

# Transgénicos, Bases científicas de su inocuidad alimentaria<sup>1</sup>

Guadalupe Prado Flores<sup>2</sup>

La producción de los alimentos es tan antigua como la humanidad, y sus formas de abordar esta necesidad han expresado cambios sucesivos que en un momento se vuelven paradigmáticos, como el establecimiento de la agricultura hace unos 10 mil años, la Revolución Verde al inicio del siglo xx con la tecnificación de los insumos y, en la actualidad, la generación de alimentos transgénicos como fruto de una enorme cantidad de información en las ciencias genómicas, bioinformáticas, biotecnológicas, toxicológicas, y en una relación hasta de controversia y polémica con la ecología, sociología, ciencias ambientales y ciertas prospecciones futuristas, por citar las más evidentes.

La orientación informativa del texto en cuestión está en el centro de un debate que hacen organismos internacionales, centros de investigación en biotecnología alimentaria, instituciones universitarias, organizaciones ambientalistas y gobiernos del mundo. Los sistemas regulatorios de las políticas alimentarias están intensamente interesados en tener más argumentos para su aceptación o decisiones de cautela en el tema.

<sup>1</sup> Franco Maria Lajolo y Marília Regini Nutti, publicado en portugués en el 2003 y traducido al español en 2006 por Carla Carrión.

<sup>2</sup> Departamento de Producción Agrícola y Animal, UAM-X, correo electrónico: gua.pra@gmail.com

El texto está orientado en las evidencias sobre los beneficios de los alimentos transgénicos como productos de organismos genéticamente modificados (OGM), la seguridad de dichos alimentos transgénicos (AGM) y su inocuidad. Inocuidad que analizan con el Análisis de Riesgo, mediante el cual centran su atención en dos aspectos: el propio ADN de los organismos en cuestión y las proteínas como productos de la traducción del ADN.

La primera generación de alimentos transgénicos la constituyeron el maíz resistente a insectos, el tomate de maduración retardada y la soya tolerante al herbicida glifosato. En ese primer momento el organismo rector de las modificaciones transgénicas fue el *Codex Alimentarius*, que está conformado por expertos en el campo de la inocuidad alimentaria. Las sociedades toxicológicas, por los años 2001 y 2002, alentaron la producción de los alimentos transgénicos al considerar irrelevantes, en el campo de la inocuidad, las modificaciones hechas en el genoma de los productores de los mencionados alimentos. Se procedió a comparar la inocuidad de alimentos derivados de los OGM con sus contrapartes tradicionales, llamando a este concepto la Equivalencia Sustancial. Más tarde, el estudio del riesgo se ha orientado en el potencial alergénico de los alimentos en cuestión, y los criterios aplicados en este rubro han sido, aparte de los biológicos, los bioinformáticos y las teorías de decisión.

Los autores del libro que se reseña abordan, en primer término, los aspectos históricos que dieron cuerpo a la producción de OGM y a los alimentos derivados, la naturaleza y la generación de los alimentos transgénicos a partir de las herramientas conceptuales fundamentales de la naturaleza de los genes, del ADN y de la actividad enzimática, que se llevan a cabo en las etapas de transcripción y traducción de la información codificada en la molécula primordial, así como procesos postraduccionales hasta tener proteínas funcionales. Las plantas transgénicas son aquellas a las cuales se les ha introducido un nuevo gen o un fragmento de ADN por ingeniería genética.

Las etapas del proceso son: a) localización del gen correspondiente a una característica deseada, b) la obtención de ese gen, c) la clonación

del gen de interés, d) la llamada ingeniería del gen, e) la transformación de la célula del organismo receptor y f) la selección, regeneración de la planta y fijación de la característica deseada.

Los autores describen el proceso general de la expresión génica. El ADN es copiado por la ARN polimerasa, la cual tiene como producto el ARNm. Éste sale del núcleo y en los ribosomas del citoplasma el mensaje es traducido a una proteína. El orden que guardan tres nucleótidos, llamado codón, es traducido a un aminoácido específico. La secuencia de los aminoácidos da lugar a una proteína que puede sufrir transformaciones postransduccionales hasta llegar a ser funcional.

