

القسم 1 – النطاق

1- هذه الخطوط التوجيهية تشكل دعامةً لمبادئ تحليل المخاطر للأغذية المستمدة من التقانة الحيوية الحديثة، وهي تعالج جوانب السلامة والتغذية للأغذية المنتجة من خلال أنشطة الكائنات الحية الدقيقة ذات الدنا المترابط<sup>1</sup>. والكائنات الدقيقة المترابطة الدنا التي تستعمل لإنتاج هذه الأغذية تُستمدّ عموماً باستخدام تقنيات التقانة الحيوية الحديثة من فصائل تحظى بتاريخ استعمال آمن ومستهدف في إنتاج الغذاء. غير أنه في الأمثلة التي لا تتمتع فيها الفصائل المتلقية بتاريخ آمن للاستعمال، يجب إقامة البرهان على سلامتها<sup>2</sup>. إن مثل هذه الأغذية ومركبات الأغذية قد تحتوي على كائنات دقيقة مترابطة الدنا قابلة للحياة أو غير قابلة للحياة، أو قد يتم إنتاجها عبر التخمر باستخدام كائنات دقيقة مترابطة الدنا قد تكون أزيلت منها الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا.

2- إقراراً بأن مثل هذه القضايا يجب أن يتم التعاطي معها من قبل هيئات أو صكوك أخرى، فإن هذه الوثيقة لا تنطبق إلى:

- سلامة الكائنات الدقيقة المستعملة في الزراعة (لحماية النبات، الأسمدة الحيوية، في علف الحيوان أو الأغذية المستمدة من الحيوانات التي تتغذى على العلف، إلخ)؛
- المخاطر المرتبطة بالإطلاقات البيئية للكائنات الدقيقة المترابطة الدنا والمستعملة في إنتاج الغذاء؛
- سلامة المواد التي تنتجها الكائنات الدقيقة والتي تستعمل كمواد مضافة أو مُعِينات تصنيع، بما فيها الأنزيمات المستعملة في إنتاج الغذاء<sup>3</sup>؛
- المنافع الخاصة المزعومة أو الآثار المُكثرة للكائنات الحية probiotic effects التي قد تُعزى لاستخدام الكائنات الدقيقة في الغذاء؛ أو
- القضايا المتعلقة بسلامة العاملين في قطاع الإنتاج الغذائي الذين يتعاملون مع الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا.

<sup>1</sup> الكائنات الدقيقة المشمولة في هذه التطبيقات هي البكتيريا، الخمائر، والفطريات الخيطية filamentous fungi. (وهذه الاستعمالات قد تشمل، دون أن تقتصر، على: إنتاج اللبن الرائب، الجبن، النقائق المخمرة، الناتو natto، الكيمشي kimchi، الخبز، الجعة، والنبيد).

<sup>2</sup> المعيار المستخدم للبرهنة على سلامة هذه الكائنات الحية الدقيقة المستعملة في إنتاج الأغذية حينما لا يوجد لها تاريخ استهلاك آمن يخرج عن نطاق هذه الوثيقة.

<sup>3</sup> تعكف لجنة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية حول المواد المضافة للأغذية (JEFCA) على مراجعة خطوط توجيهية حول تحديدات واعتبارات عامة لمستحضرات الأنزيم المستخدمة في تصنيع الأغذية. وقد استخدمت هذه الخطوط التوجيهية في تقييم سلامة مستحضرات الأنزيم المستمدة من الكائنات الدقيقة المحورة وراثياً.

3- هناك أنواع من الكائنات الحية الدقيقة المستخدمة في تصنيع الأغذية تتمتع بتاريخ استعمال آمن طويل سابق لتاريخ التقييم العلمي. لقد تمّ تقييم عدد قليل فقط من الكائنات الدقيقة علمياً بأسلوب من شأنه أن يقدم توصيفاً شاملاً لجميع المخاطر المحتملة المرتبطة بالغذاء التي تستعمل في إنتاجه، بما يشمل في بعض الحالات، استهلاك الكائنات الدقيقة القابلة للحياة. وزيادة على ذلك، فإنّ مبادئ الدستور لتحليل المخاطر، لاسيما تلك المتعلقة بتقييم المخاطر، قد صُمّمت بالدرجة الأولى لتنطبق على الكيانات الكيميائية المنفصلة مثل المواد المضافة للأغذية ومخلّفات المبيدات، أو بعض الملوثات الكيميائية أو الميكروبية الخاصة التي لها مصادر خطر ومخاطر يمكن تحديدها؛ فهذه المبادئ لم تصمّ أصلاً لتنطبق على الاستعمالات المقصودة للكائنات الدقيقة في تصنيع الغذاء أو في الأغذية التي تمّ تحويلها عبر تخميرات ميكروبية. لقد ركّزت تقييمات السلامة التي تمّ إجراؤها في المقام الأوّل على غياب الخصائص المرتبطة بالقدرة على التسبب بالأمراض في هذه الكائنات الدقيقة وغياب التقارير عن الأحداث الضارة التي تُعزى إلى ابتلاع هذه الكائنات الدقيقة، وذلك أكثر من تركيزها بالأحرى على تقييم نتائج الدراسات الموصى بها. وأكثر من ذلك، فإنّ العديد من الأغذية تحتوي على موادّ قد تبدو خطيرة على الأرجح إذا ما أخذت مناهج تقليدية لاختبار السلامة. ولذا، فمن المطلوب وجود منهج أكثر تركيزاً لدى النظر في سلامة غذاء كامل.

4- المعلومات التي يُنظر إليها في تطوير هذا المنهج تتضمن ما يلي:

- (أ) استعمالات الكائنات الحية الدقيقة في الإنتاج الغذائي؛
- (ب) دراسة أنواع التحويلات الوراثية التي من المرجح أن تكون قد حدثت في هذه الكائنات؛
- (ج) أنواع المنهجيات المتوفرة لإجراء تقييم للسلامة؛
- (د) والمسائل المتعلقة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا في الإنتاج الغذائي بما يشمل استقرارها الجيني، وقدرتها على نقل الجينات، واستيطانها للمسلك الهضمي (المسلك المعدي المعوي *GASTROINTESTINAL TRACT*) وبقائها فيه<sup>4</sup>، والتداخلات التي قد تكون للكائن الدقيق المترابط الدنا مع النبيت الجرثومي المعوي *GASTROINTESTINAL FLORA* أو مع المضيف الثديي، وأي أثر للكائن الدقيق المترابط الدنا على نظام المناعة.

5- يقوم هذا المنهج على المبدأ القائل بأنّ سلامة الأغذية المنتجة باستخدام كائنات دقيقة مترابطة الدنا يتمّ تقييمها بالمقارنة مع نظيراتها التقليدية التي تتمتع بتاريخ استعمال آمن، ليس فقط للغذاء المنتج باستخدام كائن دقيق مترابط الدنا، بل وأيضاً للكائن الدقيق نفسه. وهذا المنهج يأخذ كلاً من الآثار المقصودة وغير المقصودة بعين الاعتبار.

<sup>4</sup> البقاء Persistence يعني ضمناً دوام الكائنات الدقيقة حية في المسلك الهضمي لأكثر من فترتي نقل للأعضاء two intestinal transit times (المعهد الدولي لعلم الحياة، تقييم السلامة للكائنات الدقيقة المحوّرة وراثياً المستعملة كغذاء، 1999، بروكسل؛ مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية حول الأغذية المستمدة من التقانة الحيوية، تقييم سلامة الأغذية المستمدة من الكائنات الدقيقة المحوّرة وراثياً، 24-28 أيلول/سبتمبر، 2001، جنيف، سويسرا).

وبدلاً من تحديد كلّ خطر من الأخطار المرتبطة بغذاء معين أو بالكائن الدقيق، فإنّ الهدف المقصود هو بالأحرى تحديد الأخطار الجديدة أو المحوّرة بالمقارنة مع النظير التقليدي.

6- يندرج منهج تقييم السلامة هذا ضمن إطار تقييم المخاطر كما تمّ نقاشه في القسم الثالث من مبادئ تحليل المخاطر للأغذية المستمدّة من التقانة الحيوية الحديثة. إذا ما تمّ تحديد خطر جديد أو محوّر، أو أيّ قلق يخصّ التغذية أو سلامة الأغذية عبر تقييم السلامة، فيجب بدايةً تقييم الخطر المرتبط به لتحديد مدى علاقته بصحة الإنسان. وتبعاً لتقييم السلامة، ولأيّ تقييم إضافي للمخاطر عند الضرورة، سيتمّ إخضاع الغذاء أو المكوّن الغذائي، كالكائن الدقيق المستعمل في الإنتاج مثلاً، لاعتبارات إدارة المخاطر بما ينسجم مع مبادئ تحليل المخاطر للأغذية المستمدّة من التقانة الحيوية الحديثة، وذلك قبل بحث توزيع الغذاء المعني بالأمر تجارياً.

7- قد تساعد تدابير إدارة المخاطر، كرصّد الآثار على صحّة المستهلك بعد التسويق على سبيل المثال، في عملية تقييم المخاطر. وهذه التدابير تمّ نقاشها في الفقرة 20 من مبادئ تحليل المخاطر للأغذية المستمدّة من التقانة الحيوية الحديثة.

8- تقدّم هذه الخطوط التوجيهية وصفاً للمناهج الموصى بها لإجراء تقييمات السلامة للأغذية المنتجة باستخدام كائنات دقيقة مترابطة الدنا، من خلال عقد مقارنة مع نظير تقليدي. وسينصبّ تركيز تقييم السلامة على سلامة الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا المستعملة في إنتاج الغذاء، وكذلك حينما يكون مناسباً، على الميخضات المنتجة عبر نشاط الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا على الغذاء. وهذه الخطوط التوجيهية تحدّد البيانات والمعلومات القابلة للتطبيق عموماً لعمل مثل هذه التقييمات. عند عقد مقارنة بين كائن دقيق مترابط الدنا أو غذاء منتج باستخدام كائن دقيق مترابط الدنا، كلّ بنظيره التقليدي، فيجب أخذ أية فروقات يتمّ تحديدها بالحسبان، ومعرفة إن كانت نابعة عن آثار مقصودة أو غير مقصودة. ولا بدّ من إيلاء أهمية كبيرة للتفاعلات بين الكائن الدقيق المترابط الدنا وبين قاعدة الغذاء food matrix أو النبيت الصغير microflora وكذلك لسلامة أيّ بروتين/بروتينات معبر عنها حديثاً وأية منتجات أبيضية ثانوية. ورغم أنّ هذه الخطوط التوجيهية قد صُمّمت للأغذية المنتجة باستخدام كائنات دقيقة مترابطة الدنا، إلا أنّ المنهج المبين يمكن أن يطبّق، عموماً، على أغذية منتجة باستخدام كائنات دقيقة تمّ تحويلها عبر تقنيات أخرى.

