

INFORME RELATIVO A LOS ORGANISMOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS

Grupo de trabajo:

- Dr. Miguel Calvo Rebollar. Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Zaragoza
- Comisión Científica de la Agencia Aragonesa de Seguridad Alimentaria

1. Antecedentes

Los avances de la ingeniería genética, que inicialmente se utilizaron en la producción de sustancias de uso médico, como la insulina, han llegado también al campo de la alimentación. Mediante la tecnología de DNA recombinante se producen actualmente enzimas de uso alimentario y, en los últimos años, se han obtenido y comercializado nuevas variedades de vegetales con propiedades especiales. Estas variedades representan ventajas importantes para los agricultores que las cultivan, al facilitar la lucha contra plagas de insectos o malas hierbas. Sin embargo, desde algunos sectores se ha cuestionado la utilización de estos vegetales con acusaciones como que representan un peligro para la salud de los consumidores o el medio ambiente.

2. La ingeniería genética y los alimentos

En el campo de la producción de alimentos, la tecnología del DNA recombinante se está utilizando para varias aplicaciones, y sus perspectivas de futuro, en el aspecto científico y tecnológico, son muy prometedoras. Esas aplicaciones, presentes y futuras, corresponden a distintos tipos, según el organismo que se modifique y según también sea la ventaja que se pretenda obtener con ello.

2.1 Modificación de microorganismos

Las primeras aplicaciones de la tecnología del DNA recombinante en el campo de los alimentos han consistido en la obtención de proteínas en microorganismos, entre ellas la hormona de crecimiento bovina y la quimosina bovina.

La hormona de crecimiento bovina (somatotropina), recombinante, obtenida en *E.Coli*, se administra por inyección a las vacas para aumentar su producción de leche, alrededor del 15%. Sin embargo, dadas sus características, es más razonable considerarla como un producto de farmacia veterinaria que como un material para uso por la industria alimentaria. Además su utilización no está autorizada en la Unión Europea, aunque sí en Estados Unidos, desde 1994. En este último país, alrededor de un tercio de las vacas lecheras reciben este tipo de tratamiento.

La quimosina bovina recombinante, sin embargo, sí que se puede considerar un aporte de la biotecnología a la industria alimentaria. La quimosina, componente fundamental del cuajo obtenido por extracción del estómago de terneros jóvenes, es el enzima clásico en la fabricación de quesos. La fuente de suministro tiene como inconvenientes los riesgos higiénicos (más aún desde la aparición de la encefalopatía espongiiforme bovina), la posible heterogeneidad en cuanto a calidad, dado que dependiendo de la edad del ternero la quimosina aparece mezclada con mayor o menor proporción de otro enzima, la pepsina, la variabilidad en el suministro y el precio, relativamente elevado. Desde finales de la década de 1980 se dispone de quimosina recombinante, obtenida en distintos microorganismos, bien levaduras o bien bacterias, en cuyo genoma se ha insertado el gen correspondiente a la quimosina bovina.

El uso de quimosina recombinante fue autorizado por primera vez en Suiza en 1988. En Estados Unidos, más del 80% del queso se fabrica actualmente utilizando quimosina recombinante. Sin embargo, en la Unión Europea, los

problemas burocráticos asociados a las normativas específicas de los quesos de calidad con denominación de origen (¿debe considerarse a la quimosina recombinante un "cuajo animal", tal como corresponde a su estructura y propiedades, o un "cuajo microbiano", atendiendo a su forma de obtención?) han frenado su difusión.

También se han obtenido por ingeniería genética otros enzimas de interés industrial, especialmente los destinados a la modificación de carbohidratos. La modificación de rutas metabólicas en microorganismos ha permitido aumentar la eficacia de la síntesis de ácidos orgánicos como el ácido láctico y el ácido cítrico, que se fabrican para su utilización como aditivos alimentarios. Algunos microorganismos de interés tecnológico, como las levaduras de panadería, o los microorganismos utilizados en la industria láctea etc, han sido también modificados genéticamente especialmente para conseguir la sobreexpresión de determinadas enzimas.

2. 2. Modificación genética de vegetales

La modificación genética de vegetales es una actividad que acompaña a la civilización humana desde la aparición de la agricultura. Muchos de los vegetales más importantes cultivados actualmente, como el trigo, no guardan casi ninguna semejanza con sus parientes salvajes. La novedad radica simplemente en la potencia y precisión de las herramientas utilizadas actualmente para la creación de nuevas variedades, no en el hecho en sí.

En este momento, la obtención de vegetales transgénicos es el campo con mayores posibilidades de desarrollo, a partir de distintas aproximaciones.

2.2.1. Genes antisentido.

El primer vegetal transgénico comercial, desarrollado por la empresa Calgene en 1994, fue el tomate *Flavr Savr*, resistente al ablandamiento al contener un gen antisentido de la poligalacturonasa. En este tomate, el gen antisentido produce la síntesis de un m-RNA complementario del m-RNA de la poligalacturonasa, que al unirse a él impide la síntesis del enzima. Por distintas razones, este tomate no ha tenido éxito comercial, pero la aproximación es válida para la modificación de otros vegetales. Los genes antisentido no inducen la expresión de una proteína nueva, sino que evitan la síntesis de una existente en el vegetal no transgénico. Por el mismo sistema podría evitarse el pardeamiento enzimático, inhibiendo la síntesis de la polifenoloxidasas, u otras alteraciones producidas por enzimas, o modificar propiedades sensoriales, eliminando por ejemplo el lagrimeo inducido por la cebolla al cortarla.

