elevado contenido en P se caracteriza por su baja disponibilidad, ya que el propio pH de tales suelos determina que gran parte del P sea insoluble.

Bioinocuidad

Se refiere a las medidas destinadas a evitar los riesgos para la salud y la seguridad humana y para la conservación del medio ambiente derivados del uso de organismos infecciosos o genéticamente modificados en investigación y en las prácticas comerciales.

Biotecnología convencional

1. Toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus

derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos (Convenio sobre la Diversidad Biológica).

2. Interpretada en sentido más estricto, que considera las nuevas técnicas de ADN, la biología molecular y las aplicaciones tecnológicas reproductivas, la definición abarca una gama de tecnologías diferentes, como la manipulación y transferencia de genes, tipificación del ADN y clonación de plantas y animales (Declaración de la FAO sobre biotecnología).

Biotecnología moderna

Aplicación de:

1. Técnicas *in vitro* de ácidos nucleicos, incluyendo el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos; o
2. Fusión de células de la misma o distinta familia taxonómica. Estas técnicas, que no forman parte de las empleadas en la selección y mejora tradicionales, permiten sobrepasar las barreras fisiológicas naturales, ya sean reproductoras o de recombinación (Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica).

Concatémero

Segmento de ADN formado por secuencias repetitivas unidas cabeza a cola.

Concatenación

Combinación de dos o más cadenas de ADN en un orden determinado.

Cruzamiento externo

Apareamiento entre distintas poblaciones o individuos de la misma especie que no tienen relación cercana. La expresión “cruzamiento externo” se puede utilizar para describir la polinización no intencional por una fuente externa del mismo cultivo durante la producción de semillas híbridas.

Efecto de posición

Influencia de la localización de un gen (en particular, de un transgén) sobre su expresión y de ahí, su efecto sobre el fenotipo.

Enfoque comparativo

El enfoque comparativo, anteriormente denominado equivalencia sustancial, incorpora la idea de que los alimentos GM se pueden evaluar en gran medida comparándolos con los alimentos de referencia que se consumen habitualmente y se consideran inocuos (homólogo convencional o no modificado). Normalmente se realiza la comparación en el nivel de la composición de los alimentos.

Ensayos de digestibilidad *in vitro*

Existen métodos para establecer la digestibilidad de compuestos que contienen proteínas, entre ellos los ingredientes de alimentos y piensos. Estos métodos incluyen la incubación del compuesto con proteasas seguida de la determinación de los enlaces peptídicos hidrolizados, y son adecuados para una determinación rápida y rutinaria de la digestibilidad en los establecimientos de elaboración de alimentos y piensos.

Equivalencia sustancial

La equivalencia sustancial es un concepto, descrito por primera vez en un documento de la OCDE publicado en 1993, que hace hincapié en que una evaluación de un nuevo alimento, en particular si es un alimento genéticamente modificado, debe demostrar que es tan inocuo como su homólogo convencional.

Exposición dietética

Contacto por ingestión entre un agente físico, químico o biológico y un organismo.

Gen antisentido

Gen que produce un transcrito (ARNm) complementario al ARNm precursor o al ARNm de un gen normal (construido habitualmente por inversión de la región codificante con respecto al promotor).

Hapteno

Molécula de tamaño pequeño que por sí misma no constituye un antígeno, pero que cuando forma parte de una estructura mayor al unirse a una proteína transportadora, puede actuar como un determinante antigénico.

Homólogo convencional

Organismo o variedad vegetal relacionada, o sus componentes o productos, para los cuales existe ya una experiencia que ha establecido su inocuidad sobre la base de su uso común como alimento.

Infestación

Capacidad de una planta para colonizar un hábitat alterado y competir con las especies cultivadas.

Ingeniería genética

Modificación del genotipo y, en consecuencia, del fenotipo, mediante transgénesis, que es la introducción de uno o varios genes en células animales o vegetales, con lo que el gen introducido (transgén) se transmite a las generaciones sucesivas.

Inmunoglobulina E (IgE)

Las inmunoglobulinas de la clase E (IgE) son anticuerpos muy especializados que se producen en el tejido linfático, cerca de los tractos digestivo y respiratorio. Aunque sólo representan el 0,001 por ciento de los anticuerpos, las inmunoglobulinas E participan en prácticamente todas las reacciones alérgicas. Los anticuerpos IgE se acoplan en sus respectivos alérgenos y estimulan la producción de sustancias que causan inflamación. La sobrerreacción inmune subsiguiente se denomina alergia. Se pueden detectar anticuerpos IgE especializados en el suero sanguíneo de las personas sensibles al alérgeno respectivo.

Línea parental isogénica

En las plantas genéticamente modificadas, se entiende por líneas iniciales isogénicas las plantas no GM de las que se obtienen las cepas GM. Por lo tanto, la única diferencia entre las plantas GM y su línea isogénica derivada residirá en los genes que se han transferido transgénicamente. Para evaluar los posibles efectos imprevistos de las plantas GM es necesario compararlas con las cepas parentales sin modificar. Con el fin de eliminar cualquier posible influencia de la variación genética normal entre distintas líneas hereditarias y variedades, se utilizan normalmente líneas isogénicas como referencia para la comparación.

Marco de lectura abierto (ORF)

Secuencia de nucleótidos en una molécula de ADN que tiene el potencial de codificar un péptido o una proteína. Un ORF contiene un triplete de iniciación (ATG), una serie de tripletes (cada uno de los cuales codifica un aminoácido) y un codón de terminación (TAA, TAG o TGA). La expresión se aplica generalmente a secuencias de fragmentos de ADN cuya función todavía no ha sido determinada. El número de ORF es indicativo del número de genes que se transcriben a partir de la secuencia de ADN.

Modificación postraduccional

Adición de residuos químicos específicos a una proteína después de haber sido traducida. Las modificaciones más comunes son la fosforilación (adición de grupos fosfato) y la glucosilación (azúcares).

Número de copias

Número de repeticiones de un determinado plásmido por cada célula bacteriana, o de un determinado gen en el genoma.

Organismo genéticamente modificado (OGM)

Organismo transformado por la inserción de uno o más transgenes.

Plásmido auxiliar

Plásmido que suple una función o funciones que faltan en otro plásmido de la misma célula.

Pleiotropía (efectos pleiotrópicos)

Efecto simultáneo de un determinado gen sobre dos o más caracteres aparentemente no relacionados.

Recombinante

Término que se emplea tanto en la genética clásica como en la molecular.

1. En genética clásica: organismo o célula que resulta de la recombinación meiótica.
2. En genética molecular: molécula híbrida formada por el ADN obtenido de distintos organismos. Normalmente se usa como adjetivo, por ejemplo, ADN recombinante.

Silenciamiento génico

Silenciamiento génico es una expresión general que describe el proceso epigenético de regulación génica y alude a un evento de interrupción o supresión de la expresión de un gen. Los genes se regulan a nivel transcripcional o postranscripcional. El silenciamiento génico transcripcional es el resultado de modificaciones de la histona, que crean un medio de heterocromatina alrededor de un gen que lo hace inaccesible a los mecanismos de transcripción. El silenciamiento génico postranscripcional es el resultado de la destrucción del ARNm de un determinado gen. La destrucción del ARNm impide la traducción para formar un producto génico activo. Esta expresión aparece frecuentemente en los expedientes y a menudo alude a la reacción natural de las plantas ante niveles elevados de expresión de genes foráneos. Sin embargo, no toda expresión de genes foráneos ocasiona un silenciamiento génico. Hay muchos factores que contribuyen al silenciamiento génico, entre ellos la naturaleza y orientación de los transgenes foráneos, los niveles de expresión y la fase de desarrollo.

Toxicocinética

Estudio de los procesos que dependen del tiempo relacionados con las sustancias tóxicas y su interacción con los organismos vivos. Abarca la absorción, distribución, almacenamiento, biotransformación y eliminación.

Transgén

Secuencia génica aislada que se utiliza para transformar un organismo. A menudo, pero no siempre, el transgén proviene de una especie distinta a la del receptor.

Enlaces y fuentes

Organizaciones intergubernamentales

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

El sitio Web multilingüe de la FAO dedicado a la biotecnología ofrece acceso a noticias y eventos actualizados, documentos, un foro electrónico, un glosario, documentos nacionales de políticas biotecnológicas y otra información útil sobre muchos aspectos de la biotecnología moderna.

<http://www.fao.org/biotech/index.asp?lang=es>

Codex Alimentarius

La Comisión del Codex Alimentarius fue creada en 1963 por la FAO y la OMS para elaborar normas alimentarias, directrices y textos afines tales como códigos de prácticas, en el marco del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. En relación con la inocuidad de los alimentos GM, el Grupo de acción intergubernamental especial sobre alimentos obtenidos por medios biotecnológicos del Codex ha publicado los *Principios para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos* y las *Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante*, que pueden consultarse en los Apéndices 1 y 2 del presente documento.

http://www.codexalimentarius.net/web/index_es.jsp

Organización Mundial de la Salud

La OMS ha abordado un gran número de cuestiones relacionadas con la biotecnología y la salud humana, entre ellas la evaluación de la inocuidad de vacunas obtenidas por medios biotecnológicos, la clonación humana y las terapias génicas. <http://www.who.int/foodsafety/biotech/en/>

Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos

El programa de trabajo de la OCDE sobre Inocuidad de nuevos alimentos y piensos tiene por objeto fomentar la armonización internacional de la evaluación de la inocuidad y la reglamentación de los alimentos y piensos GM, incluidos los productos de la biotecnología moderna. En su primera reunión, celebrada en 1999, el Grupo de acción sobre inocuidad de nuevos alimentos y piensos de la OCDE decidió centrar su labor en la elaboración de documentos de consenso basados en principios científicos, que resulten aceptables para todos los países miembros. Estos documentos de consenso contienen información que puede ser utilizada durante la evaluación reglamentaria de un determinado alimento o pienso. En el ámbito de la inocuidad de alimentos y piensos, se están publicando documentos de consenso sobre nutrientes, antinutrientes o sustancias tóxicas, información sobre la utilización del producto como alimento o pienso y otra información pertinente. http://www.oecd.org/topic/0,2686,en_2649_37437_1_1_1_1_37437,00.html

Centro de Intercambio de Información sobre Seguridad de la Biotecnología

El CIISB es un mecanismo creado por el Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología para ayudar a las Partes a cumplir sus obligaciones en virtud del Protocolo y facilitar el intercambio de información sobre organismos vivos modificados (OVM) y las experiencias adquiridas en este campo. <http://bch.cbd.int/>

Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología

El CIIGB ofrece una gran selección de información. En la página Web BioSafety se facilitan numerosos enlaces con tratados internacionales, convenios y reuniones, incluidas las comunicaciones presentadas por los gobiernos miembros. <http://www.icgeb.org>

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial

La ONUDI es la única organización que mantiene bases de datos detalladas sobre las principales estadísticas industriales a escala mundial. Ha creado una red de centros regionales que ofrecen capacitación integral sobre bioinocuidad. http://binas.unido.org/wiki/index.php/Main_Page

Instituto para la Salud y la Protección del Consumidor del Centro Común de Investigación

El IHCP forma parte de la Dirección General del Centro Común de Investigación (JRC) y cumple el cometido del Centro de prestar apoyo científico a las políticas de salud y protección del consumidor. <http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/>

Sitios Web gubernamentales reglamentarios relacionados con los alimentos GM

Australia y Nueva Zelanda

Organismo de Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelanda (FSANZ).
<http://www.foodstandards.gov.au/foodmatters/gmfoods/index.cfm>

Canadá

Health Canada.

http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/mh-dm/ofb-bba/nfi-ani/e_novel_foods_and_ingredient.html

Comisión Europea

Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (AESA).
<http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo.html>

India

Departamento de Biotecnología: Normas y Reglamentos sobre Bioinocuidad.
<http://dbtbiosafety.nic.in/>

Japón

Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar.
<http://www.mhlw.go.jp/english/topics/food/index.html>

Estados Unidos

Organismo de Productos Alimenticios y Farmacéuticos (FDA),
<http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/biotechm.html#reg>

Departamento de Agricultura (USDA), <http://www.usda.gov>

Agencia de Protección Ambiental (EPA), Oficina de Prevención, Plaguicidas y Sustancias Tóxicas,
<http://www.epa.gov/> ●

Apéndices
Documentos
pertinentes del Codex



Apéndices 1. Principios para el análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos CAC/GL 44-2003

Sección 1 – Introducción

1. Para muchos alimentos, el grado de inocuidad generalmente aceptado por la sociedad refleja un historial de consumo seguro por los seres humanos. Es sabido que en un gran número de casos el conocimiento necesario para la gestión de los riesgos asociados a los alimentos se ha obtenido a través de su consumo por un largo período de tiempo. Los alimentos se consideran, en general, seguros cuando se toman las debidas precauciones durante su crecimiento, producción primaria, elaboración, almacenamiento, manipulación y preparación.