## القسم 2 – التعريفات

9- التعريفات الواردة أدناه تنطبق على هذه الخطوط التوجيهية:

“كائن دقيق مترابط الدنا” *“Recombinant-DNA Microorganism”* – يعني البكتيريا أو الخمائر أو الفطريات الخيطية التي تمّ تحويل مادّتها الوراثية من خلال تقنيات الحمض النووي في الأنابيب، بما في ذلك الحمض النووي الصبغي المترابط، والحقن المباشر للحمض النووي داخل الخلايا أو العضيات.

### “النظير التقليدي”<sup>5</sup> – هو :

- كائن دقيق/فصيلة له تاريخ استعمال آمن معروف في إنتاج و/أو تصنيع الغذاء وله علاقة بالفصيلة المترابطة الدنا. هذا الكائن الدقيق قد يكون قابلاً للحياة في الغذاء أو قد تتم إزالته في التصنيع أو جعله غير قابل للحياة أثناء التصنيع؛
- أو هو غذاء منتج باستخدام الكائنات الدقيقة التقليدية للتصنيع الغذائي والتي توجد خبرة لإثبات سلامتها، استناداً إلى استعمالها الشائع كغذاء

### القسم 3 – مقدمة حول تقييم سلامة الأغذية

10- معظم الأغذية المنتجة عن طريق التنمية المستهدفة للكائنات الدقيقة تضرب جذورها في العصور القديمة، وقد أُعتبرت آمنة قبل نشوء الأساليب العلمية لتقييم السلامة بزمان طويل. والكائنات الدقيقة تمتلك خصائص، كنسب النمو السريعة، تسمح بتطبيق التحويلات الوراثية ضمن أطر زمنية قصيرة، سواء باستخدام التقنيات التقليدية أو التقانة الحيوية الحديثة. بالنسبة للكائنات الدقيقة المستعملة في إنتاج الغذاء المستمد باستخدام تقنيات وراثية تقليدية فهي لم تخضع عادةً وبشكل منتظم لتقييمات كيميائية أو سُمية أو وِثائية أو طبيعية شاملة قبل التسويق. وبدلاً من ذلك، فقد قام الاختصاصيون في علوم المِكروبيولوجيا والفطريات وتكنولوجيا الأغذية بتقييم فواصل جديدة من البكتيريا والخمائر والفطريات الخيطية لمعرفة صفاتها المظهرية المفيدة فيما يخص النظام الغذائي.

11- من الواجب أن تعمل تقييمات السلامة للكائنات الدقيقة المترابطة الدنا على توثيق استعمال الكائنات الدقيقة ذات القرابة في الأغذية، وغياب الميزات المعروف عنها أنها تختص بالكائنات المُسببة للأمراض pathogens في الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا أو في الفواصل المستعملة لبناء الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، وكذلك الأحداث الضارة المتعلقة بالكائنات المتلقية أو القريبة. وزيادة على ذلك، عندما يؤثر كائن دقيق مباشرة على الغذاء أو يبقى فيه، فلا بد من فحص أية آثار على سلامة الغذاء المعني.

12- يُعتبر استخدام نماذج الحيوان لتقييم آثار السُّمية عنصراً رئيسياً في تقييم المخاطر للعديد من المركبات المبيدات مثلاً. غير أنه وفي معظم الحالات، فإن المادّة التي سيجرى فحصها تكون موصّفةً بشكل جيد، وتتسم بنقاوة معروفة، وليست ذات قيمة تغذوية خاصة، كما أن مدى تعرّض الإنسان لها منخفض عموماً. لذا فمن المُنصف نسبياً تغذية الحيوانات على مثل هذه المركبات بمستوى جرعات أكبر بعدة مرّات من المستويات المتوقّعة لتعرّض الإنسان لها، بُغية تحديد أية آثار صحية ضارة محتملة ذات شأن بالنسبة للبشر. وبهذه الطريقة، فمن الممكن في معظم الحالات تقدير مستويات التعرّض التي لا يتم عندها ملاحظة الآثار الضارة ووضع مستويات الاستيعاب الآمنة من خلال تطبيق عوامل السلامة المناسبة.

<sup>5</sup> من القرّ به فيما يخص المستقبل المنظور بأن الكائنات الدقيقة المستمدة من التقانة الحيوية الحديثة لن تُستعمل كنظائر تقليدية.

13- الدراسات على الحيوان لا يمكن تطبيقها بعجلة لاختبار المخاطر المرتبطة بالأغذية الكاملة، والتي تمثل مزيجاً معقداً من المركبات، وتتصف عادة بتغير واسع بالنسبة لتركيبها وقيمتها التغذوية. ونتيجةً لكثافتها وأثرها على الشبع، فيمكن إطعامها عادةً للحيوانات فقط بأضعاف قليلة بالنسبة للكميات التي قد تكون موجودةً في النظام الغذائي للإنسان. وعلاوةً على ذلك، فإنّ من أحد العوامل الرئيسية الذي يجب أخذه بالاعتبار لدى إجراء دراسات الحيوان على الأغذية هو القيمة والتوازن التغذويين للأنظمة الغذائية المستعملة، وذلك لتفادي استحداث آثار ضارة لا ترتبط مباشرةً بالمادة نفسها. ولذلك قد يكون اكتشاف الآثار الضارة المحتملة وربطها حصرياً بصفة واحدة من صفات الغذاء، أمراً بالغ الصعوبة. وإذا ما دلّ توصيف الغذاء على أنّ البيانات المتوفرة ليست كافيةً لعمل تقييم معقّد للسلامة، فقد يكون من اللازم اللجوء لدراسات الحيوان المصممة بشكل ملائم، في حالة الأغذية الكاملة. ثمة اعتبار آخر للبت في الحاجة إلى دراسات الحيوان ويتمثل فيما إذا كان من اللائق تعريض حيوانات تجريبية لمثل هذه الدراسة إن كان من غير المرجح لها أن تفضي إلى معلومات ذات مغزى.

14- وكذلك فإنّ دراسات الحيوان المستخدمة عموماً في تقييمات السمية لا يمكن تطبيقها بعجلة لاختبار المخاطر المرتبطة بتناول كائنات دقيقة مستعملة في إنتاج الغذاء. فالكائنات الدقيقة عبارة عن كائنات حية، تحتوي على بُنى معقدة تتألف من عناصر بيوكيميائية كثيرة، ولذا فهي غير قابلة للمقارنة مع المركبات النقية. بعض الأغذية المصنعة يمكنها أن تبقى حية رغم التصنيع والهضم، ويمكنها أن تتنافس، بل وأن تبقى، في بعض الحالات، داخل البيئة المعوية لفترات طويلة من الزمن. لا بدّ من استخدام دراسات الحيوان المناسبة لتقييم سلامة الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا حينما لا يكون للمانح أو للجين أو لمنتج الجين تاريخ استعمال آمن في الغذاء، وذلك أخذاً بالاعتبار المعلومات المتوفرة بخصوص المانح وتوصيف المادة الوراثية المحورة ومنتج الجين. وفوق ذلك، يمكن استخدام دراسات جيدة الإعداد على الحيوانات بهدف تقييم القيمة الغذائية للغذاء أو التواجد الحيوي للمادة المُعبّر عنها حديثاً في الغذاء.

15- ونتيجةً للصعوبات في تطبيق اختبار السمية التقليدي وتدابير تقييم المخاطر على الأغذية الكاملة، فمن اللازم وجود منهج أكثر تركيزاً لتقييم سلامة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، بما فيها النباتات ذات الدنا المترابط. ولقد تمّ معالجة ذلك عبر تطوير منهج متعدّد التخصصات لتقييم السلامة، حيث يأخذ بعين الاعتبار كلاً من الأثر المقصود، وطبيعة التحوير، والتغيّرات غير المقصودة القابلة للرصد والتي قد تحدث في الكائن الدقيق أو خلال نشاطه على الغذاء، وذلك باستخدام مفهوم التكافؤ الجوهري<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> مفهوم التكافؤ الجوهري *substantial equivalence* وكما هو مشروع في التقرير الصادر عن مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية حول الأغذية المستمدة من التقانة الحيوية - جوانب السلامة للنباتات المحورة وراثياً، 29 أيار/مايو - 2 حزيران-يونيو، جنيف، سويسرا، وكذلك في القسم 3-4 من مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية حول الأغذية المستمدة من التقانة الحيوية - تقييم سلامة الأغذية المستمدة من الكائنات الدقيقة المحورة وراثياً، 24-28 أيلول/سبتمبر، 2001؛ جنيف، سويسرا).

16- رغم أن تركيز تقييم السلامة سينصبّ على الكائن الدقيق المترابط الدنا، لا بدّ من تؤخذ المعلومات الإضافية عن تفاعله مع قاعدة الغذاء في الحسبان لدى تطبيق مفهوم التكافؤ الجوهري، الذي يعتبر خطوةً رئيسية في عملية تقييم السلامة. غير أن مفهوم التكافؤ الجوهري، لا يمثل بحدّ ذاته تقييماً للسلامة. بل هو بالأحرى نقطة البداية التي تُستعمل لتأطير تقييم كلّ من الكائن الدقيق المترابط الدنا بالنسبة للنظير التقليدي لهذا الكائن، والغذاء المنتج باستخدام كائن دقيق مترابط الدنا بالنسبة للنظير التقليدي لذلك الغذاء. ويُستخدم هذا المفهوم في التقييم لكي يُحدّد أوجه التشابه والاختلاف بين الكائنات الدقيقة المستعملة في التصنيع الغذائي نسبةً إلى نظائرها التقليدية كما هو مُعرّف في الفقرة 9. كما يساعد المفهوم في تحديد القضايا المحتملة بشأن السلامة والتغذية، ويُعتبر أيضاً الاستراتيجية الأكثر ملائمة حتى الآن لتقييم سلامة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا. إن تقييم السلامة المُجرى بهذه الطريقة لا يعني السلامة المطلقة للمنتج الجديد؛ بل هو يُركّز بالأحرى على أن تقييم سلامة أيّ من الاختلافات المحددة، بحيث يتسنى دراسة سلامة الكائن الدقيق المترابط الدنا وسلامة الغذاء المنتج باستخدام كائن دقيق مترابط الدنا، كلُّ نسبةً إلى نظيره التقليدي.