2.2.2. Genes de resistencia a insectos.

La resistencia a insectos está basada hasta ahora en los genes de diversas toxinas de *Bacillus thuringiensis*, una bacteria patógena para determinados lepidópteros. En particular, la toxina cry I Ab aparece en el maíz desarrollado por Monsanto en 1996, comercializado como Mon 80 (Yield Gard), lo que lo hace resistente a los taladros del maíz, *Ostrinia nubilalis*, *Diatrea grandiosella* y varias especies de *Sesamia*.

Esta proteína, y las de su familia, se une específicamente a determinados receptores que solamente existen en el tubo digestivo de algunos tipos de insectos. Evidentemente su acción es muy selectiva, muchísimo más que la de los insecticidas químicos. Para la inmensa mayoría de los animales (mamíferos, peces) es simplemente una proteína más, metabolizada como las demás proteínas.

El mismo principio, con la misma toxina o con otras distintas, puede aplicarse a otros vegetales, y está siendo muy importante en el caso del algodón.

En Estados Unidos, la gran mayoría del algodón cultivado actualmente es transgénico.

Se están explorando también otras posibilidades de obtención de resistencia a insectos, con la expresión de proteínas presentes en variedades resistentes, especialmente lectinas. Sin embargo la actuación de las lectinas es menos específica, y sería necesario asegurarse antes de su comercialización de que no existe toxicidad para animales distintos del considerado como diana, ni para los humanos, en el caso de que el alimento se consumiera crudo.

2.2.3. Genes de resistencia a herbicidas.

Los herbicidas habituales actúan inhibiendo un enzima clave en una ruta biosintética del vegetal, lo que produce su muerte. En este caso son posibles en principio dos aproximaciones para obtener la resistencia. O bien insertar en la planta el gen de un enzima que no se vea inhibido por el herbicida, o bien insertar el gen de un enzima que destruya el herbicida.

En el primero de estos casos tenemos la soja resistente al glifosato, en la que se ha insertado un gen bacteriano para el enzima enolpiruvilshikimato-3 fosfato sintetasa. Este enzima está implicado en la ruta biosintética de los aminoácidos aromáticos. El enzima equivalente de la soja es inhibido por el herbicida, pero el bacteriano no lo es, de tal forma que no se corta la correspondiente ruta metabólica, y la planta transgénica no se ve afectada. En consecuencia, puede usarse el herbicida en cualquier momento de desarrollo del cultivo, sin que éste se vea afectado.

También se han desarrollado otros vegetales resistentes a herbicidas, como la colza (canola), maíz o remolacha resistentes al glufosinato, obtenidos por inserción en su genoma del gen de la fosfotricin-acetiltransferasa de una bacteria, *Streptomyces viridochromogenes*. El glufosinato (fosfotricina) actúa inhibiendo la actividad de la glutamina sintetasa, lo que tiene como consecuencia la acumulación de amoniaco y la muerte de la planta. La acetilación por parte del enzima procedente de la bacteria convierte al glufosinato en una sustancia inactiva.

Como consecuencia lógica de los desarrollos anteriores, se han obtenido también otras variedades de diversos vegetales en las que se combinan la tolerancia a un herbicida con la resistencia contra insectos.

2.2.4. Cambios en la composición.

Los cambios en la composición de un vegetal comestible pueden permitir mejorar su calidad nutricional, tanto si se emplea en nutrición animal como en humana. Por ejemplo, se puede modificar el patrón de aminoácidos de las proteínas, corrigiendo la deficiencia en lisina de los cereales o la deficiencia en aminoácidos azufrados de la proteína de soja. En este caso es necesario insertar un gen de una proteína rica en el aminoácido en el que es deficiente el vegetal, y de una forma tal que la proteína nueva se sintetice en cantidades elevadas.

También se puede modificar la composición de las grasas en oleaginosas modificando las enzimas que las sintetizan. Unos de los primeros transgénicos, obtenido por Calgene en 1995, fue una variedad de colza (canola) con un aceite especialmente rico en ácido láurico, obtenida insertando el gen de la tioesterasa de la proteína transportadora de láurico del laurel de California.

Más importante desde el punto de vista de la lucha contra el hambre y las enfermedades carenciales es el "arroz dorado", que contiene beta-caroteno y que debe ser una herramienta válida para luchar contra la mortalidad infantil y la

ceguera asociada en varias zonas geográficas a la deficiencia de vitamina A en la dieta.

