

A. Ballabriga\*, M. Moya\*\*

*An Esp Pediatr 1999; 51:617-621.*

### Alimentos transgénicos

#### Concepto

La necesidad de desarrollar productos alimenticios que tengan un perfil nutricional adecuado a nuestras necesidades ha conducido a un enfoque de globalización en la producción de productos alimenticios por una parte y por otra a la necesidad de una regulación de la seguridad de estos productos obtenidos a través de una nueva biología en la que la ingeniería genética juega un papel de primer orden<sup>(1)</sup>. Los alimentos transgénicos son aquellos en cuyo diseño se utilizan técnicas de ingeniería genética. Esta ingeniería genética se puede considerar potencialmente como el avance más importante de la industria en relación con la moderna agricultura. Las perspectivas son enormes al abrir la posibilidad de programar a las células de las plantas para aumentar la producción de productos naturales raros, o programar el contenido nutricional de los alimentos en el sentido de aumentar o disminuir un particular nutriente según las necesidades específicas de un grupo de población.

Ha supuesto la ruptura de la barrera normal de los genes con la resultante de la aplicación de técnicas que permiten a los genes de cualquier organismo ser introducidos en casi todos los otros organismos y de este modo su utilización en la producción alimentaria<sup>(2,3)</sup>.

#### Utilización

Nuevas tecnologías de ADN recombinante aplicadas al reino vegetal o la utilización de mamíferos como biorreactores para la producción de proteínas activas de la leche humana han sido ya utilizadas. Bacterias recombinantes pueden producir una proteína determinada en grandes cantidades y producir en la leche bovina proteínas humanas biológicamente activas incluyendo anticuerpos pasivos, proteínas y enzimas.

Vacas transgénicas que llevan el gen de la lactoferrina humana están ya disponibles actualmente y otros rebaños son capaces de producir otras proteínas. También por este procedimiento se pueden eliminar alérgenos, como la B-lactoglobulina, utilizando nuevos métodos de tecnología recombinante anti-sentido o de recombinación homóloga.

En el campo de la agricultura las posibilidades son enormes. Así ocurre en la producción de patatas resistentes a las plagas, insertando un gen de una bacteria que produce una sustancia di-

rigida específicamente contra el escarabajo de la patata, o como en la inmunización de alimentos frente a enfermedades infecciosas, lo que supone no tener que utilizar protectores químicos, es decir, decontaminantes<sup>(3)</sup>. La reducción de las cantidades de ácidos grasos saturados en el maíz y en la soja, o la modificación del almidón de las patatas y con ello la disminución de la grasa absorbida al freírlas, así como la producción de arroz con mayores cantidades de lisina, abren grandes perspectivas. Los tomates, calabaza y patatas cuando crecen contienen mayor nivel de vitaminas C, E y B-caroteno.

No necesariamente los productos finales son diferentes, así el aceite de soja obtenido de judías de soja-herbicida resistentes, es idéntico al aceite de soja tradicional, aunque la harina de soja obtenida de judías de soja-herbicida resistentes, contiene pequeñas cantidades de otra proteína que no afectan ni al valor nutricional ni la seguridad del producto. La semilla de colza modificada en cambio produce un aceite con un alto contenido en poliinsaturados, que tiene por tanto una composición distinta.

Existen productos elaborados con enzimas que a su vez han sido producidas con organismos genéticamente modificados, así el quimosín reemplaza al material biológico para hacer queso vegetal. Hoy día, existen ya 3 nuevas quimosinas derivadas de microbios genéticamente modificados procedentes de *E.coli*, *Kluyveromyces lactis* y *Aspergillus niger* que han sido sometidas a rigurosas pruebas de pureza, control bioquímico, microbiológico y toxicológico. Actualmente, por lo menos un 50% del queso producido en Estados Unidos es fabricado con quimosina procedente de microbios modificados genéticamente<sup>(4)</sup>. Las frutas y vegetales completamente modificados genéticamente en la actualidad, no son comercializados en Europa.

