



United Nations
University

UNU/BIOLAC

Biotechnology for Latin America and The Caribbean

Programa de Biotecnología para América Latina y el Caribe

RNBio

Regional Network on Biosafety

Red Regional de Bioseguridad

ILSI



International
Life Sciences
INSTITUTE

Evaluación de inocuidad alimentaria de organismos genéticamente modificados.

Criterios y recursos para su implementación



Autores:

Ing. Agr. Juan Carlos Batista

Dr. Moisés Burachik

Dra. Clara Rubinstein

Editores:

Dr. Juan M. Dellacha

Coordinador RNBio

Dr. Juan Carlos López Musi

Presidente ILSI Argentina



United Nations
University

BIOLAC

Biotechnology for Latin America and The Caribbean

Programa de Biotecnología para América Latina y el Caribe



RNBio

Regional Network on Biosafety

Red Regional de Bioseguridad

Evaluación de inocuidad alimentaria de organismos genéticamente modificados.

Crterios y recursos para su implementación

Autores:

Ing. Agr. Juan Carlos Batista

Dr. Moisés Burachik

Dra. Clara Rubinstein

Editores:

Dr. Juan M. Dellacha (Coordinador RNBio)

Dr. Juan Carlos López Musi (Presidente ILSI Argentina)

Batista, Juan Carlos

Evaluación de inocuidad alimentaria de organismos genéticamente modificados: criterios y recursos para su implementación / Juan Carlos Batista; Moisés Burachik; Clara Rubinstein. - 1a ed. - Buenos Aires: Juan M. Dellacha, 2007.
56 p. ; 28x20 cm.

ISBN 978-987-23985-0-7

1. Biotecnología. I. Burachik, Moisés II. Rubinstein, Clara III. Título
CDD 660.6

© Copyright, 2007

United Nations University
Tokio, Japan

Derechos reservados, 2007
Universidad de las Naciones Unidas
Tokio, Japón

Impreso en Argentina.

Temario

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 7 |
| Análisis de Riesgo en Alimentos: conceptos básicos | 8 |
| OGMs: El Enfoque Comparativo y la Equivalencia Sustancial..... | 10 |
| Distribución de valores de proteínas en maíz (ILSI database) | 16 |
| Evaluación de impacto ambiental | 20 |
| Marcos Regulatorios para Inocuidad: criterios internacionalmente aceptados | 22 |
| Panorama en los Países de la Región..... | 30 |
| Alimentos derivados de OGMs: Codex y Etiquetado..... | 30 |
| Caso MON810 | 35 |
| Documentos de Decisión | 40 |
| Inocuidad alimentaria. Perspectivas de armonización regulatoria..... | 41 |
| Lecturas y sitios sugeridos..... | 43 |
| Apéndice I: Glosario de términos y abreviaturas..... | 47 |
| Apéndice II: Acerca de los autores | 53 |

INTRODUCCIÓN

Las tecnologías de mejoramiento de las especies vegetales y animales que se utilizan como base de nuestra alimentación, aprovechan la variabilidad genética existente y también la generan de diferentes formas, con el fin de seleccionar aquellas características más deseables en las nuevas variedades. Estas manipulaciones han permitido obtener mejoras sustanciales en la disponibilidad y calidad de alimentos a lo largo de la historia de la humanidad. Desde el punto de vista de la inocuidad, el análisis de riesgo de alimentos es una metodología relativamente nueva, siendo la historia de uso y las costumbres, los criterios de aceptación más utilizados para los alimentos.

El advenimiento de las tecnologías de ADN recombinante aplicadas al mejoramiento de especies alimentarias, sin embargo, ha sido considerado una innovación que ha estimulado el trabajo en este campo y el desarrollo de metodologías adaptadas a este caso particular. Numerosas organizaciones internacionales han desarrollado y desarrollan recomendaciones para implementar su regulación y aprobación.

Las características de un organismo vegetal genéticamente modificado (OVGM) son estudiadas y evaluadas desde las etapas más tempranas de su desarrollo desde el punto de vista de su bioseguridad. Para ello, se utiliza el denominado Enfoque o Análisis Comparativo, que ha sido desarrollado con anterioridad a la aparición de cultivos transgénicos o sus derivados alimentarios en el mercado. Fue descrito por primera vez en este contexto, en un documento de la OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) de 1993, que fue el resultado de dos años de discusiones que reunieron a más de 60 expertos de 19 países.

Es conocido que a lo largo de la historia, los mejoradores han apelado a diferentes tecnologías para generar diversidad genética, de la cual poder

seleccionar aquellas características deseadas. Desde la selección en masa de los mejores individuos para su reproducción o cultivo en forma casi intuitiva de los primeros agricultores, hasta la generación de variabilidad por mutagénesis o cultivo de tejidos y cruza dirigidas de los mejoradores modernos, la historia ofrece múltiples ejemplos de estas manipulaciones que permiten la producción de más y mejores alimentos.

La aplicación de las técnicas de ADN recombinante al mejoramiento vegetal en la década de 1980, sin embargo, marcan un punto de inflexión, ya que se consideran lo suficientemente novedosas como para regular su utilización en el mejoramiento de especies.

Numerosas organismos internacionales como FAO y OMS (la Organización para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud, respectivamente), se han ocupado de la bioseguridad de las nuevas tecnologías aplicadas a la producción de alimentos. En un informe conjunto de 1991, estas organizaciones afirman que *“la biotecnología tiene una larga historia de uso en producción y procesamiento de alimentos. Representa un continuo abrazo entre las técnicas de reproducción tradicionales y las últimas técnicas basadas en la biología molecular.”* *“El uso de estas técnicas no resulta en alimentos inherentemente menos seguros que los producidos por técnicas convencionales”*.

En efecto, todas las especies mejoradas por el hombre son de un modo u otro, “genéticamente modificadas”. A pesar de esto, la aplicación de las técnicas de ingeniería genética a la producción de alimentos ha sido considerada lo suficientemente nueva y diferente, como para justificar el control de su desarrollo e implementación.

Las recomendaciones para estos controles se basan en criterios científicos y también empíricos, en particular, en lo que hace a la seguridad de los

alimentos. En efecto, muchos de nuestros conocimientos sobre la inocuidad de los alimentos proviene de cientos o miles de años de experiencia, ensayos y errores. Aunque los alimentos tradicionalmente disponibles en las diferentes culturas **se aceptan como seguros**, se sabe que algunos pueden ser tóxicos. Es así como algunos vegetales pueden tener efectos no deseables según la parte de la planta que se consume o el estadio de su desarrollo fisiológico.

También hay alimentos de origen vegetal que deben ser cocinados para ser seguros (por ej. legumbres), así como sabemos que hay grupos de alimentos que pueden provocar alergias en individuos sensibles (maní, leche, nueces, huevo, soja, pescados).

En 1993 la OECD resumió estos conceptos: *“La seguridad de los alimentos para consumo humano se basa en que **debe existir una certeza razonable** de que no resultará daño alguno del uso debido bajo las condiciones de consumo anticipadas. Históricamente, los alimentos preparados y utilizados bajo las condiciones tradicionales han sido considerados seguros, por su historia de uso y experiencia, aún cuando pudieran contener tóxicos naturales o anti-nutrientes. En principio, los alimentos se han considerado seguros, a menos que un peligro significativo se haya podido identificar”*.

ANÁLISIS DE RIESGO EN ALIMENTOS

La evaluación de riesgo y la identificación del peligro en alimentos

Se ha establecido que el análisis de riesgo consta de tres etapas fundamentales:

1. EVALUACION DE RIESGO

Identificación y caracterización del peligro.

Evaluación de la exposición.

Caracterización del riesgo.

2. GESTION DE RIESGO

3. COMUNICACIÓN DEL RIESGO

Esta es una metodología analítica que se desarrolla en forma secuencial, basándose en evidencia experimental, y que también incluye medidas para mitigar o prevenir el riesgo identificado en la primera etapa, así como un programa para la prevención, manejo y comunicación de dicho riesgo.

Esta sección se ocupa particularmente de la Evaluación de Riesgo, que constituye la etapa eminentemente técnica del Análisis de Riesgo. Esta es una tarea multidisciplinaria, que implica la revisión e interpretación de la evidencia generada sobre el objeto regulado, con el fin de establecer –en el caso de los alimentos- su inocuidad y aptitud para el consumo. La evaluación de riesgo se compone a su vez, de varias instancias, necesarias para la correcta caracterización del mismo:

- **La identificación del peligro:** es la identificación y cuantificación de un efecto adverso. En el caso de alimentos, se refiere a efectos adversos para la salud que se identifican, en general, a partir de ensayos experimentales. Por ejemplo, de tipo toxicológico, en modelos animales. Estos ensayos son de aplicación rutinaria en el estudio de aditivos u otros compuestos químicos de uso alimentario.
- **Valoración de la exposición:** estimar la magnitud, la frecuencia y duración de la exposición a dicho peligro.
- **Caracterización del riesgo:** es la estimación que surge de evaluar el peligro en función de la exposición y evaluar diferentes escenarios de exposición máxima, para establecer qué grado de exposición es aceptable en cuanto a la seguridad. Como veremos a continuación, existen casos en los que debe hacerse una estimación cualitativa ya que no es posible la cuantificación exacta de un riesgo.

Este proceso se aplica a casos muy diferentes y existe amplia experiencia en la evaluación de ries-

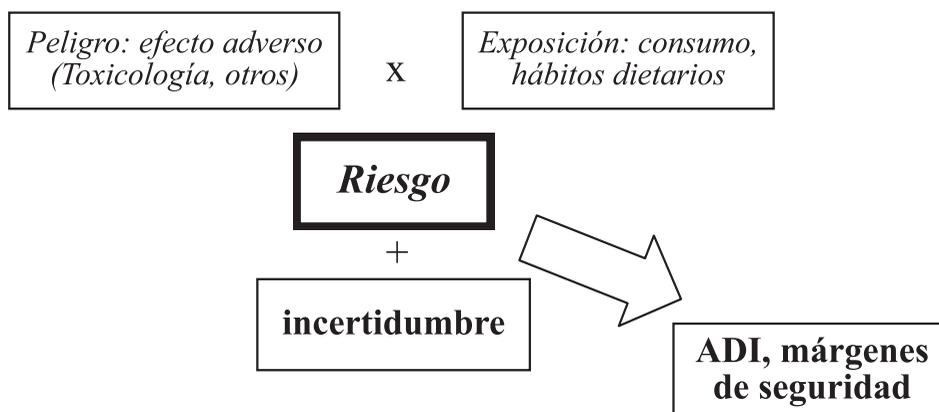


Figura 1: Esquema de la valoración del riesgo.

gos para aditivos alimentarios, agroquímicos y compuestos específicos en general.

En esos casos, es relativamente simple someter cantidades exactas y conocidas de un compuesto a ensayos toxicológicos clásicos en modelos animales, o evaluaciones de residuos en alimentos, aguas, suelos, etc.

Típicamente, los estudios toxicológicos establecen la relación **dosis-respuesta** que existe para un determinado compuesto en una especie animal modelo (en general roedores), exponiendo a los animales a diferentes dosis. Estas, se calculan en base a ensayos preliminares donde se observa si hay letalidad y en qué nivel de dosis se produce.

De esta forma, se establecen parámetros como el **NOAEL** (por *No Adverse Effect Level*), que es el **nivel de exposición en el que no se observan efectos adversos**. Este nivel da una medida de la peligrosidad del compuesto: **cuanto mayor el NOAEL, menor el potencial tóxico del compuesto**. Basándose en el NOAEL, es posible estimar un **nivel de exposición seguro**, definido por el **ADI (dosis diaria aceptable, expresada por kg de peso corporal y por día)** y que dependiendo del tipo de sustancia y otras variables, suele estar unas 100 veces por encima del NOAEL. Es-

te factor de multiplicación se conoce como **margen de seguridad para la exposición**. Estos cálculos se ven también influidos por el **nivel de incertidumbre** que exista sobre el compuesto estudiado, por ejemplo porque hay efectos en animales pero no hay información sobre humanos o bien por el hecho de extrapolar de una especie a otra. Esto puede aumentar el factor de seguridad calculado, que en algunos casos y para ciertos compuestos, puede llegar a 1.000 veces.

Sin embargo, estos principios no son tan directamente aplicables al análisis de riesgos para alimentos completos, ya sea convencionales u OGMs y sus derivados de uso alimentario, no sólo porque constituyen **mezclas complejas**, sino porque en general, no evidencian efectos adversos cuando son sometidos a ensayos toxicológicos clásicos. En efecto, los alimentos contienen miles de compuestos, macro y micro nutrientes, en algunos casos contienen **tóxicos naturales** (compuestos tóxicos que están naturalmente presentes en la especie) o **antinutrientes** (compuestos que inhiben la absorción o biodisponibilidad de algunos nutrientes), metabolitos secundarios, etc.

De esta forma, la evaluación de nuevos alimentos en general, se constituye en una **evaluación de seguridad o inocuidad** más que un análisis de

riesgo “clásico”, ya que no es posible observar efectos adversos derivados de su consumo, incluso en altos niveles de exposición. En el caso particular de los OGM aprobados para su consumo, no se han determinado peligros cuantificables en ninguno de los estudios realizados. De hecho, en la práctica, **en caso de identificarse efectos adversos, estos cultivos no se autorizarían para su salida al mercado.**

Por todo lo anterior, se ha desarrollado para los OGMs un enfoque que ha sido utilizado para otros casos de alimentos y que se basa en la **comparación del nuevo alimento o cultivo con el tradicionalmente utilizado y considerado seguro.** Este enfoque se ha desarrollado consensuadamente con la colaboración de diferentes organismos internacionales (OECD, FAO, OMS, International Life Sciences Institute o ILSI) que periódicamente convocan a paneles de expertos que revisan y actualizan las recomendaciones de acuerdo a los avances tecnológicos y el estado del conocimiento.

ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS

Alimentos “GM”- Definición

La forma de referirse a los alimentos derivados de organismos genéticamente modificados (OGMs) como “alimentos genéticamente modificados” es sólo válido para unos pocos alimentos que se consumen como tales (papas, tomates, frutas, etc), aunque cabe aclarar que en América Latina y muchos países hay sólo hay maíz, soja y algodón GM en el mercado, que son materia prima alimentaria, excepto por el maíz dulce (“choclo”), que se consume como tal.

Esta denominación enfoca la modificación *en el alimento*, lo cual, generalizado, induce a suponer que *todo alimento derivado de un OGM* está también modificado, lo cual no es en absoluto correcto.

Para la enorme mayoría de los alimentos, la denominación correcta es **alimentos derivados de OGMs**, que centra la atención en el organismo/materia prima, que es la que ha recibido la modificación.

De acuerdo con lo que antecede, son generalmente inexactas otras denominaciones tales como “*alimento biotecnológico*”, “*alimento transgénico*”, “*alimento genéticamente modificado*”, “*alimento modificado mediante ingeniería genética*”, “*alimento recombinante*” o “*alimento obtenido mediante la biotecnología*”.

Dicho esto, y en atención a las costumbres instaladas en la literatura, se utilizará el término “alimentos GM” en varias oportunidades en este texto, refiriéndose genéricamente a los alimentos o ingredientes alimentarios que derivan de organismos transgénicos u OGMs.

El Enfoque Comparativo y la Equivalencia Sustancial

En 1993 la OECD formuló el concepto de **Equivalencia Sustancial**. Este concepto **no constituye en sí la evaluación de inocuidad, sino que es una conclusión posible, a la que lleva dicha evaluación, que se basa en un Enfoque o Análisis Comparativo.**

En el caso de OGMs, este enfoque toma como referencia los cultivos o alimentos conocidos y aceptados como seguros y los compara con sus versiones mejoradas mediante ingeniería genética.

Es oportuno aclarar que estas técnicas no en todos los casos tendrán como resultado la introducción de un **transgén** que se exprese en una proteína, sino que hay otras estrategias experimentales – **por ejemplo, silenciamiento mediado por RNAs de interferencia o anulación de la actividad de un gen por “knock out”** - que si bien involucran ma-

nipulación in vitro y transformación, no resultan en la expresión de nuevas proteínas.

El Enfoque Comparativo para OGMs fue evolucionando desde las primeras propuestas de recomendaciones que han sido formuladas desde 1988, pero la base de esta estrategia para establecer inocuidad de nuevos alimentos, es la **historia de uso seguro** del cultivo parental (es decir, aquel que es la base de la modificación). Así entendida, la equivalencia sustancial es orientativa para la evaluación de inocuidad y no constituye, en sí misma, la conclusión de la evaluación.

Tipos de modificación y efectos no intencionales

Toda modificación tiene un objetivo, ya sea obtener una mejora de tipo agronómica, como resistencia a plagas o enfermedades, una mejora nutricional o de calidad, como el aumento en el contenido de vitaminas o aminoácidos esenciales o bien la síntesis de un producto en particular, desde un fármaco hasta biocombustibles o vacunas comestibles. Es decir, que la modificación tiene efectos **intencionales** medibles, que se traducen en una **característica fenotípica dada**.