2. Los peligros asociados a los alimentos se someten al proceso de análisis de riesgos de la Comisión del Codex Alimentarius con el objeto de evaluar los riesgos potenciales y, de ser necesario, crear métodos para controlar esos riesgos. La realización del análisis de riesgos se guía por las decisiones generales de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC)¹ así como por los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos².

3. Aunque el análisis de riesgos se usa desde hace mucho tiempo para abordar peligros químicos (por ej. residuos de plaguicidas, contaminantes, aditivos alimentarios y coadyuvantes de elaboración) y se aplica también a un número cada vez mayor de peligros microbiológicos y factores nutricionales, sus principios no fueron elaborados específicamente para los alimentos enteros.

4. El método de análisis de riesgos puede, en términos generales, aplicarse a los alimentos incluyendo los obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Sin embargo, se ha reconocido que este método debe modificarse

cuando se aplica a un alimento completo y no a peligros específicos que pueden estar presentes en los productos alimenticios.

5. Los principios presentados en este documento deberían considerarse conjuntamente con los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos, de los que constituyen un complemento.

6. Cuando proceda, los resultados de la evaluación de riesgos efectuada por otras autoridades de reglamentación puedan utilizarse para apoyar el análisis de riesgos, a efectos de evitar la duplicación de esfuerzos.

Sección 2 – Ámbito de aplicación y definiciones

7. El objetivo de estos Principios es ofrecer un marco para la realización de análisis de riesgos en relación con aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Este documento no trata los aspectos ambientales o éticos, ni tampoco morales ni socioeconómicos, de la investigación, desarrollo, producción y comercialización de estos alimentos.³

8. A los efectos de estos Principios se aplican las siguientes definiciones: Se entiende por “biotecnología moderna” la aplicación de:

- i) técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos, o
- ii) la fusión de células más allá de la familia taxonómica, que superan las barreras fisiológicas naturales de la reproducción o la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional.⁴

Se entiende por “homólogo convencional” un organismo o variedad relacionada, o sus componentes y/o productos, para los cuales existe ya una experiencia que ha establecido su inocuidad sobre la base de su uso común como alimento.⁵

Sección 3 – principios

9. El proceso de análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos debe estar en consonancia con los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos.

¹ Estas decisiones incluyen las *Declaraciones de principios referentes a la función que desempeña la ciencia en el proceso decisorio del Codex y la medida en que se tienen en cuenta otros factores y las Declaraciones de principios relativos a la función de la evaluación de riesgos respecto de la inocuidad de los alimentos* (Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 13ª edición).

² “Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius” (adoptados por la 26ª sesión del Codex Alimentarius, 2003; Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 13ª edición).

³ Este documento no trata de los alimentos para animales ni de los animales alimentados con los mismos, salvo en el caso de que hayan sido obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

⁴ Esta definición se ha tomado del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología establecido en el marco del Convenio sobre la Diversidad Biológica.

⁵ Se reconoce que en el futuro pronosticable no se utilizarán como homólogos convencionales alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

Evaluación de riesgos

10. La evaluación de riesgos incluye una evaluación de la inocuidad, que tiene por objeto determinar si existe algún peligro o preocupación nutricional o de otra índole en cuanto a la inocuidad y, en caso afirmativo, reunir información sobre su carácter y gravedad. La evaluación de la inocuidad debe incluir una comparación entre el alimento obtenido por medios biotecnológicos modernos y su homólogo convencional, centrada en la determinación de similitudes y diferencias entre ambos. Cuando la evaluación de inocuidad identifique un peligro nuevo o alterado, nutricional o de otra índole, relacionado con la inocuidad, el riesgo asociado al mismo debe caracterizarse a fin de determinar su relevancia para la salud humana.

11. Una evaluación de la inocuidad se caracteriza por evaluar un alimento completo o un componente del mismo en relación con el homólogo convencional apropiado, y porque:

- A) toma en consideración tanto los efectos intencionales como los no intencionales;
- B) identifica los peligros nuevos o alterados;
- C) identifica los cambios de interés para la salud humana que se producen en los nutrientes claves.

12. Debe llevarse a cabo una evaluación de inocuidad del alimento, siguiendo un método estructurado e integrado que se aplicará caso por caso, con anterioridad a su salida al mercado. Los datos e informaciones, que estarán basados en sólidos principios científicos, se obtendrán usando métodos apropiados y se analizarán mediante adecuadas técnicas estadísticas, deben ser de calidad y, cuando proceda, cantidad suficientes para poder sostener un examen científico colegiado.

13. La evaluación de riesgos debe aplicarse a todos los aspectos pertinentes de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. El método de evaluación de riesgos para estos alimentos se basa en el examen de datos e información multidisciplinarios fundados en la ciencia, tomando en cuenta los factores mencionados en las Directrices adjuntas⁶.

14. Los datos científicos para la evaluación de riesgos se obtienen generalmente de una gran variedad de fuentes, tales como el creador del producto, la literatura científica, información técnica de carácter general, científicos independientes, organismos de regulación, organis-

mos internacionales y otras partes interesadas. Los datos deben evaluarse utilizando métodos apropiados de evaluación de riesgos basados en la ciencia.

15. La evaluación de riesgos debería tomar en cuenta todos los datos científicos disponibles e informaciones derivadas de diferentes procedimientos de ensayo, siempre y cuando dichos procedimientos sean científicamente fundados y los parámetros que se miden sean comparables.

Gestión de riesgos

16. Las medidas de gestión de riesgos aplicables a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos deben ser proporcionales al riesgo, estar basadas en los resultados de la evaluación de riesgos y, cuando sea necesario, tomar en cuenta otros factores legítimos de conformidad con las decisiones generales de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC)⁷ y los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos.

17. Hay que considerar que diferentes medidas de gestión de riesgos quizás permitan alcanzar el mismo nivel de protección del consumidor contra los riesgos asociados a efectos nutricionales y de inocuidad para la salud humana; tales medidas serán, por tanto, equivalentes.

18. Los encargados de la gestión de riesgos deben tener en cuenta las incertidumbres identificadas en la evaluación de éstos y tomar las medidas apropiadas para controlarlas.

19. Las medidas de gestión de riesgos pueden incluir, según sea apropiado, el etiquetado de alimentos⁸, las condiciones para aprobar su comercialización y la vigilancia tras la puesta en el mercado.

20. La vigilancia tras la puesta en el mercado puede ser una medida apropiada de gestión de riesgos en circunstancias específicas. Su necesidad y utilidad deberán considerarse caso por caso durante el proceso de evaluación de riesgos, y debería examinarse su viabilidad durante la gestión de riesgos. La vigilancia tras la puesta en el mercado podrá realizarse con los siguientes objetivos:

- A) verificar las conclusiones relativas a la ausencia o la posible presencia, impacto e importancia de efectos para la salud de los consumidores; y
- B) seguir de cerca los cambios en el nivel de consumo de nutrientes, asociados a la introducción de alimentos que pueden alterar significativamente el estado nutricional, con el fin de determinar su impacto en la salud humana.

⁶ Se refiere al Directrices para la Realización de la Evaluación de Inocuidad de los Alimentos Derivados de Plantas de ADN Recombinante (CAC/GL 45-2003), Directrices para la Realización de la Evaluación de Inocuidad de Alimentos Obtenidos de Microorganismos de ADN Recombinante (CAC/GL 46-2003) y Directrices para la Realización de la Evaluación de la Inocuidad de los Alimentos Obtenidos de Animales de ADN Recombinante.

⁷ Véase la nota 1 al pie de página.

⁸ Se remite al Comité del Codex sobre Etiquetado de los Alimentos en relación con las Directrices para el Etiquetado de Alimentos Obtenidos por Ciertas Técnicas de Modificación/Ingeniería Genética en el Trámite 3 del Procedimientos del Codex.

21. Podrían necesitarse instrumentos específicos para facilitar la puesta en práctica y aplicación reglamentaria de medidas de gestión de riesgos, por ejemplo, métodos analíticos apropiados y materiales de referencia, así como el rastreo de los productos⁹ con el fin de facilitar su retirada del mercado cuando se ha identificado un riesgo para la salud humana o para apoyar el seguimiento posterior a la comercialización en las circunstancias indicadas en el párrafo 20.

Comunicación de riesgos

22. Una comunicación de riesgos eficaz es esencial en todas las fases de la evaluación y gestión de los riesgos. Se trata de un proceso interactivo en el que participan todas las partes interesadas, a saber, el gobierno, la industria, las instituciones académicas, los medios de información y los consumidores.

23. La comunicación de riesgos debe incluir procesos transparentes de evaluación de la inocuidad y adopción de decisiones en materia de gestión de riesgos. Estos procesos deben estar completamente documentados en todas las etapas y abiertos a la opinión pública, respetando a la vez las preocupaciones legítimas por salvaguardar el carácter confidencial de la información comercial e industrial. En particular, los informes sobre evaluaciones de inocuidad y otros aspectos del proceso de adopción de decisiones deben estar a disposición de todas las partes interesadas.

24. Una comunicación de riesgos eficaz debe incluir procesos de consulta, que deben ser interactivos. Debe solicitarse la opinión de todas las partes interesadas; las cuestiones pertinentes de inocuidad de los alimentos y aspectos nutricionales que se planteen en las consultas deberán abordarse durante el proceso de análisis de riesgos.

Coherencia

25. Debe adoptarse un criterio coherente para la caracterización y gestión de los riesgos nutricionales y de inocuidad asociados a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Deberían evitarse diferencias injustificadas en el nivel de riesgos que presentan para los consumidores estos alimentos y alimentos convencionales similares.

⁹ Se reconoce que existen otras aplicaciones del rastreo de productos. Estas aplicaciones deberían ser congruentes con las disposiciones de los Acuerdos sobre MSF y OTC. La aplicación del rastreo de productos a los ámbitos comprendidos por ambos Acuerdos se han considerado por el Comité del Codex sobre Sistemas de Inspección y Certificación de Importaciones y Exportaciones de Alimentos, véase CAC/GL 60-2006: *Principios para la Rastreabilidad/Rastreo de Productos como Herramienta en el Contexto de la Inspección y Certificación de Alimentos*.

26. En la caracterización y gestión de los riesgos asociados a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos se ha de proporcionar un marco reglamentario transparente y bien definido. Esto debe incluir la coherencia en los requerimientos de datos, los marcos de evaluación, el nivel de riesgo aceptable, los mecanismos de comunicación y consulta, y procesos de adopción de decisiones puntuales.

Creación de capacidad e intercambio de información

27. Se deberá hacer lo posible por mejorar la capacidad de las autoridades de reglamentación, especialmente las de los países en desarrollo, para la evaluación, gestión y comunicación de los riesgos asociados a alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos, incluida la aplicación reglamentaria, o para interpretar los estudios llevados a cabo por otras autoridades u órganos de expertos reconocidos, considerando también el acceso a la tecnología analítica. Además, la creación de la capacidad de los países en desarrollo, bien mediante arreglos bilaterales o bien con la asistencia de organizaciones internacionales, debería dirigirse hacia la aplicación eficaz de estos principios.¹⁰

28. Las autoridades de reglamentación, las organizaciones internacionales, y los órganos de expertos y la industria, deberán facilitar el intercambio de información, en particular sobre métodos analíticos, a través de puntos de contacto y otros medios apropiados que incluirán, sin limitarse a ellos, a los Puntos de Contacto del Codex.

Proceso de revisión

29. La metodología de análisis de riesgos y su aplicación deberán ser coherentes con los nuevos conocimientos científicos y otras informaciones de interés para el análisis de riesgos.