Dado que en la soja existe una deficiencia en metionina, la introducción de genes codificando proteínas ricas en aminoácidos sulfurados de otras plantas a través de porciones de ADN recombinante es una buena estrategia para mejorar la calidad nutricional de la soja.

Un gen "anticongelación" de algunos pescados se ha utilizado para conferir mayor tolerancia a la congelación<sup>(5)</sup>.

Lo que se trata con los productos modificados genéticamente es obtener un mejor aroma y sabor de las materias primas alimentarias, mejorar su funcionalidad, reducir el empleo de productos químicos para su tratamiento y el impacto sobre el medio ambiente, y obtener productos más sanos y seguros. Con ellos se busca obtener: i) alimentos con mayor cantidad en vi-

\*Presidente, \*\*Secretario.  
Comité de Nutrición de la A.E.P.

taminas, minerales y proteínas y menor cantidad de grasa haciendo más fácil una dieta saludable, ii) mejorar la conservación de frutas y vegetales, iii) volver las cosechas resistentes a bacterias y virus y que sean capaces de defenderse ellas mismas de los ataques de los insectos, iv) cosechas tolerantes a herbicidas, lo cual condicionaría una menor necesidad en las cantidades de herbicidas para destruir las malas hierbas y ello sin destruir la cosecha y permitir un mejor diagnóstico de algunas enfermedades en plantas y en animales. Sin embargo, la investigación va a tener que ser continuada, intensa y manteniendo los debidos niveles de seguridad.

### Beneficios sobre las cosechas

Los medios modernos de agricultura contribuyen a la mejora ecológica de la tierra y la mayor ventaja es reducir el empleo de pesticidas y herbicidas. Se debe tener en cuenta que los pesticidas destruyen hasta un 60% de los insectos beneficiosos.

Por otra parte las agencias internacionales reguladoras de los productos obtenidos por biotecnología quieren demostrar que tanto las judías de soja tolerantes a los herbicidas como el maíz obtenido por modificaciones genéticas con protección frente a los insectos son equivalentes a las cosechas que habitualmente están en el mercado.

La determinación de su seguridad es una parte de la rutina de los procesos reguladores existentes en Estados Unidos para la biotecnología de las plantas. Los procesos que regulan la producción se aplican tanto al desarrollo de alimentos por métodos tradicionales como por biotecnología para asegurar que los productos obtenidos en ambos casos son sanos y seguros para usar y consumir<sup>(6)</sup>.

El ECB (European Corn Borer) es la mayor plaga del maíz, destruye un 20% de la cosecha en las áreas infectadas y hasta un 4% de la producción total del maíz. La cantidad destruida permitiría el alimento de una población de 60 millones<sup>(7)</sup>. El Bt (*Bacillus thuringiensis*) se defiende frente al ECB al producir una proteína que destruye las células epiteliales del intestino del insecto cuando éste ataca al maíz. El Bt está en la tierra y produce moléculas proteicas que son tóxicas para las larvas del insecto incluyendo el ECB<sup>(8)</sup>. Se ha aislado el gen de la bacteria responsable para la producción de estas proteínas y se han incorporado a las células de maíz, de este modo la planta queda protegida frente al ECB. Estas proteínas son inocuas para los humanos y para la vida salvaje y son enteramente biodegradables. La variedad de maíz Bt comprende hasta un 15% de todo el maíz de Estados Unidos.

Las judías de soja tolerantes al glifosato (GTSS) son las primeras mejoradas desde el punto de vista biotecnológico y que han sido comercializadas ya desde 1996. La seguridad de las mismas fue valorada en varios sentidos como el estudio de la proteína introducida, estudio de las semillas y de los procesos de fraccionamiento durante la manipulación. La experimentación llegó a la conclusión de que eran absolutamente seguras y desde el punto de vista nutricional se comportaban como la soja tradicional y que por tanto se podían incorporar

de un modo seguro en la alimentación y en los productos alimenticios<sup>(6)</sup>.