Por otro lado, es posible que se produzcan efectos **no intencionales** de la modificación, que pueden o no tener un impacto negativo en la seguridad de la planta modificada, pero que es pertinente estimar. Los impactos no deseados que podrían tener la introducción de un gen o secuencia en el genoma de una planta, comprenden diferentes factores que son examinados durante el proceso de evaluación de inocuidad:

- **Toxicidad o alergenidad de la(s) proteínas expresadas.**
- **Influencia de los productos de expresión sobre el metabolismo de la planta, que lleve a cambios en el valor nutricional o la concentración de tóxicos o alérgenos naturales.**

- **Inserción no intencional en otros genes (“knock out” no intencional) que sean esenciales o activación de otros, que no se expresen normalmente.**
- **Efectos pleiotrópicos de los genes insertados (efectos sobre la actividad de otros genes o vías metabólicas, que se manifiesten a diferentes niveles en el fenotipo de la planta).**

Es importante tener en cuenta que estos efectos también pueden producirse durante el mejoramiento convencional (definido como el que no utiliza ingeniería genética), si bien los cultivos mejorados mediante tecnologías no recombinantes no se someten a este tipo de evaluación, con la excepción de Canadá, que regula lo que denominan “Novel Traits” y “Novel Foods” (es decir, rasgos o alimentos que resulten novedosos para la dieta o el cultivo). La normativa canadiense evalúa aquellas variedades con rasgos suficientemente novedosos, independientemente del proceso utilizado para su obtención, si bien puntualiza particularmente ciertas metodologías de mejoramiento, como la mutagénesis acelerada (inducida por agentes químicos o irradiación) o la fusión celular.

El proceso de evaluación de la inocuidad recorre una serie de pasos que se basan en evidencia experimental y que van llevando a conclusiones que permiten tomar decisiones respecto de la aptitud del OGM para su consumo (Ver Figura 3).

Las evaluaciones de seguridad, entonces, se concentran en :

1) La característica introducida

Para ello, se caracteriza completamente el gen insertado en el cultivo GM y se evalúa la seguridad de la/s proteína/s resultantes. Es importante notar que esta evaluación se debe realizar en forma temprana, (antes de la introducción del gen en la planta o transformación), ya que obviamente no será aprobado un cultivo que pueda presentar al-

gún problema toxicológico o de alergenicidad. Por su parte, las agencias regulatorias encargadas del control de estos productos, deben efectuar un exhaustivo análisis sobre la seguridad de los genes insertados y sus productos de expresión.

Para caracterizar el gen introducido, entonces, se requiere conocer a) **la secuencia completa del inserto** o insertos, el **número de copias** y su **estabilidad** a lo largo de varias generaciones y b) **las proteínas de nueva expresión**.

La seguridad (o inocuidad) de la/s proteína/s producidas por el inserto se evalúa basándose en información relativa a su fuente de origen, su estructura (secuencia de aminoácidos, cambios post-traduccionales, incluso su estructura tridimensional si es pertinente), su función / especificidad / modo de acción, su expresión en diferentes tejidos de la planta, la toxicidad aguda, el potencial de alergenicidad, la digestibilidad *in vitro* y su estabilidad al procesamiento, ya que son también indicadores de esta potencialidad.

Toxicología

Se estudia la **toxicidad aguda**, en ensayos estándar en ratones por vía oral, ya que la gran mayoría de las proteínas ejercen sus efectos tóxicos por esta vía, fundamentalmente debido a su naturaleza

(que hace que se degraden rápidamente en el tracto intestinal). Como mencionamos anteriormente, a diferencia de otras moléculas, las proteínas presentan particularidades que hacen que su evaluación de inocuidad deba adaptarse a este caso.

- Las proteínas, en general, no presentan problemas de inocuidad. Hay más de 2 millones de proteínas descriptas.
- Son componentes esenciales de las células y tejidos.
- Hay un alto componente proteico en la dieta humana. Se consumen entre 50 y 100 gramos de proteínas/día – de fuentes vegetales y animales (La dosis diaria recomendada es 0.75 gr de proteína de alta calidad/kg de peso corporal), (FAO/OMS, Biotechnology and Food Safety, 1996).
- **La estructura terciaria puede predecir la función biológica.**

Las proteínas tóxicas son en su mayoría de origen microbiano (cólera, botulismo, antrax, enterotoxinas) o bien toxinas y antinutrientes de plantas (ricino, inhibidores de proteasas, lectinas, etc). Actúan a bajas dosis (micro o nanogramos) y de manera aguda (en una exposición). En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de toxinas proteicas y sus dosis letales o bien aquellas que provocan efectos adversos.

Tabla 1: Toxicología Oral Aguda de proteínas tóxicas conocidas.

| | |
|------------------------------|--|
| Toxina tetánica | muerte en ratones: 0,2-1,2 mg/kg |
| Toxina Botulínica | muerte en ratones: 30 ng/kg muerte en humanos: 10 ng/kg |
| Ricina | muerte en ratones: 30 mg/kg |
| Staph. aureus (enterotoxina) | diarrea primates: 1 µg/kg |
| Toxina de Cólera | diarrea en ratones: 0,1 mg/kg |

Fuente: adaptado de Gill, 1982 y 1987.

Las estructuras y secuencias de aminoácidos de las toxinas conocidas están hoy disponibles en diferentes bases de datos. Gracias a esto, es posible hacer un análisis bioinformático de las proteínas de nueva expresión en cultivos GM.

El análisis bioinformático permite establecer :

- Homología de secuencia con toxinas conocidas.
- Información sobre otras características (familia, dominios, función biológica, etc.).
- Bases de datos disponibles: FASTA, BLASTP, otros.

La toxicología oral aguda de las proteínas presentes en los cultivos GM disponibles en el mercado, indica la ausencia de toxicidad. Por ejemplo, la proteína Cry1Ab presente en maíces con protección contra el barrenador del tallo, presenta un NOAEL de 1198 mg/kg de peso, mientras que para la Cry1Ac expresada en algodón es de 4300 mg/kg y para la enzima CP4 EPSPS presente en soja, algodón y maíces tolerantes a glifosato, es de 572 mg/kg. Estos son los niveles de dosis más altos que fue posible administrar en las condiciones experimentales de los ensayos e indican ausencia de efectos adversos por vía oral en una administración a altas dosis (aguda).

Estudios de digestibilidad in vitro

Las proteínas forman parte de la dieta normal y los sistemas digestivos animales están preparados para degradarlas y utilizarlas como fuente de aminoácidos para la síntesis proteica de novo. Las proteínas de nueva expresión tienen un destino metabólico idéntico al de cualquier otra proteína ingerida, sin embargo, se someten a estudios de digestión en sistemas simulados, con el objeto de verificar su degradabilidad. Del mismo modo, se puede saber si una proteína será estable al calor u otros tipos de procesamiento.

Estos ensayos tienen por objeto conocer si hay resistencia a la degradación a nivel estomacal o in-

testinal, ya que esto puede aumentar el grado de exposición a la proteína. Si bien la resistencia a la digestión no es por sí misma indicador de toxicidad o alergenicidad, es un elemento más a tener en cuenta, que se suma al “peso de la evidencia” para evaluar inocuidad.

Potencial de Alergenicidad

En cuanto a la estimación del **potencial alergénico**, la aproximación que se utiliza, es la del “**peso de la evidencia**” arriba mencionada. Este concepto se basa en el hecho de que no existe un solo parámetro que defina a un alérgeno, y que no es posible hoy contar con modelos que predigan adecuadamente la alergenicidad en humanos. Dado que existe una serie de parámetros fisicoquímicos que son compartidos por los alérgenos proteicos conocidos (que son un grupo reducido de proteínas de origen animal y vegetal), éstos pueden ser utilizados para estimar la posible alergenicidad de la proteína expresada. Por ejemplo, **la resistencia a la digestión, la prevalencia en el alimento** (normalmente, los alérgenos proteicos son mayoritarios en la composición final) **y la similitud con otras proteínas alergénicas**, son algunos de estos parámetros. En efecto, se realizan **análisis bioinformáticos** que comparan la secuencia de los productos de expresión presentes en los OGMs, contra bases de datos de todos los alérgenos conocidos.

En el caso de cultivos con actividad alergénica conocida (como la soja) es posible comparar los patrones de proteínas del suero de pacientes sensibles, que se unen a IgE o inmuglobulina E (la responsable de las reacciones alérgicas severas) en análisis de Western sobre geles bidimensionales, para determinar si hay nuevas proteínas o si el patrón endógeno se ha visto alterado por la modificación.

Para ayudar en la evaluación del potencial alergénico se han desarrollado **árboles de decisión**

(ILSI, FAO-OMS) que siguen una secuencia de evidencias y guían en la estimación del potencial alergénico de una nueva proteína. El último árbol recomendado por FAO en 2001, se resume en la Figura 2. Como punto de partida, se considera la **fFuente del gen** que se introdujo en la nueva variedad o alimento. Si esta es alergénica (por ejemplo, maní), se continúa evaluando la proteína como si se tratara de un alérgeno potencial.

Dependiendo de la fuente, entonces, se recomienda estudiar la proteína con **sueros “específicos”** (de pacientes alérgicos a la fuente) y con **sueros “dirigidos”** (pacientes alérgicos a materiales relacionados con la fuente, es decir, aquellos que darían reacciones cruzadas). Con el objeto de maximizar la probabilidad estadística de detectar alérgenos minoritarios que sean reactivos para el 20% de la población, se recomienda el uso de 24 sueros específicos.

En el caso de sueros direccionados se consideran diferentes grupos de fuentes u organismos donantes, entre ellos: levaduras, plantas, invertebrados y vertebrados y se usan paneles de 50 muestras con altos niveles de IgE para ese grupo de alérgenos.

Cuando los estudios de homología de secuencia y los estudios con sueros resultan negativos, los ensayos de digestibilidad in vitro aportan evidencia adicional. La presencia de fragmentos intactos o mayores a 3.5 kDa de la nueva proteína podría sugerir un potencial alergénico.

Si bien no existen modelos animales validados para estimar alergenicidad, existen estudios en ratas que muestran respuesta de anticuerpos, análogos a las encontradas en pacientes alérgicos luego de repetidas sensibilizaciones. Sin embargo, estos modelos no están aún en condiciones de ser utilizados por sí solos como indicadores de alergias alimentarias mediadas por IgE.

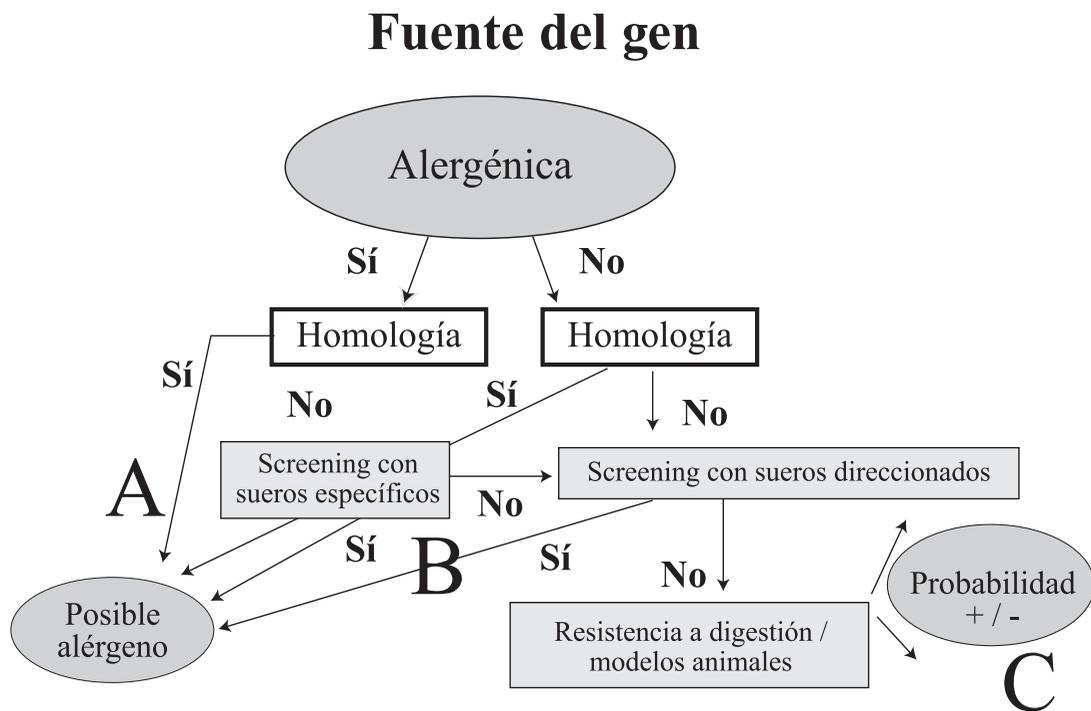


Figura 2: Árbol de decisión para potencial alergénico, FAO/OMS, 2001.

A: un resultado de homología positivo en las comparaciones con alérgenos conocidos o en los estudios con sueros, indican la posibilidad de que la proteína sea alérgica.

B: El grado de confianza en los resultados negativos obtenidos en los ensayos con sueros específicos, se puede aumentar efectuando ensayos con sueros de una mayor cantidad de individuos. Si existe acceso a grandes números de sueros debería evitarse el estudio con sueros específicos.

C: Cuando se obtienen resultados positivos de digestión *in vitro* y de modelos animales, se presume potencial alérgico. Del mismo modo, cuando se obtienen resultados negativos, se interpreta que la probabilidad es baja. En caso de obtener resultados diferentes de digestión *in vitro* y con modelos animales, la probabilidad puede ser estimada como intermedia, en ausencia de una explicación racional de las diferencias observadas.

2) El cultivo o alimento completo

Como punto de partida, sobre el cultivo GM se analizan los rasgos fenotípicos / agronómicos y la composición, y se los compara con los de sus contrapartes no-GM o convencionales. Las diferencias encontradas, ya sean intencionales o no, se convierten en el centro de ulteriores evaluaciones de seguridad. El objetivo de estas evaluaciones es demostrar que el cultivo o alimento GM es “*tan seguro como*” el alimento tradicional conocido, independientemente de su grado de equivalencia con la misma (Figura 3).

Parámetros fenotípicos

Este análisis se realiza durante la evaluación agronómica del nuevo cultivo. La caracterización fenotípica/ agronómica del cultivo GM se hace tempranamente durante el proceso de selección. Los

puntos evaluados (morfología, rendimiento, reproducción) son muy sensibles a los cambios genéticos y a las perturbaciones desfavorables en el metabolismo y, por lo tanto, son buenos indicadores de equivalencias entre el cultivo modificado y su contraparte tradicional.

Composición Química

En este estudio se fundamenta gran parte del análisis comparativo. Se realiza la determinación analítica de la composición en diferentes tejidos de la planta, sobre muestras de ensayos a campo controlados, realizados en ambientes representativos de aquellos donde ese cultivo va a ser sembrado, a lo largo de varias campañas de producción (años).

Estos ensayos incluyen la “**Muestra**”: variedad o híbrido GM, el “**Control**”: variedad o híbrido convencional con historia de uso seguro que es isogénico o casi isogénico al OGM y en general, un conjunto de “**Referencias**”: variedades o híbridos convencionales que se cultivan comercialmente en la áreas geográficas de los ensayos o equivalentes.

Este grupo se incluye para determinar el nivel de base de variabilidad para los parámetros que son medidos y ayuda en la interpretación de la significación biológica de las diferencias que normalmente se encuentran y que se deben a esta variabilidad, producto de la interacción genotipo-ambiente.

Se determina la composición de **macro y micronutrientes** (proteínas, grasas, hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos, vitaminas, etc), **minerales, tóxicos naturales y compuestos bioactivos y/o metabolitos secundarios**, dependiendo del cultivo.

Por ejemplo, se miden niveles de fitoestrógenos y antinutrientes (inhibidores de tripsina, lectinas) en soja, glucosinolatos en colza, cumarinas en apio y solaninas en papa. También se pueden me-

dir alérgenos en soja (glicinina), beta carotenos en zapallo, y gosipol en algodón.

La OECD ha publicado recientemente recomendaciones que especifican qué componentes es más apropiado analizar para cada cultivo en particular, en sus Documentos de Consenso, que se ocupan de varias especies alimentarias (ver más adelante el caso MON810).

Los métodos y protocolos utilizados en el análisis de la composición son los aceptados y validados generalmente por organismos como AOAC (Association of Official Agricultural Chemists), AACC (American Association of Cereal Chemists), AOCS (American Oil Chemist's Society).

Estos deben ser aplicados por laboratorios acreditados y ser conducidos usando materiales de referencia certificados o estándares verificados. Asimismo, se deben practicar chequeos de control de calidad durante los análisis para asegurar la performance del método y su reproducibilidad.

Es esperable que las comparaciones entre los datos analíticos del OGM y su contraparte no transgénica revelen diferencias que es necesario interpretar en cuanto a su impacto en la inocuidad o calidad alimentaria, para establecer la necesidad de estudios ulteriores.

La interpretación de las diferencias estadísticamente significativas identificadas para ciertos componentes, se realiza a la luz de la variabilidad natural de los componentes en cuestión. Para ello, es importante contar con datos previos de la especie, que generalmente se obtienen de la literatura. Sin embargo, lo ideal es poder contar con una base de datos lo más amplia posible y normalizada en cuanto a métodos analíticos utilizados, muestreo, germoplasmas, campañas, geografías, etc, para minimizar los errores y acotar los rangos de variación encontrados.

Respondiendo a esta necesidad, el Internacional Food Biotechnology Comité de ILSI (IFBiC) ha desarrollado una base de datos composicionales para los principales cultivos agroalimentarios en sus versiones convencionales, que permite establecer rangos de variación para una gran cantidad de componentes (analitos) que pueden ser utilizados como referencias para contribuir a la correcta interpretación de diferencias surgidas del análisis composicional comparativo. Esta información es de suma importancia para caracterizar y determinar los rangos de variabilidad natural para macro y micronutrientes, compuestos bioactivos y tóxicos naturales en los cultivos más importantes desde el punto de vista nutricional.

La base internacional de ILSI, contiene datos de maíz correspondientes a 6 años de muestreos, en diferentes localidades de América del Sur y del Norte y de la Unión Europea y registra más de 41.000 valores individuales sobre 96 componentes analíticos. Estas determinaciones han sido realizadas a partir de muestras de ensayos de campo, según métodos validados y bajo Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP). En su versión 3.0 publicada en 2006, esta base de datos cuenta con más de 100,000 datos individuales, que pueden ser consultados libremente en: www.cropcomposition.org.