La mejora de otras propiedades nutricionales, especialmente el contenido de hierro, sería también importante, dado que la deficiencia en este elemento está también muy extendida, pero es en principio más difícil, dado que no se conocen todavía con precisión algunos de los mecanismos implicados en su transporte y acumulación por vegetales (Grusak, 2002). No obstante, recientemente se ha obtenido un maíz modificado con un gen de soja y otro de *Aspegillus* capaz de acumular hierro en mayor cantidad y en una forma más biodisponible que su equivalente no transgénico (Drakakaki et al., 2005)

2.2.5. Otras posibilidades

Existen otras posibilidades de mejora vegetal, alguna de ellas, como la resistencia a virus, de la que ya existen algunas variedades comerciales. Aspectos como la resistencia al frío o a la salinidad son algo más complejos de abordar, ya que no dependen generalmente de un sólo gen, sino de varios. De todos modos, los primeros resultados de laboratorio referentes a resistencia a la salinidad hacen pensar que incluso estos problemas son menos complejos de resolver de lo que se pensaba inicialmente.

2.3. Modificaciones de animales

En este campo, los desarrollos científicos alcanzados no han llegado aún a etapas comerciales. Los principales aspectos de interés son los genes vinculados al crecimiento rápido, especialmente peces para su reproducción mediante acuicultura, y la obtención de leche con proteínas específicas.

Este segundo caso es especialmente prometedor desde el punto de vista de las aplicaciones biomédicas, pero también desde las alimentarias. La leche de vaca es la materia prima utilizada para la elaboración de fórmulas infantiles. Las grandes diferencias que tienen comparada con la leche humana hace que deba ser sometida a distintas modificaciones (sustitución de la grasa por una más insaturada, adición de proteínas de lactosuero para aumentar la proporción en la que se encuentran con respecto a la caseína etc). La inclusión de algunas proteínas específicas de la leche humana, como la lactoferrina, permitiría obtener una leche con el efecto protector frente a las infecciones que tiene la leche humana. Aunque se han llevado a cabo trabajos importantes en esta dirección, la falta de aceptación social ha hecho que por el momento no se haya llegado a desarrollos industriales.

3. Ventajas de los vegetales transgénicos

Aunque parezca obvio, debe decirse que su ventaja fundamental es que tienen la propiedad (resistencia a insectos o a herbicidas, por ejemplo) que se buscaba con su obtención. Ahora bien, estas ventajas no resultan casi nunca evidentes para los consumidores, ya que las repercusiones económicas, como costos de producción menores, mayor facilidad de cultivo o necesidad de menores subvenciones agrarias no se han trasladado por el momento hacia ellos en forma de nuevos productos, precios menores, etc. Además, dado que los cultivos más importantes (maíz, soja) no se comercializan directamente, sino que son materias primas para otras industrias o se utilizan en alimentación animal, es razonable pensar que este traslado de beneficios nunca se va a producir. Las ventajas medioambientales por menor uso de insecticidas son también relativamente pequeñas, y tampoco los consumidores las aprecian directamente.

Consecuentemente, puesto que los consumidores no ven ventajas personales, no pueden hacer un balance riesgo/beneficio proporcionado, y no aceptan asumirlos para un beneficio (personal) aparentemente nulo.

4. Análisis de riesgos potenciales para la salud de los vegetales transgénicos.

Los vegetales transgénicos son evaluados en primer lugar por las empresas productoras. Aunque estos estudios, lo mismo que sucede en el caso de los medicamentos, suelen mantenerse confidenciales, hay empresas que publican resúmenes detallados caso por caso en los que se describen las modificaciones y datos de estudios realizados, como por ejemplo http://www.monsanto.com/monsanto/layout/sci_tech/prod_safety/default.asp

En España se dispone además de la evaluaciones iniciales realizadas para la autorización de ensayos, con las conclusiones elaboradas por la Comisión Nacional de Bioseguridad. Pueden consultarse bajo el punto 5 en las páginas http://www.mma.es/calid_amb/seg_bio/index.htm

A esto se suman los informes realizados por los Comités Científicos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en relación con la Directiva 2001/18 o los Reglamentos Ce 258/97 o 1829/2003. Pueden consultarse en las páginas <http://www.efsa.eu.int/>

Dentro de estos documentos se encuentra la guía de la Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) para evaluación de riesgos de los alimentos transgénicos en:

http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gmo_guidance/660/guidance_docfinal1.pdf

Además existe ya una copiosa literatura científica, con estudios de evaluación de la seguridad de los transgénicos tanto a escala de laboratorio como en el campo, tras diez años de utilización.

La normativa legal de la Unión Europea exige para la aceptación de un vegetal transgénico tres condiciones básicas: La primera es que no debe tener efectos adversos sobre la salud humana, la salud animal o el medio ambiente, la segunda es que no debe confundir al consumidor y la tercera es que no debe diferir del vegetal convencional en un grado tal que su consumo normal sea desventajoso desde el punto de vista nutricional (EFSA, 2004) El solicitante de la autorización debe demostrar que el producto para el que la solicita cumple con estos requerimientos. La Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) es la responsable de la decisión final en cuanto a seguridad, que de ser positiva se traslada a la Comisión para la autorización final, por un periodo de 10 años. Este análisis y autorización, siempre caso por caso, es fundamental para garantizar la seguridad de los consumidores y del medio ambiente.

En la evaluación de los factores de riesgo para la salud de los vegetales transgénicos deben examinarse una serie de cuestiones relacionadas con el material genético insertado, que al menos hipotéticamente podrían representar un riesgo diferencial comparando el alimento transgénico con su equivalente convencional.