Con la biotecnología de la soja se ha tratado de obtener mejoras en el aceite y en el contenido de proteínas. Las judías de soja tolerantes a los glifosatos están modificadas genéticamente para soportar la aplicación del herbicida de amplio espectro. La introducción de EPSPS (3-fosfoshikimate I-carboxiviniltransferasa) a través de modificación genética confiere la tolerancia al glifosato. El EPSPS se deriva del *Agrobacterium* sp, cepa CP4. Los estudios se han dirigido a reconocer su seguridad<sup>(9)</sup>, y a determinar su potencial alergenicidad, comparando además su valor nutricional con el de la soja tradicional<sup>(10)</sup>. La valoración de la potencial alergenicidad mostró que no había diferencias entre el género y la cantidad de las proteínas alergénicas endógenas de la soja comercial con las que pudiera haber presente en la GTS y por otra parte se determinó que la CP4 EPSPS no plantea problemas con respecto a alérgenos.

### Objeciones a los alimentos genéticamente modificados

La mayor preocupación para el consumidor es conocer si la ingesta de estos alimentos puede ser un riesgo para su salud.

Los beneficios para la agricultura son tan grandes que en los últimos años más de la mitad de las cosechas de soja y una amplia proporción del maíz y algodón en Estados Unidos están genéticamente modificadas. El riesgo de tales cosechas para el medio ambiente es juzgado como muy muy bajo.

Se han publicado informes señalando que los alimentos genéticamente modificados podían ser perjudiciales para el sistema inmune y aumentar el riesgo de cáncer y de otras enfermedades<sup>(11)</sup> y que, la resistencia a los antibióticos podría ser transferida a los patógenos humanos<sup>(12)</sup> a través de alimentos manipulados de origen animal.

Estos problemas se habían relacionado con el empleo de patatas genéticamente modificadas en las que se habían introducido genes de lectina. Algunas lectinas son tóxicas y se pueden presentar de forma natural en algunas especies de judías, de donde tienen que ser eliminadas. Se ha discutido, asimismo, el aumento de la prevalencia de antibióticos resistentes, y cuáles son las probabilidades de transferencia desde un alimento animal a un patógeno humano.

Beringer<sup>(5)</sup> señala que la probabilidad de que un gen entre en un patógeno a través de comida animal genéticamente modificada es muy baja y que no se debe considerar como un motivo de preocupación clínica. Los sistemas de control son muy estrictos y así el Comité Científico de las Plantas no ha apoyado la autorización para una patata genéticamente modificada que contenía un marcador genético que confería resistencia a la amikacina<sup>(13)</sup>.

Naturalmente, ingerimos genes; una planta contiene de 10.000 a 75.000 genes por célula. Comer una manzana significa comer centenares de millones de genes. Los genes en las plantas se modifican por métodos espontáneos o tradicionales y no son distintos de los genes modificados biológicamente. Los genes en sí

mismos no son tóxicos, lo que es importante es el producto para el que codifican los genes.

A la pregunta ¿los alérgenos pueden ser transferidos por vía de la tecnología? El uso de la moderna biotecnología de transferencia de genes entre diferentes especies de plantas levanta la posibilidad de que estas sustancias puedan ser transferidas de una cosecha a otra. Si esta posibilidad existe debe ser declarada en la etiqueta y en el caso de cosechas reconocidas como capaces de ocasionar reacciones alérgicas se tiene especial cuidado para asegurarse de que los genes que codifican para alérgenos no son transferidos a otras especies<sup>(14)</sup>.

Un efecto indeseable sería si el gen para la tolerancia a los herbicidas fuera fácilmente transferible por polinización cruzada y es aconsejable hacer sistemas de cosechas rotatorias apropiadas.

Otro aspecto de inquietud es el potencial alérgico de las cosechas genéticamente modificadas. Este riesgo es investigado intensamente durante las evaluaciones de seguridad<sup>(15)</sup>. Se ha expresado el temor de introducción de proteínas alérgicas en las plantas alimenticias a través de la ingeniería genética<sup>(16,17)</sup>.