DISTRIBUCIÓN DE VALORES DE PROTEINAS EN MAÍZ (ILSI DATABASE)

Toxicología

Al aplicar el enfoque comparativo a alimentos completos, se analiza el nuevo cultivo o alimento respecto de su contraparte convencional para determinar si el nuevo alimento es tan seguro como el conocido y familiar (Figura 4).

En caso de que exista un potencial para producir efectos no deseables en la contraparte convencio-

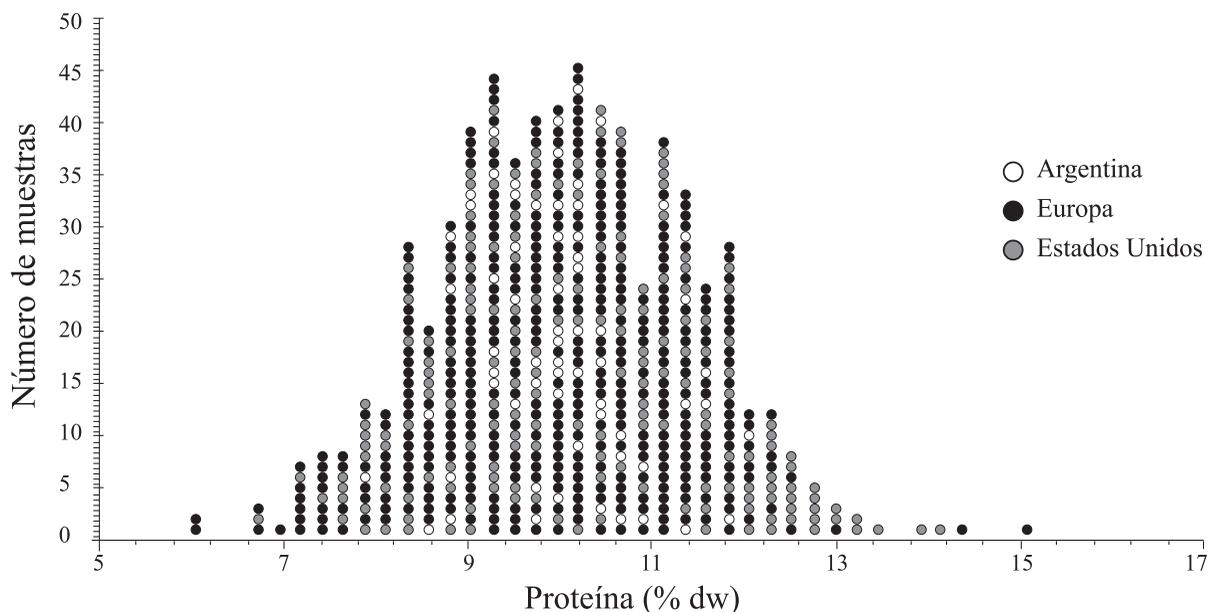


Figura 3: Distribución de valores de proteínas en muestras de maíz provenientes de Europa, Estados Unidos y Argentina.

Fuente: www.cropcomposition.org, IFBiC.

nal (por ejemplo, alergénicos o anti-nutricionales), se verificará que el nuevo alimento presente el mismo potencial y no mayor que éste, como producto de la modificación. Un caso conocido es el de la soja, que tiene potencial alergénico para personas sensibles, y mantiene dicho potencial en sus versiones GM.

Estudios en animales

Aún después de haber efectuado el primer nivel de estudios para estimar la inocuidad de la nueva variedad GM, y a fin de detectar otros efectos que podrían dejar fuera a algunos casos especiales, se pueden realizar estudios de alimentación en animales y toxicológicos sub-crónicos (en general, estudios de 90 días en rata), cuando se considera justificado por las demás evidencias experimentales. Para estos ensayos, se utilizan protocolos estandarizados por la OECD.

La agencia europea de alimentos (EFSA) recomienda en sus Guidelines para estudios de 90 días

en rata (“Nuevas guías para la evaluación de inocuidad de OGMs”, 2004):

- Se recomienda el estudio de 90 días si la planta GM se ha modificado sustancialmente, o si existe indicación de efectos no intencionales
- Protocolos: se siguen recomendaciones internacionales (OECD), al menos dos grupos tratados, con dosis lo más altas posibles, sin alterar el balance nutricional.
- Diseños adaptados a alimento completo, a partir de protocolos OECD (408 guideline, 1981)
- Los protocolos deben incluir la línea GM, un control casi isogénico, a 2 niveles de dosis.
- En general, se incluyen líneas convencionales de referencia (establece la línea basal de control).
- 20 ratas/sexo/grupo (400 ratas en total), batería tradicional de parámetros toxicológicos y de patología clínica (más de 50), muestras de fluidos, necropsia y examen histológico de tejidos seleccionados (sobre 40 en la lista de OECD).
- Dietas especialmente preparadas para que sean nutricionalmente balanceadas y compa-

rables a las dietas comerciales (Maiz, hasta 33%, Soja hasta 15%).

- El grano se estudia previamente: composición, presencia de micotoxinas, nutrientes y antinutrientes, y pureza.

Como dijimos, estos estudios presentan la dificultad de tener que manejarse con mezclas complejas (el alimento completo), caracterizadas por la variabilidad natural tanto de composición como de aporte nutricional y que pueden administrarse a los animales en una cantidad limitada, que es baja en términos de la exposición máxima que se quiere estimar. En los estudios toxicológicos clásicos, la idea es llegar a dosis que superen varias veces la exposición dietaria humana.

Por otro lado, es importante considerar los desbalances nutricionales que pueden surgir de incluir en las dietas de los animales el alimento o ingrediente a estudiar. Esto es particularmente delicado cuando se estudian cultivos que no son nutricionalmente adecuados para esa especie, o que no forman parte de las dietas normalmente utilizadas. Estos factores hacen que en algunos casos sea muy difícil la interpretación de los resultados de los estudios y cuestiona la utilidad de los mismos para estos casos.

Aptitud nutricional

Además de la comparación en componentes específicos, se realizan ensayos de alimentación en modelos animales para estimar la equivalencia nutricional entre el nuevo cultivo o alimento y su contraparte convencional. Estos ensayos apuntan a detectar efectos no intencionales de la modificación que pudieran haber afectado el **valor nutricional** del alimento, la biodisponibilidad de nutrientes o su inocuidad.

En general se utilizan ensayos de alimentación de duración variable (entre 42 y 120 días) dependiendo del modelo elegido. Uno de los más utilizados por su sensibilidad es el estudio de alimentación de pollos parrilleros, ya que pasan de pesar 35 gramos a más de 2 kg en 42 días. Este crecimiento rápido (la mayor ganancia de peso se realiza durante los primeros 18 días del ciclo) hace que se puedan detectar pequeñas deficiencias nutricionales del alimento.

Mientras que la evaluación de seguridad de las proteínas introducidas se lleva a cabo con la proteína (s) purificadas y generalmente sintetizadas en modelos bacterianos (por la cantidad que se necesita para los ensayos toxicológicos), los estudios de alimentación se realizan con el alimento completo. En el caso de animales grandes se utiliza grano o forraje en el caso de maíz, harinas de soja tostadas, o semilla de algodón como suplementación de la dieta. También se formulan dietas balanceadas especiales, como en el caso de pollos o bien para roedores (Ver Tabla 2).

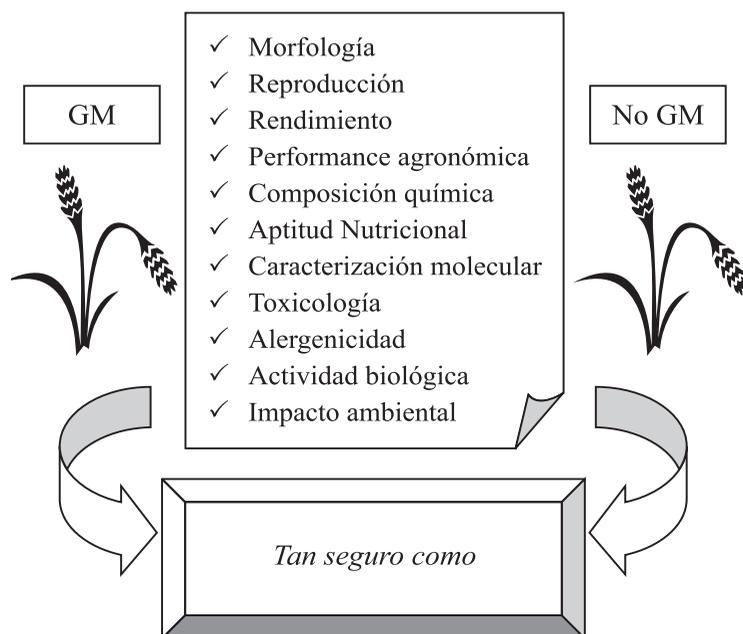


Figura 4: Esquema general del enfoque comparativo.

(Modificado de Rubinstein, C. 2004, Biotecnología y Mejoramiento Vegetal, Parte IX, Capítulo I, INTA)

Tabla 2: Ensayos de alimentación con OGMs en modelos animales

(adaptado de Kuiper et al, 2001, Faust and Glenn, 2002)

| Cultivo GM^a/ fracción | Modelo Animal | Parámetros analizados^b |
|--|--|---|
| Maiz/grano Soja/alimento tostado. | Pollos parrilleros Gallinas ponedoras | Ganancia de peso, observaciones clínicas, ingesta, calidad de carne, producción y calidad de huevos, digestibilidad. |
| Maíz/ silaje/ forraje/ grano Soja/alimento tostado. Soja cruda | Vacas (ganado de carne) | Ganancia de peso, ingesta, observaciones clínicas, producción y calidad de carne, grasa abdominal. |
| Maiz/grano Soja/alimento tostado. | Cerdos | Ganancia de peso, ingesta, observaciones clínicas, calidad de carne, contenido graso. |
| Algodón/ semilla Maiz/grano Soja/alimento tostado. | Vacas lecheras | Ganancia de peso, ingesta, observaciones clínicas, pH ruminal, producción, calidad y composición de la leche, características para producción de queso. |
| Maiz/grano | Ovejas | Digestibilidad |

a: los cultivos GM estudiados presentan tolerancia a insectos (“Bt”) o a herbicidas (glifosato, glufosinato).

b: en la mayor parte de los ensayos también se efectuaron análisis de detección del ADN o de las proteínas introducidas, en leche, huevos, músculos, hígado, sangre o heces, con resultados negativos en todos ellos.

Según los resultados de todos los puntos analizados, es posible clasificar al cultivo o alimento GM en una de estas tres categorías posibles (FAO/OMS/OECD):

- 1) El producto GM es **sustancialmente equivalente** a la contraparte tradicional, no existiendo diferencias significativas. Esta situación se da principalmente en productos altamente refinados. El aceite o la fructosa derivados de maíz GM, son totalmente equivalentes a los derivados de maíz convencional.
- 2) El cultivo o alimento GM es **sustancialmente equivalente** a su contraparte tradicional **con la excepción de diferencias claramente definidas**

(presencia de la/s proteínas introducidas y/o diferencias bien caracterizadas en otros elementos individuales). Dentro de esta categoría caen la mayoría de los cultivos que expresan resistencia a herbicidas o protección contra insectos, y algunos con mejoras nutricionales o de calidad. Para demostrar que los cultivos o alimentos GM son “tan seguros como” su contraparte tradicional, se debe mostrar que cada diferencia encontrada no tiene consecuencias toxicológicas ni nutricionales. Esta evaluación se lleva a cabo **caso por caso**, y según se considere necesario, pueden conducirse ensayos de toxicidad o estudios de alimentación en animales grandes con el cultivo entero.

3) El cultivo o alimento GM **no es sustancialmente equivalente** a su contraparte tradicional o no existe un cultivo equivalente con el cual compararlo. Ejemplo de esto serían cultivos con ciertos rasgos combinados o cultivos con valor nutritivo aumentado que contienen nuevas vías metabólicas o modifican las endógenas de un modo particular. La evaluación de seguridad se va a enfocar en las características de los nuevos productos expresados. En cada caso en particular se determinará el programa de estudios que corresponda.

Actualmente, todos los cultivos modificados y sus productos alimentarios derivados presentes en el mercado, han sido analizados en profundidad para evaluar su seguridad, demostrándose que son sustancialmente equivalentes, con la excepción de la/s proteínas introducidas y que son tan seguros como su contraparte tradicional.

En el caso de cultivos con mejoras de calidad y valor nutritivo, por definición, es menos probable que sean sustancialmente equivalentes a las variedades tradicionales (por ejemplo, el llamado “arroz dorado”, con mayor contenido de beta carotenos). En estos casos, la evaluación requerirá enfocarse en los **cambios composicionales intencionales** que se hayan introducido en cada caso, y **en la evaluación de los efectos no intencionales** (esperados o no) que pudieran haberse producido por modificación de las vías metabólicas involucradas. En las próximas secciones se comentarán algunos de estos casos y se dará un panorama del trabajo de ILSI en este sentido.

Este tipo de modificaciones puede implicar un cambio significativo en la ingesta de ciertos nutrientes (por ejemplo, vitamina A), y requerir un seguimiento luego de su comercialización para verificar el posible impacto nutricional (positivo o negativo) que esto pueda tener en una determinada población. La estimación de la exposición dietaria para el o los metabolitos objeto de la mo-

dificación en la nueva variedad, también es parte de la evaluación de inocuidad.

EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL

Toda tecnología tiene un cierto riesgo que debe ser evaluado a) en función del beneficio o beneficios que aporta y b) en el contexto de las tecnologías que se utilizan con el mismo fin y de tecnologías alternativas, en caso de existir.

La evaluación del impacto ambiental de nuevos cultivos GM es una parte fundamental de su proceso de aprobación y control y si bien el aspecto ambiental no es el foco de este trabajo, se enunciarán brevemente los posibles impactos sobre el ambiente que son evaluados antes de la introducción de un OGM en los agro-ecosistemas y que consideran prácticamente todas las agencias regulatorias del mundo:

Invasividad o Capacidad de convertirse en maleza: en caso de que la planta GM tuviera características que la hicieran más resistente a las condiciones ambientales, o tuviera mayor poder reproductivo que su contraparte convencional.

Posible impacto en especies benéficas o sobre la flora o fauna circundante (“Non target effects”): es el impacto que el cultivo podría tener en especies propias del agro-ecosistema. Por ejemplo, efectos sobre especies que no son el blanco de su actividad en el caso de cultivos GM protegidos de insectos.

Mayor capacidad de cruzarse con plantas de su entorno que la contraparte convencional. Incluso en caso de ser idéntica, se evalúa cuáles serían las consecuencias de dichos cruzamientos, debido al llamado **flujo génico mediado por polen**. El flujo genético entre poblaciones es un fenómeno natural, responsable de una gran diversidad genética. Para estimar qué impacto puede tener un ras-

go nuevo introducido por ingeniería genética en el flujo génico, es importante tener en cuenta qué efecto en particular producirá ese gen si se establece en otra población. Todo esto se examina en función de la existencia de parientes silvestres de ese cultivo en la zona donde se lo quiere introducir. Por ejemplo, en el caso de la soja o el maíz, no existen parientes silvestres en Argentina, pero sí en México (en el caso de maíz) y en China (en el caso de la soja).

Del mismo modo que el análisis de riesgo alimentario, la evaluación de riesgo ambiental es identificar impactos en el ambiente, cuantificarlos y proporcionar elementos para aquellos que deben manejar y minimizar estos riesgos, siempre en el contexto de las tecnologías utilizadas en la agricultura y sus alternativas disponibles y considerando los cambios en la práctica agronómica que eventualmente requieran estas nuevas variedades.

Nuevas tecnologías y su aplicabilidad a la evaluación de la bioseguridad

Los avances en la tecnología científica de los últimos años han acelerado la forma en la que se investiga y se obtiene información de los sistemas biológicos. En efecto, la enorme capacidad de secuenciación en combinación con la bioinformática, han potenciado la identificación y caracterización de genes (Genómica) y el estudio de su función (Genómica Funcional). Así, sumando la Transcriptómica, la Proteómica y la Metabolómica, hoy se habla de las **tecnologías “ómicas”** en referencia global a este tipo de aproximación.

Estas tecnologías han generado y continúan generando enormes cantidades de datos, con un potencial sin precedentes en el corto y mediano plazo, para el descubrimiento y la comprensión de los procesos biológicos. Sin embargo, en el campo del análisis de riesgo, especialmente en los aspectos toxicológico y nutricional, es aún prematuro pensar en la aplicación de estas tecnologías

al análisis comparativo para determinar los perfiles bioquímicos de OGMs y sus contrapartes convencionales (*profiling*). Esto se debe a que al penetrar en niveles de resolución tan altos, se encontrarán una serie de cambios que incluso son evidentes entre individuos del mismo grupo (por ejemplo, individuos de la misma variedad no GM), o hasta en un mismo individuo en diferentes momentos, debido a la variabilidad natural. Esta variabilidad hace muy difícil en estos momentos poder interpretar de manera clara muchos de los resultados que se obtienen y su significación biológica real, para poder sacar conclusiones en cuanto a su relevancia en la bioseguridad. Esto complica la validación y estandarización de estas tecnologías para su aplicación, lo que demandará el establecimiento previo de información de base (es decir sobre la variabilidad de cultivos convencionales) para poder interpretar diferencias correctamente.

Conclusión

El objetivo de la evaluación de riesgo para organismos y/o alimentos derivados del uso de la ingeniería genética (GM) es estimar el impacto que los efectos intencionales y los no intencionales de la modificación, pudieran tener sobre la inocuidad o aptitud nutricional del alimento o del organismo GM, o sobre su impacto ambiental.