### الآثار غير المقصودة

17- عبر تحقيق هدف منح سمة مستهدفة معينة (أثر مقصود) لكائن دقيق معين، عبر القيام بإضافة أو تعويض أو إزالة أو إعادة ترتيب تتابعات دنا محددة، بما فيها تلك المستخدمة لنقل الدنا إلى الكائن المتلقي أو إبقائه فيه، فقد يتم اكتساب سمات إضافية، في بعض الحالات، كما أن بعض السمات الموجودة أصلاً قد يتم فقدانها أو تحويلها. ولا ينحصر الحدوث المحتمل للآثار غير المقصودة على استعمال تقنيات الحمض النووي الأنبوية. بل إن ذلك يشكّل بالأحرى ظاهرة متوارثة وعامة قد تحدث أيضاً خلال تطوير الفصائل باستخدام التقنيات والإجراءات الوراثية التقليدية، أو نتيجة تعرّض الكائنات الدقيقة لضغوط انتخاب مقصودة أو غير مقصودة. والآثار غير المقصودة يمكن أن تكون مؤذية أو نافعة أو محايدة فيما يخص التنافس مع الكائنات الدقيقة الأخرى، والتلاؤم الإيكولوجي للكائنات الدقيقة، وآثار الكائنات الدقيقة على البشر بعد ابتلاعها، وسلامة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة. وقد تحدث آثار غير مقصودة في الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا أيضاً خلال تحويل مقصود لتتابعات الدنا، أو خلال إعادة التركيب أو غير ذلك من الأحداث الطبيعية في الكائن الدقيق المترابط الدنا. لذا يجب أن يشمل تقييم السلامة على البيانات والمعلومات بُغية تقليص إمكانية أن يحتوي غذاء معين مستمدّ من كائن دقيق مترابط الدنا على آثار ضارة غير متوقّعة على صحة الإنسان.

18- الآثار غير المقصودة قد تنتج عن إيلاج تتابعات دنا جديدة بالنسب كائن دقيق، إلى الجينوم الميكروبي؛ ويمكن مقارنتها مع تلك الآثار التي تُلاحظ عقب نشاط العناصر الجينية القابلة للنقل والتي تحدث طبيعياً. وقد يؤدي إيلاج الدنا إلى تغييرات في التعبير عن الجينات في جينوم المتلقي. كما أن إيلاج دنا من مصادر غير متجانسة إلى جين معين قد يسفر بدوره عن تركيب بروتين مخلط *chimeric protein*، والذي يُسمّى أيضاً بروتين التحام *fusion protein*. وإلى جانب ذلك، فلا بدّ من أخذ مسألة عدم الاستقرار الجيني وعواقبها بعين الاعتبار.

19- كما أن الآثار غير المقصودة قد تسفر عن تكوّن مثيرات ذات أنماط جديدة أو مُغيّره. فعلى سبيل المثال، فقد يتمخّص التعبير عن الأنزيمات على مستويات مرتفعة أو التعبير عن أنزيم جديد بالنسبة للكائن، عن آثار بيوكيميائية ثانوية أو تغييرات في تنظيم الممرّات الأيضية و/أو مستويات محوِّرة للمُنضيات.

20- يمكن تقسيم الآثار غير المقصودة الناتجة عن التحوير الوراثي إلى مجموعتين: الآثار التي يمكن توقُّعها وتلك "غير المتوقَّعة". العديد من الآثار غير المقصودة توقَّعها إلى حدّ بعيد غالباً بناءً على معرفة السمة المُضافة، وعواقبها الأيضية أو موقع الإيلاج. وبفضل المعلومات الآخذة بالاتساع حول الجينومات الميكروبية والتخصّص المتزايد في وظيفة المواد الوراثية التي يتمّ إدخالها عبر تقنيات الدنا المترابط مقارنةً بالأشكال الأخرى لتقنية الجين، فقد يغدو من الأسهل التكهّن بالآثار غير المقصودة لتحوير معيّن. كما يمكن استعمال التقنيات الجزيئية، البيولوجية والبيوكيميائية، لتحليل التغيّرات التي تحدث على مستوى نسخ الجين وترجمته، واللذين قد يؤدّيان إلى آثار غير مقصودة.

21- تقييم سلامة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا يشمل أساليباً لتحديد ورصد مثل هذه الآثار غير المقصودة، ويشمل كذلك تدابير لتقييم تلاؤمها البيولوجي وأثرها المحتمل على سلامة الأغذية. ويُعتبر عدد من البيانات والمعلومات ضرورياً لتقييم الآثار غير المقصودة، حيث أنه ليس بمقدور اختبار واحد بمفرده أن يكشف عن جميع الآثار غير المقصودة المحتملة، أو أن يحدّد، على وجه اليقين، تلك الآثار ذات العلاقة بصحة الإنسان. توفّر هذه البيانات والمعلومات، إذا ما أخذت بالاعتبار ككلّ، ضماناً بأنّ الغذاء لا ينطوي على وجه الترجيح على أثر ضارّ لصحة الإنسان. ويأخذ تقييم الآثار غير المقصودة بحسابه صفات الكائن الدقيق البيوكيميائية والفيزيولوجية، والتي يتمّ اختيارها إجمالاً بهدف تحسين فوائده من أجل الاستعمالات التجارية للغذاء والشراب. وهذه التحديات تقدّم فرزاً أولياً للكائنات الدقيقة التي تُظهر سمات غير مقصودة. ويجب إخضاع الكائنات الدقيقة مترابطة الدنا والتي تجتاز هذا الفرز لاختبار السلامة كما هو مبين في القسم 4.

#### إطار لتقييم سلامة الأغذية

22- تقييم السلامة لغذاء منتج باستخدام كائن دقيق مترابط الدنا يستند إلى تحديد سلامة استعمال الكائن الدقيق، وهو يتبع عملية متدرّجة لمعالجة العوامل ذات العلاقة والتي تشمل:

- (أ) وصف الكائن الدقيق المترابط الدنا؛
- (ب) وصف الكائن الدقيق المتلقي واستعماله في إنتاج الغذاء؛
- (ج) وصف الكائن المانح أو الكائنات المانحة؛
- (د) وصف التحوير أو التحويرات الوراثية بما يشمل الناقل والمنشأ؛
- (هـ) توصيف التحوير أو التحويرات الوراثية؛

(و) تقييم السلامة :

- (أ) المواد المعبر عنها: تقييم السمية المحتملة وغيرها من السمات المرتبطة بالقدرة على التسبب بالأمراض؛
- (ب) تحليلات تركيبية للمكونات الرئيسية؛
- (ج) تقييم الميخضات؛
- (د) آثار تصنيع الأغذية؛
- (هـ) تقييم الآثار المناعية؛
- (و) تقييم قابلية الحياة للكائنات الدقيقة، وإقامتها في المسلك الهضمي للإنسان؛
- (ز) مقاومة المضاد الحيوي و نقل الجين؛
- (ح) التحويل التغذوي؛

23- في بعض الحالات، قد تستلزم صفات الكائنات الدقيقة و/أو الأغذية المنتجة أو المصنعة باستخدام هذه الكائنات الدقيقة، تطوير بيانات ومعلومات إضافية لمعالجة قضايا تختص فقط بالكائنات الدقيقة أو منتجات الأغذية قيد المراجعة، دون غيرهما.

24- التجارب التي يُقصد منها تطوير بيانات لتقييمات السلامة يجب أن تُصمَّم وتُجرى بالانسجام مع المفاهيم والمبادئ العلمية الصحيحة، وحيثما كان الأمر مناسباً، مع الممارسة الجيدة في المختبر. ويجب تزويد السلطات التنظيمية بالبيانات الأولية عند الطلب. كما يجب الحصول على البيانات باستخدام الأساليب العلمية الصحيحة، ومن ثم تحليلها عبر التقنيات الإحصائية الملائمة. ولا بدّ كذلك من توثيق مدى حساسية جميع الأساليب التحليلية.

25- إنّ هدف كلّ تقييم من تقييمات السلامة هو توفير ضمانة، على ضوء المعرفة العلمية الأحسن المتاحة، بأنّ الغذاء لن يُسبب أذىً عند إعداده، أو استهلاكه حسب الاستعمال المراد له، كما أنّ الكائن نفسه لن يُسبب أذىً عند بقاء كائنات حية في الغذاء. ويجب أن تعالج تقييمات السلامة الجوانب الصحية لجميع السكان، بمن فيهم الأفراد ذوي المناعة المعرضة للخطر، والأطفال والكبار في السنّ. الأثر النهائي المتوقّع لمثل هذا التقييم سيكون عبارة عن خلاصة حول ما إذا كان الغذاء و/أو الكائنات الدقيقة يتمتّعان بالسلامة أسوةً بنظائرهما التقليدية، مع الأخذ بعين الاعتبار الأثر على النظام الغذائي لأية تغييرات في المحتوى أو القيمة التغذوية لهما. وحيثما كان من المرجح للكائن الدقيق أن يكون قابلاً للحياة عند الابتلاع، فيجب مقارنته بنظير تقليدي، مع الأخذ بالحسبان إقامة الكائن الدقيق المترابط الدنا في المسلك الهضمي، ومتى كان الأمر مناسباً، والتفاعلات بينه وبين النبيت المعوي المعدي للتدييات (خاصةً الإنسان)، وكذلك آثار الكائن الدقيق المترابط الدنا على نظام المناعة. إنّ محصلة عملية تقييم السلامة هي، في الجوهر، تعريف



المنتج قيد الدراسة بطريقة تُمكن المسؤولين عن إدارة المخاطر من أن يُحدِّدوا فيما إذا كانت هناك حاجة لاتخاذ تدابير معينة ، وإن كان الأمر كذلك ، من أن يتَّخذوا القرارات المناسبة المستندة إلى معرفة جيدة بهذا الصد.