30. Teniendo en cuenta la rápida evolución de la biotecnología, el criterio de evaluación de inocuidad aplicado a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos deberá revisarse, cuando sea necesario, para asegurar que la información científica más reciente se incorpore al análisis de riesgos. Cuando se obtenga nueva información científica de interés para la evaluación de riesgos, esta última ha de revisarse para incorporar la información en cuestión y, de ser necesario, se adaptarán en consecuencia las medidas de gestión de riesgos ●

¹⁰ Se hace referencia a la asistencia técnica en relación con las disposiciones del Artículo 9 del Acuerdo sobre Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (MSF) y el Artículo 11 del Acuerdo sobre obstáculos Técnicos al Comercio (OTC).

Apéndices 2. Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante CAC/GL 45-2003

Sección 1 – Ámbito de aplicación

1. Las presentes Directrices apoyan los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos, y abordan los aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos que consisten, o bien derivan, de plantas que tienen un historial de uso seguro como fuentes de alimentos y han sido modificadas por medios biotecnológicos modernos con objeto de que adquieran nuevos rasgos.

2. Este documento no trata de los alimentos para animales ni de los animales que los consumen, ni aborda tampoco los riesgos ambientales.

3. Los principios del Codex en materia de análisis de riesgos, y en particular los referentes a la evaluación de riesgos, están destinados a aplicarse sobre todo a entidades químicas definidas, como aditivos alimentarios y residuos de plaguicidas, o a sustancias químicas o contaminantes microbianos específicos que comportan peligros y riesgos identificables, pero no a alimentos enteros como tales. En efecto, son pocos los productos alimenticios que se han evaluado científicamente de una manera que permita caracterizar en forma cabal todos los riesgos que a ellos se asocian. Además, muchos alimentos contienen sustancias que probablemente se considerarían peligrosas si se utilizaran métodos convencionales para evaluar su inocuidad. Por estos motivos, para examinar la inocuidad de alimentos enteros se necesita un enfoque más específico.

4. Este enfoque se basa en el principio de que la inocuidad de los alimentos derivados de nuevas variedades de plantas, incluidas las de ADN recombinante, se evalúa en relación con un homólogo convencional que tenga un historial de utilización inocua, teniendo en cuenta tanto los efectos intencionales como involuntarios. El objetivo no consiste en tratar de identificar cada uno de los peligros asociados a un alimento determinado, sino en establecer cuáles son los peligros nuevos o alterados con respecto al alimento homólogo convencional.

5. Este enfoque de la evaluación de inocuidad se coloca en el marco de la evaluación de riesgos, tal como se expone en la Sección 3 de los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos. Si en la evaluación de inocuidad se identifica un peligro nuevo o alterado, o bien una preocupación nutricional o de otra índole relacionada con la inocuidad del alimento, como primera medida se evaluará el riesgo conexo a fin de determinar su relevancia para la salud humana. Después de la evaluación de inocuidad y, si fuera necesario, de una nueva evaluación del riesgo, el alimento será objeto de consideraciones de gestión de riesgos de conformidad con los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos, antes de que se considere su distribución comercial.

6. Medidas de gestión de riesgos como el seguimiento posterior a la comercialización para comprobar los efectos en la salud de los consumidores pueden contribuir al proceso de evaluación. Tales medidas se consideran en el párrafo 20 de los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos.

7. Las Directrices describen el método recomendado para efectuar evaluaciones de la inocuidad de alimentos derivados de plantas de ADN recombinante en caso de que exista un producto homólogo convencional, e identifican los datos e informaciones que generalmente pueden usarse para efectuar este tipo de evaluaciones. Aunque estas Directrices se refieren a alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, en términos generales el método descrito también podría aplicarse a los que derivan de plantas que han sido alteradas mediante otras técnicas.

Sección 2 – Definiciones

8. A los efectos de estas Directrices se utilizarán las siguientes definiciones:

- Se entiende por “planta de ADN recombinante” una planta cuyo material genético se ha modificado mediante técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluido el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, e inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos.
- Se entiende por “homólogo convencional” una variedad afín cuya inocuidad está establecida por la experiencia de su uso común como alimento.¹

¹ Se reconoce que en un futuro pronosticable no se utilizarán como homólogos convencionales alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

Sección 3 – Introducción a la evaluación de la inocuidad de los alimentos

9. Tradicionalmente las nuevas variedades de plantas alimentarias no se sometían a evaluaciones químicas, toxicológicas o nutricionales amplias antes de ser comercializadas, con la excepción de los alimentos destinados a grupos específicos de consumidores, por ejemplo lactantes, para los que podían constituir una parte sustancial de la dieta. Así pues, las nuevas variedades de maíz, soja, patatas y otras plantas alimentarias comunes son evaluadas por los fitogenetistas en función de sus características agrónomicas y fenotípicas, pero en general los alimentos derivados de esas nuevas variedades vegetales no se someten a los rigurosos y amplios procedimientos de comprobación de inocuidad, con inclusión de estudios en animales, típicos del análisis de sustancias químicas, como aditivos alimentarios o residuos de plaguicidas, que pueden estar presentes en los alimentos.

10. El uso de modelos animales para establecer los efectos finales toxicológicos es un elemento fundamental en la evaluación de riesgos de muchos compuestos, como por ejemplo los plaguicidas. Sin embargo, en la mayoría de los casos la sustancia que debe someterse a prueba está bien caracterizada, tiene una pureza conocida, no posee un valor nutricional particular, y por lo general comporta una exposición baja de los seres humanos. Resulta, por tanto, relativamente sencillo administrar tales compuestos a animales, en dosis superiores en varios órdenes de magnitud a los niveles previstos de exposición de los seres humanos, con miras a determinar los posibles efectos nocivos importantes para las personas. De esta manera se podrán estimar, en la mayoría de los casos, los niveles de exposición en los que no se observan efectos adversos, y fijar límites máximos seguros mediante la aplicación de factores de seguridad apropiados.

11. Los estudios en animales no pueden aplicarse automáticamente a la comprobación de los riesgos asociados a alimentos enteros, que constituyen mezclas complejas de compuestos caracterizadas a menudo por grandes variaciones en su composición y valor nutricional. A causa de su masa y efecto de saciedad sólo es posible, generalmente, suministrarlos a los animales en múltiples bajos de las cantidades que podrían estar presentes en la dieta de los seres humanos. Además, un factor fundamental que se deberá tener en cuenta en la realización de estudios en animales sobre ciertos alimentos, es el valor y equilibrio nutricional de las dietas utilizadas, para evitar inducir efectos nocivos que no dependen directamente del propio material. Por consiguiente, detectar los posible efectos nocivos

y vincularlos de manera categórica con una característica individual del alimento puede ser sumamente difícil. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una completa evaluación de la inocuidad, podrían requerirse estudios en animales, diseñados adecuadamente, con alimentos completos. Otra consideración importante para establecer la necesidad de estudios en animales es si resulta apropiado someter a los animales de laboratorio a tales ensayos cuando es improbable que éstos proporcionen informaciones significativas.

12. En vista de las dificultades para aplicar a alimentos enteros los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y evaluación de riesgos, se hace necesario un enfoque más específico para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas alimentarias, incluidas las de ADN recombinante. Para abordar este problema se ha elaborado un método multidisciplinario de evaluación de la inocuidad que toma en cuenta los cambios intencionales o no intencionales que pueden producirse en la planta o en los alimentos derivados de ésta aplicando el concepto de equivalencia sustancial.

13. El concepto de equivalencia sustancial es un elemento clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. Sin embargo no constituye de por sí una evaluación de inocuidad, sino el punto de partida adoptado para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento nuevo en relación con su homólogo convencional. Este concepto² se emplea para determinar analogías y diferencias entre el alimento nuevo y el producto homólogo convencional; ayuda a identificar los posibles problemas nutricionales y de inocuidad, y se considera la estrategia más apropiada disponible hasta la fecha para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad así efectuada no intenta determinar en forma absoluta la inocuidad del producto nuevo sino establecer si cualesquiera diferencias que se identifiquen son inocuas, a fin de determinar la inocuidad del nuevo producto en relación con su homólogo convencional.

Efectos no intencionales

14. Cuando se persigue el objetivo de conferir a una planta el rasgo específico buscado (efecto intencional) mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en algunos casos puede ocurrir que se adquieran rasgos adicionales o bien se pierdan o modifiquen otras caracterís-

² El concepto de *equivalencia sustancial* tal como se describe en el informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS del año 2000 (Documento WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Ginebra, 2000).



ticas que la planta poseía (efectos no intencionales). La posibilidad de que se produzcan tales efectos no intencionales no se limita exclusivamente a las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* sino que constituye un fenómeno intrínseco y general, que también puede verificarse en la mejora genética convencional. Los efectos no intencionales pueden ser perjudiciales, benéficos o neutrales en relación con la salud de la planta o la inocuidad de los alimentos que derivan de la misma. También se pueden verificar efectos no intencionales en plantas de ADN recombinante, ya sea tras la inserción de secuencias de ADN como en la posterior reproducción convencional. La evaluación de inocuidad debe incluir datos e informaciones útiles para reducir la posibilidad de que un alimento derivado de la planta de ADN recombinante produzca efectos imprevistos nocivos para la salud humana.

15. Los efectos no intencionales pueden ser consecuencia de la inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma de la planta, que puede determinar la perturbación o el silenciamiento de genes existentes, la activación de genes silentes, o modificaciones en la expresión de genes existentes. Asimismo los efectos no intencionales pueden determinar la formación de patrones metabólicos nuevos o modificados; por ejemplo, la expresión de enzimas en niveles altos podría dar lugar a efectos bioquímicos secundarios o cambios en la regulación de las rutas metabólicas y/o niveles alterados de metabolitos.

16. Los efectos no intencionales de la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: “previsibles” e “inesperados”. Muchos efectos no intencionales son en gran parte previsibles gracias al conocimiento de la característica insertada y de sus conexiones metabólicas, o bien de la sede de la inserción. Gracias a la información cada vez más abundante sobre el genoma de las plantas y a la mayor especificidad de los materiales genéticos que se introducen mediante las técnicas de ADN recombinante en comparación con otras formas de selección fitogenética, podría resultar más fácil prever los efectos no intencionales de una modificación particular. También pueden utilizarse técnicas bioquímicas y de biología molecular para analizar los cambios potenciales en el plano de la transcripción de genes y la traducción de los mensajes que podrían determinar efectos no intencionales.

17. La evaluación de la inocuidad de alimentos derivados de plantas de ADN recombinante utiliza métodos destinados a identificar tales efectos no intencionales, así como procedimientos para evaluar su pertinencia biológica y sus posibles consecuencias para la inocuidad del alimento. Para evaluar los efectos no intencionales se necesita una variedad de datos e información, ya que ningún ensayo es capaz de detectar todos los posibles efectos no

intencionales o identificar con certeza los que revisten interés para la salud humana. Estos datos e informaciones, considerados en su conjunto, brindan garantías de que es improbable que el alimento produzca efectos nocivos para la salud humana. La evaluación de los efectos no intencionales toma en cuenta las características agronómicas/fenotípicas de la planta observadas habitualmente por los genetistas al seleccionar nuevas variedades para su comercialización. Estas observaciones de los genetistas permiten un cribado inicial de las plantas que presentan rasgos no buscados. Las nuevas variedades que superan esta selección se someten a evaluación de la inocuidad tal como se describe en las secciones 4 y 5.

Marco de la evaluación de la inocuidad de los alimentos

18. Para evaluar la inocuidad de un alimento derivado de una planta de ADN recombinante se aplica un procedimiento por etapas que examina los factores pertinentes, a saber:

- A) Descripción de la planta de ADN recombinante;
- B) Descripción de la planta base y de su utilización como alimento;
- C) Descripción del organismo u organismos donantes;
- D) Descripción de la modificación o modificaciones genéticas;
- E) Caracterización de la modificación o modificaciones genéticas;
- F) Evaluación de la inocuidad:
 - a) sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos);
 - b) análisis de los componentes esenciales;
 - c) evaluación de los metabolitos;
 - d) elaboración del alimento;
 - e) modificación nutricional; y
- G) Otras consideraciones.

19. En algunos casos, las características del producto pueden requerir la obtención de datos e informaciones adicionales para abordar cuestiones que son peculiares del producto examinado.

20. Los experimentos efectuados con la intención de obtener datos para las evaluaciones de inocuidad deben diseñarse y realizarse de conformidad con conceptos y principios científicos sólidos y también, cuando proceda, con las buenas prácticas de laboratorio. Deben proporcionarse los datos primarios a las autoridades de reglamentación si así lo solicitan. Los datos deberán obtenerse mediante métodos científicamente sólidos, y analizarse con técnicas estadísticas apropiadas. Se deberá documentar la sensibilidad de todos los métodos de análisis.