4.1. Alergenicidad

La alergia a un alimento viene condicionada por la presencia en él de proteínas que puedan ser reconocidas como "extrañas" por el organismo,

provocando una reacción inmunológica que en una exposición posterior a la misma proteína desemboque en un episodio de alergia. Es decir, no se es alérgico propiamente a un alimento, sino a una (o a varias) de las proteínas presentes en él. Todos los alimentos tienen miles de proteínas "extrañas" al organismo humano, que sin embargo en la inmensa mayoría de los casos no dan lugar a reacciones alérgicas.

El riesgo diferencial que aparece a primera vista en un alimento transgénico es la posibilidad de que, al introducirse una nueva proteína "extraña" en el alimento (la toxina o el enzima bacteriano, por ejemplo) pudieran aparecer reacciones de alergia a esa proteína concreta en algunos consumidores. Este riesgo no existiría en absoluto en aquellos transgénicos en los que se utilizaran genes antisentido, en los que no aparecería ninguna proteína nueva, pero sí en los otros casos.

En el examen de los riesgos potenciales de alergenicidad diferencial de un transgénico debe considerarse en primer lugar la fuente del gen. Cuando se obtiene de un alimento con una historia de alergias reconocida, es posible que la alergenicidad pase de uno a otro, y la propia Food and Drug Administration- USA indica que lo prudente es asumir que suceda precisamente eso (US FDA, 1992). Esta transferencia de alergenicidad es fácil de establecer analíticamente, utilizando muestras de suero sanguíneo de personas alérgicas, que contienen IgE que reconocen al alérgeno.

Como ejemplo se puede analizar la introducción en soja del gen que codifica la globulina 2S de la nuez del Brasil (*Bertholletia excelsa*). El objetivo en este caso era conseguir una soja, para alimentación animal, con una proteína con mayor contenido en aminoácidos azufrados, dado que, como es habitual en las leguminosas, la proteína de la soja es deficiente en ellos, y en cambio la globulina 2S de la nuez de Brasil es particularmente rica en metionina. Sin embargo, dado que la globulina 2S es también uno de los alérgenos principales de la nuez de Brasil, se estudió y comprobó que cuando se expresaba en esta soja transgénica era capaz de interactuar "in vitro" con IgE obtenidas de personas alérgicas a la nuez de Brasil (Nordlee, 1996). Consecuentemente era probable que produjera en ellas reacción alérgica si la ingirieran, por lo que esta soja nunca ha llegado a comercializarse. Aunque originalmente estaba destinada a alimentación animal, hay que considerar que la exclusión absoluta de la cadena alimentaria humana sería muy difícil, por no decir imposible.

El problema de la generación de "alérgenos ocultos" es importante y mediatiza sobre todo la posibilidad de diseño de nuevos transgénicos en los que se pretenda mejorar la composición proteica, como en el caso indicado anteriormente. En este caso sería necesario elegir una proteína que además de contener el aminoácido deseado en proporciones importantes, no fuera en absoluto alérgica, lo que es difícil.

El riesgo principal de alergia en el caso de los alimentos transgénicos está pues en la introducción de una proteína con capacidad alérgica reconocida, que además se sintetice en cantidades importantes. En la inmensa mayoría de las alergias a los alimentos conocidas, la proteína responsable representa un porcentaje significativo del total de proteínas presentes, de entre el 1% y el 80% (Metcalfe et al., 1996). En los transgénicos resistentes a insectos, como el maíz, la proteína nueva es la toxina de *Bacillus thuringiensis*. En el caso del maíz Mon 810, que es el utilizado en España, la cantidad de proteína Cry I AB presente en el grano oscila entre 0,1 y 0,9 microgramos por gramo de tejido fresco (Monsanto, 2001), es decir, nunca alcanza la concentración de una parte por millón.

La experiencia del uso, desde la década de 1960, de la toxina de *Bacillus thuringiensis*, en la "agricultura biológica" sin que se hayan indicado casos de alergia, hace que no parezca probable su aparición al encontrarse dentro de un transgénico. Lo mismo puede decirse de las otras proteínas, de las que por el momento tampoco se conoce un solo caso de alergia a ellas.

En conjunto, y con la experiencia de más de una década de uso de vegetales transgénicos, se puede decir que en la situación actual el riesgo de que aparezca una alergia diferencial, es decir, que la alergia sea al transgénico solamente, no a su equivalente convencional, a un producto transgénico de los tipos utilizados hasta el momento (resistencia a insectos o a herbicidas) es extremadamente bajo, casi inexistente. A esto hay que añadir que en la mayoría de los casos, los productos que se consumen no son los propios vegetales, sino materiales muy elaborados, como la glucosa obtenida del almidón del maíz o el aceite en el caso de la soja, materiales en los que no hay ni DNA ni proteínas.

4.2. Resistencia a antibióticos

Aunque en los transgénicos más modernos se utilizan otros sistemas como marcadores para la selección, por ejemplo el gen de la fosfomanosa isomerasa (Cuc-Hoa et al., 2003), los vegetales transgénicos de primera generación incluyen dentro del paquete genético insertado en ellos un gen de resistencia a un antibiótico, utilizado como marcador en su obtención. Debería entonces evaluarse como riesgo el paso del gen de resistencia a bacterias patógenas, y la consecuente pérdida de utilidad del antibiótico correspondiente. Este riesgo puede considerarse sin embargo despreciable, por las razones que se verán a continuación.