#### القسم 4 – اعتبارات عامة

##### وصف الكائن الدقيق المتلقي المترابط الدنا

26- يجب توفير وصف لفصيلة البكتيريا أو الخميرة أو الفطر وكذلك للغذاء التي يتم تقديمها كي تخضع لتقييم السلامة. ويجب أن يكون هذا الوصف كافياً للمساعدة في فهم طبيعة الكائن أو الغذاء المنتج الخاضعين لتقييم السلامة. الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا المستعملة في إنتاج الغذاء أو المحتواة في الغذاء يجب أن يتم حفظها كمزارع تخزين stock cultures مع تعريفها تعريفاً مناسباً باستخدام الأساليب الجزيئية، ويُفضَّل حفظها في مجموعات زراعة قائمة. هذا الأمر قد يسهل عملية مراجعة تقييم السلامة الأصلي. يحدِّد هذا الوصف المحصول، وحدث (أو أحداث) التحويل الذي ستجري مراجعته، وكذلك نوع التحويل والغاية منه. ويجب أن يكون هذا الوصف كافياً للمساعدة في فهم طبيعة الغذاء الخاضع لتقييم السلامة. ويجب توفير مثل هذه المزارع الخزينة للسلطات التنظيمية عند الطلب.

##### وصف الكائن الدقيق المتلقي واستعماله في إنتاج الغذاء

27- يجب توفير وصف للكائن الدقيق المتلقي أو للكائن الدقيق الذي يخضع للتحويل. وينبغي أن يكون للكائنات الدقيقة المتلقية تاريخ استخدام آمن في إنتاج الغذاء أو استهلاك آمن في الأغذية. الكائنات التي تُنتج السموم أو المضادات الحيوية أو غيرها من المواد التي يجب أن لا تكون موجودة في الغذاء، أو تلك التي تحمل عناصر جينية قد تؤدي إلى انعدام الاستقرار الجيني، أو إلى مقاومة المضادات الحيوية؛ أو تلك المواد المرجح احتواؤها على جينات تمنح وظائف ترتبط بتوليد الأمراض (وتسمى أيضاً جُزُر توليد الأمراض pathogenicity islands أو عوامل الفوعة virulence factors)، كلها جميعاً يجب عدم النظر لاستعمالها كمتلقيات. يجب أن تتضمن البيانات والمعلومات الضرورية التالية، دون أن تقتصر عليها بالضرورة:

(أ) الهوية: الاسم العلمي، الاسم الشائع، وغيرها من الأسماء المستعملة للدلالة على الكائن الدقيق، تعيين الفصيلة، معلومات عن الفصيلة ومصدرها، أو أرقام المستحوزات أو غيرها من المعلومات من لدى أيِّ مستودع زراعة مُعترف به يمكن الحصول منه على الكائن أو سوابقه، إن كان ذلك قابلاً للتطبيق، وكذلك التعيين التصنيفي؛

(ب) تاريخ الزراعة والاستعمال، معلومات عن تطوير الفصيلة (وبضمنها عزل الطفرات أو الفصائل السابقة المستعملة في بناء الفصيلة)؛ وبالأخص، تحديد السمات التي قد تؤثر سلباً على صحة الإنسان؛

- (ج) المعلومات عن التركيب الوراثي والتركيب المظهري للكائن الدقيق المتلقي، ذات العلاقة بسلامته، ويشمل ذلك أي سموم معروفة أو مضادات حيوية، عوامل المقاومة المضاد حيوية، أو غيرها من العوامل المرتبطة بتوليد الأمراض، أو الأثر المناعي، وكذلك معلومات عن الاستقرار الجيني للكائن الدقيق؛
- (د) تاريخ الاستعمال الآمن في إنتاج الغذاء أو الاستهلاك الآمن في الغذاء؛
- (هـ) معلومات عن معايير الإنتاج ذات الصلة والتي تستعمل في زراعة الكائن المتلقي.

28- يجب توفير المعلومات المظهرية والوراثية ذات العلاقة ليس عن الكائن الدقيق المتلقي فحسب، بل وعن الأنواع ذات القرابة أيضاً، وكذلك عن أية عناصر وراثية غير كروموسومية تسهم في وظائف الفصيل المتلقي، خصوصاً إن كانت الأنواع مستعملة في الأغذية أو داخلية في آثار مُسببة للأمراض لدى البشر أو حيوانات أخرى. المعلومات عن استقرار الكائن الدقيق المتلقي يجب أخذها بعين الاعتبار، وبضمنها وبالشكل الملائم، وجود عناصر دنا متحركة، والمقصود بها: تتابعات إيلاج، ترانسبوزونات transposons، وبلازميدات، وبروفاجات prophages.

29- تاريخ الاستعمال قد يشمل معلومات حول كيفية زراعة ونقل وتخزين الكائن الدقيق المتلقي عموماً، وكيفية تطبيق إجراءات ضمان الجودة، بما فيها تلك التي تُعنى بفحص هوية الفصيل وتخصّصات الإنتاج للكائنات الدقيقة والأغذية، وحول ما إذا كانت هذه الكائنات تبقى حية في الأغذية المصنّعة أم أنها تزول أو تصبح غير حية كنتيجة للتصنيع.

### وصف الكائن المانح أو الكائنات المانحة

30- ينبغي توفير معلومات حول الكائن المانح (أو الكائنات المانحة) وأية كائنات متوسطة، إن انطبق عليها الأمر، وحول الأنواع الأخرى ذات القرابة، حيثما كان ذلك ملائماً. وذلك مهم بالأخص من أجل تحديد ما إذا كان الكائن أو الكائنات المانحة أو المتوسطة أو غيرها من الأنواع الشديدة القرابة للعائلة تُظهر بشكل طبيعي صفات للقدرة على التسبب بالأمراض أو إنتاج السم، أو ما إذا كان لها سمات أخرى تؤثر على صحة الإنسان. ويجب أن يشتمل وصف الكائن أو الكائنات المانحة أو المتوسطة على ما يلي:

(أ) الهوية: الاسم العلمي، الاسم الشائع، وغيرها من الأسماء المستعملة للدلالة على الكائن الدقيق، تعيين الفصيلة، معلومات عن الفصيلة ومصدرها، أو أرقام المستحوزات أو غيرها من المعلومات من لدى أي مستودع زراعة مُعترف به يمكن الحصول منه على الكائن أو سوابقه، إن كان ذلك قابلاً للتطبيق، وكذلك معلومات تدعم تعيينه التصنيفي؛

(ب) معلومات حول الكائن الدقيق أو الكائنات ذات القرابة فيما يخص سلامة الغذاء؛

- (ج) معلومات عن التركيب الوراثي والتركيب المظهري للكائن الدقيق المتلقي، ذات العلاقة بسلامته، ويشمل ذلك أي سموم معروفة أو مضادات حيوية، أو عوامل المقاومة المضاد حيوية، أو غيرها من العوامل المرتبطة بتوليد الأمراض، أو الأثر المناعي؛
- (د) معلومات عن التاريخ الماضي والحاضر للاستعمال، إن وُجد، في الإمدادات الغذائية وطريق أو طرق التعرّض غير تلك المقصودة لاستعمال الغذاء (وجود محتمل للملوثات مثلاً).

### وصف التحوير أو التحويرات الوراثية وبضمنها الناقل والمنشأ

31- ينبغي تقديم معلومات كافية عن التحوير الوراثي أو التحويرات الوراثية للسماح بتحديد كلّ المادّة الوراثية المحتمل أنّها نقلت إلى الكائن الدقيق المتلقي أو تمّ تحويرها فيه، وكذلك تقديم المعلومات الضرورية من أجل تحليل البيانات التي تدعم توصيف الدنا المضاف إلى الجينوم الميكروبي، أو المولج فيه، أو المحوّر فيه، أو الذي حُذف منه.

32- يجب أن يحتوي وصف عملية بناء الفصيل على:

- (أ) معلومات حول الأسلوب أو الأساليب الخاصة المستعملة في التحوير الوراثي؛
- (ب) معلومات حول الدنا المستعمل لتحوير الكائن الدقيق، بما يشمل المصدر (مثلاً: نباتي، ميكروبي، فيروسي، تركيبى)، وكذلك حول الهوية والوظيفة المتوقعة في الكائن الدقيق المترابط الدنا، ورقم النسخ بالنسبة للبلازميدات؛
- (ج) الكائنات المتلقية المتوسطة بما فيها الكائنات (كبكتيريا أو فطريات أخرى) المستعملة لإنتاج أو تصنيع الدنا قبل إدخال الكائن المتلقي النهائي.

33- يجب توفير المعلومات بصدد الدنا المضاف، أو المولج، أو المحذوف، أو المحوّر، بما يشمل:

- (أ) توصيف جميع المكوّنات الجينية وبضمنها الجينات الواسمة، والجينات الناقلة، والعناصر المنظّمة وغيرها من العناصر التي تؤثر على وظيفة الدنا؛
- (ب) الحجم والهوية؛
- (ج) موقع واتجاه التتابع في الناقل/المنشأ النهائي؛
- (د) الوظيفة.

## توصيف التحوير الوراثي أو التحويرات الوراثية

34- وبغية تقديم فهم واضح لأثر التحوير الوراثي على تركيبة وسلامة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، فلا بدّ من القيام بتوصيف جزيئي وبيوكيميائي شامل للتحوير الوراثي. ولتسهيل عملية تقييم السلامة، من المفضّل أن يقتصر الدنا الذي سيتمّ إيلاجه على التتابعات الضرورية للقيام بالأنشطة المنشودة.

35- ينبغي تقديم معلومات كافية عن تحويرات الدنا في الكائن الدقيق المترابط الدنا، على أن يشمل ذلك :

(أ) توصيف ووصف المواد الوراثية المضافة، أو المولجة، أو المحذوفة، أو المحوّرة بطرق أخرى، وبضمنها البلازميدات أو إي دنا ناقل آخر يستعمل في نقل التتابعات الوراثية المرغوب فيها. ويجب أن يشمل ذلك على تحليل إمكانية حشد أية بلازميدات أو عناصر وراثية أخرى مستعملة، مواقع المواد الوراثية المضافة، أو المولجة، أو المحذوفة، أو المحوّرة بطرق أخرى (موقع كروموسومي أو خارج الكروموسوم)؛ ورقم نسخ البلازميد، إن كانت المواد تقع على بلازميد متعدّد النسخ؛

(ب) عدد مواقع الإيلاج؛

(ج) تنظيم المادّة الوراثية المولجة في كلّ موقع من مواقع الإيلاج، ويشمل ذلك رقم النسخ وبيانات التتابع للمادّة المولجة أو المحوّرة أو المحذوفة، وكذلك البلازميدات أو ناقل الدنا المستعمل لنقل التتابعات الوراثية المرغوب فيها، والتتابعات المحيطة. وهذا سيسمح بتحديد أية موادّ يتمّ التعبير عنها كنتيجة للمادّة المولجة أو المحوّرة أو المحذوفة؛

(د) تحديد أية أطر مفتوحة القراءة ضمن الدنا المولج أو التي يتمّ تكوينها عبر تحويرات لدنا مجاور في الكروموسوم أو في البلازميد، بما فيها تلك التي قد تُنتج بروتينات اندماج؛

(هـ) الإشارة الخاصة لأيّ تتابع معروف بأنه يحمل شيفرة، أو يؤثّر في التعبير عن، وظائف ضارة محتملة.