21. La finalidad de toda evaluación de inocuidad es garantizar, a la luz de los conocimientos científicos más sólidos de que se disponga, que el alimento no puede causar daño alguno si se prepara, utiliza y/o consume de acuerdo con el uso previsto. El producto que se espera obtener de tal evaluación es una conclusión con respecto a si el nuevo alimento es tan inocuo como el producto homólogo convencional, teniendo en cuenta las repercusiones en la dieta de todo cambio en el contenido o valor nutricional. En definitiva el resultado del proceso de evaluación de la inocuidad consistirá, por tanto, en una definición del producto examinado que permita a los encargados de la gestión del riesgo determinar si es necesario tomar medidas, y en caso afirmativo, adoptar decisiones fundadas y apropiadas.

Sección 4 – Consideraciones generales

Descripción de la planta de ADN recombinante

22. Se deberá proporcionar una descripción de la nueva planta de ADN recombinante cuya inocuidad se desea evaluar. En la descripción se identificará el cultivo, la transformación o transformaciones que deben examinarse, y el tipo y la finalidad de la modificación. Esta descripción deberá ser adecuada para ayudar a comprender la naturaleza del alimento que se somete a la evaluación de inocuidad.

Descripción de la planta base y su empleo como alimento

23. Se deberá proporcionar una descripción completa de la planta base. Los datos e informaciones necesarios incluirán lo siguiente, sin limitarse necesariamente a ello:

- A) nombre común o habitual; nombre científico; clasificación taxonómica
- B) historia del cultivo y su evolución a través del fitomejoramiento identificando en especial aquellos rasgos que pueden tener efectos nocivos para la salud humana.
- C) información sobre el genotipo y fenotipo de la planta base que pueda guardar relación con su inocuidad, incluida toda toxicidad o alergenicidad que se conozca; y
- D) historial de uso inocuo en el consumo alimentario.

24. Se deberá proporcionar información pertinente sobre el fenotipo no sólo de la planta base, sino también de las especies relacionadas y de plantas que hayan aportado o puedan aportar una contribución importante al patrimonio genético de la planta base.

25. El historial de uso puede incluir información sobre la forma en que suele cultivarse, transportarse y almacenarse la planta, si se requiere una elaboración especial para que su consumo sea inocuo, y el papel que desempeña normalmente en la dieta (por ej. qué parte de la planta se utiliza como fuente de alimento, si su consumo es importante en subgrupos particulares de la población, qué macronutrientes o micronutrientes importantes aporta a la dieta).

Descripción del organismo u organismos donantes

26. Se deberá proporcionar información sobre el organismo u organismos donantes y, cuando sea apropiado, sobre otras especies relacionadas. Es particularmente importante que se determine si el organismo u organismos donantes, o bien otros miembros de la familia estrechamente vinculados con ellos, presentan características naturales de patogenicidad o producción de toxinas, u otros rasgos que afecten a la salud humana (por ejemplo, presencia de antinutrientes). La descripción del organismo u organismos donantes deberá incluir:

- A) su nombre habitual o común;
- B) el nombre científico;
- C) la clasificación taxonómica;
- D) información sobre su evolución en lo que atañe a la inocuidad de alimentos;
- E) información sobre toxinas, antinutrientes y alérgenos naturales en el caso de los microorganismos, informaciones adicionales sobre la patogenicidad y las relaciones con agentes patógenos conocidos; y
- F) información sobre su uso pasado y actual, si lo tiene, en el suministro alimentario y sobre otras vías de exposición distintas del uso alimentario previsto (por ejemplo, su posible presencia como contaminantes).

Descripción de la modificación genética y de las modificaciones genéticas

27. Se deberá proporcionar suficiente información sobre la modificación genética a fin de que sea posible identificar todo el material genético que puede haberse aportado a la planta base, y suministrar la información necesaria para el análisis de los datos que apoyan la caracterización del ADN insertado en la planta.

28. La descripción del proceso de transformación debe incluir:

- A) información sobre el método específico que se ha utilizado para la transformación (por ejemplo, transformación mediada por *Agrobacterium*);

- B) si procede, información sobre el ADN destinado utilizado para modificar la planta (por ej. plásmidos auxiliares), incluida la fuente (por ej. vegetal, microbiano, vírico, sintético), la identidad y la función esperada en la planta; y
- C) organismos huéspedes intermedios, incluidos los utilizados para producir o elaborar el ADN destinado a la transformación del organismo base (por ej., bacterias).

29. Se deberá proporcionar información sobre el ADN que ha de introducirse, concretamente:

- A) la caracterización de todos los componentes genéticos, incluidos los genes marcadores, agentes reguladores y otros elementos que influyen en la función del ADN;
- B) tamaño e identidad;
- C) la localización y orientación de la secuencia en el vector/construcción final; y
- D) la función.

Caracterización de la modificación genética y de las modificaciones genéticas

30. Para una comprensión clara de los efectos producidos en la composición e inocuidad de los alimentos derivados de las plantas de ADN recombinante se requiere una caracterización molecular y bioquímica completa de la modificación genética.

31. Se deberá proporcionar información sobre la inserción de ADN en el genoma de la planta, que habrá de incluir:

- A) la caracterización y descripción de los materiales genéticos insertados;
- B) el número de sedes de inserción;
- C) la organización del material genético insertado en cada sede, incluyendo el número de copias y datos suficientes sobre las secuencias del insertado y de la región circundante para identificar cualquier sustancia expresada como consecuencia de tal inserción, o, cuando sea más apropiado, otras informaciones como el análisis de los productos de la transcripción o expresión para identificar cualquier producto nuevo que pudiera estar presente en el alimento.
- D) identificación de los marcos abiertos de lectura dentro del ADN insertado o creado por las inserciones de ADN genómico contiguo a la planta, incluidos los que podrían dar lugar a proteínas de fusión.

32. Se deberá proporcionar información sobre todas las sustancias que se hayan expresado en la planta de ADN recombinante, y en particular:

- A) los productos génicos (por ej. una proteína o un ARN no transcrito);

- B) la función de los productos génicos;
- C) la descripción fenotípica de los nuevos rasgos;
- D) el nivel y el lugar de expresión en la planta del producto o productos génicos expresados, y los niveles de sus metabolitos en la planta, en particular en sus partes comestibles; y
- E) cuando sea posible, la cantidad de los productos génicos, si la función de las secuencias/los genes expresados es alterar la acumulación de un ARNm o proteína endógenos específicos.

33. Asimismo se deberá proporcionar información:

- A) que demuestre si se ha mantenido la ordenación del material genético empleado para la inserción, o bien se ha producido una reordenación significativa tras la integración;
- B) que demuestre si las modificaciones introducidas deliberadamente en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada determinan cambios en su modificación después de la traducción o afectan a sitios críticos para su estructura o función;
- C) que demuestre si se ha logrado el efecto que se buscaba con la modificación, y que todos los rasgos expresados se han expresado y han sido heredados de una forma estable a lo largo de varias generaciones de conformidad con las leyes de la herencia. Puede hacerse necesario un examen de la herencia del propio inserto de ADN o la expresión del correspondiente ARN, si no es posible medir directamente las características fenotípicas;
- D) que demuestre si el rasgo o rasgos nuevos expresados se expresan de acuerdo a lo esperado en los tejidos apropiados, en una forma y unos niveles que son coherentes con las secuencias reguladoras asociadas que determinan la expresión del gen correspondiente;
- E) que indique si existen pruebas de que uno o más genes de la planta huésped han sido afectados por el proceso de transformación; y
- F) que confirme la identidad y modalidades de expresión de cualesquiera nuevas proteínas de fusión.

Evaluación de la inocuidad

Sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos)

Evaluación de la posible toxicidad

34. Las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* permiten la introducción de ADN que puede determinar la síntesis de nuevas sustancias en las plantas. Tales nuevas sustancias pueden ser componentes convencionales de los alimentos vegetales, como proteínas, grasas, carbohidratos o vitaminas que resultan nuevos en el contexto la plan-

ta de ADN recombinante en cuestión, aunque también podrían incluir nuevos metabolitos que son producto de la actividad de enzimas generadas por la expresión del ADN introducido.

35. La evaluación de la inocuidad debe tomar en cuenta la naturaleza química y la función de la nueva sustancia expresada e identificar la concentración de la misma en las partes comestibles de la planta de ADN recombinante, incluyendo las variaciones y los valores medianos. También, se deberá considerar la exposición corriente en la dieta y los posibles efectos en ciertos subgrupos de la población.

36. Deberá facilitarse la información que garantice que no se han transferido genes que forman parte de toxinas o antinutrientes conocidos, presentes en los organismos donantes, a plantas de ADN recombinante que normalmente no expresan tales características tóxicas o anti-nutritivas. Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que una planta de ADN recombinante se elabora de manera diferente con respecto a la planta donante, ya que las técnicas convencionales de elaboración de alimentos asociadas a los organismos donantes pueden desactivar, degradar o eliminar los antinutrientes o las sustancias tóxicas.

37. Por los motivos enunciados en la Sección 3, puede que no se considere necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales cuando la sustancia en cuestión, u otra estrechamente relacionada con ella, tomando en cuenta su función y exposición ha tenido un consumo inocuo en los alimentos. En otros casos puede ser necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales u otros estudios con la nueva sustancia.

38. En el caso de las proteínas, la evaluación de la toxicidad potencial deberá concentrarse en la analogía ente las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de toxinas y antinutrientes proteicos conocidos (por ej., inhibidores de la proteasa, lectinas) así como en la estabilidad térmica o durante la elaboración y la degradación en modelos apropiados y representativos de los sistemas gástricos e intestinal. Se podrán llevar a cabo estudios apropiados de la toxicidad oral³ en aquellos casos en que la proteína esté presente en el alimento, no sea similar a proteínas que han tenido un consumo inocuo en los alimentos o no haya tenido previamente un consumo alimentario inocuo, tomando en consideración su función biológica siempre que se conozca.

39. Se deberá evaluar caso por caso la toxicidad potencial de sustancias no proteicas que no han tenido

un consumo inocuo en alimentos, tomando en consideración la identidad y la función biológica de la sustancia en la planta y la exposición dietética a la misma. Los tipos de estudios que han de realizarse pueden incluir estudios de metabolismo, toxicocinética, toxicidad subcrónica, toxicidad/carcinogénesis crónica, y toxicidad en la reproducción y el desarrollo, según el enfoque toxicológico tradicional.

40. Esto puede requerir el aislamiento de la nueva sustancia procedente de la planta de ADN recombinante o bien la síntesis o producción de la misma a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente desde el punto de vista bioquímico, estructural y funcional al producido en la planta de ADN recombinante.

Evaluación de la posible alergenicidad (proteínas)

41. En todos los casos en que la proteína o proteínas resultantes del gen insertado estén presentes en los alimentos será necesario evaluar su alergenicidad potencial. El enfoque integral y progresivo que ha de aplicarse caso por caso en la evaluación de la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas debe basarse en varios criterios utilizados de forma combinada (puesto que no hay un criterio capaz de predecir por sí solo la presencia o ausencia de alergenicidad). En el Anexo 1 se presentan en detalle las cuestiones que han de someterse a examen.⁴

42. Es necesario evaluar las nuevas proteínas expresadas en alimentos derivados de plantas de ADN recombinante para determinar toda función que puedan cumplir en la generación de enteropatía sensible al gluten en caso de que el material genético introducido se haya obtenido de trigo, centeno, cebada, avena o cereales afines.

43. Se deberá evitar la transferencia de genes de alimentos generalmente alergénicos y de aquellos que se sabe que generan enteropatía sensible al gluten en los individuos sensibles, a menos que esté documentado que el gen transferido no forma parte de un alérgeno o proteína responsable de enteropatía sensible al gluten.

Análisis de los componentes esenciales

44. Los análisis de la concentración de los componentes esenciales⁵ de la planta de ADN recombinante, y especialmente de los que son típicos del alimento, deben

³ Se han elaborado Directrices para los estudios de la toxicidad oral en distintos foros internacionales; un ejemplo son las Directrices de la OCDE para los ensayos de productos químicos.

⁴ El informe de la Comisión Mixta de Expertos FAO/OMS 2001 que incluye referencias de varios árboles de decisión, fue utilizado para la elaboración del Anexo 1 a las Directrices.