El paso de material genético desde un vegetal transgénico a una bacteria es posible, en condiciones de laboratorio, si existen secuencias homólogas entre el genoma vegetal y bacteriano (Gebhard y Smalla, 1998). Eso, sin embargo no implica la transferencia de la resistencia al antibiótico como tal, dado que la gran mayoría de las bacterias no disponen de los promotores para activar el gen (Gebhard y Smalla, 1998). En condiciones de campo, los experimentos realizados, entre ellos uno en España (Badosa et al., 2004), no han encontrado transferencia de material genético entre vegetales transgénicos y bacterias. Es decir, que de producirse, estaría por debajo de la sensibilidad de los métodos de detección utilizados.

No parece fácil pues en condiciones naturales el paso desde el vegetal a las bacterias y en cualquier caso, el paso, de producirse, sería insignificante comparado con la propia presencia del gen de resistencia en la población natural. Los genes utilizados, y en particular *npII* están muy distribuidos entre las poblaciones bacterianas (Smalla et al, 1993; Gebhard y Smalla, 1998), de modo que, si se produjera el paso de algún gen a alguna bacteria, sería *una gota de agua en un mar de resistencias*. El grave problema de las resistencias a antibióticos no se debe tanto a la existencia de los genes de resistencia como a la presión de selección inducida por un uso incorrecto de los antibióticos en medicina humana o animal.

En cualquier caso, incluso aunque el efecto potencial sea extremadamente bajo, es razonable excluir incluso cualquier riesgo de aumentar el problema de la resistencia a los antibióticos. Por ejemplo, no sería razonable utilizar como marcador (y consecuentemente no se utiliza) el gen que confiere resistencia a la amikacina, un antibiótico de reserva importante en clínica humana.

Examinando un caso concreto, el maíz cultivado en Aragón, correspondiente a la línea MON 810 de Monsanto, encontramos que este transgénico contiene el gen *nptII*, de la neomicina fosfotransferasa (Monsanto, 2001), que confiere resistencia a

la kanamicina y a la neomicina. Estos antibióticos no son relevantes en clínica humana ni animal. Aunque una mutación puntual haría que el gen confiriera también resistencia a la amikacina, al estar en los vegetales transgénicos bajo el control de un promotor eucariótico, sería necesaria también la incorporación de un promotor bacteriano antes de que el gen pudiera expresarse (Van den Eede et al., 2004)

4.3. Toxicidad general

Un riesgo potencial de un alimento transgénico podría ser la toxicidad para los consumidores, humanos o animales, del producto de la expresión del gen insertado, o, en el caso de tratarse de un enzima, de los productos de su actividad sobre un sustrato. En el caso de las toxinas de *Bacillus thuringiensis*, su modo de acción hace que la toxicidad sea específica para un grupo muy concreto de animales. En el caso de los vegetales resistentes a herbicidas, podría sospecharse una mayor contaminación por residuos, dada la posibilidad de utilizarlos en cualquier momento del cultivo.

Subsidiariamente, debe también considerarse la posibilidad de que la inserción de un gen modifique la expresión de otros, aumentando eventualmente la síntesis de una sustancia nociva. Esto parece extremadamente improbable, pero aún así se estudia en cada caso. En el caso del tomate Flavr Savr, el primer alimento transgénico aprobado, se estudiaron entre otros aspectos la concentración de la tomatina, solanina y otros glicocaloides presentes de forma natural en el tomate. La transgénesis no modificaba la concentración de estas sustancias (Redenbaugh, 1994). Es evidente que en otros casos en los que se conoce la presencia en el vegetal de sustancias endógenas potencialmente nocivas (por ejemplo, judías rojas, habas, apio o patatas) debería examinarse también el efecto de la transgénesis sobre ellas.

Sobre esta cuestión, es necesario subrayar un aspecto que hace que en determinadas circunstancias el maíz transgénico protegido genéticamente contra insectos sea preferible al convencional desde el punto de vista de la salud de los consumidores. Los daños producidos en los granos de maíz por el barrenador favorecen la implantación de hongos patógenos como *Fusarium moniliforme* o *Fusarium proliferatum*, capaces de producir la toxina fumonisina, que afecta tanto a animales de granja como al hombre, y que además es cancerígena en animales de experimentación. La presencia de concentraciones elevadas de esta toxina en el maíz se ha relacionado con incidencia elevada de cáncer de esófago en humanos en algunas zonas (Rheeder et al., 1992) En experimentos de campo, las variedades transgénicas de maíz, al resultar menos dañadas por el barrenador, resultan menos infectadas por estos hongos, y consecuentemente contienen cantidades de fumonisina mucho menores (Munkvold et al., 1999)

4.4. Otras cuestiones de seguridad y valor nutritivo

Independientemente de los efectos que podrían tener una relación directa con el material genético insertado, los alimentos transgénicos se han examinado antes de su siembra comercial en los aspectos de toxicidad en animales de experimentación, sin que en ninguno de los autorizados se haya encontrado ningún efecto perjudicial. De nuevo, la ya larga historia de uso en alimentación animal, sin que se haya encontrado ningún problema de salud, es una garantía de su seguridad. En cuanto a la composición y valor nutritivo de los alimentos transgénicos, los estudios realizados indican que son "sustancialmente equivalentes" a los de los productos convencionales (Redenbaugh, 1994; Sidhu et al., 2000), excepto, naturalmente, cuando la transgénesis tiene como objetivo el cambio en la composición del producto. Además, como se ha indicado, la no

disminución del valor nutritivo es una condición para su aceptación por parte de la Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria.