36- يجب تقديم المعلومات عن أي موادّ معبّر عنها في الكائن الدقيق المترابط الدنا، ويجب أن يشمل ذلك :

(أ) منتج أو منتجات الجين (بروتين مثلاً أو رنا غير مُترجم) أو غير ذلك من المعلومات مثل تحليل النسخ أو منتجات التعبير لتحديد أية مواد جديدة قد توجد في الغذاء؛

(ب) وظيفة منتج الجين؛

(ج) الوصف المظهري للسمة أو السمات الجديدة؛

(د) مستوى وموقع التعبير (فهو محيط بالجِيلة *PERIPLASMIC*، داخل الخلايا - في العضيات، بالنسبة لخلايا جرام السالبة - وهو مُفَرَز *SECRETED* في الكائنات الحقيقية النوى *EUKARYOTIC*) في الكائن

الدقيق لمنجج أو منتجات الجين المعبر عنه أو عنها، ومستويات ميثضاته في الكائن، إن كان ذلك منطبقاً هنا؛

- (هـ) كمية منتج أو منتجات الجين المولجة إذا كانت وظيفة التتابع (ات)/الجين (ات) المعبر عنها هي تحويل تراكم رنا-مرسال داخلي معين أو بروتين معين؛
- (و) غياب منتج الجين، أو تغييرات في الميثضات المتعلقة بمنتجات الجين، إن انطبق ذلك على الوظيفة أو الوظائف المقصودة للتحويل أو التحويلات الوراثية.

37- وزيادة على ذلك، يجب توفير معلومات من أجل:

- (أ) بيان إن كان ترتيب المادة الوراثية المحورة قد تم الحفاظ عليه<sup>7</sup> أم أن إعادات ترتيب مهمة قد طرأت على المادة بعد إدخالها إلى الخلية وانتشار الفصيلة المترابطة إلى المدى المطلوب لاستعمالها أو استعمالاتها في إنتاج الأغذية، وبضمنها تلك التي قد تحدث خلال تخزينها حسب التقنيات الحالية؛
- (ب) بيان ما إذا كانت التحويلات المقصودة التي أجريت على تتابع الحمض الأميني للبروتين المعبر عنه قد تمخضت عن تغييرات في تحويلها بعد الترجمة أو تؤثر على مواقع حساسة لبنية البروتين أو وظيفته؛
- (ج) بيان إن قد تم تحقيق الأثر المقصود من التحويل وأن جميع السمات المعبر عنها قد تم التعبير عنها وتوريثها بطريقة تتسم بالاستقرار على مدى الانتشار المطلوب لاستعمالها أو استعمالاتها في إنتاج الأغذية، وأنها تنسجم مع قوانين الوراثة. وقد يكون من الضروري فحص توريث الدنا المولج أو المحور، أو التعبير عن الرنا المقابل، ما لم يتسنَّ قياس الصفات المظهرية مباشرة<sup>8</sup>؛
- (د) لبيان ما إذا كانت السمة/السمات المعبر عنها قد تم التعبير عنها كما هو متوقع، وأنها تستهدف الموقع الخلوي الملائم، أو أنها تُفرز بطريقة وبمستويات تتناسق مع التتابعات التنظيمية المرتبطة والتي تقود التعبير عن الجين المقابل؛
- (هـ) التحقق من وجود أي دليل يوحي بوجود جين واحد أو عدة جينات في الكائن الدقيق المتلقي قد تأثر من عملية التحويلات أو من عملية التبادل الجيني؛
- (و) وكذلك للتأكد من هوية أية بروتينات اندماج جديدة ومن نمط التعبير عنها.

7 الجينومات الميكروبية لها سيولة أكثر من تلك الخاصة بالكائنات الأرقى حقيقية النوى eukaryotes، بمعنى أن الكائنات تنمو بشكل أسرع، وتتأقلم مع البيئات المتغيرة، وهي أكثر عرضة للتغير. إعادات الترتيب الكروموسومية شائعة. للدونة الوراثية العامة للكائنات الدقيقة قد تؤثر على الدنا المترابط في الكائنات الدقيقة ويجب أخذها بالاعتبار عند تقييم استقرارية الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا.

8 يجب حفظ الفصائل المحورة بطريقة تسمح بالتحقق من الاستقرار الوراثي.

## تقييم السلامة

38- يجب إجراء تقييم السلامة للكائن الدقيق المحوّر بناءً على قاعدة تدرس كل حالة على حدة، اعتماداً على طبيعة ومدى التغييرات المدخلة. قد لا تُعتبر دراسات السُمّية التقليدية ضروريةً عندما يكون قد تمّ استهلاك المادة، أو مادةً شديدة القرابة منها، بشكل آمن كغذاء، مع الأخذ بالحسبان وظيفة المادة وتعرّضها. وفي الحالات الأخرى، قد تكون هناك ضرورة للجوء لدراسات السُمّية التقليدية المناسبة أو غيرها من الدراسات حول المادة الجديدة. ومن الواجب كذلك بحث آثار الكائن الدقيق المترابط الدنا على قاعدة الغذاء. إن كان توصيف الغذاء يشير إلى أنّ البيانات المتوفرة غير كافية لإجراء تقييم سلامة معمّق، فقد يكون من الضرورة بمكان إجراء دراسات الحيوان المصمّمة بالشكل المناسب أو الدراسات في الأنوب مع الكائن الدقيق و/أو الغذاء المنتج باستخدامه.

### المواد المُعبّر عنها: تقييم السُمّية المحتملة والسمات الأخرى ذات العلاقة بتوليد الأمراض

39- عندما تكون المادة جديدةً بالنسبة للأغذية أو التصنيع الغذائي، فإنّ استعمال دراسات السُمّية التقليدية المناسبة أو غيرها من الدراسات القابلة للتطبيق على المادة الجديدة سيكون ضرورياً. وهذا قد يتطلب إما عزل المادة الجديدة عن الكائن الدقيق المترابط الدنا أو عن المنتج الغذائي إن كانت المادة مُفرّزةً، وإما القيام، عند الضرورة، بتكوين أو إنتاج المادة من مصدر بديل، وفي هذه الحالة، يجب إثبات أنّ المادة مكافئة، من الناحية البيوكيميائية والتركيبية والوظيفية، لتلك المُنتجة في الكائن الدقيق ذي الدنا المترابط. ويجب تقديم معلومات حول مدى تعرّض المستهلكين المتوقع للمادة، وكذلك حول الاستيعاب المحتمل لها وأثرها على النظام الغذائي.

40- تقييم سلامة المادة المُعبّر عنها يجب أن يأخذ بالحسبان وظيفة المادة وتركيزها في الغذاء. ولا بدّ كذلك من تحديد عدد الكائنات الدقيقة الحية التي تبقى في الغذاء، وأن يتمّ مقارنته مع النظير التقليدي. جميع القياسات الكميّة يجب أن يتمّ تحليلها باستخدام التقنيات الإحصائية الملائمة. كما يجب أيضاً أخذ تعرّض المجموعات الفرعية السكّان الحالي للمادة وآثارها المحتملة عليهم.

- في حالة البروتينات، يجب على تقييم السُمّية المحتملة أن يأخذ بالحسبان بُنية البروتين ووظيفته، وأن يُركّز على تشابه تتابع الحمض الأميني بين البروتين من جهة وسموم البروتين ومضادات التغذية المعروفة (مثل موانع البروتين وحاملات الحديد siderophores) من جهة أخرى، وكذلك على الاستقرار تجاه الحرارة أو التصنيع أو التحلل في النظم النمطية التمثيلية الملائمة للمعدة والأمعاء. وقد تكون هناك حاجة لإجراء الدراسات المناسبة على السُمّية الفموية<sup>9</sup> في الحالات التي يكون فيها البروتين موجوداً في الغذاء، غير أنّه ليس قريب الشبه بالبروتينات التي تمّ استهلاكها بشكل آمن في الغذاء، ولم يتمّ استهلاكه سابقاً بشكل آمن في

<sup>9</sup> الخطوط التوجيهية حول دراسات السُمّية الفموية تم تطويرها في المنتديات الدولية، ومنها على سبيل المثال الخطوط التوجيهية لاختبار السموم، التابعة لمنظمة التعاون الاقتصادي والتنمية OECD.

الغذاء، وذلك مع الأخذ بعين الاعتبار وظيفة البروتين البيولوجية داخل الكائنات الدقيقة، حيثما كان ذلك معروفاً.

- السُّمِّيَّة المحتملة للمواد غير البروتينية والتي لم يجر استهلاكها بشكل آمن في الغذاء يجب تقييمها وفقاً لقاعدة كل حالة على حدة، بالاعتماد على هوية المادة وتركيزها ووظيفتها البيولوجية وعلى مدى تعرّض النظام الغذائي لها. نوع الدراسات التي يجب إجراؤها قد يشمل تقييمات للأبيض، والحراكيات السمية، والسمية شبه المزمّنة، والسمية المزمّنة/قابلية التسبب بالسرطان، والأثر على وظيفة التناسل، والإمساخ .teratogenicity

41- يجب البرهنة على أنّ الخصائص المعبر عنها حديثاً أو المحوّرة ليست مرتبطة بأيّ من صفات الكائنات المانحة التي يمكن أن تكون مضرّة بصحة الإنسان. ويجب أيضاً توفير معلومات لضمان بأنّ الجينات الحاملة لشيفرة سموم أو مضادات تغذية معروفة والموجودة في الكائنات المانحة، لن تنتقل إلى الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا التي لا تعبّر عادةً عن مثل هذه الصفات السُّمِّيَّة أو المضادة للتغذية.

- قد تكون هناك حاجة لإجراء دراسات إضافية في الأنبوب أو داخل الكائن الحي وفقاً لقاعدة كلّ حالةٍ على حدة، بهدف تقييم سُمِّيَّة المواد المعبر عنها، مع الأخذ بالحسبان التراكم المحتمل لأية موادّ، والمثبّطات أو المضادات الحيوية السامة والتي قد تنشأ نتيجة التحوير الوراثي.