En cuanto a las proteínas de nueva expresión, los principales criterios utilizados para su evaluación son:

- **Historia de Uso Seguro:** La proteína bajo estudio (u otras relacionadas), tiene historia de uso alimentario seguro.
- **Bioinformática:** La proteína no muestra similitud de secuencia de aminoácidos con toxinas conocidas (también alérgenos).
- **Expresión y exposición:** se determinan los niveles y el patrón de expresión en la plan-

ta y se puede definir una exposición dietaria máxima.

- **Modo de acción:** la función biológica y especificidad de la proteína no muestran riesgos para su consumo.
- **Digestibilidad in vitro y estabilidad:** La proteína es rápidamente degradada o inactivada por las enzimas digestivas, el pH o la temperatura.

Con respecto al cultivo o alimento completo

Se aplica el Enfoque Comparativo, que ha sido consensuado a partir de consultas y discusiones a nivel internacional, y se basa en la comparación de parámetros como composición, tóxicos naturales y aptitud nutricional, con la contraparte convencional que tiene historia de uso seguro y es aceptado como alimento inocuo (OECD, 2000).

Evalúa efectos intencionales y no intencionales de la introducción del nuevo carácter.

MARCOS REGULATORIOS PARA OGM

Criterios internacionalmente aceptados

La forma en que los países han reglamentado los alimentos GM es variada. En algunos países, los alimentos GM no están reglamentados todavía. Los países que cuentan con legislación o bien con directivas o resoluciones sobre OGMs, se basan en las evaluaciones de riesgos generales para la salud de los consumidores que están vigentes y aquellos que tienen disposiciones específicas para los alimentos derivados de OGMs usualmente los reglamentan teniendo en cuenta los riesgos para la salud y el medio ambiente así como los temas relacionados con su control y comercio y en algunos países se incluyen regímenes potenciales de detección y etiquetado.

En diferentes países o bloques, como el caso de la Unión Europea, existen comités científicos que asesoran a los tomadores de decisión sobre la seguridad de los OGMs y alimentos derivados. A continuación se listan a modo de ejemplo, algunos organismos que están involucrados con la evaluación de riesgo en OGMs en el mundo, ya sea porque son las autoridades competentes, o bien porque son organizaciones internacionales que convocan paneles de expertos para analizar y consensuar recomendaciones. Se han incluido particularmente aquellas agencias directamente relacionadas con la inocuidad alimentaria de OGMs.

Unión Europea:

- Comité Científico de la UE sobre evaluación de OGM.
- EFSA (European Food Safety Authority).

Australia/Nueva Zelanda:

- Estándares Alimentarios de Australia y Nueva Zelanda (Food Standards Australia New Zealand, o FSANZ),

EE.UU.:

- FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos).

Canadá:

- HEALTH CANADA

Japón:

- MAFF (Ministerio de Agricultura).

Argentina:

- CONABIA / SENASA (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos, SAGPyA).

Brasil

- CTNBio (Comisión Técnica de Bioseguridad).

Colombia

- **INVIMA:** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, depende del Ministerio de Protección Social.

México:

- Ministerio de Salud.

Peru:

- Comité Asesor de Bioseguridad de la CONEBIO.

Venezuela:

- Comité Técnico Nacional de Bioseguridad, cuya coordinación está en el Ministerio del Poder Popular para el Medio Ambiente y los Recursos Naturales.

Organizaciones Internacionales

- **OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico):** www.oecd.org
- **CODEX Alimentarius** www.codex.org
- **FAO: Agencia para la Alimentación y la Agricultura (Naciones Unidas),** www.fao.org
- **OMS (Organización Mundial de la Salud)** www.who.org
- **ILSI (Internacional Life Sciences Institute)** www.ilsa.org

En la región latinoamericana, Argentina dispone desde 1991 de un Marco Regulatorio para el Análisis y la Gestión de los Riesgos asociados con los Ensayos a Campo y para la autorización del cultivo extensivo de OGMs. Esta normativa es administrada por la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA), que opera en el ámbito de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos. Otras instancias que deben recorrer los OGMs hasta convertirse en materias primas aceptadas su uso alimentario incluyen:

- a) la determinación de la aptitud para consumo alimentario (realizada por el Servicio Nacional de Calidad y Sanidad Agroalimentaria, SENASA) y
- b) la evaluación del impacto que la producción del OGM en cuestión puede tener sobre las exportaciones (responsabilidad de la Dirección Nacional de Mercados Agroalimentarios).

Si bien la evaluación de la CONABIA se refiere primariamente a la bioseguridad ambiental, el análisis de riesgo que realiza esta Comisión también

incluye un examen del OGM desde la perspectiva de su utilización como materia prima alimentaria. Este análisis será posteriormente profundizado en forma exhaustiva por el SENASA.

Las recomendaciones y directivas que se han desarrollado para aplicar las metodologías de evaluación a alimentos, incluyen los criterios utilizados así como los requerimientos de información y la evidencia experimental que debe generarse, destacándose los siguientes puntos:

- *La evaluación de inocuidad de alimentos derivados de plantas modificadas genéticamente utiliza métodos destinados a identificar efectos involuntarios de la modificación, así como los 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 involuntarios o identificar con certidumbre los que revisten interés para la salud.*
- *Estos datos e informaciones, considerados en su conjunto, brindan garantías de que es improbable que el alimento produzca efectos nocivos para la salud humana.*

Los países que llevan a cabo la evaluación de inocuidad y bioseguridad de OGMs, aplican criterios internacionalmente aceptados y son de aplicación general. Se detallan a continuación los más relevantes y también algunos requisitos específicos que debe cumplir la evidencia experimental necesaria para las evaluaciones.

En términos generales, la evaluación de inocuidad del alimento sigue un método estructurado e integrado que se aplica **caso por caso**, con anterioridad a su salida al mercado.

Los datos e informaciones deben estar basados en sólidos principios científicos, obtenidos usando

métodos apropiados y analizados mediante adecuadas técnicas estadísticas, debiendo ser de calidad y cantidad suficientes para que permitan realizar una evaluación científica.

Las evaluaciones de inocuidad y aptitud nutricional de OGMs se enfocan, en gran medida, en la detección de efectos no intencionales de la modificación. Como se explicó en las secciones anteriores, pueden surgir efectos no intencionales como producto de las técnicas de mejoramiento tradicionalmente aplicadas, o en el caso de la transgénesis, como consecuencia de la inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma de la planta. Estos efectos, que pueden afectar la expresión de genes endógenos, podrían ser perjudiciales, benéficos o neutrales en relación con la salud de la planta o la inocuidad de los alimentos que deriven de la misma.

Muchos efectos no intencionales son en gran parte predecibles sobre la base del conocimiento de la característica insertada y de sus conexiones metabólicas, o bien del sitio 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 mejoramiento y selección fitogenética, podría resultar más fácil predecir los efectos no intencionales de una modificación particular.

Como primer paso, es importante revisar la **caracterización del OGM a nivel molecular**, ya que esto puede determinar también aspectos de la inocuidad. Si bien esta etapa de la evaluación es temprana y se lleva a cabo detalladamente durante el proceso de experimentación en invernaderos y a campo (en Argentina está a cargo de CONABIA), cuando llega a la mesa de evaluación alimentaria también debe ser analizada.

Para evaluar la inocuidad de un alimento derivado de un OGM la gran mayoría de las agencias alrede-

edor del mundo aplican un **procedimiento por etapas** que examina los factores pertinentes, a saber:

- **Descripción de la nueva variedad.** Se deberá proporcionar una descripción de la nueva variedad de planta 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 evaluación de inocuidad.

- **Descripción de la planta base y de su utilización como alimento.** Se deberá proporcionar una descripción completa de la planta base de la modificación. Los datos e informaciones necesarios incluirán lo siguiente, sin limitarse necesariamente a ello:
 - a) nombre común o usual; nombre científico; clasificación taxonómica
 - b) historia del cultivo y desarrollo durante su crecimiento, identificando en especial rasgos que pueden tener efectos nocivos para la salud humana.
 - c) información pertinente sobre el genotipo y fenotipo de la planta base, incluida toxicidad o alergenicidad que se conozca; y
 - d) historial de uso inocuo para el consumo alimentario.

- **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.** Se deberá proporcionar información sobre el organismo u organismos donantes y, cuando sea

apropiado, sobre otros miembros del género correspondiente. 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).

• **Descripción de la modificación o modificaciones genéticas.** 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.

- 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 utilizado para modificar la planta (por ej. plásmidos adyuvantes), 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 para la transformación del organismo receptor (por ej., bacterias).

Se deberá proporcionar información sobre el ADN introducido, 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 o modificaciones genéticas.** Para brindar una comprensión clara del impacto 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.

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 sitios de inserción;
- c) la organización del material genético insertado, incluyendo el número de copias y datos sobre las secuencias del material insertado y, cuando sea apropiado, de la región circundante;
- d) identificación de los marcos de lectura abierta 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.

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

- a) el producto génico (por ej. una proteína o un ARN no traducido)
- b) la función del producto génico;
- c) la descripción fenotípica de los nuevos rasgos;
- d) el nivel y 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) la cantidad del producto o los productos génicos, si la función de las secuencias/los genes expresados es alterar la acumulación de un ARNm o proteína endógenos específicos.

Asimismo se deberá proporcionar información que demuestre que:

- se ha mantenido la estructura del material genético empleado para la inserción, o bien se

ha producido un re-arreglo significativo tras la integración;

- las modificaciones introducidas deliberadamente en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada no determinan cambios en su modificación post- traduccional o afectan a sitios críticos para su estructura o función;
- 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;
- el rasgo o rasgos nuevos expresados se han expresado de acuerdo a lo esperado en los tejidos apropiados, en una forma y niveles que son coherentes con las secuencias reguladoras asociadas que determinan la expresión del gen correspondiente;
- que indique si existen pruebas de que uno o más genes de la planta huésped han sido afectados por causa de la inserción; y
- que confirme la identidad y modalidades de expresión de cualesquiera nuevas proteínas de fusión.

Aspectos alimentarios propiamente dichos

Las evaluaciones de seguridad en general, y las de inocuidad alimentaria en particular, manejan el concepto de **Riesgo Mínimo Aceptable** (acuerdo SPS – Organización Mundial de Comercio, OMC), dado que es imposible alcanzar el **Riesgo Cero**. En este sentido, y aplicado a los alimentos derivados de OGMs:

El nivel de riesgo aceptable para los alimentos obtenidos por la Biotecnología Moderna será consistente con el de los alimentos convencionales.

Los aspectos esenciales a tener en cuenta:

- Origen del alimento.
- Naturaleza.
- Composición.
- Uso intencionado.
- Historia de uso seguro.

La evaluación de los posibles cambios en la composición de los nutrientes esenciales, que debe efectuarse para todas las plantas genéticamente modificadas, puede requerir evaluaciones adicionales en los alimentos derivados de plantas que se han sometido a modificación a fin de alterar intencionalmente su calidad nutricional o su funcionalidad, para establecer si es probable que la introducción de tales alimentos en el suministro alimentario modifique la ingesta de nutrientes.

Para ello, 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 del organismo genéticamente modificado.

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 garantizará la detección de toda posibilidad de efectos nutricionales indeseados.

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 de inmunidad menoscabado.

Sobre la base del análisis de las repercusiones nutricionales y las necesidades alimenticias de subgrupos específicos de la población será, quizás, necesario efectuar evaluaciones nutricionales adi-

cionales. Asimismo, es importante verificar el grado de biodisponibilidad del nutriente modificado en el alimento y establecer en qué medida éste permanece estable a lo largo del tiempo y durante su elaboración y almacenamiento.

El empleo de las técnicas de mejoramiento filogenético tradicionales 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 modificar el perfil global de nutrientes del producto vegetal, y este cambio podría afectar el estado nutricional de los individuos que consumen el alimento. A su vez, alteraciones inesperadas de los nutrientes podrían tener el mismo efecto.

Por más que la evaluación individual de los componentes de las plantas genéticamente modificadas determine su inocuidad, será necesario determinar las repercusiones del cambio en el perfil global de nutrientes. Cuando el resultado de la modificación es un producto alimenticio con una composición significativamente diferente de su homólogo, sería apropiado utilizar alimentos convencionales alternativos (es decir, aquellos cuya composición nutricional es más similar a la del alimento derivado de la planta genéticamente modificada) como términos de comparación apropiados para determinar el impacto nutricional del alimento.

A causa de la variación geográfica y cultura 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 alimenticias constituyen la fuente principal de un nutriente de-

terminado para ciertas poblaciones. Es preciso identificar estos nutrientes, así como las poblaciones afectadas.

Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ej. la realización de estudios *in vivo*, para alimentos derivados de plantas genéticamente modificadas, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes o si la composición no es comparable a la del alimento convencional. Los alimentos destinados a producir beneficios para la salud podrían requerir estudios específicos, nutricionales, toxicológicos o de otra índole.

Por último, 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.

Productos de Expresión

Las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* permiten la introducción de ADN, que puede determinar la síntesis de nuevas sustancias en las plantas. Éstas pueden ser componentes convencionales de los alimentos vegetales, como proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas.

No se cree necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales cuando la sustancia expresada u otra sustancia estrechamente relacionada con ella, tienen antecedentes de consumo inocuo en los alimentos, tomando en cuenta su exposición.

En otros casos se hará necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales. Esto podrá requerir el aislamiento de estos productos de expresión directamente de la planta genéticamente modificada o bien sintetizarlas o producirlas 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 genéticamente modificada.

La evaluación de inocuidad de la sustancia expresada deberá identificar la concentración de la misma en las partes comestibles de la planta genéticamente modificada, incluyendo cuando proceda, las variaciones y los valores medios.

En el caso de las proteínas, se llevarán a cabo análisis bioinformáticos, para estimar el potencial tóxico y alergénico y de estabilidad a la degradación en sistemas gástrico e intestinal. Se podrán llevar a cabo estudios apropiados de la toxicidad oral en aquellos casos en que la proteína presente en el alimento, no sea similar a proteínas que hayan tenido previamente un consumo inocuo de los alimentos. Asimismo, también se tendrán en cuenta la exposición corriente en la dieta y los posibles efectos en ciertos subgrupos de la población.

Se facilitará información que garantice que no se han transferido genes que produzcan toxinas, alérgenos o antinutrientes conocidos, presentes en los organismos donantes, a plantas genéticamente modificadas que normalmente no expresan tales características tóxicas o antinutritivas.

Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que una planta genéticamente modificada se elabora de manera diferente con respecto a la planta donante, teniendo en cuenta que las técnicas convencionales de elaboración asociadas a los organismos donantes pueden desactivar los antinutrientes o las sustancias tóxicas. Pueden ser necesarios estudios adicionales *in vivo* o *in vitro* para evaluar la toxicidad de las sustancias expresadas en casos específicos. Los tipos de estudios requeridos dependerán de la fuente de que procedan las sustancias expresadas, y de la función de las mismas.

En todos los casos en que la proteína o proteínas resultantes del gen insertado estén presentes en los alimentos, será necesario evaluar su alergeni-

cidad potencial. La evaluación de la alergenicidad potencial de la proteína expresadas se basará en la aplicación de varios criterios combinados, dado que un solo criterio no resulta suficientemente productivo como se detalló en las secciones anteriores (*peso de la evidencia*).

Se deberá desalentar la transferencia de genes de alimentos generalmente alergénicos y de aquellos que se sabe que generan enteropatía sensible al gluten en los individuos sensibles. Será necesario evaluar las nuevas proteínas expresadas en alimentos derivados de OGMs 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, cebada, avena o cereales afines.

En la evaluación de la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas se aplica una estrategia basada en un árbol de decisiones, como se esquematiza en la Figura 2.

Análisis de los componentes esenciales

- Evaluación de los metabolitos.
- Elaboración del alimento.
- Modificación nutricional y otras consideraciones.

El análisis composicional se conduce de acuerdo a las recomendaciones y metodologías analíticas ya explicadas y constituye uno de los puntos críticos en la evaluación de inocuidad del OGM.

Por otro lado, al evaluar la inocuidad de alimentos que contienen genes selectores de resistencia a antibióticos deberá tomarse en cuenta que no deben utilizarse en plantas genéticamente modificadas, genes de resistencia a antibióticos que constituyen el único medicamento disponible para tratar ciertas condiciones clínicas (por ej., la vancomicina en ciertas infecciones de estafilococos).

Como mencionamos anteriormente (Ver Figura 4), la aplicación del Análisis Comparativo puede conducir a diferentes conclusiones en cuanto a la equivalencia sustancial de la nueva variedad o alimento, respecto de su comparador convencional. A continuación se ejemplifican algunas de estas situaciones:

Caso 1: Productos que demuestran ser sustancialmente equivalentes a los alimentos o componentes alimentarios existentes

Los productos que demuestran ser sustancialmente equivalentes a una contraparte existente se consideran tan inocuos como esa contraparte, y no es necesario hacer más consideraciones sobre su inocuidad que si se tratara de su contraparte.

Ejemplos: jarabe de fructosa de maíz modificado genéticamente, aceite de colza modificada genéticamente.

Caso 2: Productos que son sustancialmente equivalentes a alimentos o componentes alimentarios existentes, salvo por diferencias definidas

Cuando un producto alimenticio fuera sustancialmente equivalente a un producto de contraparte existente, excepto por diferencias definidas, toda otra evaluación de inocuidad debería centrarse sólo en esas diferencias. Normalmente, las diferencias definidas serán consecuencia del efecto pretendido por la introducción de un material genético que codifique una o más proteínas, capaces o no de modificar componentes endógenos o de producir nuevos componentes en el organismo huésped.

Ejemplos: levadura de panadería modificada genéticamente, cultivos GM con rasgos de resistencia a insectos o tolerancia a herbicidas, o con me-

jasas nutricionales puntuales (por ej, aumento de un aminoácido o ácido graso, que no altera el perfil global de nutrientes).

En esos casos, la evaluación toxicológica debería centrarse en las diferencias identificadas entre el alimento modificado genéticamente y su contraparte tradicional.

