

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 ●