### التحليلات التركيبية للمكونات الرئيسية

42- يجب أن تتم مقارنة تحليلات تركيزات المكونات الرئيسية<sup>10</sup> للأغذية المنتجة باستخدام كائنات دقيقة مترابطة الدنا، مع تحليل لنظير تقليدي تم إنتاجه وفق نفس الظروف. الأهمية الإحصائية لأية اختلافات يتم ملاحظتها ويجب تقييمها ضمن سياق مدى التغيرات الطبيعية لذلك المعيار بهدف معرفة أهميته الحيوية. في الوضع الأمثل، يجب أن يكون أساس أو أسس المقارنة المستعملة في هذا التقييم عبارة عن غذاء تم إنتاجه باستخدام تماثل الجينات القريب للآباء isogenic parent strain. الغاية من هذه المقارنة، بالتوازي مع تقييم بخصوص التعرّض عند الضرورة، هو إثبات أنّ المواد التي يمكن أن تؤثّر على سلامة الغذاء، لم يجر تحويرها بطريقة قد تترتب عليها أثار ضارّة على صحة الإنسان.

<sup>10</sup> المغذيات الرئيسية ومضادات المغذيات الرئيسية هي تلك المكونات الموجودة في غذاء معين والتي قد يكون لها أثر جوهري على النظام الغذائي الكلي. وقد تكون إما مكونات أساسية (دهون وبروتينات وكربوهيدرات) كمغذيات، وموانع الأنزيمات كمضادات للمغذيات؛ أو مركبات ثانوية (المعادن والفيتامينات). المواد السامة الرئيسية هي تلك المركبات ذات السُمِّيَّة الخطرة والمعروف بأنّ أحد الكائنات الدقيقة هو الذي يقوم بإنتاجها، كذلك المواد التي قد يكون مستواها وفعاليتها السُمِّيَّة خطرين على الصحة. الكائنات الدقيقة المستعملة تقليدياً في تصنيع الغذاء لا يُعرّف عنها عادةً أنّها تُنتج مثل هذه المركبات ضمن ظروف الإنتاج.

## تقييم المبيضات

43- بعض الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا ربما تكون حوّرت بطريقة من شأنها أن تسفر عن مستويات جديدة أو محوّرة للمبيضات المختلفة في الأغذية المنتجة باستخدام هذه الكائنات. وحيثما يتم تحديد مستويات أفضية محوّرة في الأغذية، فمن الواجب النظر في الآثار المحتملة على صحة الإنسان، باستخدام الإجراءات التقليدية لإثبات سلامة مثل هذه المبيضات (كإجراءات تقييم سلامة المواد الكيميائية في الأغذية للإنسان).

44- قد تعمل مستويات المبيضات الجديدة أو المحوّرة والتي أنتجها أحد الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا على تغيير عشيرة الكائنات الدقيقة في مزرعة خليطة، وهو ما قد يؤدي إلى زيادة مخاطر نمو كائنات ضارة أو تراكم مواد ضارة. يجب تقييم الآثار المحتملة للتحويل الوراثي لكائن دقيق معين تجاه غيره من الكائنات الدقيقة عند استخدام مزرعة خليطة للكائنات الدقيقة في تصنيع الغذاء، كما في إنتاج الجبن الطبيعي، والميزو، وصلصة الصويا.

## آثار تصنيع الأغذية

45- يجب دراسة الآثار المحتملة لتصنيع الغذاء، وبضمنها الإعداد المنزلي، على الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا. فعلى سبيل المثال، قد تحدث تغيرات في الاستقرار الحراري لأحد السموم الداخلية أو في التواجد الحيوي لأحد المغذيات الهامة بعد التصنيع. لذا يجب توفير معلومات تقدّم وصفاً لظروف التصنيع المستخدمة في إنتاج غذاءٍ ما. ففي حالة اللبن الرائب مثلاً، يجب توفير معلومات عن نمو الكائن وظروف الزراعة.

## تقييم الآثار المناعية

46- عندما يكون البروتين/البروتينات الناتجة عن جين مولج موجودة في الغذاء، فيجب إخضاعها لتقييم يستهدف فحص قدرتها على التسبب بحساسية. يجب النظر في أرجحية أنّ الأفراد قد يكون لديهم أصلاً حساسية للبروتين أو إن كان البروتين المستجد في الإمدادات الغذائية سيعمل على تحفيز تفاعلات حساسية. يقدّم الملحق الوارد في ذيل هذه الوثيقة عرضاً مفصلاً حول القضايا التي يجب أخذها بعين الاعتبار بهذا الخصوص.

47- يجب افتراض أنّ الجينات المستمدّة من مصادر مُسبّبة للحساسية تحمل شيفرة لأليرجين (مسبب للحساسية)، ما لم يبرهن الدليل العلمي على عكس ذلك. يجب تفادي نقل الجينات من الكائنات التي من المعروف أنّها تُهيّج المرض المعوي الذي ينجم عنه حساسية للجلوتين، إلى أفراد ذوي حساسية، إلا إذا كان موثقاً بأنّ الجين المنقول لا يحمل شيفرة لأليرجين أو لبروتين يسبب مرضاً معوياً ينجم عنه حساسية للجلوتين.



48- قد تتفاعل الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا التي تبقى حيةً في الغذاء مع نظام المناعة في المسلك الهضمي. وسيعتمد الفحص الدقيق لهذه التفاعلات على أنواع الاختلافات بين الكائن الدقيق المترابط الدنا ونظيره التقليدي.

### تقييم قابلية الحياة والبقاء للكائنات الدقيقة في المسلك الهضمي للإنسان

49- في حالة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، فقد يكون لهضم هذه الكائنات وبقائها<sup>11</sup> آثار على المسلك الهضمي (المعدي المعوي) للإنسان. ويجب أن تستند الحاجة للمزيد من الاختبار لمثل هذه الكائنات الدقيقة إلى وجود نظيرها التقليدي في الأغذية، وإلى طبيعة الآثار المقصودة وغير المقصودة للتحويلات الوراثية. وإن قام تصنيع منتج الغاء النهائي بإزالة الكائنات الدقيقة الحية (عبر المعالجة بالحرارة في صنع الخبز مثلاً)، أو إن قامت تراكمات المنتجات النهائية التي تعتبر سامة للكائن الدقيق (كالكحول والأحماض) بإزالة الحياة، فعندئذٍ لا حاجة لفحص قابلية الحياة والبقاء للكائنات الدقيقة في النظام الغذائي.

50- بالنسبة للتطبيقات التي تبقى الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا المستعملة في إنتاجها، حيةً في منتج الغذاء النهائي، (مثلاً، الكائنات في بعض منتجات الألبان)، فقد يكون من المرغوب فيه البرهنة على قابلية الحياة (أو زمن البقاء) للكائن الدقيق وحده وضمن قاعدة الغذاء المقابلة في المسلك الهضمي وأثره على النبيت المعوي الصغير في النظم الملائمة. طبيعة الآثار المقصودة وغير المقصودة للتحويلات الوراثية ودرجة الاختلافات عن النظير التقليدي هما اللذان سيحددان مدى مثل هذا الاختبار.

### مقاومة المضادات الحيوية ونقل الجين

51- لم يجر، بوجه عام، تقييم الفصائل التقليدية للكائنات الدقيقة المطورة لاستعمالات تصنيع الغذاء فيما يخص مقاومة المضاد الحيوي. الكثير من الكائنات الدقيقة المستخدمة في إنتاج الغذاء تمتلك مقاومة جوهرية لمضادات حيوية معينة. يجب أن لا تعمل مثل هذه الخصائص على إقصاء مثل تلك الفصائل من اعتبارها كمتلقيات في بناء الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا ومهما يكن من أمر، لا ينبغي استخدام الفصائل التي تحتوي على ترميز مقاومة المضادات الحيوية لها تحمله عناصر جينية متنقلة وذلك حينما تكون مثل هذه الفصائل أو هذه عناصر جينية موجودة في الغذاء النهائي. هذا ويجب التعاطي بشكل خاص مع أية إشارة حول وجود البلازميدات والترانسبوزونات والإنتجرونات integrons التي تحتوي على مثل جينات المقاومة هذه.

<sup>11</sup> الاستيطان الدائم على مدى الحياة للكائنات الدقيقة نادر الحدوث. بعض الكائنات الدقيقة التي تم إعادة اكتشافها في العائط أو في الغشاء المخاطي (الموكوزا) الاستيطانية بعد أسابيع من تناول الغذاء. وسواء كان الكائن الدقيق المحور وراثياً مقيماً في المسلك الهضمي أم لا، فإن إمكانية تأثيره على النبيت الصغير أو على المضيف الثديي تبقى قائمة (مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية حول الأغذية المستمدة من التفاعلات الحيوية، تقييم سلامة الأغذية المستمدة من الكائنات الدقيقة المحورة وراثياً، 24-28 أيلول/سبتمبر، 2001؛ جنيف، سويسرا).

52- التكنواوجيات البديلة، المُرهَن على سلامتها، والتي لا تعتمد على جينات واسمة ذات مقاومة للمضادات الحيوية في الكائنات الحية الدقيقة الموجودة في الأغذية، يجب استعمالها لأغراض الانتخاب في الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا. وبشكل عام، لا يشكّل استعمال واسمات مقاومة المضادات الحيوية أخطاراً ذات أهمية يمكن لها أن تستبعد استخدام الفصائل النهائية في إنتاج الغذاء، بشرط أن تكون الجينات الواسمة ذات المقاومة للمضادات الحيوية قد أُزيلت من المنشأ النهائي.

53- يمكن أن يحدث نقل البلازميدات والجينات بين النّبيت المعوي الصغير والكائنات الدقيقة المترابطة الدنا المبتلعة. ويجب النظر أيضاً في إمكانية وعواقب نقل الجين من الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا والمنتجات الغذائية المُنتجة عبر الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، إلى الكائنات الدقيقة المعوية أو الخلايا البشرية. من المرجح أن لا يُحفظ الدنا المنقول في غياب ضغط انتخابي. رغم ذلك، لا ينبغي تجاهل إمكانية مثل هذه الأحداث تجاهلاً تاماً.

54- بُغية الحد من إمكانية نقل الجين، لا بدّ من أخذ الخطوات التالية بعين الاعتبار.