Caso 3: Productos que no son sustancialmente equivalentes a alimentos o componentes alimentarios existentes

Hasta la fecha, y probablemente también en un futuro próximo, hay pocos ejemplos, si es que se ha dado alguno, de alimentos o componentes alimentarios producidos utilizando transformación genética que puedan considerarse no equivalentes a alimentos o componentes alimentarios existentes. No obstante, cabe imaginar que, al evolucionar la biotecnología, se obtengan productos que podrían considerarse sin contraparte tradicional o a los que no se podría aplicar el criterio de equivalencia sustancial. Ejemplos de nuevos alimentos sin contraparte conocida: poliésteres de hidratos de carbono, kiwis, etc.

En el caso de los alimentos o componentes alimentarios modificados genéticamente que no sean sustancialmente equivalentes a alimentos o componentes alimentarios ya existentes, es probable que se requiera una serie más amplia de ensayos.

En resumen, los criterios y requisitos internacionalmente aceptados que se han detallado, concuerdan en lo siguiente:

- ***La finalidad de la evaluación de la inocuidad es llegar a la conclusión con respecto a si el nuevo alimento es igualmente seguro y no menos nutritivo que el producto homólogo convencional con el que se ha comparado.***

- *En definitiva el resultado del proceso de evaluación de la inocuidad consistirá, por tanto, en definir el producto examinado de manera tal que los encargados de la gestión del riesgo puedan determinar si es necesario tomar medidas, y en caso afirmativo, adoptar decisiones fundadas y apropiadas.*
- *La evaluación de inocuidad deberá reexaminarse a la luz de las nuevas informaciones científicas que puedan modificar las conclusiones de la evaluación original.*

PANORAMA EN LOS PAÍSES DE LA REGIÓN

1) Cultivos GM aprobados para consumo humano o animal en países de América Latina

Brasil:

Soja GTS 40-3-2, tolerante a glifosato.
Algodón MON531: resistente a insectos.

Argentina:

Soja GTS 40-3-2, tolerante a glifosato.
Algodón MON531: resistente a insectos.
Algodón MON1445: tolerante a glifosato.
Maíz MON810: resistente a insectos.
Maíz 176 : resistente a insectos.
Maíz Bt11: resistente a insectos.
Maíz NK603: tolerante a glifosato.
Maíz LL: tolerante a glufosinato de amonio.
Maíz GA21: tolerante a glifosato.
Maíz TC1507: tolerante a glufosinato y resistente a insectos.
Evento Acumulado: Maíz MON810 x NK603: tolerante a glifosato y resistente a insectos (por cruza convencional).

Colombia

Maíz MON810: resistente a insectos.
Maíz NK603: tolerante a glifosato.
Evento Acumulado: Maíz MON810 x NK603: to-

lerante a glifosato y resistente a insectos (por cruza convencional).

Paraguay

Soja GTS 40-3-2, tolerante a glifosato.

Uruguay

Soja GTS 40-3-2, tolerante a glifosato.
Maíz MON810: resistente a insectos.
Maíz Bt11: resistente a insectos.

2) Cultivos GM aprobados para su comercialización y/o para consumo humano o animal a nivel mundial

| País/Bloque | Cantidad de cultivos aprobados |
|----------------|--------------------------------|
| Unión Europea | 15 |
| Estados Unidos | 68 |
| Canadá | 78 |
| Australia | 42 |
| Japón | 10 |
| México | 3 |

Fuente: www.agbios.com

ALIMENTOS DERIVADOS DE OGMS

Codex y Etiquetado

La Comisión del Codex Alimentarius es una organización inter-gubernamental internacional creada en respuesta a dos preocupaciones: “proteger la salud de los consumidores y asegurar las

Investigación y desarrollo de cultivos transgénicos a nivel global

| Cultivos en producción comercial | En ensayos a campo o laboratorio /invernadero | Total de cultivos y países* |
|--|--|-------------------------------------|
| <p>Soja en 9 países: Canadá, EE.UU., Argentina, Sudáfrica, Brasil, Europa, Uruguay, Paraguay y Chile (producción de semillas para exportación).</p> <p>Algodón en 8 países: EE.UU., Australia, Argentina, México, China, Sudáfrica, India y Colombia.</p> <p>Maiz en 9 países: Canadá, Colombia, EE.UU., Europa Occidental, Argentina, Sudáfrica, Uruguay, Filipinas y Chile (producción de semillas para exportación.)</p> <p>Canola en 3 países: Canadá, EE.UU. y Chile (producción de semillas para exportación).</p> | <p>Alfalfa</p> <p>Cebada</p> <p>Cassava</p> <p>Canola</p> <p>Clavo</p> <p>Algodón</p> <p>Maiz</p> <p>Arroz</p> <p>Safflower</p> <p>Sorgo</p> <p>Caña de azúcar</p> <p>Girasol</p> <p>Trigo</p> | <p>16 cultivos en 55 países</p> |

Fuente: “A decade of commercialized transgenic Crops-Analysis of their Global Adoption, Safety and Benefits”, T. M. Manjunath, www.agbioworld.org/word/decade-commercialized.doc.

*: si se tienen en cuenta otros cultivos que han recibido aprobación pre-comercial o para importación y consumo.

prácticas equitativas en el comercio de alimentos.” La FAO (Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas) estableció la Comisión del Codex en 1961, y recibió apoyo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1963. En la actualidad, la FAO y la OMS administran en forma conjunta a esta Comisión.

Codex es el organismo internacional de mayor importancia que desarrolla normas de inocuidad y calidad en los alimentos y cuenta con más de 165 estados miembros. Dichos países envían delegaciones a los subcomités de Codex, donde la principal tarea es la de desarrollar normas. Codex cuenta con dos tipos principales de comités: los **comités de productos** (“commodities”), que fijan normas para cada uno de los alimentos, y **comités de cuestiones generales** que tratan, entre otros, temas como el de medicamentos veterinarios, aditivos, contaminantes y residuos de plaguicidas.

Codex también recurre a grupos de tareas *ad hoc* para lograr el desarrollo de normas que se reúnen una vez cada año o cada dos años. Además de los comités de Codex, hay tres grupos expertos que, si bien no están oficialmente afiliados a la Comisión, llevan a cabo la gran mayoría del análisis basado en ciencia que brinda fundamento a las decisiones. Estos tres grupos son el Comité Experto Conjunto sobre Aditivos Alimentarios (Joint Expert Committee on Food Additives - JECFA), el Comité Conjunto sobre Residuos de Pesticidas (Joint Meeting on Pesticide Residues - JMPR), y las Asambleas Expertas Conjuntas FAO/OMS sobre Evaluación del Riesgo Microbiológico (Joint FAO/WHO Expert Meetings on Microbiological Risk Assessment - JEMRA).

Mientras que los Comités del Codex y los grupos expertos emiten opiniones científicas, las personas que participan de las asambleas de los comités del Codex, representen una posición gubernamental.

Dado que Codex es una organización inter-gubernamental internacional, las delegaciones presentes en las reuniones de la Comisión del Codex, y sus subcomités y grupos de tareas son los únicos con derecho a voto (“un país, un voto”). Otras organizaciones gubernamentales internacionales y asociaciones internacionales de comercio, grupos científicos y profesionales, y grupos internacionales de consumidores también pueden participar de las asambleas como observadores, a condición de que reúnan los criterios establecidos por Codex para la conformación de una organización internacional.

Codex genera normas, directrices y códigos de práctica que tienen que ver con cuestiones de etiquetado, fraude al consumidor y competencia desleal, así como puntos de referencia de seguridad expresados en la cantidad y tipo de aditivos alimentarios o contaminantes permitidos. Las normas generales contemplan asuntos tales como el etiquetado y la higiene de los alimentos. No sólo los gobiernos utilizan las normas del Codex sino, también, las organizaciones regionales e internacionales. En lo referente a proyectos de asistencia o cooperación técnica en los países en vías de desarrollo, la FAO y la OMS promueven la adopción de normas del Codex (www.panalimentarios.org y <http://www.rlc.fao.org/prior/comagric>). Además, algunas agrupaciones de comercio regional, tales como MERCOSUR y el Acuerdo de Libre Comercio de las Américas (ALCA) se apoyan en las normas del Codex para armonizar los requisitos sanitarios entre los países de dichas organizaciones regionales.

La FAO y la OMS han venido proporcionando asesoramiento científico de expertos sobre los aspectos de inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos desde 1991. Aunque oficialmente no forman parte de la estructura de la Comisión del Codex Alimentarius, las consultas FAO/OMS de expertos en este sector proporcionan un asesoramiento científico de expertos inde-

pendiente a la Comisión y sus Comités y Grupos de Acción especializados. La FAO y la OMS mantienen sitios web separados en que se muestran estos trabajos desde los puntos de vista de las dos organizaciones patrocinadoras. (http://www.codexalimentarius.net/web/biotech_es.jsp).

Etiquetado, requisitos técnicos, detección y trazabilidad

Conceptualmente, el etiquetado es la información sobre el alimento - en general procesado- dirigida al consumidor, para que éste conozca las características del producto, sus ingredientes y otros aspectos que el industrial o fabricante quiere hacer saber. De esta manera el etiquetado es una forma de comunicación entre el productor del alimento y el consumidor.

En casi todos los países el etiquetado está regulado con parámetros obligatorios y facultativos (voluntarios o limitados a ciertos casos). Los primeros, incluyen las condiciones mínimas indispensables que debe tener todo alimento que es puesto a la venta. Las condiciones facultativas le dan la opción al vendedor del alimento para que coloque información adicional, ya sea para competir con otros alimentos o bien para informar la forma de preparación, o para relacionar el alimento con algún aspecto vinculado con el interés del consumidor.

En general, el etiquetado no debería relacionarse con aspectos que dejen dudas sobre la inocuidad, dado que el análisis de riesgo de los alimentos debe ser una función y responsabilidad del Estado y no de los consumidores, ya que está depositado en las autoridades públicas todo lo que se refiere a la evaluación de la seguridad del alimento. De hecho, sería muy peligroso dejar en la opinión de una persona cuando va a tomar un alimento de una góndola o una estantería, si ese producto va a ser peligroso para su salud o la de su familia. Todo alimento que está en la góndola debe ser inocuo, seguro.

Entonces, el primer concepto a destacar en el etiquetado es diferenciar lo que es inocuidad o seguridad de los alimentos, de lo que es información. Sería muy negativo para un país que los consumidores tuvieran que evaluar las opciones para decidir si un alimento es inocuo o no. En este tema es importante recalcar que hay una línea básica que debe ser respetada: ***todos los alimentos tienen que ser saludables.***

Etiquetado de alimentos derivados de OGM

En el debate de los organismos genéticamente modificados (OGM) y los alimentos que se producen a partir de ellos, distintos países han tomado diferentes líneas de trabajo y muchos de ellos han decidido sistemas de etiquetado obligatorios o facultativos, en los que se manejan dos criterios bien diferenciados.

El primer criterio se refiere a la detección de la **presencia de ADN o de proteínas** derivadas del proceso de transgénesis en el alimento. En este caso las legislaciones hablan de “contenido de” determinado tipo de ADN o proteínas, como sucede en la legislación europea, de Brasil y de otros países. Esto tiene un impacto importante cuando se fijan los umbrales mínimos o máximos para este tipo de contenido para la obligación o no de etiquetar, ya que según como se fijen los umbrales, será el nivel de muestreo y la sensibilidad de las tecnologías de laboratorio utilizadas para la detección. Cuanto menor es el umbral, mayor es el costo para poder realizar el etiquetado y, eventualmente, el control. Esto lleva a reflexionar sobre la prudencia que hay que tener cuando se legisla en este sentido, tanto en el campo obligatorio como el facultativo.

El otro criterio sobre etiquetado de OGMs no está pensado desde el punto de vista del contenido de ADN o proteínas en el alimento, sino que está relacionado con la **trazabilidad** del producto.

Algunos países no sólo tienen legislación que obliga a declarar que el alimento “puede contener” (“may contain”) OGMs sino que además regulan que “puede provenir de” OGMs o plantas transgénicas, según el vocabulario que se utilice, independientemente de que pueda detectarse o no. En este caso, el industrial o el organismo de control no se manejan con el concepto de detección analítica y de muestreo sino que es necesario disponer de un sistema de trazabilidad.

En este camino, los costos son aún mayores, porque hay que disponer de información sobre los ingredientes y eventualmente sobre los aditivos o coadyuvantes de tecnología aplicados en la fabricación de ese alimento.

En los países que tienen este tipo de legislación, la práctica ha demostrado que los controles son casi imposibles de realizar porque hay que preguntarle a cada industrial qué ingredientes usó, a quién se los compró, qué análisis hizo, etc. Desde el punto de vista de las autoridades públicas cabe evaluar muy cuidadosamente cuál es la relación costo / beneficio, ya que si no se está vinculando el etiquetado a problemas de inocuidad de alimentos o de bioseguridad, surge la siguiente pregunta: *si el alimento es seguro, ¿es tan necesario tener un sistema de control tan costoso sólo para informar si el alimento contiene o deriva de un OGM?*

En general, los sistemas de etiquetado suelen incluir información relacionada con las **propiedades del alimento** (el producto) y no suelen incluir conceptos relacionados con las **metodologías o tecnologías** por medio de las cuales se obtuvo (proceso). En efecto, es raro encontrar etiquetas en el campo obligatorio donde se incluya información sobre los procedimientos de producción o la técnica de procesamiento.

En el caso particular de los OGM, de establecer información obligatoria en este sentido, estaría-

mos innovando al incluir detalles del procesamiento y no necesariamente de las características del alimento, que es generalmente lo que más interesa a los consumidores.

En el campo del etiquetado facultativo, muchos países disponen de regulaciones específicas. Esto trae algunas ventajas desde el punto de vista de la relación productor-consumidor, ya que el productor o industrial que quiere diferenciarse de sus competidores tiene la posibilidad de etiquetar, mientras que quien no quiere diferenciarse y seguir vendiendo un producto tipo “commodity” lo puede hacer.

En general, el hecho de etiquetar supone un mayor costo para el productor -ya que implica disponer de un sistema de trazabilidad o de autocontrol- pero también supone un mayor precio. En algunos países los consumidores han estado dispuestos inicialmente a pagar ese mayor precio, pero luego esa disposición a pagar más por productos libres de OGMs ha disminuido bruscamente en casi todos los países que tienen esta legislación.

El etiquetado facultativo permite a los industriales disponer de sistemas diferenciales en los cuales un mismo alimento puede “provenir de” o “contener” ingredientes modificados, y otro alimento exactamente igual puede no hacerlo. Por ejemplo, en la experiencia argentina, los industriales que han diferenciado parte de su producción –como libre de OGMs- finalmente han abandonado este sistema porque no han podido vender a un mayor precio cuando las características propias del producto son iguales.

Un aspecto que merece destacarse, es que cuando los alimentos están modificados desde el punto de vista nutricional, es importante diferenciar si se debe etiquetar un alimento porque contiene un ingrediente genéticamente modificado o porque es distinto en su composición nutricional. Un alimento puede ser distinto nutricionalmente, ya

sea por provenir de un organismo genéticamente modificado o por provenir de un organismo modificado a través de genética convencional, o bien porque se le cambia un ingrediente.

Entonces, cuando se habla de etiquetado de OGMs y se lo vincula con aspectos nutricionales, conceptualmente es el mismo caso de los “claims”, lo que debe hacerse es informar al consumidor que el alimento es diferente desde el punto de vista nutricional. En este caso, sí es importante que el consumidor lo sepa, ya sea porque está enriquecido en determinado aminoácido, ácido graso o vitamina, o porque tiene menor cantidad de algún elemento nutricionalmente importante, independientemente de la forma en que se haya obtenido esta modificación.

En aquellos casos donde se ha propuesto la obligación de confeccionar y poner a disposición del público un listado de “alimentos transgénicos”, se está ante una típica exigencia de cumplimiento difícil o imposible. Ello se debe a que no puede determinarse exactamente cuáles alimentos son los que se pretenden identificar, ya que en muchos ingredientes derivados de semillas o granos (aceites, lecitina, almidón, jarabes de fructosa, etc.) y en alimentos elaborados (galletitas, jugos, sopas, etc.) no siempre es posible detectar si se ha utilizado algún ingrediente derivado de OGM, puesto que el procesamiento ha removido o degradado las moléculas que pueden ser usadas para su detección.

Por otra parte, los ingredientes primarios producidos a partir de OGM (aceites, harinas, etc.) se utilizan en la preparación de gran cantidad de alimentos elaborados y están presentes en todo tipo de productos, desde golosinas, panificados, sopas, conservas, hasta bebidas. La única forma es a través de sistemas de trazabilidad con las complicaciones logísticas que esto conlleva.

En Argentina, por ejemplo, casi todo aquello que derive del maíz y de la soja, entraría en esta cate-

goría. Esto también podría contradecir las normas de etiquetado y publicidad de alimentos puestas en vigencia por el Código Alimentario Argentino (CAA) y la Resolución MERCOSUR, que son contrarios a la introducción de dudas injustificadas sobre la seguridad de los alimentos producidos localmente¹. En el caso de los OGMs, etiquetar la condición de derivado de OGMs (un proceso utilizado para mejorar la especie que dió origen a ese ingrediente o alimento), generaría una duda podría ser calificada como “injustificada”, ya que si éstos han pasado satisfactoriamente por los procedimientos de aprobación vigentes en Argentina, no ofrecen ninguna diferencia en lo referido a la salud y seguridad con sus contrapartes convencionales.