⁵ Son nutrientes o antinutrientes esenciales aquellos componentes de un alimento determinado que pueden tener un impacto considerable en la dieta global. Pueden ser constituyentes principales de los alimentos (como grasas, proteínas, carbohidratos en el caso de los nutrientes, o inhibidores

compararse con un análisis equivalente de un alimento homólogo convencional, cultivado y cosechado en las mismas condiciones. En algunos casos quizás sea necesario considerar también una comparación con la planta de ADN recombinante cultivada en las condiciones agronómicas previstas (por ej., aplicación de un herbicida). La importancia estadística de cualesquiera diferencias que se observen se deberá evaluar en el contexto de la gama de variaciones naturales de ese parámetro para determinar su importancia biológica. Lo ideal sería que la referencia utilizada para la comparación fuera la línea parental isogénica más cercana, pero en la práctica esto no siempre será viable, por lo que se deberá elegir una línea tan cercana como sea posible. La finalidad de esta comparación, a la que se sumará, si es necesario, una evaluación de la exposición, es establecer si sustancias nutricionalmente importantes o que pueden afectar la inocuidad del alimento no han sufrido alteraciones que puedan tener efectos nocivos en la salud humana.

45. Los sitios elegidos para el ensayo deben ser representativos de la gama de condiciones ambientales en las cuales se prevé que han de cultivarse las variedades vegetales en cuestión. El número de sitios debe ser suficiente para permitir una evaluación precisa de las características de composición en toda esta gama. Por otra parte, los ensayos deben realizarse en un número de generaciones que sea suficiente para permitir una exposición adecuada a la variedad de condiciones que se encuentran en la naturaleza. A fin de reducir al mínimo los efectos ambientales y reducir, también, cualquier efecto determinado por la variación genotípica natural dentro de una cierta variedad de planta, los ensayos en cada sitio deberán repetirse. Asimismo deberán tomarse muestras de un número adecuado de plantas, y los métodos de análisis tendrán que ser suficientemente sensibles y específicos para detectar las variaciones en los componentes esenciales.

Evaluación de los metabolitos

46. Algunas plantas de ADN recombinante pueden haber sido modificadas de una manera que resulte en niveles nuevos o alterados de los distintos metabolitos en el alimento. Deberá tomarse en cuenta la posibilidad de que en este último se acumulen metabolitos que podrían resultar nocivos para la salud humana. La evaluación de la inocui-

enzimáticos en el de los antinutrientes) o bien compuestos secundarios (minerales, vitaminas). Las sustancias tóxicas esenciales son aquellos compuestos toxicológicamente importantes que se sabe que están intrínsecamente presentes en la planta, por ejemplo aquéllos cuya potencia y nivel tóxicos pueden ser significativos para la salud (por ej. un aumento del nivel de solanina en las patatas o de selenio en el trigo) y los alérgenos.

dad de tales plantas requiere que se investiguen los niveles de residuos y metabolitos en el alimento y se evalúe toda alteración de su perfil de nutrientes. En caso de que se identifiquen alteraciones de los niveles de residuos o metabolitos en los alimentos, será necesario examinar las posibles repercusiones en la salud humana aplicando procedimientos convencionales para establecer la inocuidad de tales metabolitos (por ej., procedimientos para evaluar la inocuidad para los seres humanos de sustancias químicas presentes en los alimentos).

Elaboración de los alimentos

47. También habrá que considerar los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluida su preparación en el hogar, en los productos alimenticios derivados de plantas de ADN recombinante. Por ejemplo, se podrían verificar alteraciones de la termoestabilidad de una sustancia tóxica endógena o la biodisponibilidad de un nutriente importante después de la elaboración. Por consiguiente se deberá proporcionar información que describa las condiciones de elaboración utilizadas para producir un ingrediente alimentario a partir de la planta en cuestión. Por ejemplo, en el caso del aceite vegetal se suministrará información sobre el procedimiento de extracción y todas las etapas de refinación posteriores.

Modificaciones nutricionales

48. La evaluación de los posibles cambios en la composición de los nutrientes esenciales, que debe efectuarse para todas las plantas de ADN recombinante, ya se ha descrito en la sección titulada “Análisis de los componentes esenciales”. Sin embargo, los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante que se han sometido a modificación a fin de alterar intencionalmente su calidad o su funcionalidad nutricional deben ser objeto de una evaluación nutricional adicional, para determinar las consecuencias de los cambios que han sufrido y establecer si es probable que la introducción de tales alimentos en el suministro alimentario modifique la ingesta de nutrientes. En el Anexo 2 del presente documento podrá encontrarse una exposición detallada de las cuestiones pendientes de examen

49. Se utilizará información sobre los patrones conocidos de utilización y consumo del alimento y sus derivados para estimar la ingesta probable del alimento que procede de la planta de ADN recombinante. La ingesta prevista del alimento se utilizará para evaluar las consecuencias nutricionales de la modificación del contenido de nutrientes, a los niveles habituales y máximos de consumo. Al basar la estimación en el consumo probable más elevado se garantiza que se detectará toda posibilidad de efectos nutricionales indeseables. Se deberá prestar atención a las

características fisiológicas y necesidades metabólicas particulares de grupos específicos de la población, como lactantes, niños, mujeres embarazadas y que amamantan, ancianos, y personas con enfermedades crónicas o con un sistema inmunitario alterado. Sobre la base del análisis de las repercusiones nutricionales y las necesidades alimentarias de subgrupos específicos de la población, quizás sea necesario efectuar evaluaciones nutricionales adicionales. Asimismo es importante verificar el grado de biodisponibilidad del nutriente modificado y establecer en qué medida éste permanece estable a lo largo del tiempo y durante su elaboración y almacenamiento.

50. El empleo de la selección fitogenética y, en particular, de las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* para modificar los niveles de nutrientes presentes en los cultivos puede determinar grandes cambios en el contenido de nutrientes de los mismos. Esto ocurre de dos maneras: por una parte, la modificación buscada de los componentes de las plantas podría hacer que cambie el perfil global de nutrientes del producto vegetal, y este cambio podría afectar el estado nutricional de las personas que consumen el alimento. Por otra parte, las alteraciones inesperadas de los nutrientes podrían tener el mismo efecto. Por más que la evaluación individual de los componentes de las plantas de ADN recombinante establezca la inocuidad de los mismos, será necesario determinar las repercusiones del cambio en el perfil global de nutrientes.

51. Cuando el resultado de la modificación es un producto alimenticio, como el aceite vegetal, con una composición significativamente diferente de su homólogo convencional, quizás sea apropiado utilizar también otros alimentos o componentes de alimentos convencionales (es decir, aquellos cuya composición nutricional es más similar a la del alimento derivado de la planta de ADN recombinante) como términos de comparación apropiados para determinar el impacto nutricional del alimento.

52. A causa de la variación geográfica y cultural en los patrones de consumo de alimentos, los cambios nutricionales en un alimento específico podrían tener un impacto mayor en determinadas zonas geográficas o grupos culturales de la población que en otros. Algunas plantas alimentarias constituyen la fuente principal de un nutriente determinado para ciertas poblaciones. Es preciso identificar estos nutrientes, así como las poblaciones afectadas.

53. Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, quizás se justifique la realización de estudios de alimentación en animales, para alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes o si la composición no es comparable a la del alimento convencional. Por otra parte, los alimentos destinados a producir benefi-

cios para la salud podrían requerir estudios específicos, ya sea nutricionales, toxicológicos o de otra índole. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación cabal de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales, adecuadamente diseñados, con el alimento entero.

Sección 5 – Otras consideraciones

Posible acumulación de sustancias importantes para a la salud humana

54. Algunas plantas de ADN recombinante pueden presentar rasgos (por ejemplo, tolerancia a los herbicidas), capaces de determinar indirectamente la posible acumulación de residuos de plaguicidas, metabolitos alterados de tales residuos, metabolitos tóxicos, contaminantes, u otras sustancias que pueden afectar a la salud humana. La evaluación de inocuidad debería tomar en consideración esta acumulación potencial. A fin de establecer la inocuidad de tales compuestos deberán aplicarse procedimientos convencionales (como los empleados para evaluar la inocuidad de las sustancias químicas para los seres humanos).

Uso de genes marcadores de resistencia a antibióticos

55. En el desarrollo futuro de plantas de ADN recombinante deberían aplicarse tecnologías de transformación alternativas que no determinen la presencia de genes marcadores de resistencia a antibióticos en los alimentos, en caso de que tales tecnologías estén disponibles y se haya demostrado su inocuidad.

56. Se considera que hay muy pocas posibilidades de que un gen se transfiera de plantas y productos alimenticios derivados de éstas a microorganismos intestinales o células humanas, considerando los numerosos eventos complejos y poco probables que deberían verificarse consecutivamente para que tal transferencia ocurriera. No obstante, no puede descartarse por completo la posibilidad de que tales eventos se produzcan⁶.

57. Al evaluar la inocuidad de alimentos que contienen genes marcadores de resistencia a antibióticos deberán tomarse en cuenta los siguientes factores:

A) el uso clínico y veterinario del antibiótico en cuestión; (algunos antibióticos constituyen el único medicamento disponible para tratar ciertas condiciones clínicas, por

⁶ En los casos en que existe una presencia natural elevada de bacterias resistentes a antibióticos, la posibilidad de que tales bacterias transfieran a otras estas resistencia será superior en algunos órdenes de magnitud a la probabilidad de su transferencia de los alimentos ingeridos a las bacterias.

ej., la vancomicina en ciertas infecciones de estafilococos. No deben utilizarse en plantas de ADN recombinante genes marcadores que participen en la resistencia a tales antibióticos).

B) si la presencia en el alimento de la enzima o proteína que forma parte del gen marcador de resistencia al antibiótico comprometería la eficacia terapéutica del antibiótico administrado por vía oral;

(Esta evaluación debería proporcionar una estimación de la cantidad de antibiótico ingerido por vía oral que puede ser degradado por la presencia de la enzima en el alimento, teniendo en cuenta factores como la dosificación del antibiótico, la cantidad de enzima que se prevé que permanecerá en el alimento tras su exposición a las condiciones digestivas, considerando la condición estomacal neutral y alcalina y la necesidad de cofactores de la enzima (por ej. ATP) para la actividad enzimática, la concentración estimada de tales factores en el alimento).

C) inocuidad del producto génico, al igual que para cualquier otro producto génico expresado.

58. Si la evaluación de los datos e informaciones disponibles parece indicar que la presencia del gen marcador de resistencia a antibióticos, o el producto génico, supone riesgos para la salud humana, el gen marcador o el producto génico no deberán estar presentes en el alimento. No deberían estar presentes en alimentos genes utilizados en la producción de alimentos que presenten resistencia a antibióticos de uso clínico.

Examen de la evaluación de inocuidad

59. La finalidad de la evaluación de inocuidad es llegar a una conclusión con respecto a si el nuevo alimento es tan inocuo como el homólogo convencional teniendo en cuenta los efectos dietéticos de cualquier cambio en el contenido o valor nutricional. Sin embargo, la evaluación de inocuidad deberá reexaminarse a la luz de las nuevas informaciones científicas que puedan poner en tela de juicio las conclusiones de la evaluación original.

Anexo 1. Evaluación de la posible alergenicidad

Sección 1 – Introducción

1. Para todas las nuevas proteínas⁷ expresadas en plantas con ADN recombinante, que pudieran estar presentes en el alimento final, se debe evaluar la posibilidad de que causen reacciones alérgicas. Esto incluye considerar si la

nueva proteína expresada es una proteína a las que ciertos individuos puedan ya ser sensibles, y también si se trata de una proteína nueva para el suministro alimentario, si tiene probabilidades de inducir reacciones alérgicas en ciertas personas.

2. Actualmente no existe un ensayo definitivo en el que se pueda confiar para predecir una respuesta alérgica de los seres humanos a una nueva proteína expresada, recomendándose por lo tanto que en la evaluación de la posible alergenicidad de las nuevas proteínas expresadas se utilice un enfoque integrado y progresivo aplicado caso por caso. Este enfoque toma en consideración las pruebas aportadas por varios tipos de información y datos, ya que no hay un criterio suficientemente predictivo por sí solo.

3. El producto final de la evaluación es una conclusión sobre la posibilidad de que la proteína sea un alérgeno alimentario.