- (أ) يُفضّل الاندماج الكروموسومي للمادة الوراثية المولجة بهدف تحديد الموقع على بلازميد معين؛
- (ب) حينما يبقى الكائن الدقيق المترابط الدنا حياً في المسلك الهضمي، يجب تفادي الجينات في المنشأ الوراثي الذي قد يوفر ميزة انتخابية لصالح الكائنات المتلقية التي تمّ نقل المادة الوراثية عن غير قصد؛
- (ج) وكذلك أيضاً يجب تفادي التتابعات التي تتوسط الاندماج في الجينومات الأخرى خلال بناء المادة الوراثية المُدخلة.

### التحويل التغذوي

55- لقد تمّ التطرق آنفاً لتقييم التغيّرات التركيبية المحتملة للمغذيات الرئيسية، والذي يجب إجراؤه لجميع الأغذية المُنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، تحت عنوان "التحليلات التركيبية للمكوّنات الرئيسية". إذا كان قد جرى تطبيق مثل هذه التحويلات التغذوية، فيجب أن يخضع الغذاء لتقييم تغذية إضافي بهدف تقييم نتائج التغيّرات ولمعرفة إن كان من المرجح لمستويات استيعاب المغدّي أن تتغيّر من خلال إدخال مثل هذه الأغذية إلى الإمدادات الغذائية.

56- ينبغي استخدام المعلومات حول الأنماط المعروفة لاستعمال واستهلاك غذاء معيّن، وحول مشتقاته، من أجل تقدير الاستيعاب المرجح للغذاء المُنتج باستخدام كائن دقيق مترابطة الدنا، المترابط. الاستيعاب المتوقّع للغذاء يجب استخدامه لتقييم المضاعفات التغذوية لسجّل معالم المغدّي المُغيّر في المستويات الاعتيادية والقصوى للاستهلاك. إن تأسيس التقدير على أساس الاستهلاك الأعلى المرجح يوفر ضماناً بأنّه سيتمّ الكشف عن إمكانية وجود أية آثار تغذوية غير مرغوب فيها. ولا بدّ من إيلاء الاهتمام للصفات الفيزيولوجية الخاصة والمتطلبات الأيضية لمجموعات معينة من

السكان كالرضع والأطفال والنساء الحوامل والمرضعات وكبار السن وأولئك الذين يعانون من أمراض مزمنة أو من نُظم مناعة مُعرّضة للخطر. وبناءً على تحليل الآثار التغذوية وحاجات النظام الغذائي لمجموعات فرعية معينة من السكان، فقد يكون من الضرورة بمكان إجراء تقييمات تغذوية إضافية. ومن المهم أيضاً التحقّق من مدى كون المغذي المحوّر متواجداً حيويّاً ومدى بقائه مستقرّاً مع مرور الوقت والتصنيع والتخزين.

57- قد يسفر استخدام التقانة الحيوية الحديثة من أجل تغيير المستويات التغذوية في الأغذية المُنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، عن تغييرات واسعة للسجلّ التغذوي. التحوير المقصود في مكونات الكائن الدقيق يمكن أن يُغيّر السجلّ التغذوي الكلي للمنتج، والذي بدوره، قد يؤثر في الحالة التغذوية للأفراد الذين يستهلكون الغذاء. ويجب تحديد أثر التغييرات على السجلّ التغذوي الكلي.

58- عندما يُسفر التحوير عن منتج غذائي ذي تركيبة تختلف جوهرياً عن نظيره التقليدي، فقد يكون من الملائم استعمال المزيد من الأغذية التقليدية أو مكونات الأغذية (مثل الأغذية أو مكونات الأغذية التي تكون تركيبها التغذوية أقرب للتركيب الخاصة بالغذاء المنتج عبر استخدام الكائن الدقيق المترابط الدنا) وذلك كأسس ملائمة للمقارنة من أجل تقييم الأثر التغذوي للغذاء.

59- بعض الأغذية قد تستلزم القيام باختبار إضافي. فعلى سبيل المثال، يمكن منح ترخيص لدراسات تغذية الحيوان بخصوص الأغذية المُنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا إن كانت التغييرات في التواجد الحيوي للمغذيات متوقّعة، أو إن كان التركيب غير قابل للمقارنة مع الأغذية التقليدية. وكذلك، فإن الأغذية المصمّمة للمنافع الصحية قد تتطلب تقييماً يخرج عن نطاق هذه الخطوط التوجيهية، كالدراسات الخاصة حول التغذية أو السُمّية أو غيرها من الدراسات الملائمة. وإذا كان توصيف الغذاء يشير إلى أنّ البيانات المتوفّرة غير كافية لتقييم سلامة معمّق، فقد يلزم إجراء دراسات حيوان مصمّمة بشكل جيّد على الأغذية الكاملة.

#### مراجعة تقييمات السلامة

60- إنّ هدف تقييم السلامة هو عبارة عن خلاصة حول كون الغذاء المنتج عبر استخدام الكائن الدقيق المترابط الدنا، آمناً أسوةً بنظيره التقليدي، مع الأخذ بعين الاعتبار الأثر على النظام الغذائي لأية تغييرات في المحتوى التغذوي أو القيمة التغذوية. ورغم ذلك، فلا بدّ من مراجعة تقييم السلامة على ضوء المعلومات العلمية المستجدة التي تقتضي وضع نتائج تقييم السلامة الأصلي موضع التساؤل.

## ملحق: تقييم القابلية المحتملة للحساسية

### القسم 1- مقدمة

1- يجب تقييم جميع البروتينات<sup>12</sup> المُعبَّر عنها حديثاً المنتجة عبر الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا والتي قد تكون موجودة في الغذاء النهائي لمعرفة احتمال قدرتها على التسبب في تفاعلات حساسية. ويجب أن يشمل ذلك معرفة ما إذا كان البروتين المُعبَّر عنه حديثاً هو بروتين ربما يكون لبعض الأفراد حساسية تجاهه، وما إذا كان من المرجح للبروتين الجديد في الإمدادات الغذائية أن يسبب تفاعلات حساسية لدى بعض الأفراد.

2- لا يوجد، في الوقت الحاضر، اختبار واحد نهائي يمكن الاعتماد عليه للتنبؤ باستجابة الحساسية لدى البشر تجاه بروتين مُعبَّر عنه حديثاً، لذا نوصي باستخدام منهج متكامل ومتدرج ويدرس كل حالة بحالتها، كما هو مفصل أدناه، من أجل تقييم القابلية المحتملة للحساسية تجاه البروتينات المُعبَّر عنها حديثاً. ويجب أن يأخذ هذا المنهج بالحسبان الأدلة المستمدة من عدة أنواع من المعلومات والبيانات، حيث أنه لا يوجد معيار واحد قادر بمفرده على التنبؤ بشكل كافٍ.

3- الهدف النهائي للتقييم يتمثل بالوصول إلى خلاصة حول أرجحية كون البروتين أحد الأليرجينات الغذائية.

### القسم 2- استراتيجية التقييم

4- الخطوات الأولية لتقييم قابلية الحساسية لأية بروتينات مُعبَّر عنها حديثاً تتجسد في تحديد ما يلي: مصدر البروتين المُدخل؛ أي تشابه مهم بين تتابع الحمض الأميني للبروتين وبين التتابعات الخاصة بالأليرجينات المعروفة؛ الخصائص التركيبية للبروتين، وبضمنها استعدادها تجاه التحلل الأنزيمي، والاستقرار الحراري و/أو المعالجة الحمضية أو الأنزيمية، وذلك دون الاقتصار على هذه الخصائص.

5- وبسبب عدم وجود اختبار واحد بمقدوره التنبؤ باستجابة الجلوبيولين المناعي للإنسان (IgE) للتعرض عن طريق الفم، فيجب أن تكون الخطوة الأولى لتوصيف البروتين هي عقد مقارنة بين تتابع الحمض الأميني وبعض الصفات الفيزيوكيميائية للبروتين المُعبَّر عنه حديثاً من جهة وتلك الخاصة بالأليرجينات المعروفة، وذلك عبر منهج ثقل الدليل. وهذا الأمر يتطلب عزل أية بروتينات مُعبَّر عنها ومنتجة عبر الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، أو القيام بتركيب المادة

<sup>12</sup> استراتيجية التقييم هذه ليست قابلة للتطبيق لتقييم إذا ما كانت البروتينات المُعبَّر عنها حديثاً قادرة على تهييج المرض المعوي الحساس للجلوتين أو غيره من الأمراض المعوية. لقد تمّ التطرق لمسألة هذه الأمراض خلال تقييم الآثار المناعية، في الفقرة 47 من الخطوط التوجيهية لإجراء تقييم سلامة الأغذية المنتجة باستخدام كائنات دقيقة مترابطة الدنا. وإضافةً لذلك، لا تنطبق الاستراتيجية على تقييم الأغذية التي تكون فيها منتجات الجين منظمّة بشكل منخفض لأغراض إنقاص الأليرجين.

أو إنتاجها من مصدر بديل، وفي هذه الحالة، يجب البرهنة على أن المادة مكافئة، بنائياً ووظيفياً وبيوكيميائياً، لتلك المنتجة عبر الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا. ولا مناص من إيلاء اهتمام خاص لخيار تعبير المضيف، حيث أن تحويرات ما بعد الترجمة والتي تسمح بها بعض المضيفات (مثل النظم الكاربتوية الحقيقية النوى مقابل نظم البروكاريوت) قد يكون لها اثر على قدرة توليد الحساسية للبروتين.

6- من المهم التثبّت إن كان المصدر معروفاً عنه التسبّب في تفاعلات حساسية. ويجب افتراض أن الجينات المستمدّة من مصادر أليرجينية تحمل شيفرة لأليرجين ما لم يبرهن الدليل العلمي على عكس ذلك.

### القسم 3 - التقييم الأولي

#### القسم 1-3 مصدر البروتين

7- كجزء من البيانات التي تدعم سلامة الأغذية المنتجة باستخدام الكائنات الدقيقة المترابطة الدنا، يجب أن تقدّم المعلومات وصفاً لأية تقارير عن قابلية الحساسية المرتبطة بالكائن المانح. ويمكن تعريف المصادر الأليرجينية للجينات باعتبارها تلك الكائنات التي يتوفّر دليل منطقي على تسبّبها بحساسية الجلوبيولين المناعي (IgE) بواسطة الفم أو التنفس أو اللمس. إن معرفة مصدر البروتين المدخل تسمح بتحديد الأدوات والبيانات ذات العلاقة التي ستأخذ بعين الاعتبار في تقييم قابلية الحساسية. وهذه تشمل: التواجد الحيوي للأصصال لأغراض الفرز؛ النوع الموثق؛ شدة وتكرار تفاعلات الحساسية؛ الصفات التركيبية وتتابع الحمض الأميني؛ الخصائص الفيزيوكيميائية والمناعية (لدى توفّرها) للبروتينات الأليرجينية المعروفة من هذا المصدر.