El gen de la 2S albúmina, que es una proteína de la nuez de Brasil, se ha introducido en la soja dado que está compuesta de un 18% y 5%, respectivamente, de metionina y cisteína<sup>(18)</sup>, también lo ha sido en el aceite de semilla de colza y en la judía (*Phaseolus vulgaris*) y en legumbres (*vicianarbonensis*)<sup>(19)</sup>. Estudios de Nordlee y cols.<sup>(20)</sup> han mostrado que la 2S albúmina es probablemente un alérgeno mayor en la nuez de Brasil y que la soja transgénica analizada en este estudio contenía esta proteína, mostrando con ello que un alérgeno de un alimento conocido como tal podía ser transferido a otro alimento a través de la ingeniería genética.

Referente al problema de la transferencia de alérgenos, serían recomendables controles previos como pueda ser la comparación de la secuencia de aminoácidos de la proteína introducida con la de alérgenos conocidos o la estabilidad del producto resultante a la acidificación y a la digestión por enzimas proteolíticas.

En los alimentos transgénicos se pueden eliminar alérgenos existentes en el alimento nativo, dando lugar a productos con menor o nula alergenidad. Análisis por *immunoblotting* y ELISA de las semillas utilizando un anticuerpo monoclonal al alérgeno de 16kDa aislado del arroz muestra que el contenido alérgico de las semillas de diversas plantas de arroz transgénicos eran marcadamente menores que el de las semillas de arroz salvaje<sup>(21)</sup>. Por otra parte, se ha empleado la estrategia de gen anti-sentido para suprimir la expresión del gen alérgico de 14-16kDa en las semillas de arroz en proceso de maduración. Los altos niveles de reducción observados eran heredados de un modo estable en por lo menos tres generaciones<sup>(22)</sup>.

## Resistencia a los antibióticos

En la biotecnología de los alimentos, particularmente se ha temido a los genes de resistencia a los antibióticos, dado que dichos antibióticos podrían ser menos efectivos tras comer alimentos que contengan genes resistentes a los mismos. En bio-

tecnología se utilizan estos genes como marcadores para la transferencia del gen deseado, de hecho ambos genes son siempre transferidos juntos, de este modo el gen cuya presencia se desea puede ser fácilmente detectado en la célula receptora por una simple prueba.

Hasta ahora la transferencia de genes estables de un marcador de resistencia a los antibióticos del DNA del genoma de una planta a microorganismos nunca ha ocurrido bajo condiciones naturales<sup>(13)</sup>.

De hecho, el riesgo existe en todas las áreas de la vida, de modo que no podemos reducir la biotecnología a un riesgo cero, sino más bien se debe introducir el concepto de valoración del riesgo global<sup>(23)</sup>.

## Seguridad en los productos de la biotecnología

Actualmente los análisis siguiendo la normativa europea deben diferenciar y demostrar la ausencia de material genéticamente modificado o extraño en los alimentos, tanto en lo referente a proteínas extrañas como al ADN para ofrecer información veraz y transparente al consumidor. Por el momento no se ha fijado un margen mínimo y así resulta que es obligatorio señalar en las etiquetas la presencia de la más mínima cantidad de ADN y proteínas extrañas<sup>(24)</sup>.

Sectores científicos e industriales están planificando fijar un umbral de presencia de material genéticamente modificado que no obligue al etiquetado y que tal vez sea de un 1-2%, semejante a lo que el GATT admite para el contenido de trigo blando en trigo duro. El consumidor podrá escoger, pues, de un modo claro entre los alimentos genéticamente modificados y los convencionales.

Los productos obtenidos por biotecnología están entre los que se han examinado más cuidadosamente en relación a su seguridad en toda la historia de los productos comerciales: se ha discutido la composición y características del producto nutricional, las características que se han alterado para producir un nuevo producto, cómo cambia su composición y, asimismo las características y composición del nuevo producto comparado con el alimento convencional.

El 27 de enero de 1997 se publicó la *European Novel Foods Regulation* para aplicar a los Estados miembros de la Unión Europea del 15 de mayo de 1997 en relación con los siguientes objetivos: regular los nuevos productos alimenticios, garantizar su seguridad y facilitar suficiente información para el consumidor<sup>(25)</sup>.