Sección 2 – Estrategia de evaluación

4. Los pasos iniciales para la evaluación de la posible alergenicidad de cualquier proteína nueva expresada consisten en determinar: la fuente de la proteína introducida; cualquier similitud significativa entre la secuencia de aminoácidos de la proteína y aquella de alérgenos conocidos; y sus propiedades estructurales, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la susceptibilidad a la degradación enzimática y la estabilidad térmica y en el tratamiento ácido y enzimático.

5. Al no existir un ensayo que pueda predecir la probabilidad de una respuesta IgE a la exposición oral en los seres humanos, el primer paso para caracterizar las nuevas proteínas expresadas debería ser la comparación de la secuencia de aminoácidos, y de ciertas características físico-químicas de la nueva proteína expresada, con las de alérgenos ya conocidos, en un enfoque de ponderación de las pruebas disponibles. Esto requerirá que se aisle toda nueva proteína expresada, de la planta de ADN recombinante o bien se proceda a la síntesis o producción de la misma a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente, desde el punto de vista estructural, funcional y bioquímico al producido en la planta de ADN recombinante. Se debería dar

⁷ Esta estrategia de evaluación no es aplicable para determinar si nuevas proteínas expresadas son capaces de inducir sensibilidad al gluten u otras enteropatías. El tema de las enteropatías ya se ha abordado en la Evaluación de la posible alergenicidad (proteínas), párrafo 42 de las Directrices para la Realización de la Evaluación de la Inocuidad de los Alimentos Derivados de Plantas de ADN Recombinante. Además, la estrategia no es aplicable para la evaluación de alimentos en los que los productos génicos se regulan a la baja con fines hipoalérgicos.

atención especial a la selección del huésped de la expresión, puesto que las modificaciones posteriores a la traducción que pueden producirse en los diferentes huéspedes (por ejemplo: sistema eucariótico vs. sistema procariótico) pueden tener consecuencias para el potencial alérgico de la proteína.

6. Es importante establecer si se sabe que la fuente sea causa de reacciones alérgicas. Debe suponerse que los genes derivados de fuentes alérgicas conocidas comportan un alérgeno a no ser que los datos científicos demuestren lo contrario

Sección 3 – Evaluación inicial

Sección 3.1 – Fuente de la proteína

7. Como parte de los datos que sostienen la inocuidad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, la información debería describir todo informe de alergenidad asociado con el organismo donante. Las fuentes alérgicas de genes se definirían como aquellos organismos sobre los que hay pruebas razonables de alergia media por IgE, sea oral, respiratoria o de contacto. El conocimiento de la fuente de la proteína introducida permite la identificación de herramientas y de datos pertinentes que han de considerarse en la evaluación de alergenidad. Estos incluyen: la disponibilidad de suero para propósitos de selección; tipo, severidad y frecuencia documentadas de las reacciones alérgicas; características estructurales y secuencia de aminoácidos; propiedades fisicoquímicas e inmunológicas (si están disponibles) de las proteínas de dicha fuente conocidas como alérgicas.

Sección 3.2 – Homología de las secuencias de aminoácidos

8. El propósito de la comparación de homología de secuencia es evaluar en qué medida la estructura de la nueva proteína expresada es similar a la de un alérgeno conocido. Esta información puede sugerir si dicha proteína tiene potencial alérgico. Se deben efectuar búsquedas de homología de secuencia comparando la estructura de todas las nuevas proteínas expresadas con la de todos los alérgenos conocidos. Las búsquedas deben realizarse utilizando varios algoritmos, tales como FASTA o BLASTP, para predecir las semejanzas estructurales generales. También pueden aplicarse estrategias como la búsqueda progresiva de segmentos contiguos idénticos de aminoácidos para identificar secuencias que puedan representar epítomos lineales. El tamaño de la secuencia de aminoácidos contiguos debería basarse en una justificación científicamente

fundada para reducir al mínimo las posibilidades de obtener falsos resultados negativos o positivos⁸. Se deben utilizar procedimientos validados de búsqueda y evaluación para producir resultados biológicamente significativos.

9. La reactividad cruzada de IgE entre una nueva proteína expresada y un alérgeno conocido debería considerarse como una posibilidad cuando hay más de 35% de identidad en un segmento de 80 o más aminoácidos (FAO/OMS 2001) se cumplen otros criterios científicamente fundados. Todas las informaciones obtenidas como resultado de la comparación de homología de secuencia entre una proteína nueva expresada y alérgenos conocidos, deberían notificarse, para permitir una evaluación caso por caso con base científica.

10. Las búsquedas de homología de secuencia tienen ciertas limitaciones. En particular, las comparaciones se limitan a las secuencias de alérgenos conocidos que figuran en bases de datos públicamente disponibles y en la literatura científica. También existen limitaciones a la capacidad de tales comparaciones para detectar epítomos capaces de unirse específicamente con los anticuerpos IgE.

11. Un resultado negativo de homología de secuencia indica que una nueva proteína expresada no es un alérgeno conocido y que es poco probable que tenga una reacción cruzada con alérgenos conocidos. Un resultado que indique la ausencia de una homología de secuencia significativa debería considerarse junto con los otros datos reseñados en esta estrategia para evaluar el potencial alérgico de una nueva proteína expresada. Deberían llevarse a cabo estudios adicionales cuando proceda (véanse también las secciones 4 y 5). Un resultado positivo de homología de secuencia indica que es probable que la nueva proteína expresada sea alérgica. Si el producto se va a seguir considerando, debería evaluarse utilizando suero de individuos sensibles a la fuente alérgica identificada.

Sección 3.3 – resistencia a la pepsina

12. En varios alérgenos alimentarios, se ha observado resistencia a la digestión por pepsina; existe por lo tanto una correlación entre la resistencia a la digestión por pepsina y el potencial alérgico⁹ Por consiguiente, la resistencia de una proteína a la degradación en presencia de pep-

⁸ Se tiene en cuenta que la consulta FAO/OMS de 2001 sugirió pasar de 8 a 6 secuencias de aminoácidos. Mientras más pequeña sea la secuencia peptídica utilizada en la comparación progresiva, más alta será la probabilidad de obtener resultados positivos falsos, e inversamente, mientras más alta sea la secuencia peptídica utilizada, más grande será la probabilidad de obtener resultados negativos falsos, lo que reducirá la utilidad de la comparación.

⁹ Para establecer la correlación se utilizó el método delineado en la United States Pharmacopoeia (1995) (Astwood *et al.* 1996).

sina, en condiciones apropiadas, indica que se deben realizar nuevos análisis para determinar la probabilidad de que una nueva proteína expresada sea alergénica. El establecimiento de un protocolo coherente y adecuadamente validado de degradación por pepsina podría aumentar la utilidad de este método. Sin embargo, se debería tomar en cuenta que la ausencia de resistencia a la pepsina no excluye el hecho de que la nueva proteína expresada pueda ser un alérgeno de interés.

13. Aunque se recomienda firmemente el protocolo de resistencia a la pepsina, hay que tener en cuenta que existen otros protocolos de susceptibilidad a enzimas. Se pueden utilizar protocolos alternativos si se proporciona una justificación adecuada¹⁰.

Sección 4 – Selección mediante suero específico

14. Para aquellas proteínas que se originan de una fuente que se sabe que es alergénica o tiene una homología de secuencia con un alérgeno conocido, se recomienda efectuar ensayos de inmunología si hay sueros disponibles. El suero de individuos con una alergia clínicamente validada a la fuente de la proteína puede ser utilizado para probar la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE de la proteína en ensayos *in vitro*. Un elemento crucial para el ensayo será la disponibilidad de suero de un número suficiente de personas¹¹. Además, la calidad del suero y del procedimiento de ensayo deberá uniformarse para que el ensayo produzca un resultado válido. Para las proteínas de fuentes que no sepa que sean alergénicas y no presenten homología de secuencia con el alérgeno conocido podría considerarse la selección mediante suero específico si se dispone de pruebas como las descritas en el párrafo 17.

15. En caso de una nueva proteína expresada derivada de una fuente alergénica conocida, un resultado negativo en ensayos de inmunidad *in vitro*¹² no se considerará suficiente, pero debería ser motivo para pruebas adicionales

tales como el posible uso de ensayos dérmicos y protocolos *ex vivo*. El resultado positivo en estos ensayos indicaría la presencia de un alérgeno potencial.

Sección 5 – Otras consideraciones

16. La exposición absoluta de la nueva proteína expresada y los efectos de la elaboración a que se somete el alimento en cuestión ayudarán a sacar una conclusión general sobre el potencial de riesgo para la salud humana. En este sentido, también debería considerarse la naturaleza del producto alimentario que se destina al consumo para determinar los tipos de elaboración que deberían aplicarse y sus efectos sobre la presencia de la proteína en el producto alimentario final.

17. A medida que evolucionen el conocimiento científico y la tecnología se podrán examinar otros métodos e instrumentos para evaluar la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas, como parte de la estrategia de evaluación. Estos métodos deberán ser científicamente sólidos y pueden incluir la selección mediante suero específico (por ejemplo, la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE en suero de personas con respuestas alérgicas clínicamente validadas a categorías de alimentos que están relacionados de una manera general con el alimento en cuestión); la creación de bancos internacionales de suero; el uso de modelos animales; y el examen de nuevas proteínas expresadas por epítomos de células T y motivos estructurales asociados a los alérgenos.

Anexo 2. Evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante modificadas para obtener beneficios nutricionales o sanitarios

Sección 1 – Introducción

1. Las Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (CAC/GL 45-2003) (Directrices del Codex sobre plantas) brindan orientación general sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. El presente anexo contiene consideraciones adicionales específicas respecto de los alimentos modificados para obtener beneficios nutricionales sanitarios. Este documento no se extiende más allá de la evaluación de inocuidad y, por ende, no abarca la evaluación de los beneficios en sí mismos ni de cualquier declaración

¹⁰ Informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (2001): Sección 6.4 sobre resistencia a la pepsina

¹¹ De acuerdo con el informe conjunto de la Consulta de Expertos FAO/OMS sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (22 al 25 de enero de 2001, Roma, Italia) se requiere como mínimo 8 sueros pertinentes para obtener un 99% de certeza de que la nueva proteína no es un alérgeno, en el caso de alérgenos mayores. Igualmente, se requiere un mínimo de 24 sueros pertinentes para lograr el mismo nivel de certeza en el caso de alérgenos menores. Se reconoce que estas cantidades de suero no están disponibles para propósitos de pruebas.

¹² El procedimiento *ex vivo* se describe como un ensayo de alergenicidad que utiliza cultivos de células o tejidos de personas alérgicas (informe de la Consulta FAO/OMS sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos)

de efectos sobre la salud, como tampoco las medidas de gestión de riesgos¹³.

2. Los siguientes factores determinan si una planta de ADN recombinante debe considerarse como planta de ADN recombinante modificada para obtener beneficios nutricionales o sanitarios, y como tal está dentro del alcance de este Anexo:

- a) La planta de ADN recombinante exhibe una característica particular en la parte o partes que se destinan al uso alimentario;
- b) la característica es el resultado de i) la introducción de uno o más nuevos nutrientes o sustancias relacionadas, ii) la alteración de la cantidad o biodisponibilidad de uno o más nutrientes o sustancias relacionadas, iii) la eliminación o reducción de una sustancia no deseable (por ejemplo, un alérgeno o sustancia tóxica), o iv) la alteración de la interacción o interacciones de estas sustancias, que es importante para la nutrición y la salud.

Sección 2 – Definición

3. La siguiente definición se aplica a este Anexo: Se entiende por *nutriente*¹⁴ cualquier sustancia normalmente consumida como un constituyente del alimento,

- a) que proporcione energía, o
- b) que sea necesaria para el crecimiento, el desarrollo y el mantenimiento de una vida sana, o
- c) cuya deficiencia genere cambios bioquímicos o fisiológicos característicos.

4. Este Anexo se basa, cuando proceda, en las definiciones de los conceptos nutricionales fundamentales que pueden encontrarse o están desarrolladas en los textos pertinentes del Codex, en particular los elaborados por el Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para Regímenes Especiales.