5. Efectos sobre el medio ambiente.

Desde el punto de vista medioambiental, los vegetales transgénicos con genes de resistencia a insectos representan una ventaja desde el momento en que reducen la utilización de insecticidas químicos, menos específicos que el insecticida biológico presente en el propio vegetal. También los genes de tolerancia a herbicidas pueden representar una ventaja al permitir una mejor gestión del uso de los herbicidas, aunque en este caso existe también el riesgo de que algunos agricultores lo utilicen de forma excesiva, al no afectar al cultivo. Las consideraciones económicas probablemente limiten estos casos de uso innecesario.

En cuanto al riesgo de que el polen del maíz transgénico pueda afectar a insectos no diana, se han realizado una serie de estudios tanto de laboratorio como de campo. En el primero de ellos, realizado por Losey et al. (1999) utilizando una especie tan emblemática como la mariposa monarca, se encontró que la alimentación forzada en el laboratorio de sus larvas con polen de maíz transgénico reducía significativamente su crecimiento y viabilidad. Sin embargo, tal como los propios autores señalaban, esto no representaba las condiciones reales, aunque evidenciaba la necesidad de realizar nuevos estudios.

Los experimentos realizados posteriormente en condiciones de campo, con la propia mariposa monarca (Stanley-Horn et al., 2001), o con otros insectos, han demostrado que el efecto lesivo de la protección biológica frente a insectos es inexistente o mínimo sobre las poblaciones de insectos no diana, comparado con la misma planta convencional sin ningún tratamiento. También ha quedado claro que el uso de insecticidas químicos es mucho más perjudicial para estas poblaciones de insectos que el de la protección transgénica.

El riesgo de paso de los genes de resistencia a plantas salvajes se ha planteado como una posibilidad de creación de "supermalezas". Este planteamiento olvida que esto solamente es posible por polinización entre especies muy próximas, que en los casos de soja y maíz no existen en Europa, y que, en cualquier caso, los parientes salvajes de las plantas cultivadas no han representado nunca un problema como "malas hierbas". Además, el paso del gen de resistencia a un herbicida a una planta silvestre solamente implicaría que, si fuera necesario controlarla, haría falta utilizar otro distinto, de los muchos existentes en el mercado. De hecho, han aparecido ya algunos casos de resistencia de plantas silvestres a determinados herbicidas como consecuencia de su uso intensivo, independientemente de la transgénesis, simplemente por "selección natural".

Por supuesto, en otros transgénicos distintos de los utilizados actualmente pueden aparecer riesgos ecológicos reales, como en el caso de los peces gigantes o de crecimiento acelerado, que exigen un estudio detallado antes de su autorización. Precisamente por eso la base del examen de la seguridad de los transgénicos es el estudio "caso por caso".

6. Riesgos agronómicos y socioeconómicos

En el caso de la utilización de transgénicos con proteínas insecticidas, es perfectamente posible la aparición de fenómenos de resistencia en insectos diana, lo mismo que ha sucedido en el caso de la utilización de insecticidas químicos. La gestión de este problema exige el mantenimiento de áreas sembradas con

variedades no transgénicas, para disminuir la presión de selección y retardar la aparición de poblaciones resistentes. En algunos casos, cuando el insecto diana prolifera también en otros cultivos para los que no existen transgénicos, o sobre plantas silvestres, esta gestión de la resistencia es más fácil (Gould et al., 2002)

Como ya se ha indicado, también es posible la aparición de plantas resistentes a herbicidas, más que por el paso del gen desde el transgénico, por selección a partir de ejemplares naturalmente resistentes. Este último caso puede producirse exactamente igual tanto si el cultivo es transgénico como si no, siempre que se utilice un herbicida, pero carece de cualquier efecto real, ya que basta utilizar otro herbicida para eliminar a la población resistente.

Por supuesto, las semillas transgénicas son más caras que las tradicionales, y además las empresas productoras intentan evitar la práctica tradicional de "autosuministro" de semillas para años sucesivos. Aún así, los cultivos transgénicos son suficientemente más rentables para que compensen el mayor gasto en la semilla. En Aragón se ha realizado un estudio detallado sobre el impacto económico de la utilización de maíz resistente al taladro (Brookes, 2002). En zonas de alta infestación, como Sariñena, los beneficios económicos globales pueden ser del orden del 13%, mientras que en zonas de baja infestación como Barbastro (o también Navarra) el beneficio económico añadido es nulo, es decir, se compensa el mayor coste de la semilla con el ahorro de insecticida. Pero en este segundo caso resulta muy importante la seguridad que obtiene el agricultor, que sabe de antemano que no va a tener problemas con el taladro, independientemente de cómo evolucione ese año la población de insectos, y por eso utiliza las semillas modificadas genéticamente (Brookes, 2002)