Esta regulación afecta a seis categorías de acuerdo con las nuevas tecnologías o el origen de los alimentos o los ingredientes en los mismos y que no eran consumidos anteriormente en la Comunidad Europea en un grado significativo<sup>(26)</sup>. Cada estado miembro tiene autoridad competente para evaluar el nuevo producto. En el Reino Unido hay un comité ACNFP (Advisory Committee of Novel food and Processes) que incluye a 16 expertos en varios campos y un experto en ética. Pueden pasar información y recibirla el Committee on Toxicology (COT), del

Committee on Medical Aspects y del Advisory Committee on Release to the environment (ACRA). Si no se está de acuerdo entre varios estados el asunto pasa al Scientific Committee on Food (SCF) que es la instancia superior de seguridad en los alimentos nombrado por la Comisión Europea.

El riesgo planteado por la mayoría de las modificaciones genéticas se considera como muy bajo<sup>(27)</sup>. Aquellos cambios que plantean un riesgo significativo son rápidamente identificados, críticamente examinados por la aplicación del documento FLAVR SAVRTM y sujetos a una valoración muy rígida del riesgo-beneficio<sup>(26)</sup>. La ingeniería genética actual disminuye el número de riesgos ligados al empleo de productos químicos sobre los alimentos y del consumo de proteínas extrañas en cantidades excesivas en relación a la ingestión diaria de productos de plantas naturales colonizadas por una flora diversa y variable.

Existe una regulación en cuanto a seguridad en los productos catalogados como *novel foods* distribuida en 6 grupos.

El proceso que se sigue para la valoración de la seguridad es el llamado concepto SAFEST consistente en determinar si el *novel food* es sustancialmente equivalente al de su contrapartida tradicional (safest clase 1), suficientemente similar a su contrapartida (safest clase 2) o insuficientemente similar a su contrapartida tradicional (safest clase 3).

En los de clase 1 no se necesita más información para demostrar su seguridad. En la clase 2 solamente la investigación más detallada se refiere a las características diferenciales entre el producto investigado y su contrapartida tradicional<sup>(26)</sup>.

### Perspectivas actuales

Se ha estimado que hasta 1996 más de 15 millones de hectáreas de soja, maíz, algodón, cáñola y patatas biotecnológicas han sido plantadas en América del Norte y su progresión sigue en aumento. Las cosechas fueron recogidas en su momento y los productos resultantes han sido difundidos ya por el mundo.

En Europa algunas organizaciones y parte de la población están preocupadas por los posibles efectos de los alimentos transgénicos sobre la salud y el medio ambiente. En Estados Unidos existe una preocupación económica en relación a que los transgénicos son acusados de violar las leyes anti-monopolio por parte de la Coalición Nacional de Granjas Familiares. Los agricultores no pueden vender ni replantar las semillas y el 100% del mercado de semillas transgénicas es controlado por 5 multinacionales.

Es evidente que la biotecnología alimentaría bien orientada y correctamente controlada va a permitir un mejor acceso a mayores cantidades de alimentos modificados en el sentido de hacerlos más saludables y ello sin degradar el medio ambiente de un modo irreversible. Esta etapa transicional actual del paso de los cultivos tradicionales a los transgénicos y de la manipulación alimentaría es una etapa compleja que arrastra muchos intereses y controversias.

Para sólo referirnos a la soja transgénica, las perspectivas actuales se orientan a la modificación del perfil lipídico de sus ácidos grasos para producir aceites útiles en la producción de

margarinas de menor aporte energético y de composición lipídica más saludable, con mejor sabor y mayor tiempo de conservación, así como un mejor equilibrio del balance de aminoácidos en los productos de soja y mayor contenido de isoflavonas potencialmente beneficiosas.

Tranquiliza asimismo el observar los estrictos controles reguladores ya legislados respecto a la producción y manipulación de estos productos. Es indispensable que se cumplan y que una abundante y clara información a los profesionales de la salud y al público en general facilite la comprensión y adaptación de esta nueva etapa de la historia de la alimentación.