Para lograr que una planta exprese una proteína que no estaba codificada en su ADN, se sigue una metodología fruto de muchas investigaciones en el campo de la ingeniería genética y otras disciplinas. Dicho proceso consiste en que una fracción de ADN de interés se transfiere a un organismo –en este caso la planta. Este gen donante se duplica *in vitro* y se modifica introduciendo un promotor, una secuencia terminal y un gen marcador, los cuales controlan su funcionamiento. Luego el gen se introduce en un vector de clonación. El vector de clonación generalmente es un plásmido. Dicho plásmido que contiene el gen de interés se introduce en una bacteria que se multiplica por medio de un cultivo y de ese modo también se multiplica el plásmido.

El ADN, obtenido en cantidades mayores, se aísla y se inserta en la célula de la planta que se pretende modificar, ya sea por medios físicos o biológicos. Los recursos más empleados por ser más eficientes son los biológicos, que consisten con mucha frecuencia en la utilización de *Agrobacterium tumefaciens*, la cual contiene un plásmido Ti (inductor de tumor) en cuyo ADN hay una región correspondiente al t-ADN que puede ser transferido a algún cromosoma de una planta. Para hacer más eficientes estos sistemas se adicionan los llamados genes marcadores que bien pueden ser genes de resistencia a antibióticos. Igualmente se agregan genes responsables del inicio y la terminación de la expresión del gen.

Esta transferencia selectiva se lleva a cabo incorporando un gen extraño al ADN nuclear de la célula transformada, la cual, cuando se regenere dará origen a una planta con características nuevas, que antes no tenía. También se ha trabajado removiendo o bloqueando genes preexistentes o mediante la técnica del ADN antisentido, inhibiendo la producción de algún compuesto no deseado. Por ejemplo en el arroz se redujo el gen responsable de una proteína alergénica, en la soya se generó una resistencia al herbicida glifosato y en el maíz se han transferido genes con la producción de efectos insecticidas.

Los autores tocan el tema, delicado en todos sentidos, de los riesgos de ingerir alimentos provenientes de los OGM. Consideran que la importancia básica está, no en el ADN modificado que será digerido por las enzimas correspondientes sino, por la proteína traducida por ese gen, el cual puede tener un efecto antinutritivo o puede llevar a cambios en la actividad enzimática o aún presentar mecanismos de acción no conocidos o no previstos. La inserción del gen puede alterar la expresión de otros genes, alguno quizá silenciado por los procesos evolutivos. Por estas razones, la atención se ha puesto en el Análisis de Riesgo, la equivalencia sustancial y las medidas precautorias. El análisis señalado está inspirado en parte de la metodología de *Hazard Analysis Critical Control Point* HACCP.

En el capítulo referente a los conceptos básicos y principios de la evaluación de la inocuidad de los Alimentos AGM, los autores consideran que es conveniente seguir la metodología de análisis de riesgos en sus etapas de: i) evaluación del riesgo, ii) gestión del riesgo y iii) comunicación del riesgo. Un paso fundamental es identificar los riesgos potenciales y ajustar, con criterios adecuados, el nivel de aceptabilidad. Actualmente, la evaluación de inocuidad se fundamenta en los principios de equivalencia sustancial (ES) y la precaución, términos aceptados por la FAO/OMS en 2000; y aunque es la base de legislaciones en muchos países, diferentes autores han debatido su limitada concepción y su eficaz manejo. Una de las objeciones más claras es que un AGM equivalente a su análogo no significa que sea seguro, y por otro lado, la no-constatación de la ES no

necesariamente significa que no sea seguro, significa que es necesario suministrar datos que demuestren su seguridad. La prudencia, señalada en el otro principio, es una estrategia de la gestión del riesgo y tiene su origen en la seguridad ambiental. Su aplicación debe estar respaldada por los organismos que toman decisiones, y ésta tendría que ser de emergencia y temporal. En su caso, la Comisión Europea trató de establecer las condiciones de su aplicación; esto permitiría actuar aún cuando hubiese dudas sobre las evidencias, cuando el perjuicio fuese severo e irreversible y cuando la evaluación del riesgo fuera imposible.