Sección 3 – Evaluación de inocuidad de los alimentos

5. Los Principios generales para la adición de nutrientes esenciales a los alimentos (CAC/GL 09-1987) son aplicables en general a la evaluación de alimentos obtenidos de una planta que se ha modificado mediante el incremento o de la cantidad de uno o más nutrientes o sustancias relacionadas que se encuentren disponibles para su absorción y metabolismo. El marco de evaluación de la inocuidad de los alimentos delineado en las Directrices del Codex

sobre plantas¹⁵ se aplica globalmente a la evaluación de inocuidad de un alimento obtenido de una planta de ADN recombinante modificada para obtener beneficios nutricionales o sanitarios. Este Anexo presenta consideraciones adicionales referentes a la evaluación de la inocuidad de dichos alimentos.

6. Los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante modificadas para obtener beneficios nutricionales o sanitarios pueden beneficiar a ciertas poblaciones o subpoblaciones, en tanto que otras poblaciones o subpoblaciones pueden estar expuestas a un riesgo debido al mismo alimento¹⁶.

7. En lugar de intentar identificar cada peligro asociado con un alimento en particular, la finalidad de la evaluación de inocuidad de un alimento obtenido de una planta de ADN recombinante es determinar los peligros nuevos o alterados con respecto al producto homólogo convencional¹⁷. Puesto que de las plantas de ADN recombinante modificadas para lograr beneficios nutricionales o sanitarios se obtienen productos alimentarios con una composición que podría ser significativamente diferente del homólogo convencional, la elección de un término de comparación apropiado¹⁸ es de gran importancia para la evaluación de inocuidad a la que se refiere este Anexo. Tales alteraciones identificadas en una planta modificada para obtener beneficios nutricionales o sanitarios son el objeto de esta evaluación de inocuidad.

8. Podrán considerarse, según proceda, los niveles superiores de ingesta para muchos nutrientes establecidos por algunas organizaciones nacionales, regionales e internacionales¹⁹. También debería examinarse la base utilizada para calcularlos, a fin de evaluar las consecuencias que podría tener para la salud pública la superación de los niveles en cuestión.

9. La evaluación de inocuidad de las sustancias relacionadas debería realizarse caso por caso, tomando en cuenta los niveles máximos de ingesta así como otros valores, según sea apropiado.

10. Aunque en caso de un nutriente específico o una sustancia relacionada resulta preferible usar un nivel superior de ingesta determinado científicamente, cuando tal valor no se haya establecido se podrá considerar la exis-

¹⁵ Párrafos 18-21 (Marco de la Evaluación de la Inocuidad) y 48-53 (Modificaciones Nutricionales)

¹⁶ El párrafo 49 de las Directrices del Codex sobre plantas contiene más orientación sobre los grupos de población vulnerables y expuestos a un riesgo elevado.

¹⁷ Directrices del Codex sobre plantas, párrafo 4.

¹⁸ Directrices del Codex sobre plantas, párrafo 51.

¹⁹ En aquellos casos en los que dicha orientación no esté proporcionada por el Codex, se podrá otorgar preferencia a la información suministrada por la FAO/OMS.

¹³ Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos (CAC/GL 44-2003, párrafo 19).

¹⁴ Principios Generales para la Adición de Nutrientes Esenciales a los Alimentos – (CAC/GL 09-1987)

tencia de un historial de uso inocuo de los nutrientes o sustancias relacionadas consumidos en la dieta, si la exposición esperada o previsible es coherente con esos niveles históricamente inocuos.

11. En el caso del enriquecimiento convencional de alimentos, habitualmente se añade un nutriente o sustancia relacionada en concentraciones controladas y se caracteriza su forma química. Los niveles de nutrientes vegetales o sustancias relacionadas pueden variar debido a las condiciones del cultivo tanto en las plantas obtenidas por mejora convencional como en las de ADN recombinante. Además, en el alimento podría expresarse más de una forma química del nutriente como resultado de la modificación, y tales formas pueden no estar caracterizadas desde el punto de vista nutricional. Según sea apropiado, se podría necesitar información sobre las distintas formas químicas de los nutrientes o sustancias relacionadas que se expresan en la parte de la planta destinada al uso alimentario, y sobre sus respectivos niveles.

12. Se debería establecer, según sea apropiado, la biodisponibilidad de los nutrientes, sustancias relacionadas o sustancias no deseables en el alimento que fue objeto de la modificación en la planta de ADN recombinante. En caso de que esté presente más de una forma de los nutrientes o sustancias químicas en cuestión debería establecerse, cuando proceda, su biodisponibilidad combinada.

13. La biodisponibilidad variará para diferentes nutrientes; los métodos de ensayo empleados para determinarla deberían ser adecuados para el nutriente y el alimento que lo contiene así como para el estado de salud y nutricional y las prácticas alimentarias de las poblaciones específicas que consumen el alimento. Existen métodos para determinar la biodisponibilidad tanto *in vitro* como *in vivo*, aplicándose los últimos a los animales y seres humanos. Los métodos *in vitro* pueden proveer información para evaluar la magnitud de la liberación de una sustancia de los tejidos vegetales durante el proceso digestivo. Los estudios *in vivo* tienen una utilidad limitada para evaluar el valor nutricional o la biodisponibilidad de los nutrientes para los seres humanos, y requieren un diseño cuidadoso para resultar pertinentes. Estudios *in vivo*, en particular en seres humanos, podrán proveer información más relevante sobre si el nutriente o la sustancia se encuentra biodisponible, y en qué medida.

14. En el párrafo 49 de las Directrices del Codex sobre plantas se brinda orientación sobre la evaluación de la exposición alimentaria en alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. En el contexto del presente Anexo, la exposición alimentaria es la estimación de la concentración del nutriente o sustancia relacionada en un alimento, del consumo esperado o previsible de dicho alimento, y

de cualquier factor conocido que influya en la biodisponibilidad. La exposición a uno o más nutrientes o sustancias relacionadas debería ser evaluada en el contexto de la dieta total, y la evaluación debería realizarse sobre la base del consumo alimentario habitual, por las poblaciones pertinentes, del alimento que probablemente resultará desplazado. Al evaluar la exposición, es apropiado tener en cuenta información sobre si el consumo del alimento modificado podría determinar efectos nutricionales adversos en comparación con el del alimento que está destinado a sustituir. La mayoría de las cuestiones relacionadas con la evaluación de exposición, si no todas, no son exclusivas de las plantas de ADN recombinante modificadas para obtener beneficios nutricionales o sanitarios²⁰.

15. El primer paso de una evaluación de exposición es determinar el nivel o niveles de la sustancia en cuestión en la parte de la planta destinada al uso alimentario. Las Directrices del Codex sobre plantas²¹ proporcionan orientación para determinar posibles cambios en los niveles de estas sustancias.

16. Los patrones de consumo variarán de un país a otro dependiendo de la importancia del alimento en la dieta de la población o poblaciones determinadas. Por lo tanto, se recomienda que las estimaciones del consumo se basen en datos nacionales o regionales de consumo de alimentos, cuando se encuentren disponibles, usando la orientación existente sobre la estimación de la exposición en una población o poblaciones determinadas²². Cuando no se disponga de datos nacionales o regionales sobre el consumo alimentario, los datos relativos a la disponibilidad del alimento pueden resultar un recurso útil²³.

17. A fin de evaluar la inocuidad de un alimento obtenido de una planta de ADN recombinante modificada para obtener beneficios nutricionales o sanitarios, se compara la ingesta estimada del nutriente o sustancia relacionada en la población o poblaciones consideradas con valores de referencia toxicológicos o nutricionales tales como los niveles superiores de ingesta o la IDA para ese nutriente o sustancia relacionada, si dichos valores existen. Esto podría entrañar la evaluación de diferentes hipótesis de consumo en comparación con el valor de referencia nutricional per-

²⁰ El informe de un taller técnico mixto FAO/OMS sobre la evaluación de riesgos nutricionales. (mayo de 2005), OMS, Ginebra, Suiza, 2-6 de Mayo de 2005, contiene más orientación aplicable a la evaluación de la exposición alimentaria a nutrientes y sustancias relacionadas.

²¹ Párrafos 44 y 45.

²² Modelo para establecer los límites máximos de ingesta de nutrientes y sustancias afines. Informe de un taller técnico mixto FAO/OMS sobre la evaluación de riesgos nutricionales. (mayo de 2005). OMS, Ginebra, Suiza, 2-6 de Mayo de 2005

²³ Los datos relativos a los productos alimentarios básicos también pueden complementarse con los de las Hojas de balance de alimentos de la FAO.

tinente, teniendo en cuenta posibles cambios en la biodisponibilidad, o la inclusión de métodos probabilísticos que caractericen la distribución de la exposición en la población o poblaciones de interés.

Anexo 3. Evaluación de la inocuidad de los alimentos en situaciones de presencia de niveles bajos de material vegetal de ADN recombinante en los alimentos

Sección 1 – Preámbulo

1. Un número cada vez mayor de plantas de ADN recombinante están siendo autorizadas para su comercialización. Sin embargo, están autorizadas en distintas medidas en distintos países. Como consecuencia de estas autorizaciones asimétricas, los niveles bajos de material vegetal de ADN recombinante que han pasado una evaluación de inocuidad de los alimentos de conformidad con las Directrices del Codex para la Realización de la Evaluación de la Inocuidad de los Alimentos Obtenidos de Plantas de ADN Recombinante (CAC/GL 45-2003) (Directrices sobre plantas del Codex) en uno o más países podrían, de vez en cuando, estar presentes en alimentos en países importadores en los que la inocuidad de los alimentos de las plantas de ADN recombinante en cuestión no ha sido determinada.

2. En este anexo se describe el enfoque recomendado para evaluar la inocuidad de los alimentos en tales situaciones de presencia de niveles bajos de material vegetal de ADN recombinante o como previa preparación para posibles circunstancias de tal índole²⁴.

3. En este anexo también se describen mecanismos para el intercambio de información y datos para facilitar el uso del anexo y para determinar las situaciones donde éste debiera aplicarse.

4. Este anexo puede aplicarse en dos situaciones diferentes de exposición dietética:

a) Aquella que incluye productos, tales como granos, frijoles o semillas oleaginosas, donde la exposición a un alimento de una variedad no autorizada en el país importador sería probablemente una exposición a cantidades diluidas de bajos niveles en cualquier momento dado. Ésta sería probablemente la situación más común de la presencia de bajos niveles de material vegetal de ADN

recombinante. Debido a que cualquier ración alimentaria de granos, frijoles o semillas oleaginosas provendría casi necesariamente de plantas múltiples, y debido a la forma en la que estos tipos de productos generalmente se recogen de varias granjas, se mezclan en elevadores de grano, se mezclan aun más en las remesas de exportación, en la importación y cuando se utilizan en alimentos elaborados, cualquier material derivado de variedades de plantas de ADN recombinante que se haya mezclado inadvertidamente estaría presente solamente a un bajo nivel en cualquier ración individual de alimento.

b) Aquella que incluye alimentos que comúnmente se consumen enteros y sin diluir, tales como ciertas frutas y hortalizas como las patatas, los tomates y la papaya, donde la exposición sería muy poco frecuente pero que podría ser a una forma no diluida del material vegetal de ADN recombinante no aprobado. Si bien la probabilidad de consumir material de una variedad no autorizada de dicha índole sería baja, y la probabilidad del consumo repetido sería mucho más baja aun, cualquier consumo de tal índole podría ser de una fruta u hortaliza entera no autorizada.

5. En ambos casos, la exposición en la dieta será significativamente menor que lo que se consideraría en una evaluación de inocuidad de los alimentos de la planta de ADN recombinante, de conformidad con las Directrices sobre plantas del Codex. Como resultado, sólo ciertos elementos de las Directrices sobre plantas del Codex serán pertinentes y, por consiguiente, se incluyen en este anexo.

6. Este anexo no:

- aborda las medidas de gestión de riesgos; las autoridades nacionales determinarán los casos en que el nivel de material vegetal de ADN recombinante presente sea lo suficientemente bajo para que este anexo sea apropiado;
- impide a las autoridades nacionales realizar una evaluación de inocuidad de conformidad con las Directrices sobre plantas del Codex; los países pueden decidir cuándo y cómo usar el anexo en el contexto de sus sistemas de reglamentación;
- exige a las industrias, los exportadores y, cuando proceda, a las autoridades nacionales competentes de la responsabilidad de seguir cumpliendo los requisitos de importación pertinentes de los países, incluso en relación con material vegetal de ADN recombinante no aprobado.