### Comité de Nutrición de la AEP

*Presidente:* A. Ballabriga

*Secretario:* M. Moya

*Vocales:* M. Bueno

J. Cornellá

J. Dalmau

E. Doménech

R. Tojo

R. Tormo

J.C. Vitoria

J.M. Martín

M. Martín

I. Cano

J. Cubells

E. Alustiza

P. Sanjurjo

### Bibliografía

- 1 Gaull JE. Genetie engineering and the future of food and nutrition. XX Intemational Congress of Pediatrics, Río de Janeiro 1992.
- 2 Genetically modified foods: Benefits and risks, regulation and public acceptance. London: Parliamentary Office of Science and Technology, 1998
- 3 Food Biotechnology: Health and Harvest for our times. Intemational Food Information Council, Washington DC 1994.
- 4 Madden D. ILSI Intemational Life Science. Food Biotechnology. An Introduccion. Brussels, 1995.
- 5 Beringer J. Keeping watch over genetically modified crops and foods. *Lancet* 1999; **353**:605-606.
- 6 Rogers SG. Biotechnology and the soybean. *Am J Clin Nutr* 1998; **68**: (suppl) 1330-1332.
- 7 EUFIC Foodtoday. Biotech maize offers benefits for the environment, 1998; 2.
- 8 EUFIC Foodtoday. EU Approves Four New Crops. 1998; 9.
- 9 Harrison LA, Bailey RM, Naylor MW y cols. The expressed protein in glyphosate-tolerant soybean, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synt-hase form Agrobacterium sp. Strain CP4, is rapidly digested in vitro and is not toxic to acutely gavaged mice. *J Nutr* 1996; **126**:28-40.
- 10 Hammond BG, Vicini JL, Hatnell GF y cols. The feeding value of soybeans fed to rats, chickens, catfish and dairy cattle is not altered by genetic incorporation of glyphosate tolerance. *J Nutr* 1996; **126**:717-727.
- 11 Gillard XT, Flynn L, Rowell A. Food scandal exposed. *The Guardian*, Feb 12, 1999.

- 12 Homsby M. Britain tries to ban gene crop from fodder. *The Times*, Feb 11, 1999.
- 13 EUFIC Foodtoday. Antibiotic resistance markers: an essential tool. 1998; 10.
- 14 Ballabriga A. Alimentos transgénicos. An Esp Pediatr. Libro de Actas (1) XXVIII Congreso Nacional Ordinario de la Asociación Española de Pediatría 1999; **129**:96-98.
- 15 EUFIC Foodtoday. How Safe is the Food we Eat? 1998; 9.
- 16 Fox JL. FDA attacks food allergens. *Biotechnology* 1994; **12**:568-569.
- 17 Carey B. Tasty tomatoes: now there's a concept. *Health* 1993; **7**:24-28.
- 18 Townsend JA, Thomas LA. Factors which influence the Agrobacterium mediated transformation of soybean. *J Cell Biochem* 1994; **18 A**: (Suppl):78A.
- 19 Aragao FJL, de Sa FM, Almeida ER y cols. Particle bombardment-mediated transient expression of a Brazil nut methionine-rich albumin in ben (*Phaseolus vulgaris* L). *Plant Mol Biol* 1992; **20**:357-359.
- 20 Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA y cols. Identification of a Brazil nut allergen in transgenic soy beans. *N Engl J Med* 1996; **334**:688-692.
- 21 Nakamura R, Matsuda T. Rice allergenic protein and molecular-genetic approach for hypoallergenic rice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; **60**:1215-1221.
- 22 Tada Y, Nakase M, Adachi T y cols. Reduction of 14-16 kDa allergenic proteins in transgenic rice plants by antisense gene. *FEBS Letter* 1996; **391**:341-345.
- 23 EUFIC Foodtoday. Food Safety Basic Rules, 1998; 3.
- 24 EUFIC: Cómo diferenciar los alimentos genéricamente modificados de los no modificados. *Food Today* 1999; **13**:2.
- 25 The European Food Information Council. Q & A. What you should know about Biotechnology in Food. EUFIC 1997: 1-4.
- 26 HSI International Life Science. The Safety Assessment of Novel Foods. Brussels 1997.
- 27 Comai L. Impact of plant genetic engineering on Foods and Nutrition. *Annual Rev Nutr* 1993; **13**:1991-215.