La evaluación del riesgo es fundamental en este proceso y comienza con el conocimiento completo de la planta que se planea modificar. Por razón obvia, la naturaleza del gen que se pretende incorporar ha sido un tema muy importante en la discusión, porque la información de esos genes incorporados no se conoce a cabalidad. La cantidad de ADN-rec incorporado en el alimento no es el punto esencial sino su actividad y su posible integración en bacterias intestinales, en eritrocitos, en macrófagos y en células troncales humanas, por citar algunas posibilidades de incorporación, y hasta el momento no se conoce su acción completa en los organismos humanos, quienes interaccionan en una red, en un tiempo y un espacio.

Les llama la atención a los investigadores de este campo del saber, si la funcionalidad del gen ingerido permanece a pesar que es digerido por las enzimas digestivas. Lo que no queda claro en la lectura es, si la vida media del gen incorporado es tan corta como se comenta y está sujeto a las enzimas digestivas, ¿de qué manera es activo formando una proteína que puede estar presente en toda la planta o en algún órgano como la hoja o la raíz?

El libro pone atención en el análisis de riesgo para la proteína que corresponde al gen introducido y señala que la estrategia comienza con la caracterización de la proteína, seguida de los estudios bioquímicos y toxicológicos en cada caso. Los autores citan 23 productos de transgenes con las características estudiadas, dos de ellas son la comparación de la secuencia con alergénicos y toxinas –realizada para los 23 compuestos– y sólo una enzima para la respuesta inmune.

Los investigadores indican que el estudio de la composición química de los AGM se centra en los nutrientes clave, los macro y micro nutrientes, componentes tóxicos clave y factores antinutricionales clave. Para la soya resistente al glifosato se ha hecho una serie de pruebas en los granos, harina y aceite, que abarca 1 422 análisis; lamentablemente el texto no da los resultados de esos estudios de los que señalan que hay equivalencia sustancial y refieren a las investigaciones originales.

El otro motivo del análisis de riesgo que es la toxicidad se ha valorado en algodón, maíz, papa, arroz, tomate y soya por periodos entre 5 y 28 días, con excepción del tomate estudiado a 91 y la soya a 150 días. Los parámetros de evaluación como el peso corporal, la reactividad, la bioquímica de la sangre y otros más no han dado un registro de efectos negativos significativos. A pesar que los estudios no han señalado riesgos, se ha generado una polémica a causa de la papa con la característica de tener glicinina, ya que se observaron efectos en el intestino de animales alimentados con ella: se alteró el crecimiento y ciertas funciones inmunológicas. Surge la pregunta si los lapsos cortos de tiempo son suficientes para que una sustancia se exprese y se acumule en proporciones que sea sensiblemente medida con los equipos de análisis cualitativo y cuantitativo.

La equivalencia nutricional ha sido otro parámetro cuyo análisis justificaría, o no, el beneficio en la alimentación animal y de manera indirecta la humana. Para el caso de la soya resistente a glifosato se ilustran los estudios realizados en ratones, pollos, peces y ganado lechero con una cobertura amplia de información. Esta orientación zootécnica en alimentos como la carne y la leche no dio datos de riesgo. Los autores califican como adicional, y no crítica, la presencia del gen insertado o su proteína correspondiente en los alimentos finales de consumo humano; su importancia es legal, y tiene el objeto de anotar en la etiqueta su contenido.