Sección 2 – Consideraciones generales y de otro tipo

7. Para la evaluación de la inocuidad de los alimentos en situaciones de presencia de niveles bajos de mate-

²⁴ Esta orientación no se aplica a la planta de ADN recombinante que no haya sido autorizada en un país importador como resultado de la evaluación de inocuidad de los alimentos de ese país.

rial vegetal de ADN recombinante en los alimentos se aplican las secciones 4 y 5 de las Directrices sobre plantas del Codex, enmendadas con arreglo a lo que sigue. Los párrafos de aplicación se indican expresamente. Los párrafos de las Directrices sobre plantas del Codex que no se enumeran pueden no tomarse en consideración.

Descripción de la planta de ADN recombinante

8. Es de aplicación el párrafo 22 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Descripción de la planta base y su empleo como alimento

9. Son de aplicación los párrafos 23, 24 y 25 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Descripción del organismo u organismos donantes

10. Se deberá proporcionar información sobre el organismo u organismos donantes y, cuando sea apropiado, sobre otras especies relacionadas. Es particularmente importante que se determine si el organismo u organismos donantes, o bien otros miembros de la familia estrechamente vinculados con ellos, presentan características naturales de patogenicidad o producción de toxinas, u otros carácter/caracteres que afecten a la salud humana. La descripción del organismo u organismos donantes deberá incluir:

- A) su nombre habitual o común;
- B) el nombre científico;
- C) la clasificación taxonómica;
- D) información sobre su historia natural en lo que atañe a la inocuidad de alimentos;
- E) información sobre toxinas y alérgenos naturales; en el caso de los microorganismos, información adicional sobre la patogenicidad y las relaciones con agentes patógenos conocidos; y
- F) información sobre su uso pasado y actual, si lo hubiera, en el suministro alimentario y sobre otras vías de exposición distintas del uso alimentario previsto (por ejemplo, su posible presencia como contaminante)²⁵.

Descripción de la modificación genética y de las modificaciones genéticas

11. Son de aplicación los párrafos 27, 28 y 29 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Caracterización de la modificación genética y de las modificaciones genéticas

12. Son de aplicación los párrafos 30 y 31 de las Directrices sobre plantas del Codex.

13. Se debería proporcionar información sobre cualquier sustancia que se haya expresado en la planta de ADN recombinante, y en particular:

- A) el producto o los productos génicos (p. ej., una proteína o un ARN no traducido);
- B) la función del producto o productos génicos;
- C) la descripción fenotípica del nuevo carácter o de los nuevos caracteres;
- D) el nivel y lugar de expresión en la planta del producto o productos génicos expresados, y los niveles de sus metabolitos en las partes comestibles de la planta;
- E) cuando sea posible, la cantidad del producto o productos génicos diana, si la función de la(s) secuencia(s)/el gen o los genes expresados es alterar la acumulación de una proteína o ARNm endógeno específico²⁶.

14. Es de aplicación el párrafo 33 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Evaluación de la inocuidad

Sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos)

Evaluación de la posible toxicidad

15. La evaluación de la inocuidad debe tomar en cuenta la naturaleza química y la función de la nueva sustancia expresada e identificar la concentración de la misma en las partes comestibles de la planta de ADN recombinante, incluyendo las variaciones y los valores medianos²⁷.

16. Deberá facilitarse la información que garantice que no se han transferido genes que forman parte de toxinas conocidas, presentes en los organismos donantes, a plantas de ADN recombinante que normalmente no expresan tales características tóxicas. Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que una planta de ADN recombinante se elabora de manera diferente con respecto a la planta donante, ya que las técnicas convencionales de elaboración de alimentos asociadas a los organismos donantes pueden desactivar, degradar o eliminar las sustancias tóxicas²⁸.

²⁵ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 26 de las Directrices sobre plantas del Codex.

²⁶ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 32 de las Directrices sobre plantas del Codex.

²⁷ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 35 de las Directrices sobre plantas del Codex.

²⁸ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 36 de las Directrices sobre plantas del Codex.

17. Es de aplicación el párrafo 37 de las Directrices sobre plantas del Codex.

18. En el caso de las proteínas, la evaluación de la toxicidad potencial deberá concentrarse en la analogía entre las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de toxinas conocidas, así como también en la estabilidad térmica o durante la elaboración y la degradación en modelos apropiados y representativos de los sistemas gástrico e intestinal. Se podrán llevar a cabo estudios²⁹ apropiados de la toxicidad oral en aquellos casos en que la proteína que esté presente en el alimento no sea similar a proteínas que han tenido un consumo inocuo en los alimentos, tomando en consideración su función biológica en la planta siempre que se conozca³⁰.

19. Son de aplicación los párrafos 39 y 40 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Evaluación de la posible alergenicidad (proteínas)

20. Son de aplicación los párrafos 41, 42 y 43 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Análisis de sustancias tóxicas y alérgenos esenciales

21. Los análisis de sustancias tóxicas³¹ y alérgenos esenciales son importantes en ciertos casos de alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (p. ej., aquellos que comúnmente se consumen enteros y sin diluir, tales como las patatas, los tomates y la papaya). Los análisis de la concentración de sustancias tóxicas y alérgenos esenciales de la planta de ADN recombinante que son típicos del alimento, deben compararse con un análisis equivalente de un alimento homólogo convencional, cultivado y cosechado en las mismas condiciones. La importancia estadística de cualesquiera diferencias que se observen se deberá evaluar en el contexto de la gama de variaciones naturales de ese parámetro para determinar su importancia biológica. Lo ideal sería que la referencia utilizada para la comparación fuera la línea parental isogénica más cercana, pero en la práctica esto no siempre será viable, por lo que se deberá elegir una línea tan cercana como sea posible. La finalidad de esta comparación es establecer que las sustancias que pueden afectar la inocuidad del alimento

no han sufrido alteraciones que puedan tener efectos nocivos en la salud humana³².

22. Los sitios elegidos para el ensayo deben ser representativos de la gama de condiciones ambientales en las cuales se prevé que han de cultivarse las variedades vegetales en cuestión. El número de sitios para el ensayo debe ser suficiente para permitir una evaluación precisa de las sustancias tóxicas y alérgenos esenciales en toda esta gama. Por otra parte, los ensayos deben realizarse en un número de generaciones que sea suficiente para permitir una exposición adecuada a la variedad de condiciones que se encuentran en la naturaleza. A fin de reducir al mínimo los efectos ambientales y reducir, también, cualquier efecto causado por la variación genotípica natural dentro de una cierta variedad de planta, los ensayos en cada sitio deberán repetirse. Asimismo deberán tomarse muestras de un número adecuado de plantas, y los métodos de análisis tendrán que ser suficientemente sensibles y específicos para detectar las variaciones en las sustancias tóxicas y alérgenos esenciales³³.

Evaluación de los metabolitos

23. Algunas plantas de ADN recombinante pueden haber sido modificadas de una manera que podría resultar en niveles nuevos o alterados de distintos metabolitos en el alimento. En ciertos casos de alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (p. ej., aquellos que comúnmente se consumen enteros y sin diluir), deberá tomarse en cuenta la posibilidad de que en el alimento se acumulen metabolitos que podrían resultar nocivos para la salud humana. La evaluación de la inocuidad de los alimentos en situaciones de presencia de niveles bajos de material de ADN recombinante en los alimentos de tales plantas requiere que se investiguen los niveles de residuos y metabolitos en el alimento. En caso de que se identifiquen alteraciones de los niveles de residuos o metabolitos en los alimentos, será necesario examinar las posibles repercusiones en la salud humana aplicando procedimientos convencionales para determinar la inocuidad de tales metabolitos (p. ej., procedimientos para evaluar la inocuidad para los seres humanos de sustancias químicas presentes en los alimentos)³⁴.

Elaboración de los alimentos

24. También habrá que considerarse los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluida su prepa-

²⁹ Se han elaborado Directrices para los estudios de la toxicidad oral en distintos foros internacionales; un ejemplo son las Directrices de la OCDE para los ensayos de productos químicos.

³⁰ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 38 de las Directrices sobre plantas del Codex.

³¹ Las sustancias tóxicas esenciales son aquellos compuestos toxicológicamente importantes que se sabe que están intrínsecamente presentes en la planta, por ejemplo, aquellos cuya potencia y nivel tóxicos pueden ser significativos para la salud (p. ej., la solanina en las patatas si hay un aumento del nivel).

³² El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 44 de las Directrices sobre plantas.

³³ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 45 de las Directrices sobre plantas.

³⁴ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 46 de las Directrices sobre plantas.



ración en el hogar, en los alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante. Por ejemplo, podrían presentarse alteraciones en la termoestabilidad de una sustancia tóxica endógena. Por consiguiente, se deberá proporcionar información que describa las condiciones de elaboración utilizadas para producir un ingrediente alimentario a partir de la planta en cuestión. Por ejemplo, en el caso del aceite vegetal se suministrará información sobre el procedimiento de extracción y todas las etapas de refinación posteriores³⁵.

Posible acumulación de sustancias importantes para a la salud humana

25. Algunas plantas de ADN recombinante pueden presentar carácter/caracteres (por ejemplo, tolerancia a los herbicidas), capaces de resultar indirectamente en la posible acumulación de residuos de plaguicidas, metabolitos alterados de tales residuos, metabolitos tóxicos, contaminantes u otras sustancias que pueden afectar a la salud humana. En ciertos casos de alimentos obtenidos de plantas de ADN recombinante (p. ej., aquellos que comúnmente se consumen enteros y sin diluir), la evaluación debería tomar en consideración esta acumulación potencial. A fin de determinar la inocuidad de tales compuestos, deberán aplicarse procedimientos convencionales (como los empleados para evaluar la inocuidad de las sustancias químicas para los seres humanos)³⁶.

Uso de genes marcadores de resistencia la antibióticos

26. Son de aplicación los párrafos 55, 56, 57 y 58 de las Directrices sobre plantas del Codex.

Sección 3 – Intercambio de datos e información

27. Para que los miembros del Codex puedan utilizar este anexo, es esencial que tengan acceso a la información y los datos necesarios.

28. Los miembros del Codex deberían proporcionar vía una base de datos central de acceso público (que será mantenida por la FAO) información sobre plantas de ADN recombinante autorizadas de conformidad con las Directrices sobre plantas del Codex. Esta información debería presentarse según el siguiente formato:

- a) nombre del solicitante de la aprobación del producto;
- b) resumen de la solicitud;
- c) país de autorización;
- d) fecha de autorización;
- e) ámbito de aplicación de la autorización;
- f) identificador único;
- g) enlaces a información sobre el mismo producto en otras bases de datos mantenidas por organizaciones internacionales pertinentes, según el caso;
- h) resumen de la evaluación de la inocuidad, que debería ajustarse al marco de evaluación de la inocuidad alimentaria de las Directrices sobre plantas del Codex;
- i) dónde se pueden obtener protocolos de métodos de detección y material de referencia apropiado (no viable, o en determinados casos, viable) adecuados para situaciones de niveles bajos³⁷;
- j) información de contacto de las autoridades competentes responsables de la evaluación de inocuidad y el solicitante de la aprobación del producto.

29. Este proceso debería facilitar el rápido acceso por parte de los miembros importadores del Codex a información adicional pertinente a la evaluación de la inocuidad de los alimentos en situaciones de presencia de niveles bajos de material vegetal de ADN recombinante en los alimentos, de conformidad con este anexo.

30. El país autorizante miembro del Codex debería poner a la disposición de otros miembros del Codex información complementaria sobre su evaluación de inocuidad conforme a las Directrices sobre plantas del Codex, de conformidad con su marco reglamentario/legal.

31. El solicitante de la aprobación del producto debería proporcionar información adicional y aclaraciones, según sea necesario, para permitir que continúe la evaluación conforme a este anexo, así como un protocolo validado para un método de detección de eventos específicos o de caracteres específicos adecuados para situaciones de niveles bajos, y materiales de referencia apropiados (no viables o, en determinadas circunstancias, viables). Ello se entiende sin perjuicio de la preocupación legítima por salvaguardar la confidencialidad de la información comercial e industrial.

32. El miembro del Codex autorizante, según corresponda, debería dar acceso a nueva información científica pertinente a las conclusiones de la evaluación de inocuidad de los alimentos realizada conforme a las Directrices sobre plantas del Codex ●

³⁵ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 47 de las Directrices sobre plantas.

³⁶ El contenido de este párrafo se ha adaptado a partir del párrafo 54 de las Directrices sobre plantas.

³⁷ Esta información podrá ser proporcionada por el solicitante de la aprobación del producto o, en algunos casos, por miembros del Codex.