#### القسم 2-3 تماثل تتابع الحمض الأميني

8- الهدف من مقارنة تماثل التتابع هو تقييم مدى تشابه بُنية البروتين المُعبّر عنه حديثاً مع أليرجين معروف. وهذه المعلومة قد توضح ما إذا كان لذلك الروتين قدرة أليرجينية. يجب القيام بأبحاث تماثل التتابع التي تقارن بُنية جميع البروتينات المُعبّر عنها حديثاً مع جميع الأليرجينات المعروفة. ويجب إجراء الأبحاث باستخدام حسابات (ألجوريثمات) متعدّدة مثل FASTA أو BLASTP للتنبؤ بأوجه الشبه البنيوية الكلية. يمكن القيام باستراتيجيات مثل أبحاث مَقَطع الحمض الأميني المتماثل والمتجاور والمتدرّج بهدف تحديد التتابعات التي قد تمثّل أبيتوبات أو (مُحدّدات أنتيجين خطيّة). يجب أن يعتمد حجم البحث الخاص بالحمض الأميني المتجاور على قاعدة مُبرّرة علمياً بُغية تقليل

إمكانية النتائج السلبية أو الإيجابية الخاطئة<sup>13</sup>. إجراءات البحث والتقييم المقررة يجب استعمالها من أجل الخروج بنتائج ذات مغزى من الناحية البيولوجية.

9- ينبغي النظر إلى تفاعل الجلوبيولين المناعي (IgE) المتداخل بين البروتين المُعبّر عنه حديثاً وبين أليرجين معروف باعتباره احتمالاً ممكناً عند وجود أكثر من 35 في المائة من الهوية في مَقطَع مكون من 80 حمضاً أمينياً أو أكثر (FAO/WHO 2001) أو غيرها من المعايير الأخرى المبررة علمياً. يجب وضع تقارير عن جميع المعلومات الناتجة عن مقارنة تماثل التتابع بين البروتين المُعبّر عنه حديثاً وبين الأليرجينات المعروفة للسماح بتقييم علمي يتناول كل حالة على حدة.

10- إنّ لأبحاث تماثل التتابع بعض الحدود. وبالأخص، فإنّ المقارنات تنحصر بالتتابعات للأليرجينات المعروفة في قواعد البيانات المتوفرة للعموم وفي المؤلفات العلمية. وهناك حدود أيضاً في مقدرة هذه المقارنات على رصد مُحدّدات الأنتيجين غير المتجاورة والقادرة على ربط نفسها خصوصاً مع أجسام الجلوبيولين المناعي المضادة (IgE antibodies).

11- النتيجة السلبية لتماثل التتابع تعني أنّ البروتين المُعبّر عنه حديثاً ليس عبارة عن أليرجين معروف وليس من المرجح أن يكون له تفاعل متقاطع مع الأليرجينات المعروفة. أمّا النتيجة التي تشير إلى عدم وجود تماثل تتابع مهم فيجب اعتبارها إلى جانب غيرها من البيانات الموضحة ضمن هذه الاستراتيجية لتقييم القدرة الأليرجينية للبروتينات المُعبّر عنها حديثاً. كما ينبغي إجراء المزيد من الدراسات كما هو مناسب (انظر القسمين 4 و5). أمّا النتيجة الإيجابية لتماثل التتابع فهي تدلّ على أنّ البروتين المُعبّر عنه حديثاً من المرجح له أن يكون مسبباً للحساسية. وإذا ما أُريد فحص المنتج أكثر، فيجب أن يتمّ تقييمه باستعمال مَصْل مأخوذ من أفراد ذوي حساسية للمصدر الأليرجيني (المسبب للحساسية).

### القسم 3-3 مقاومة الببسين

12- تمّ ملاحظة مقاومة هضم الببسين في العديد من الأليرجينات الغذائية؛ وهكذا فتمّة علاقة متبادلة بين مقاومة الببسين للهضم وبين القدرة الأليرجينية<sup>14</sup>. ولذلك، فإنّ مقاومة بروتين معين لتحلّل بوجود الببسين ضمن الظروف المناسبة تعني ضرورة القيام بتحليل إضافية لتحديد أرجحية أن يكون البروتين المُعبّر عنه حديثاً ذو طابع أليرجيني. إنّ وضع بروتوكول متناسق ومثبت جيداً لتحلّل الببسين قد يزيد من جدوى هذا الأسلوب. على كلّ حال، فلا بدّ من

<sup>13</sup> من المقرّب به بأن المشورة المشتركة لعام 2001 بين منظمة الأغذية والزراعة قد اقترحت الانتقال من 8 إلى 6 مقاطع متماثلة للحمض الأميني في الأبحاث. فكلّما كان التتابع الببتيدي المستخدم في المقارنة المتدرجة أصغر، كلّما كانت أرجحية تحديد الإيجابيات الخاطئة أكبر؛ وبالعكس من ذلك، كلّما كان التتابع الببتيدي المستعمل أكبر، كلّما كانت أرجحية تحديد السليبيات الخاطئة أكبر، وهو ما يقلّل من جدوى المقارنة.

<sup>14</sup> هذا الأسلوب ملخّص في (U.S. Pharmacopoeia (1995) وقد تمّ استعماله للبرهنة على العلاقة المتبادلة (Astwood et al. 1996).

الأخذ بعين الاعتبار أن نقص المقاومة للبيسين لا يعني استبعاد احتمال كون البروتين المُعبَّر عنه حديثاً هو أليرجين ذو علاقة.

13- رغم أن بروتوكول مقاومة البيسين هو أمر موسى به بشدة، إلا أن من المعروف وجود بروتوكولات أخرى للاستعداد للأنزيم. ويمكن استخدام بروتوكولات بديلة حيثما توفّر التبرير المناسب لذلك<sup>15</sup>.

#### القسم 4 - فرز خاص للمصل

14- بالنسبة لتلك البروتينات التي تنتج من مصدر معروف عنه أنه مسبب للحساسية، أو له تماثل تتابع مع أليرجين معروف، فيجب إجراء اختبار معايرة مناعية حيثما توفّرت الأمصال لذلك. ويمكن استخدام الأمصال من أفراد ذوي الحساسية مثبتة طبيياً تجاه مصدر البروتين، من أجل اختبار الربط الخاص مع طبقة أجسام الجلوبيولين المناعي المضادة للبروتين في اختبارات المعايرة في الأنبوب. إحدى المسائل الحرجة للاختبار تتمثل في توافر الأمصال البشرية من أعداد كافية من الأفراد<sup>16</sup>. وفوق ذلك، يجب توحيد المقاييس لنوعية الأمصال وإجراءات اختبار المعايرة من أجل الخروج بنتيجة صحيحة للاختبار. وبالنسبة للبروتينات من مصادر لا يُعرف عنها أنها مُسببة للحساسية، والتي لا تُظهر تماثلاً للتتابع مع أليرجين معروف، فإن فرز المصل المستهدف قد يتم أخذه بالحسبان حيثما توفّرت مثل هذه الاختبارات، كما هو موضّح في الفقرة 17.

15- في حالة بروتين جديد مستمد من مصدر أليرجيني معروف، فإن نتيجة سلبية لاختبارات المعايرة الأنبوبية للمناعة قد لا تُعتبر كافية، بل قد تُحث على إجراء اختبارات إضافية، مثل استخدام اختبار الجلد أو بروتوكولات خارج الكائن الحي<sup>17</sup> (ex vivo protocols) النتيجة الإيجابية في مثل هذه الاختبارات ستشير إلى أليرجين محتمل.

#### القسم 5 - اعتبارات أخرى

16- التعرّض الشامل للبروتين المُعبَّر عنه حديثاً والآثار المتعلقة بتصنيع الغذاء سيُسهمان في التوصل إلى استنتاج شامل حول احتمال المخاطر على صحة الإنسان. وبهذا الخصوص، يجب النظر في طبيعة المنتج الغذائي المقصود للاستهلاك خلال تحديد أنواع التصنيع التي سيتم تطبيقها وآثارها على وجود البروتين في المنتج النهائي للغذاء.

<sup>15</sup> الإشارة تعود هنا على مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية (2001).

<sup>16</sup> وفقاً لتقرير مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية حول قابلية الحساسية للأغذية المستمدة من التكنولوجيا الحيوية (22-25 كانون ثاني/يناير 2001، روما، إيطاليا)، فلا بد من حد أدنى من 8 أمصال ذات علاقة لبلوغ نسبة 99 في المائة من اليقين بأن البروتين الجديد ليس أليرجين في حالة أليرجين أساسي. وبالمثل، فمن المطلوب وجود حد أدنى من 24 مصلاً ذات علاقة لبلوغ نفس النسبة من اليقين في حالة أليرجين ثانوي. ومن المعروف بأن هذه الكميات من الأمصال قد لا تتوفّر لأغراض الاختبار.

<sup>17</sup> الإشارة هنا تعود على مشورة الخبراء المشتركة بين منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية (2001) حول توصف الإجراءات خارج الكائن الحي Ex vivo procedure.

17- مع تطور المعرفة العلمية والتكنولوجية، فقد يُنظر في استخدام أدواتٍ وأساليبٍ أخرى من أجل تقييم قابلية الحساسية المحتملة للبروتينات المُعبَّر عنها حديثاً كجزء من استراتيجية التقييم. ويجب أن تكون هذه الأساليب صحيحةً علمياً ويمكن أن تشمل فرز المصل المستهدَف ( مثلاً، تقييم الربط مع الجلوبيولين المناعي في أمصال الأفراد الذين لهم استجابات حساسية مثبتة طبيياً لفئات مترابطة إجمالاً من الأغذية)؛ تطوير بنوك المصل الدولية؛ استخدام النماذج الحيوانية؛ فحص البروتينات المُعبَّر عنها حديثاً لمحدّدات الأنتيجين للخلايا التائية (T-cell epitopes) والموضوعات التركيبية المرتبطة بالأليرجينات.