En cuanto a la discusión de este tema en los foros internacionales, Argentina ha llevado su postura ante el Comité de Etiquetado del Codex Alimentarius. En ésta, sostiene que, ***sólo corresponde el etiquetado de alimentos derivados de OGMs, cuando hay un cambio en las cualidades o contenidos nutricionales, o se introducen cualidades alergénicas inesperadas: es decir, cuando hay un cambio objetivo y mensurable respecto de sus homólogos convencionales.***

CASO MON 810

Este es un ejemplo basado en la documentación presentada para la desregulación del maíz denominado MON810 de la empresa Monsanto, al que se le introdujo el gen *cry1Ab* de *Bacillus thuringiensis* que expresa la proteína Cry1Ab, activa contra larvas de lepidópteros. Las variedades modificadas producen la proteína natural Cry1Ab, de *Bacillus thuringiensis* que las protege específicamente de los daños causados por las larvas de

ciertas especies de lepidópteros, entre las que se encuentran *Ostrinia nubilalis* (european corn borer) y *Diatraea saccharalis* (barrenador de la caña de azúcar), conocidas comúnmente como taladros del maíz.

Las evaluaciones para comprobar su seguridad medioambiental incluyeron estudios sobre efectos en insectos beneficiosos desde el punto de vista agronómico, incluyendo abejas, coccinélidos, crisopas u otros insectos depredadores y arañas.

Por otra parte, la proteína Cry1Ab producida en estas variedades se degrada rápidamente en el suelo y carece de efecto sobre invertebrados del suelo, como las lombrices de tierra y los colémbolos.

El cultivo comercial y el consumo de las variedades derivadas del evento MON810 comenzaron en 1996. Tanto las empresas comercializadoras como la comunidad científica han venido estudiando estos maíces desde el punto de vista de su bioseguridad e inocuidad, y los resultados hasta la fecha son consistentes con las evaluaciones de seguridad previas a la primera autorización en los EE.UU. y Canadá, en dicho año. A continuación se describe la información generada para las evaluaciones y se citan los estudios correspondientes.

Esta información resume la que ha sido proporcionada por la empresa y fue publicada en el Cuaderno Técnico No 2 en español y puesta a disposición del público en www.monsanto.es. Asimismo, este caso ha sido recopilado y publicado por Agbios, organización canadiense que se especializa en información de tipo regulatorio sobre agrobiotecnología (www.agbios.com , en español también en www.argenbio.org). Consultan-

1 (CAA, capítulo V “Normas para la Rotulación y Publicidad de Alimentos” y Reglamento Técnico MERCOSUR para la Rotulación de Alimentos (MERCOSUR/GMC/RES. N° 26/03).

do estos materiales se puede acceder a los datos analíticos y resultados más detallados de estos estudios, así como a la bibliografía completa para su consulta.

1) Caracterización molecular

La línea de maíz MON 810 fue desarrollada mediante el método biolístico, utilizando el plásmido PV-ZMBK07 y tejido embriogénico de maíz. El plásmido PV-ZMBK07 contiene la secuencia del gen *cry1Ab*, que codifica a la proteína Cry1Ab, con actividad insecticida. La secuencia codificante de *cry1Ab* procedente de *B. thuringiensis* subsp. HD-1, fue modificada para optimizar los niveles de expresión de la proteína Cry1Ab, en planta. El promotor 35S mejorado, procedente del virus del mosaico de la coliflor (CaMV) y el intrón del gen *hsp70* de maíz regulan la expresión de la secuencia codificante de *cry1Ab*. La región no traducida 3', del gen de la nopalina sintasa (NOS), aislada del plásmido Ti de *Agrobacterium tumefaciens*, termina la transcripción y dirige la poliadenilación del ARN mensajero (ARNm).

Los análisis de tipo Southern con el evento MON 810 demostraron que existe una única copia funcional de la secuencia codificante de *cry1Ab*, en el genoma del maíz. Se ha comprobado que la secuencia codificante de *cry1Ab* tiene una herencia de tipo mendeliano y se transmite a través del polen, lo que demuestra su integración estable en el ADN del núcleo. Durante el programa de mejora con los híbridos comerciales de maíz, se ha mantenido la integridad del inserto.

2) Productos de expresión: Niveles de proteína Cry1Ab en las plantas

Con el objeto de conocer la cantidad de ingrediente activo, presente en la línea MON 810, se han

medido los niveles de proteína Cry1Ab en varios tejidos del maíz. Estas determinaciones también sirven para calcular los niveles a los que se espera que sean expuestos los organismos no objeto del control y el hombre, así como para apoyar la dosis efectiva, elemento del manejo de la resistencia, y para demostrar la estabilidad de la proteína codificada durante el proceso de mejora.

Los niveles de proteína Cry1Ab se midieron a partir de muestras de cuatro ensayos de campo diferentes: ensayos realizados en EE.UU. durante los años 1994 y 1995 y ensayos en Europa en 1995 y 1996. Se desarrolló un ensayo tipo ELISA (double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay) que fue validado para cuantificar los niveles de la proteína Cry1Ab en varios tejidos de la planta. Los niveles de proteína Cry1Ab en los tejidos de plantas de maíz YieldGard, derivadas del evento MON 810, han sido consistentes a lo largo de varios años de evaluación en EE.UU. y Europa. La consistencia en los niveles de proteína Cry1Ab, a lo largo de los años del ciclo de mejora, apoyan la estabilidad del inserto, un componente esencial para la eficacia del producto.

El nivel de la proteína Cry1Ab en la progenie de MON810 osciló entre 8,20-10,51 µg/g de peso fresco en hoja joven, 4,00-5,11 µg/g en forraje y 0,35-0,60 µg/g en grano cosechado. El nivel de la proteína Cry1Ab en las plantas MON810 es similar cuando las plantas se cultivan en distintas condiciones geográficas, y cuando el gen está presente en diferentes trasfondos genéticos.

Historia de exposición segura

La proteína Cry1Ab expresada en el maíz MON810 es idéntica a la proteína Cry1Ab contenida en las formulaciones que se han usado comercialmente y de un modo seguro por más de 30 años (EPA MRID no. 43533203; EPA 1988). Estas formulaciones microbianas han sido usadas en

una variedad de cultivos, incluyendo hortalizas frescas sin haberse registrado ningún tipo de respuesta alérgica o efecto adverso.

Toxicología de la proteína Cry1Ab

Las evaluaciones para determinar la seguridad de la proteína Cry1Ab abarcan desde la caracterización de la proteína, digestión en fluidos gástricos e intestinales simulados, toxicidad aguda y crónica en ratón, comparación de la secuencia de aminoácidos con toxinas y alérgenos conocidos y efectos sobre especies no objetivo.

Debido a que los niveles de proteína Cry1Ab producidos en el maíz son extremadamente bajos, fue necesario producir suficientes cantidades de proteína Cry1Ab mediante fermentación bacteriana, en *Escherichia coli*, para poder realizar los estudios sobre su seguridad. La equivalencia funcional y físico-química entre la proteína producida en *E. coli* y la producida en las plantas MON810 fue previamente demostrada, justificándose por tanto, el uso de Cry1Ab producida en *E. coli* en la evaluación de su seguridad.

Se ha demostrado que no hay receptores para las proteínas delta-endotoxinas de las subespecies de *B. thuringiensis* en la superficie de las células intestinales de los mamíferos. Por lo tanto, el hombre no es susceptible a estas proteínas. Por otra parte, las numerosas revisiones sobre la seguridad de las proteínas *Bt* y un largo historial de uso seguro de los productos microbianos que las contienen avalan la ausencia de efectos adversos en humanos.

Digestión de la proteína Cry1Ab en fluidos gástricos e intestinales simulados

En los estudios de digestión simulada, se utilizó el núcleo resistente a la digestión por tripsina, de la proteína Cry1Ab (peso molecular ~63KD). En

los fluidos gástricos simulados, que pepsina, se comprobó que la proteína Cry1Ab se degradaba rápidamente. Así, mediante análisis de tipo Western se comprobó que más del 90% de la proteína Cry1Ab se degradaba en los dos minutos siguientes a la incubación en fluidos gástricos simulados.

La bioactividad de la proteína Cry1Ab, medida por bioensayos con insectos, también desaparece rápidamente; entre el 74 y el 90% de la bioactividad de la proteína Cry1Ab se disipa a los dos minutos de incubación en fluidos gástricos simulados, el punto de medición más temprano. Para poner en perspectiva la rápida degradación de la proteína Cry1Ab en el sistema digestivo simulado, se estima que aproximadamente el 50% de la comida sólida tarda dos horas en vaciarse del estómago humano, mientras que los líquidos necesitan aproximadamente 25 minutos.

A partir de los análisis tipo Western y de bioactividad con insectos, se ha comprobado que en fluidos intestinales, que contienen tripsina y otras proteasas, el núcleo resistente a tripsina de la proteína Cry1Ab, no alcanza una degradación substancial hasta pasadas 19,5 horas de incubación. Estos resultados eran predecibles considerando que está documentado que el núcleo resistente a tripsina de estas y otras proteínas insecticidas de *B. thuringiensis* es relativamente resistente a la digestión por las serín-proteasas, como la tripsina, una de las principales proteasas en los fluidos intestinales.

Ausencia de toxicidad oral aguda en ratón

La proteína Cry1Ab fue administrada oralmente a tres grupos de diez ratones, hembras y machos. Adicionalmente, se suministró a un grupo de ratones el mismo medio sin la proteína Cry1Ab. Las dosis de proteína Cry1Ab administradas a los ratones fueron 0, 400, 1000 y 4000 mg/kg. El grupo de ratones testigo recibió albúmina de suero

bovino (BSA) a la dosis de 4000 mg/kg. En el momento del sacrificio, 7 días tras la administración, no había diferencias estadísticas en la mortalidad, peso, ganancia de peso o consumo de alimento, entre el grupo testigo BSA y los grupos tratados con proteína Cry1Ab.

Los resultados de este estudio muestran que la proteína Cry1Ab carece de efecto tóxico agudo sobre los mamíferos, como era esperable. La mayor dosis evaluada en este estudio con ratones es aproximadamente 20 millones de veces superior a la posible exposición que podría recibir el hombre, a través de la dieta.

Falta de similitud de secuencia de la proteína Cry1Ab con proteínas tóxicas conocidas

Otra vía para evaluar el potencial efecto tóxico de una proteína introducida en una planta es comparar la secuencia de aminoácidos de dicha proteína, con la de proteínas tóxicas conocidas. Las proteínas homólogas, derivadas de un antecesor común, comparten con bastante probabilidad la función biológica.

Se han utilizado criterios publicados que usan un grado de similitud en los aminoácidos entre proteínas, para evaluar si la proteína Cry1Ab es homóloga a toxinas conocidas. Basándose en este procedimiento, se determinó que la proteína Cry1Ab no muestra similitud significativa en su secuencia de aminoácidos cuando se compara con secuencias de proteínas tóxicas conocidas, incluidas en las bases de datos de proteínas PIR, EMBL, SwissProt y GenBank, con excepción de otras proteínas Cry.

Falta de homología de la proteína Cry1Ab con alérgenos conocidos

Cuando se evalúa el potencial alérgico de una proteína, el factor más importante es si la fuente

del gen introducido en la planta es alérgica. *B. thuringiensis*, la fuente del gen cry1Ab, carece de un historial relacionado con reacciones alérgicas. En los casi 40 años de uso comercial, se desconocen casos documentados de alergia a *B. thuringiensis*, incluyendo la posible alergia asociada a la fabricación de productos que contengan *B. thuringiensis*.

Además, el perfil bioquímico de la proteína Cry1Ab ofrece una base para la evaluación de la alergenidad cuando se compara con proteínas que constituyen alérgenos conocidos. Los alérgenos proteicos deben ser estables a la digestión por pepsina y tripsina en las condiciones ácidas del sistema digestivo, ya que tienen que pasar a través de la mucosa intestinal para desencadenar la respuesta alérgica. Otro factor que contribuye significativamente a la alergenidad de las proteínas es una alta concentración en el alimento, que desencadene la respuesta alérgica. De acuerdo con estas características, la prevalencia y propiedades físico-químicas de la proteína Cry1Ab son claramente diferentes de las características de los alérgenos conocidos.

La comparación de la secuencia de aminoácidos de una proteína introducida con la secuencia de aminoácidos de alérgenos conocidos es también un indicador útil del potencial alérgico. Esta referencia define un test de comparación de secuencias de relevancia inmunológica para averiguar la similitud entre la secuencia de aminoácidos de la proteína introducida y la de conocidos alérgenos, en una coincidencia de al menos ocho aminoácidos idénticos continuos.

La secuencia completa de aminoácidos de la proteína Cry1Ab se ha comparado con las secuencias de aminoácidos de 219 alérgenos, presentes en las bases de datos genéticas de dominio público (GenBank, EMBL, PIR, y SwissProt), utilizando el programa FASTA. El resultado de estas comparaciones fue que no se encontraron secuen-

cias de significado inmunológico, u homologías alérgicas, con ninguno de ellos en la proteína Cry1Ab.

En resumen, la proteína Cry1Ab ha demostrado carecer de homología de secuencia con las toxinas conocidas, distintas de las proteínas Cry, y es rápidamente degradada, con pérdida de la actividad insecticida, bajo las condiciones que simulan la digestión de los mamíferos. Carece de indicadores de toxicidad, medidos por posibles efectos adversos relativos al tratamiento en ratones a los que se había administrado en el alimento proteína Cry1Ab. El gen *cry1Ab* no se deriva de una fuente alérgica y la proteína Cry1Ab, carece de similitud en secuencias de importancia inmunológica con alérgenos conocidos, y en las características de dichas proteínas. Estos estudios apoyan la seguridad de la proteína Cry1Ab y son completamente consistentes con la extensa historia de uso seguro de la proteína Cry1Ab, la cual posee una alta selectividad para los insectos, con falta de efectos deletéreos para otros tipos de organismos como mamíferos, peces, aves o invertebrados.

Evaluación de la composición y valor nutricional del maíz MON810

Teniendo en cuenta que el maíz es una de las mayores fuentes de alimentos en todo el mundo, se han realizado una amplia variedad de estudios para demostrar la seguridad del maíz MON810, tanto para su uso como alimento como para fabricación de raciones para animales.

Tras realizar los análisis correspondientes se pudo determinar que la composición de las variedades conteniendo MON810 es sustancialmente equivalente a la de sus respectivas variedades de maíz comercial. Se han realizado análisis sobre la composición del grano cosechado en ensayos realizados en 1994, en EE.UU., y en 1995, en Eu-

ropa y sobre el forraje cosechado en ensayos durante 1995 en Europa. Los resultados de estos análisis se compararon con los de las líneas testigo, así como con los datos existentes en la literatura publicada.

Los parámetros medidos sobre muestras de grano incluyeron proteínas, grasas, cenizas, fibra cruda, fibra (detergente neutro y detergente ácido) y humedad, así como aminoácidos, ácidos grasos, calcio, fósforo y tocoferol (vitamina E). Los valores de carbohidratos fueron determinados sustrayendo del 100% la suma los porcentajes de proteína, grasa, cenizas y humedad. Las muestras de forraje se analizaron para el primer grupo de variables. Los valores de los parámetros medidos en grano se encontraron en el rango de valores publicados en la literatura.

Para demostrar además la equivalencia nutricional de los híbridos de maíz MON810 (o maíz “Bt”) se han completado múltiples estudios de alimentación animal. Los resultados de estos estudios demuestran que los animales crecen y se desarrollan de manera comparable cuando se alimentan con maíz Bt, a cuando lo hacen con productos de maíz convencional.

Específicamente, en un ensayo con pollos alimentados con maíz Bt, no se encontraron diferencias en crecimiento o eficiencia de alimentación comparados con aquellos que se alimentaban sobre productos de maíz convencional; tampoco se observaron diferencias en la ingestión de alimento, producción de leche, composición de leche y sanidad de las ubres cuando se alimentaron vacas lecheras lactantes con maíz Bt o con maíz convencional recogido en verde y picado; asimismo, la digestibilidad en ganado vacuno alimentado sobre ensilado a partir de maíz Bt, o convencional, fue similar y en un estudio con ganado vacuno para carne, no se encontraron diferencias en el rendimiento entre los que se alimentaron con tallos de maíz Bt o maíz convencional.

Los valores de calcio y fósforo fueron comparables para MON810 y los valores informados en la literatura y para la líneas de maíz control con similar fondo genético. También se evaluaron en el grano de maíz los componentes de carbohidratos: almidón, fibra cruda, azúcares y ácido fítico. Los valores para todos los componentes, salvo para la fibra cruda, no resultaron significativamente diferentes para la línea transgénica MON810 en comparación con la línea control. El valor para la fibra cruda en MON810 (2.6%) fue significativamente diferente a la línea control (2.4%), pero no se lo considera como una diferencia de importancia biológica, y se encuentra dentro del rango informado.

Los tocoferoles están naturalmente presentes en el aceite de maíz y tienen actividad de vitamina E. Los niveles para los alfa y gamma-tocoferoles en la línea MON810 no fueron significativamente diferentes a los de la línea control. El valor para los beta-tocoferoles en la línea MON810 (8.5%) fue significativamente diferente al de la línea control (7.5%), pero se encuentra dentro del rango informado para las líneas de maíz con fondo genético similar (7,9 – 10,7%).

Niveles de antinutrientes

Los antinutrientes inhibidores de tripsina y quimotripsina están presentes en el maíz en niveles muy bajos y no son considerados nutricionalmente significativos. Como no hay una rutina de métodos analíticos para el ensayo de inhibidor de tripsina en maíz, se usó el método desarrollado para soja (método AOCS Ba 12-75, 1997 modificado).

Los datos para el inhibidor de tripsina fueron generados a partir de muestras de grano colectadas de siete híbridos de maíz MON810 de siete ensayos de campo en Estados Unidos, y muestras de maíz no transformado obtenidas de siete ensayos

en Estados Unidos y trece híbridos comerciales sembrados en Italia y Francia. El rango de valores medido para la línea de maíz MON810 (2,35 – 5,54 U/mg peso seco) fue comparable al informado para la línea control (1,63 – 5,28 U/mg peso seco).