7. Detección y etiquetado.

En Estados Unidos, el primer país en comercializar vegetales modificados por ingeniería genética, o en Canadá, no existe ninguna obligación de indicar su presencia en un alimento mediante el etiquetado. Esto es la consecuencia legal de considerar que las variedades vegetales obtenidas por este sistema son "sustancialmente equivalentes" en cuanto a propiedades nutricionales y de seguridad a las obtenidas por otros métodos de selección genética, lo que es efectivamente cierto. En cambio, en la Unión Europea o en Japón, cuando un alimento contiene entre sus ingredientes materiales procedentes de un vegetal transgénico es obligatorio indicarlo.

La detección de un vegetal transgénico es, en principio, fácil mediante técnicas de PCR en el caso de pretender detectar la presencia de DNA (Gachet et al., 1998) o por técnicas inmunoquímicas para detectar proteínas (Havenaar, 1999). Sin embargo, el paso desde el método de detección en el laboratorio a la evaluación final de la "contaminación" es mucho más complicado. En la UE se admite una "contaminación accidental", que no obliga a un etiquetado diferencial, de hasta el 1% para cada ingrediente. Los factores implicados en la cuantificación, especialmente la fiabilidad de la toma de muestras en materiales manejados a escalas tan grandes como el maíz y la soja hacen compleja la cuantificación, y discutibles algunos aspectos estadísticos. También hay que tener en cuenta las dificultades de hacer cuantitativo un análisis de DNA, o las relacionadas con la cuantificación de proteínas en alimentos elaborados que hayan sufrido tratamientos térmicos.

Las normas iniciales de la Unión Europea incluían solamente la obligación de etiquetar como transgénicos a aquellos productos en los que existieran materiales que realmente fueran producto de la transgénesis, como DNA o proteínas. En el

caso de la glucosa obtenida de maíz transgénico o del aceite obtenido de soja transgénica no era necesario ese etiquetado. Este sistema, que era el más adecuado desde el punto de vista científico, ya que permitía comprobar en el laboratorio la veracidad del etiquetado, ha sido dejado de lado para imponer un sistema en el que debe etiquetarse como "transgénico" todo aquello que procede de un vegetal transgénico, contenga o no alguna molécula distinta al convencional. Esto hace que en los casos en los que no hay diferencias detectables en el laboratorio (materiales que no contienen DNA o proteínas) el etiquetado deba basarse en el seguimiento de documentación de un fabricante a otro, la "trazabilidad". Dado que esta normativa de "trazabilidad" es exclusivamente europea, su aplicación puede introducir distorsiones comerciales, e incluso empujar a la "deslocalización" de empresas, al reducir su competitividad. Por ejemplo, la glucosa fabricada a partir del almidón de maíz en Estados Unidos es simplemente glucosa, sea el almidón transgénico o no. La glucosa fabricada en España puede ser glucosa "convencional" o glucosa "transgénica" (distinción absurda científicamente hablando, puesto que ambas son total y absolutamente idénticas e indistinguibles en el laboratorio), según de qué maíz se haya obtenido. Un fabricante de bebidas refrescantes, si quiere glucosa "convencional" para la elaboración de su producto, puede utilizar glucosa no europea o exigir a su proveedor garantías de que la glucosa procede de un maíz convencional, en el caso de que ésta sea europea. Es decir, si la opción es la segunda, los proveedores de maíz deberán aportar a la fábrica documentación que demuestre que el maíz es convencional, asumiendo el coste añadido de certificación. Mientras tanto, el maíz transgénico producido localmente deberá destinarse a otros usos, como a la alimentación del ganado.

8. Situación actual y perspectivas de futuro

El cultivo de los vegetales transgénicos a escala comercial comenzó en 1996. En este momento (según datos del año 2005), los cultivos transgénicos ocupan una superficie de 90 millones de hectáreas en todo el mundo, un 11% más que en el año anterior. En cuatro cultivos (soja, maíz, algodón y colza) las variedades transgénicas representan ya un porcentaje muy significativo del total plantado para esa especie. Algunos otros, como el arroz, la calabaza o la papaya, se encuentran en un estadio poco más que experimental, mientras que el tomate resistente al ablandamiento ha dejado de cultivarse prácticamente por falta de interés comercial.

En el caso de la soja, un tercio del total de la producción mundial es transgénica (resistente a herbicidas), y ocupa 54,4 millones de hectáreas. En el caso del algodón, a nivel mundial el transgénico (resistente a insectos y/o a herbicidas) representa el 16%, y el 70% del sembrado en Estados Unidos. En Estados Unidos, en el año 2005 se cultivaron en total 49,8 millones de hectáreas de vegetales transgénicos. Argentina y Canadá cultivan también varios millones de hectáreas de transgénicos cada una, seguidos por otros países (21 en total).

9. Bibliografía

Badosa, E., Moreno, C., y Montesinos, E. (2004) Lack of detection of ampicillin resistance gene transfer from Bt176 transgenic corn to culturable bacteria under field collection. *FEMS Microbiol. Ecol.* **48**, 169-178.