Los ensayos con animales que hablan del análisis del valor nutricional de los AGM, y que consisten en estudiar “diversas especies de corta y larga duración, digestibilidad, biodisponibilidad, reproducción, efecto del procesamiento y contexto de la dieta y población”, son demasiado

generales y no permiten desde ese ángulo de la información generar un juicio correcto y completo sobre un tema tan amplio y tan crítico. Esto es más urgente en los AGM de segunda generación, en los cuales se están incorporando respuestas como aumento de carotenoides o de hierro, modificación en el perfil de ácidos grasos, etcétera. Es necesario por lo mismo, acudir a las citas referidas en el texto. Unas de ellas son las siguientes:

<http://www.animalbiothechnology.org/references.asp>.

[ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/Booklets/Biotech/Biotech\\_2003s.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/Booklets/Biotech/Biotech_2003s.pdf).

Otro aspecto fundamental que pueden presentar los AGM es el potencial alergénico de la nueva proteína traducida. En las proteínas alergénicas, como es sabido, los epítopes de esas moléculas son capaces de unirse a la IgE de individuos sensibilizados, causando la reacción alérgica. Ellas tienen características estructurales comunes: resistencia a la digestión y alta estabilidad térmica. Por tanto, y con un objetivo predictivo, su estudio debe considerar su purificación, resistencia a la desnaturalización, así como la región peptídica que resiste la digestión enzimática. Luego se comparan con proteínas alergénicas conocidas mediante recursos de bioinformática, con el criterio que 35% de similitud se considere positivo y el número de aminoácidos sea de 8. Se recomienda también que se hagan ensayos *in vitro* y en ocasiones *in vivo*, conforme sea el caso. La utilidad o el peligro se evalúa en ciertos casos con la metodología del "Árbol de Decisiones".

La inserción del gen en el cromosoma de la planta es un hecho al azar, de modo que su incorporación puede romper la información de alguna proteína, fragmentándolo o puede silenciar genes naturales o activar otros. Estos efectos no son intencionados, pero sí son reales y señalan una respuesta que no puede preverse ni medirse; por lo tanto ocupa la atención de los investigadores en este campo y al final de cuentas de todos los consumidores. La pregunta que aparece en los medios medianamente informados es, si cada vez que se hace esta inserción se corren todos los riesgos o, una vez que se manejan con mayor pericia los

protocolos, se tiene mayor probabilidad de tener una respuesta aproximadamente dirigida. El reto es mayor en los AGM de segunda generación, donde se postula la inserción de varios genes, y por tanto, mayores zonas del ADN con las consiguientes perturbaciones no intencionadas. La estrategia de estudio pretende abarcar el conocimiento del propio ADN modificado, la batería de ARNs, las proteínas, sus procesos posttransduccionales y los metabolitos derivados. Se confía en las ventajas de los microarreglos, el avance de la proteómica y la metabolómica para alcanzar estos niveles de biotecnificación; de recursos de detección de alta resolución como espectrometría de masas, robótica, electroforesis bidimensional, *profiling*, cromatografía de gases o de líquidos acoplada a espectrografía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y otros más como la producción de anticuerpos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para clonar fragmentos de ADN. Dichos modelos *in vitro* e *in vivo* permiten obtener una gran información de manera casi simultánea y abreviar el tiempo de estudio.

La biotecnología y la ingeniería genética en la producción de nuevos alimentos es una tendencia altamente significativa en países desarrollados. Así, por ejemplo, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Suiza y Alemania van abriendo un camino casi irreversible a favor de los AGM. Los objetivos se han concentrado en frutas, semillas, café, vegetales como vehículos de vacunas y fármacos, y otros con resistencia a plagas, a sequía, salinidad y metales pesados.

### ***Reflexiones en el campo de estudio***

El texto pone de manera muy asequible los fundamentos conceptuales y metodológicos acerca de la producción de Alimentos Genéticamente Modificados (AGM). Expone estudios que se han hecho para validar su incorporación en la alimentación humana, y da un panorama general de un tema por demás controvertido y poco discutido en ambientes que le conciernen.