La conclusión de las evaluaciones de inocuidad y aptitud nutricional que se han realizado a nivel mundial para este evento, basándose en estos estudios, fue que MON810 y sus alimentos derivados, son tan seguros e igualmente nutritivos que sus contrapartes convencionales.

DOCUMENTOS DE DECISIÓN

Es de práctica para numerosas agencias regulatorias en el mundo, publicar sus decisiones u opiniones acerca de los nuevos alimentos que evaluarán para su aprobación, en los llamados **documentos de decisión**.

Estos constituyen un instrumento de comunicación, que está siendo cada vez más difundido, y representa un ejercicio útil para implementar una parte importante de la Comunicación de Riesgos, componente del Análisis de Riesgo, como se explicó en la primera sección de este trabajo.

La publicación de estas decisiones, no sólo permite aumentar la transparencia de los procesos de evaluación y aprobación, sino que acerca a las autoridades regulatorias y los consumidores, los manejadores de riesgo y también los medios de comunicación.

Los documentos de decisión deben comunicar en forma precisa y concisa, las decisiones que se han tomado y fundamentarlas en la evidencia experimental que se ha revisado y examinado.

En el caso de OGMs o nuevos alimentos, estos documentos que son publicados generalmente en

los sitios de Internet de las diferentes agencias, presentan formatos variados, dependiendo de la agencia que los publique, pero en general, contienen los siguientes puntos o secciones:

- **Resumen:** es una ficha del nuevo alimento (o cultivo), presenta la denominación, el objeto de la modificación, el obtentor, etc.
- **Antecedentes:** incluye información sobre los genes, los organismos donantes y productos de expresión, así como la historia de uso alimentario, si el evento estuviese ya aprobado en otros países.
- **Evidencia examinada:** incluye un listado de todos los estudios e información aportada para la evaluación. En caso de haberse solicitado estudios adicionales, también se menciona en este punto.
- **Resultado de la evaluación:** se enumeran los resultados del análisis del cuerpo de evidencia experimental presentado.
- **Conclusiones:** aquí se resumen las conclusiones a las que se llegó en cuanto a la inocuidad y aptitud nutricional del OGM y se fundamentan en base a los resultados de la evaluación.
- **Bibliografía de soporte:** se adjunta aquella documentación o listados de bibliografía que ha sido consultada o que fue pertinente considerar para tomar esta decisión.
- **Recomendaciones u consideraciones particulares:** pueden referirse a condiciones de etiquetado, ingesta en sub-poblaciones vulnerables (para ciertos casos de modificaciones nutricionales) o consideraciones de tipo riesgo-beneficio.

Estos documentos se encuentran disponibles públicamente para su consulta. Como ejemplos para destacar, los de la agencia europea de alimentos EFSA, los de ANZFA (Australia –Nueva Zelanda) y los de la autoridad de alimentos de Canadá (Health Canada), se encuentran entre los más completos.

INOCUIDAD ALIMENTARIA. PERSPECTIVAS DE ARMONIZACIÓN REGULATORIA

La armonización de las regulaciones por las que se rigen los cultivos genéticamente modificados (OGM) y los alimentos que derivan de ellos es un objetivo deseable. A primera vista, con relación a la inocuidad de los alimentos este objetivo no parecería dificultoso, pues su caracterización para los alimentos en general, está bien establecida en las normas del *Codex Alimentarius*. Sin embargo, estas mismas normas establecen requisitos regulatorios especiales para los alimentos derivados de OGM los cuales, sumados a las regulaciones diferenciales a que son sometidos los mismos OGM, constituyen importantes obstáculos para la armonización.

En esencia, los principales focos en el análisis de la inocuidad de alimentos derivados de OGM están en las proteínas introducidas y en la alteración no intencional de las concentraciones de tóxicos, alérgenos y anti-nutrientes naturales. Las interacciones de las nuevas proteínas con otros componente del alimento o de la dieta de los consumidores, pueden ser también tema de análisis, pero solo cuanto hay razones para considerarlo pertinente.

El análisis de la inocuidad de los alimentos derivados de OGM sigue una metodología de “peso de la evidencia”, en que se reúne un conjunto de datos sobre los que se basa un “enfoque comparativo”: el alimento derivado del OGM es comparado con su homólogo convencional, mediante métodos y criterios científicos. Esta comparación determina si la “familiaridad” que ya existe con el alimento convencional puede extenderse al alimento derivado del OGM.

Hay que reconocer que la toma de decisiones es un proceso soberano, sujeto a normativas e instituciones nacionales. Este aspecto muestra muy diferentes situaciones en lo que se refiere a los OGM, en el plano regional. Los países de la re-

gión presentan diferencias en la diversidad biológica que albergan, en la utilización de su suelo (balance agro/ambiente), en los impactos de las ONGs, en su participación como exportadores de productos de la agricultura, en la infraestructura de que disponen (por ejemplo para la implementación de la trazabilidad o de la detección de OGM), en las instituciones regulatorias que han creado y en el rol que asignan a la biotecnología en relación con sus objetivos nacionales.

Sin embargo, la armonización de los principios del **análisis de riesgo** puede constituir un objetivo alcanzable para la Región. Alcanzar este objetivo maximizaría el uso de recursos financieros, institucionales, técnicos y humanos.

En el nivel **técnico**, esto involucra acuerdos sobre las metodologías, los **requerimientos de información**, los **estándares de evaluación** y los **criterios** para determinar riesgos inaceptables. Dado que existen varios cuerpos de normas analíticas para diversas clases de alimentos que son aceptadas universalmente (derivadas o incuidas en el *Codex*), parecería una armonización en esta dirección es factible.

En el nivel **conceptual** la situación no es tan simple, porque involucra acuerdos en principios generales de evaluación de riesgo, tales como los documentos de la *Task Force* del *Codex* para el análisis de la seguridad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante y el Protocolo de

Cartagena. Ambos documentos y los foros en que su elaboración o implementación tiene lugar son espacios en que los disensos son hasta ahora significativos. La misión de la *task force*, ya en su octavo año de reuniones, es crear los requerimientos regulatorios que se apliquen específicamente a los alimentos derivados de los OGM.

Dado este panorama, podemos visualizar que las dificultades para una futura armonización en el campo de las normas y criterios de la inocuidad de los alimentos derivados de los OGM son todavía importantes. Se requerirá la adopción consensuada de valores y objetivos comunes, y compartir intereses y preocupaciones. Un área para iniciar este esfuerzo podría ser un reconocimiento de los beneficios económicos y de otro tipo que pueden surgir de la implementación extendida de los beneficios de la biotecnología agropecuaria en la Región. Este reconocimiento podría resultar en un proceso de armonizaciones informales que evolucionarían hacia un escenario regulatorio regional, que podría iniciarse con la creación de un sistema regional para el intercambio de información, con vistas a la simplificación de los procedimientos de evaluación de riesgo y al desarrollo de proyectos conjuntos. Una parte esencial en este escenario será la coordinación en la construcción de capacidades de nuestros países.

En conclusión, puede aceptarse que hay ventajas en una armonización regional pero que ello requiere vencer diferencias y crear espacios eficaces para la cooperación.

LECTURAS Y SITIOS SUGERIDOS

ArgenBio: www.ArgenBio.org

ANZFA (2000) GM Foods and the Consumer. Australia New Zealand Food Authority's Safety Assessment Process For Genetically Modified Foods. http://www.anzfa.gov.au/documents/pub02_00.pdf.

Astwood JD, Leach JN, Fuchs RL (1996) Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nature Biotechnol* 14:1269-1273.

Batista, JC. 2002. Etiquetado de OGMs. *La Alimentación Latinoamericana* N° 260.

Biotecnología y Mejoramiento Vegetal, Echenique, Rubinstein y Mroginski eds, 2004, INTA (disponible en www.inta.gov.ar y en www.argenbio.org).

Burks AW, Fuchs RL (1995) Assessment of the endogenous allergens in glyphosate tolerant and commercial soybean varieties. *J Allergy Clin Immunol* 96:1008-1010.

Bush RR, Highly SL (1996) Food allergens. *Crit Rev Food Sci Nut* 36(S):S119-163.

Caso MON 810

Cuaderno Técnico 2, <http://www.monsanto.es/files/YIELGARD.pdf>.

Agbios.com: <http://www.agbios.com>.

Caso MON810 : <http://www.agbios.com/database.php?action=ShowProd&data=MON810&format=LONG>. En español: puede encontrarse en www.argenbio.org

Cockburn, Andrew (2002). Assuring the safety of Genetically Modified Foods: the importance of an holistic, integrative approach. *Journal of Biotechnology*, 98, 79-106.

CONABIA : <http://www.sagpya.mecon.gov.ar/> ir a Biotecnología, CONABIA y SENASA.

Council for Agricultural Science and Technology. Applications of Biotechnology to Crops: benefits and Risks. www.cast-science.org/biote_ip.htm.

Documentos de Decisión:

Canadá: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/gmf-agm/appro/index_e.html.

Europa (EFSA): http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificPanels/GMO/efsa_locale-1178620753812_GMOOpinions455.htm.

FAO/WHO (2001). Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation on allergenicity of foods derived from biotechnology. 22-25 January 2001. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.

FAO/WHO (2000) Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. World Health Organization, Geneva WHO/SDE/PHE/FOS/00.6

Faust, M y Glenn, B. (2002) Animal feeds from Crops Derived through Biotechnology: Farm Animal Performance and Safety. En: *Biotechnology and Safety Assessment*, 3ra edición, John Thomas y Roy Fuchs, Elsevier. Capítulo 6.

Folmer J. D, Grant RJ, Milton CT et al. (2000) Effect of Bt corn silage on short-term lactational performance and ruminal fermentation in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 83 (5):1182

Gill MD (1982) Bacterial Toxins: A Table of Lethal Amounts *Microb. Rev.* 46:86-94.

Gill MD (1987) *Bacterial Toxins: Lethal Amounts CRC Handbook of Microbiology* 2nd Edition. Volume VIII Toxins and Enzymes

(Allen I Laskin, Hubert A. Lechevalier Edits). CRC Press, 127-135.

Hammond BG, Vicini JL, Hartnell GF et al. (1996) The feeding value of soybeans fed to rats, poultry, catfish and dairy cattle is not altered by incorporation of glyphosate tolerance. *J Nutr* 126:717-727.

IFBiC (International Food Biotechnology Committee), en www.ilsa.org.

ILSI Allergy and Immunology Institute and International Food Biotechnology Council (1996) Allergenicity of food produced by genetic modification. *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol 36 suppl, CRC Press, Boca Raton.

ILSI Europe (1995) The safety assessment of novel foods. Guidelines prepared by the ILSI Novel Food Task Force. ILSI Europe Report Series.

ILSI Europe (1999) Safety assessment of viable genetically modified micro-organisms used in food. Consensus Guidelines reached at a workshop held in April 1999. ILSI Europe Report Series (en www.ilsa.org).

ILSI : International Food Biotechnology Committee (IFBiC), 2003 : base de datos composicional de cultivos agroalimentarios : www.crop-composition.com.

Kimber I, Kerkvliet NI, Taylor SL et al. (1999) Toxicology of Protein Allergenicity: Prediction and Characterization. *Toxicological Sciences* 48:157-162.

Kuiper, H, Kleter, G, Noteborn, H and Kok, E.(2001) Assessment of the Food Safety Issues Related to Genetically Modified Foods. *The Plant Journal*, 27 (6), 503-528.

Ladics,G; Holsapple,M; Astwood, J; Kimber, I; Knippels, L; Helm,R and Dong,W. Workshop Overview: Approaches to the Assessment of the

Allergenic Potential of Food from Genetically Modified Crops,2003, *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 73, 8–16

Métodos de detección de OGMs en la cadena alimentaria:Conceptos básicos para su implementación. Longo, F y Galindo Castro, I, 2006. Juan M. Dellacha editor.UNU-BIOLAC/RNBio.

Nutritional and Safety Assessments of Foods and Feeds Nutritionally Improved through Biotechnology,2004. Prepared by a Task Force of the ILSI International Food Biotechnology Committee as published in IFT's Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.

NRC (1989) Field testing Genetically Modified Organisms: Framework for Decisions. Nat.Res.Council, Natl Acad Press, Washington.

Nutritional and safety assessments of foods and feeds nutritionally improved through Biotechnology. *J. of Food Science*, 2004, 69 (2):CRH62-8.

OECD (2000) Report of the OECD Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds. OECD, Okinawa, Japan. http://www.oecd.org/subject/biotech/report_taskforce.pdf

OECD, Documentos de Consenso: http://www.oecd.org/document/51/0,3343,en_2649_34385_1889395_1_1_1_1,00.html

Pariza, M. y Johnson, E (2001) Evaluating the safety of microbial enzyme preparations used in food processing: update for a new century". *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 33, 173-186 (on line en www.idealibrary.com)

Phipps, R., Park, J. 2002. Environmental Benefits of Genetically Modified Crops - Global and European Perspectives on Their Ability to Reduce Pesticide Use. *Journal of Animal and Food Sciences*. 11: 1-18.

Pimentel DS, Raven PH (2000) Bt Corn Pollen impacts on nontarget Lepidoptera: Assessment of Effects in Nature. Proceedings of The National Academy of Sciences 97:8198-8199 <http://www.pnas.org/cgi/reprint/97/15/8198.pdf>.

Reynolds T, Nemeth M, Glenn K, Ridley W and Astwood J, 2005 "Natural Variability of Metabolites in Maize Grain: Differences Due to Genetic Background". Journal of Agricultural and Food Chemistry. Publicado online.

Ridley W, Shillito R, Coats I, Steiner H-Y, Shwago M, Philips A, Dussold P and Kurtyka L et al, 2004. Development of the International Life Sciences Institute Crop Composition Database. Journal of Composition and Analysis 17, p.423-438.

Schiavone, E ; Morón, P; Lema, M: Alimentos "transgénicos" e información del consumidor". Informes sobre un tema delicado que es necesario enfocar con racionalidad y coherencia. Dirección Nacional de Alimentos - Dirección de Industria Alimentaria, 2006.

Post, DL, 2003. La Comisión del Codex Alimentarius y las Normas en Inocuidad en los Alimentos (Univ. de California, Berkeley).

Taylor, S.L. 1992. Chemistry and detection of food allergens. *Food Technol.* 39, 146-152.

Taylor, S.L., Lemanske Jr., R.F., Bush, R.K. & Busse, W.W. (1987). Food allergens: Structure and immunologic properties. *Ann. Allergy* 59, 93-99.

Taylor NB, Fuchs RL, MacDonald J et al. (1999) Compositional analysis of glyphosate-tolerant soybeans treated with glyphosate. *J Agric Food Chem* 47:4469-4473

Teshima R, Akiyama H, Okunuki H et al (2000) Effect of GM and non-GM soybeans on the immune system of BN rats and B10A mice. *J Food Hygienic Society of Japan* 41:188-193.

The Institute of Food Technologists (2000) IFT Expert Report on Biotechnology and Foods: Human Food Safety Evaluation of rDNA Biotechnology-Derived Foods. *Food Technology* 54 (9):53-61. En español: solicitar en ILSI Argentina (www.ilsa.org.ar).

WHO (1995) Application of the principles of substantial equivalence to the 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.

APENDICE I

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

Ácido graso: Cadena hidrocarbonada con un grupo carboxilo en uno de sus extremos. Una de las fuentes de energía más importantes en el metabolismo celular y precursores de los fosfolípidos que constituyen las membranas biológicas.

Ácidos nucleicos: Polímeros formados por cadenas de nucleótidos unidos por uniones fosfodiéster. Existen dos tipos: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN).

Aditivos Alimentarios: Sustancias químicas que se agregan a los alimentos para favorecer la aplicación de diversas tecnologías de transformación y/o conservación, o para mejorar sus características organolépticas.

ADN: Ácido nucleico formado por desoxirribonucleótidos, en los que el azúcar es desoxirribosa y las bases nitrogenadas son adenina, timina, citosina y guanina. Excepto en ciertos virus ARN, el ADN constituye la información genética. En su forma nativa, el ADN es una hélice doble.

ADN Recombinante: ADN formado por fragmentos de ADN de orígenes diferentes, donde generalmente uno de los fragmentos es un vector (por ej. un plásmido) que sirve para multiplicar, transferir y/o expresar los fragmentos de interés. La proteína codificada por esta molécula recombinante se denomina proteína recombinante.

Agrobacterium tumefaciens: Bacteria que habita el suelo y forma tumores en ciertas plantas, generalmente en la base del tallo, enfermedad que se conoce como 'agalla de la corona'. Durante la infección transfiere parte de su material genético a las células de la planta. Se emplea en ingeniería genética para obtener plantas transgénicas.

Alérgeno: Sustancia que provoca alergia.

Alergia: Respuesta inmune exagerada que ciertas personas desarrollan contra algunas sustancias (alérgenos).

Aminoácido: Molécula que contiene al menos un grupo amino y un grupo carboxilo. Las proteínas son polímeros constituidos por aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos. Hay 20 aminoácidos en la naturaleza.

Aminoácido esencial: Aminoácido que no puede ser sintetizado por el propio organismo y por lo tanto debe incorporarse en la dieta. De los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas humanas, solamente 8 son esenciales: leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina.

Anticuerpo: Proteína sintetizada por las células del sistema inmune como respuesta a la presencia de una molécula extraña (antígeno). El anticuerpo se une específicamente al antígeno para neutralizarlo directamente o para desencadenar una serie de reacciones complejas que terminan eliminando al patógeno que presenta el antígeno.

Antígeno: Sustancia que desencadena una respuesta inmune.

ARN (ácido ribonucleico): Ácido nucleico formado por ribonucleótidos, en los que el azúcar es ribosa y las bases nitrogenadas son adenina, uracilo, citosina y guanina. Generalmente es un polímero de cadena simple. Existen varios tipos diferentes de ARN que cumplen funciones específicas en las síntesis de proteínas: ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr) y ARN de transferencia (ARNt).