Brookes, G. (2002). El Impacto a Nivel de Fincas Ocasionado por el Uso del Maíz Bt en España. 24 pág. Informe accesible en Internet en: <http://www.syngentaseeds.es/biotecnologia/impactograhambrookes.htm>

Cuc-Hoa, T.T., Al-Babili, S., Schaub, P., Potrykus, I. y Beyer, P. (2003) Golden Indica and Japonica rice lines amenable to deregulation. *Plant Physiol.*, **133**, 161-169

Drakakaki, G., Marcel, S., Glahn, R.P., Lund, E.K., Pariag, S., Fischer, R., Christou, P., y Stoger, E. (2005). Endosperm-Specific Co-Expression of Recombinant Soybean Ferritin and Aspergillus Phytase in Maize Results in Significant Increases in the Levels of Bioavailable Iron. *Plant Molecular Biology* **59**, 869-880.

EFSA, European Food Safety Authority (2004). Guidance document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. The EFSA Journal, 1-94. Accesible en : http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gmo_guidance/660/guidance_docfinal1.pdf

Gachet E, Martin GG, Vigneau F, Meyer G. (1998) Detection of genetically modifies organisms (GMOs) by PCR: a brief review of metodologies available. *Trends Food Sci. Technol.*, **9**, 380-388.

Gebhard, F. y Smalla, K. (1998). Transformation of Acinetobacter sp. Strain BD413 by transgenic sugar beet DNA. *Appl. Environ. Microbiol.*, **64**, 1550-1554

Gould, F., Blair, N., Reid, M., Rennie, T.L., López, J. y Micinski, S. (2002) *Bacillus thuringiensis*- toxin resistance management: Stable isotope assesment of alternance host use by *Helicoverpa zea*. *Proc Natl Acad Sci USA*, **99**, 16581-16586

Grusak, M.A. (2002). Enhancing mineral content in plant food products. *J. Amer. Coll. Nut.*, **21**, 178S-183S.

Havenaar, R. (1999). Detection methods for genetically modified crops through identification of modified protein. En: *Detection Methods for Novel foods Derived from Genetically Modified Organisms*. ILSI, Bruselas. 9-12

Hellmich, R., Siegfried, B.D., Sears, M.K., Stanley-Horn, D.E., Daniels, M.J., Mattila, H.R., Spencer, T., Bidne, K.G. y Leslie C. Lewis, L.C. (2001). Monarch larvae sensitivity to *Bacillus thuringiensis* purified proteins and pollen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 11925-11930.

Losey, J. E., Rayor, L. S. & Carter, M. E. (1999) Transgenic Pollen Harms Monarch Larvae. *Nature*, **399**, 214.

Metcalf DD, Astwood JD, Townsend R, Samposon HA, Taylor SL, Fuchs RL. (1996). Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*; **36S**, S165-S186.

Monsanto (2001). Evaluación de la seguridad de la soja Roundp Ready, evento 40-3-2. 40 pags.

Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A. y Bush, R.K. (1996). Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybean. *New Eng. J. Med*, **334**, 688-692.

Redenbaugh, K., Hiatt, W., Martineau, B. y Emlay, D. (1994). Regulatory assessment of the Flavr Savr tomato. *Trends Food Sci. Technol.* **5**, 105-110.

Rheeder, J.P., Marasas, W.F. O., Thiel, P.G., Sydenham, E.W. Shephard, G.S. y vanSchalkwyk, D.J. (1992). *Fusarium moniliforma* ans fumonisins in corn in relation to human esophageal cancer in Transkei. *Phytopatology*, **82**, 352.-357

Shidu, R.S., Hammond, B.G., Fuchs, R.L., Mutz, J.N., Holden, L.R., George, B. y Olson, T. (2000). Glyphosate-tolerant corn: The composition and feeding value of grain glyphosate-tolerant corn is equivalent to that of conventional corn (*Zea mays* L.). *J. Agric. Food Chem.*, **48**, 2305-2312

Smalla, K., Van Oberbeek, L.S., Pukall, R. y Van Elsas, J.D. (1993). Prevalence of *npII* and Tn5 in kanamycin-resistant bacteria from different environments. *FEMS Microbiol. Ecol.* **13**, 47-58.

Stanley-Horn, D., Dively, G.P., Hellmich, R.L., Heather R., Mattila, H.R., Sears, M.K., Rose, R., Jesse, L.C.H., Losey, J.E., Obrycki, J.J., y Lewis, L. (2001). Assessing the impact of Cry1Ab-expressing corn pollen on monarch butterfly larvae in field studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 11931-11936.

US FDA (1992) U.S. Food and Drug Administration, Statement of Policy: Foods derived from new plant varieties. *Fer. Regist.*, **57**, 22984.

Van den Eede, G., Aarts, H., Buhk, H.J., Corthier, G., Flint, H.J., Hammes, W., Jacobsen, B., Midtvedt, T., Van der Vossen, J., Von Wright, A., Wackernagel, W. y Wilks, A. (2004). The relevance of gene transfer to the safety of food and feed derived from genetically modified (GM) plants. *Food Chem. Toxicol.* **42**, 1127-1156.