La premisa fundamental aborda la inocuidad de estos alimentos, el beneficio global, la eliminación de poblaciones experimentales para conocer sus efectos, y la pregunta es, si esos avances en la alimentación y en la nutrición llegarían a los países en desarrollo para mejorar sus niveles de vida y la calidad nutricional, o por su costo, más elevado que los convencionales, no podrían ser aprovechados por las poblaciones económicamente marginadas. Otra pregunta es, si la fortificación de alimentos con carotenos, hierro, yodo, Vitamina A, ácido fólico y otros muchos agentes nutricionales requiere de los recursos de modificación genética, con el riesgo de respuestas lesivas en las plantas modificadas y/o en los organismos consumidores.

Ciertos sustratos clave y sus concentraciones –como la glucosa– están implicados en múltiples respuestas dentro de los organismos; con mayor eficacia las enzimas pueden tener múltiples canales de comportamiento metabólico. Por ejemplo, la sobre-expresión de la fitoeno-sintasa en la canola afecta cambios en el tocoferol, clorofila, ácidos grasos y fitoeno. Por tanto, no es la cantidad de proteína expresada sino la funcionalidad de la misma. Es obvio que los efectos catalíticos se realizan modificando la velocidad de la reacción en muy significativos órdenes de magnitud, y por tanto, su efecto es crítico.

Relación cualitativa/cuantitativa. Da la impresión de un manejo a voluntad de esos conceptos. A veces se minimiza el aspecto cualitativo frente al argumento cuantitativo de la cantidad de ADN, o de proteína modificada frente al genoma o el proteoma global, siendo que el aspecto cualitativo es el más importante:  $1 \times 10^9$  pares de bases del material genético en una planta frente a  $1 \times 10^3$  pares de bases en los genes insertados no es lo más importante; el motivo de la reflexión es la funcionalidad de esa fracción que se adiciona o que se cambia por otra.

En ese mismo tenor, parece importante hacer distinciones entre los alcances y los criterios biológicos frente a los estadísticos. La probabilidad en el medio científico es una herramienta valiosa, permite la validación de un fenómeno y orientaría una decisión, pero es prudente

jerarquizar los criterios biológicos cuando sea pertinente, y que el principio precautorio haga valer su beneficio.

Conviene tener en cuenta la orientación toxicológica en el estudio inicial de identificación de respuestas de los organismos frente a xenobióticos ambientales. Los experimentos fueron excesivos para tener un panorama aproximado de sus efectos; el conocimiento de las resistencias y fenómenos relacionados llevaron a formulaciones más agresivas que han dado como resultado una contaminación cuyos efectos son evidentes. La estructura y expresión de la información codificada en el ADN requiere de una mayor atención, desde los ángulos del riesgo y de su manejo en animales de experimentación.

Salta a la vista que los recursos humanos en la calidad de los investigadores, de equipamiento, de tiempo y de dinero involucrados en este proyecto son altamente significativos. Es evidente que el desarrollo de las ciencias biológicas actuales es manejado con alta destreza para ese fin, y también es real que existe un riesgo, no sólo genético sino antropológico, ecológico y filosófico de consecuencias globales si la tecnificación se sitúa por arriba de los procesos vitales.

Otra conveniencia en esta reflexión sería llevar a la mesa de discusión el aspecto ético de esta compleja red de propuestas metodológicas, de alcances planetarios, por la posible contaminación de cultivos regionales cuando las legislaciones permiten su cultivo a cielo abierto, como es el caso de las razas de maíz criollo en México. El marco de la sustentabilidad podría fortalecer una posición más equilibrada hacia las determinaciones regionales de la producción de alimentos.

El libro comentado está fundamentalmente dirigido al análisis del riesgo. Toca a otras estructuras de amplio rango de decisión, la gestión del riesgo mediante políticas de control y legislativas, así como la comunicación del riesgo. Un ejemplo se tiene en la UE que no ha aceptado AGM de trigo, base de la alimentación calórica en su jurisdicción.