ARNm (ARN mensajero): Molécula de ARN que lleva la información necesaria para la síntesis de una proteína. Se origina por el proceso de

transcripción, en el cual al enzima ARN polimerasa sintetiza ARN usando al ADN como molde. En los organismos eucariontes el ARNm recién sintetizado sufre un procesamiento antes de ser transportado al citoplasma para servir de molde para la síntesis de proteínas.

Bacillus thuringiensis (Bt): Bacteria del suelo que produce proteínas con propiedades insecticidas.

Bioinformática: Es el área de las ciencias de la computación que aborda la búsqueda de soluciones a los problemas biológicos con herramientas computacionales.

Biolística o biobalística: Técnica usada en ingeniería genética para llevar a cabo la transformación genética, disparando el ADN adherido a un vehículo físicamente capaz de atravesar la pared celular e ingresar a la célula. Actualmente se usan micro partículas de oro, y la fuerza propulsora es la expansión de un gas inerte comprimido, habitualmente helio.

Bioseguridad: en biotecnología, se refiere a las políticas y procedimientos adoptados para garantizar la segura aplicación de la tecnología en salud y ambiente.

Biotecnología: Toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos en usos específicos. O bien: empleo de organismos vivos para la obtención de un producto o servicio útil para el hombre.

Callo: Masa de células indiferenciadas (tejido vegetal).

CaMV35S: promotor 35S del virus del mosaico del coliflor, empleado en numerosas construcciones utilizadas para transformar plantas. Dirige la expresión del gen de interés en forma constitutiva (en todos los tejidos y en todo momento).

Célula: Unidad mínima estructural y funcional de los organismos vivos. Todos los organismos vivos están formados por células. Algunos son unicelulares, como las bacterias, ciertos hongos y protozoarios, mientras que las plantas y animales están formados por millones de células organizadas en tejidos y órganos.

Código Genético: Conjunto de reglas por el cual cada codón (tripleto de nucleótidos) en el ARN codifica para un determinado aminoácido en las proteínas.

CONABIA: Organismo asesor de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación que estudia el impacto potencial de los organismos genéticamente modificados (OGM) sobre el medio ambiente.

Cromosoma: Son los cuerpos nucleares que contienen la mayoría de los genes responsables, en gran parte, de la diferenciación y actividad celular.

Digestión: Conversión de alimentos complejos en formas simples, mediante reacciones enzimáticas.

ELISA (*enzyme-linked immunosorbant assay*): Ensayo de inmunodetección ligado a enzimas. El análisis inmunológico se resuelve sobre el soporte sólido de placas de poliestireno en el formato de placas de 96 pocillos recubiertos con un anticuerpo. Si la proteína en cuestión (antígeno) está presente, ésta queda capturada en el pocillo por los anticuerpos. Finalizado el período de incubación con la muestra ésta se vuelca del pocillo y se realizan lavados con buffer para retirar las moléculas que no hayan sido capturadas. Luego se coloca un segundo anticuerpo que se unirá a la proteína capturada por el anticuerpo anterior, y que está conjugado con una enzima que transformará un cromógeno y dará un color medible.

Enzima: Macromolécula biológica que actúa como catalizador. La mayoría de las enzimas son

proteínas, aunque ciertos ARN, llamados ribozimas, también tienen actividad catalítica.

Epitope: Porción del antígeno que se une a un anticuerpo, también llamado determinante antigénico.

Especie: Clasificación taxonómica formada por el conjunto de poblaciones naturales que pueden cruzarse entre sí real o potencialmente.

Evento: es cada uno de los productos de la transformación con una construcción genética. En el caso de la transformación de tejidos vegetales, es cada una de las plántulas obtenidas luego del proceso de regeneración. Esto deriva del hecho de que el ADN introducido se inserta en diferentes sitios en el genoma de las células en las que se integra.

Expresión Génica: Proceso por el cual la información codificada en un gen se transcribe a un ARN ribosomal, de transferencia o mensajero. La información contenida en los ARN mensajeros luego se traduce a proteínas.

Fenotipo: Conjunto de todas las características observables de una célula u organismo, sean éstas hereditarias o no.

Gen: Unidad física y funcional del material hereditario que se transmite de generación en generación. Desde el punto de vista molecular, es la secuencia de ADN completa necesaria para la producción de una proteína o un ARN funcional.

Genética: Ciencia que trata de la reproducción, herencia, variación y el conjunto de fenómenos y problemas relativos a la descendencia.

Genoma: Toda la información genética contenida en una célula u organismo.

Genómica: Subdisciplina de la genética que se ocupa del mapeo, secuenciación y análisis de las funciones de genomas completos.

Genotipo: Constitución genética completa de una célula u organismo. También suele referirse a los alelos de uno o más loci específicos.

Germoplasma: La variabilidad genética total, representada por células germinales, disponibles para una población particular de organismos.

Híbrido: Descendencia de dos progenitores que difieren en una o más características heredables; descendencia originada por el cruzamiento de dos variedades diferentes o de dos especies diferentes.

Hidratos de Carbono o carbohidratos: Biomoléculas orgánicas formadas por polialcoholes con un grupo aldehído o cetona. También se los llama glúcidos, glicoles o azúcares.

in vitro: se refiere a una reacción o proceso que ocurre en un medio libre de células. También se emplea para distinguir a aquellas células que crecen en cultivo, fuera del organismo de origen.

in vivo: Reacción o proceso que ocurre dentro de una célula u organismo.

Ingeniería Genética: Conjunto de técnicas de laboratorio que permiten aislar genes o fragmentos de ADN y transferirlos de un organismo a otro. También puede definirse como una serie de técnicas que permiten obtener un organismo recombinante, o sea portador de un gen proveniente de otro organismo. Sinónimo de “Metodología del ADN recombinante”.

Inmunoglobulina (Ig): Glicoproteína que funciona como anticuerpo. Las cinco clases de inmunoglobulinas de los vertebrados son: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM y difieren en sus funciones específicas en la respuesta inmune.

Inmunidad: Conjunto de mecanismos por los cuales el cuerpo reconoce y se defiende de los virus, microorganismos y moléculas reconoci-

das como extrañas y que son potencialmente perjudiciales.

Inocuidad de los alimentos: condición del alimento, exento de riesgos para el consumo humano.

Inserción: Proceso por el cual un nucleótido o segmento de ADN se inserta en otra molécula de ADN (cromosoma, plásmido, etc.)

“Knock out”: Técnica que permite inactivar un determinado gen en un organismo o célula reemplazándolo por un alelo mutante no funcional.

Lípidos: Grupo de las muchas moléculas orgánicas no polares que son insolubles en agua pero que se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos no polares; los lípidos incluyen a las grasas, los aceites, los esteroides, los fosfolípidos y los carotenoides.

Macronutrientes: Elementos químicos inorgánicos, como el nitrógeno, potasio, calcio, fósforo, magnesio y azufre, que se necesitan en grandes cantidades en el crecimiento de un organismo.

Marcador de selección: En ingeniería genética, gen que se introduce junto con el gen que se desea expresar y que confiere resistencia a algún antibiótico o droga letal para la célula o tejido hospedador. Este gen permite seleccionar a las células u organismos transformados, ya que los no transformados mueren.

Marcador genético: Segmento de ADN cuya herencia se puede rastrear. Puede ser un gen o un segmento sin función conocida. Dado que las secuencias de ADN que se encuentran contiguas en un cromosoma tienden a heredarse juntas, los marcadores se usan como formas indirectas de rastrear el patrón hereditario de genes que aún no han sido identificados, pero cuyas ubicaciones aproximadas se conocen.

Metaboloma: Conjunto total de metabolitos de una célula.

Micronutrientes: Elementos químicos inorgánicos que se necesitan sólo en muy pequeñas cantidades, o trazas, para el crecimiento de un organismo (ej. Hierro, cobre, cinc, etc.).

Monocotiledónea: Planta cuyo embrión sólo posee un cotiledón; una de las dos grandes clases de angiospermas.

Mutación: Cambio permanente y heredable en la secuencia de nucleótidos de un cromosoma, generalmente en un único gen. Cuando el cambio implica una modificación o pérdida en la función del producto de ese gen, puede estar asociada a una enfermedad hereditaria.

Mutágeno: Agente físico o químico que induce la aparición de mutaciones.

Núcleo: Organela de las células eucariontes que contiene ADN organizado en cromosomas.

Nutrientes: Son las sustancias presentes en los alimentos y que resultan útiles para el metabolismo. Corresponden a los grupos genéricamente denominados proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, sustancias minerales y agua.

OGM: Organismo Genéticamente Modificado: cualquier organismo cuyo material genético ha sido modificado de una manera que no se produce en la naturaleza. Entran en esta definición las modificaciones producidas por las técnicas de ADN recombinante o ingeniería genética, por la microinyección directa y por fusión celular.

Plásmido: Porción de ADN circular relativamente pequeño que puede mantenerse en el citoplasma de una bacteria u otro tipo celular. Lleva pocos genes y no es indispensable para el crecimiento y supervivencia de la célula. Los plásmidos son em-

pleados como vectores de clonado y expresión en ingeniería genética.

Plásmido Ti: Plásmido de *Agrobacterium tumefaciens* responsable de la formación de tumores en las plantas infectadas. Los plásmidos Ti modificados genéticamente se utilizan como vectores para introducir DNA foráneo en células vegetales.

Promotor: En biología molecular, secuencia específica de ADN a la cual se le une la enzima ARN polimerasa para comenzar la transcripción de un gen.

Promotor constitutivo: Permite la expresión del gen en todo el individuo en forma continua.

Promotor inducible: Responde a factores ambientales.

Promotor específico de tejido: Permite la expresión del gen en función en determinados órganos y tejidos en respuesta a señales presentes en los mismos.

Proteasa: Enzima que digiere las proteínas mediante la hidrólisis de sus enlaces peptídicos; las proteasas también se denominan peptidasas.

Proteínas: Macromoléculas formadas por muchos aminoácidos enlazados por uniones peptídicas.

Proteoma: Conjunto de proteínas codificadas por un genoma.

Re-arreglos: Cambios en la estructura de los cromosomas por reacomodamientos debidos a rupturas, fusiones o inserción de elementos transponibles.

Replicación: Proceso por el cual se autoduplica el ADN, generando una molécula idéntica a otra preexistente (molde).

Represor: Generalmente en procariontes, proteína que se une al operador del operón e impide la transcripción a partir del promotor.

Riesgo: Posibilidad o probabilidad de que suceda un daño futuro en función de la exposición a dicho daño.

Secuencia de ADN: Orden de las bases nitrogenadas en el ADN que determina la información genética.

Secuenciación del ADN: Técnica que permite conocer la secuencia exacta de un fragmento de ADN.

Silenciamiento Génico: Pérdida de la característica que se desea expresar (pero no del transgén correspondiente).

Sonda: Molécula de ADN marcada (con ^{32}P , ^{35}S o biotina), utilizada para detectar moléculas de ácidos nucleicos de secuencia complementaria, por medio de la hibridación o hibridización.

Southern blotting: Técnica para detectar secuencias específicas de ADN, separadas previamente por electroforesis y luego hibridadas con una sonda de ADN.

Tolerancia: Capacidad de un organismo de soportar los efectos de condiciones ambientales extremas como sequía, salinidad, altas concentraciones de drogas o herbicidas.

Toxinas: Sustancias producidas generalmente por microorganismos (bacterias y hongos) con capacidad de provocar un cuadro patológico en animales y/o personas.

Toxicidad aguda: Capacidad de una sustancia de causar efectos adversos para la salud enseguida después de la primera exposición o dosis.

Toxicidad crónica: Capacidad de una sustancia de causar efectos adversos para la salud a largo plazo. Por ejemplo, la exposición a un carcinógeno puede provocar cáncer años o décadas más tarde.

Traducción: Síntesis de proteínas cuyas secuencias aminoacídicas son codificadas por las secuencias de nucleótidos de las moléculas de ARNm correspondientes. La traducción ocurre sobre los ribosomas.

Transcripción: Proceso por el cual una cadena de ADN es usada como molde para la síntesis de un ARN complementario por acción de la enzima ARN polimerasa.

Transcriptoma: Conjunto completo de transcritos producidos por un organismo.

Transformación: Modificación permanente y heredable de una célula como resultado de la incorporación de un ADN foráneo. (Cuando se trata de células animales, se emplea el término “transfección” en lugar de transformación). También, conversión de una célula de mamífero normal en una célula tumoral.

Transgen: Gen que es introducido e incorporado establemente en el genoma de una planta o animal y que se transmite de generación en generación.

Transgénico: Se refiere a una planta o animal que porta uno o más transgenes.

Variedad: Grupo de plantas o animales de rango inferior a la especie; algunos botánicos consideran que las variedades son equivalentes a las subespecies, y otros las consideran divisiones de las subespecies.

Vector: En ingeniería genética, vehículo empleado para introducir ADN en una célula u organismo.

Virus defectivo: Virus incapaz de reproducirse en una célula huésped sin la ayuda de un virus auxiliar que aporta los genes que le faltan.

Western blotting: Técnica para detectar determinadas proteínas de una mezcla, separadas previamente por electroforesis y luego enfrentadas a un anticuerpo específico.

Fuente consultada:

Biología de la A a la Z: ArgenBio

(www.argenbio.org/h/glosario/index.php)

Glosario de biotecnología para la agricultura y la alimentación. (FAO, 2004).

APENDICE II ACERCA DE LOS AUTORES

Ing. Agr. Juan Carlos Batista

Es Ingeniero Agrónomo de la Universidad de Buenos Aires.

Desde 1992 se desempeña como Director de Calidad Agroalimentaria del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA). Asimismo es Coordinador de la Comisión en Bioseguridad Alimentaria del SENASA y Miembro Honorario del Comité de Biotecnología del International Life Science Institute (ILSI) Filial Argentina.

Realizó Cursos de posgrado en Canadá y USA. Se ha desempeñado como Coordinador Argentino en la Comisión de Alimentos del Mercosur (1992-1998) y Miembro de la Comisión Nacional de Alimentos de Argentina (1995-2002).

Ha sido consultor de FAO, Instituto Interamericano de Cooperación Agrícola (IICA) y diversas entidades privadas.

Disertante o docente en Conferencias, Seminarios y Congresos en el país y en el extranjero. Autor de diversas publicaciones sobre calidad de agroalimentos.

Participó y participa actualmente en negociaciones internacionales bilaterales sobre Alimentos con la Unión Europea, USA, Brasil, Japón y Canadá.

Dr. Moisés Burachik

Es Licenciado y Doctor en Ciencias Químicas de Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Desde 2004 se desempeña como Coordinador General de la Oficina de Biotecnología de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos. Asimismo es Secretario Ejecutivo de la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agropecuaria (CONABIA). Se encuentran a su cargo las coordinaciones de Bioseguridad, Diseño Normativo y Formulación de Políticas.

Entre los numerosos cargos que ha ejercido, desde 1999 es Miembro de la Comisión Técnica Asesora sobre el uso de Organismos Genéticamente Modificados en representación de la CONABIA. Desde 1983 es Profesor Titular de Biotecnología en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Es consultor de Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, y participa como experto en foros internacionales como la OMC, Codex Alimentarius, entre otros. Ha publicado numerosos trabajos de I+D, artículos y libros en la materia.

Dra. Clara P. Rubinstein

Es Doctora en Ciencias Biológicas de la Universidad de Buenos Aires. Comenzó su carrera en investigación en el campo de la Toxicología Genética y la Mutagénesis en sistemas bacterianos. Más tarde, continuó su formación en la Michigan State University y completó su trabajo de tesis doctoral en Buenos Aires, en el Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI).

En 1991 se integró como Científico de Planta al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), trabajando en el Instituto Leloir y en la Universidad de Buenos Aires hasta el año 2000.

Durante este período, publicó sus trabajos en revistas internacionales, formó investigadores y se dedicó a la docencia en materias de grado y posgrado en la Universidad de Buenos Aires.

A partir de 1999, coordina el área de Biotecnología de ILSI Argentina (International Life Sciences Institute) y en 2002 se integra a Monsanto Argentina, para hacerse cargo del área de Asuntos Científicos para la región América Latina Sur.

En este último período se ha especializado en la Evaluación de Seguridad Alimentaria de OGMs, siendo miembro del Comité Asesor del SENASA (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos de Argentina) en representación de la Asociación Semilleros Argentinos.

Este libro se termino de imprimir en el mes de octubre de 2007 en Scanman Servicios Gráficos
Sarmiento 3357, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: (+54 11) 4861-3851 / 4867-6880
Diseño, diagramación y supervisión gráfica: Pablo A. Calderón: palec65@yahoo.com.ar

El Programa de Biotecnología para América Latina y El Caribe de la Universidad de las Naciones Unidas (UNU-BIOLAC) aborda la capacitación y la investigación en el marco de la interacción de la ciencia, tecnología y sociedad, para formular cómo la biotecnología moderna puede fomentar el desarrollo social y económico. La Red Regional de Bioseguridad (RNBio) dependiente de UNU-BIOLAC capacita profesionales vinculados con organismos reguladores en el campo de la agrobiotecnología y bioseguridad.

El International Life Sciences Institute (ILSI)

(Instituto Internacional de Ciencias de la Vida), es una fundación con presencia mundial, sin fines de lucro, creada en 1978 con el objeto de promover la comprensión de temas científicos en materia de nutrición, inocuidad de los alimentos, toxicología, evaluación del riesgo y seguridad ambiental.

ILSI reúne a científicos provenientes del ámbito académico, el gobierno, la industria y el sector público a fin de resolver los problemas que tienen grandes implicancias para el bienestar del público en general. ILSI recibe apoyo financiero de la industria, del gobierno y de las fundaciones.