

ISSN 1020-2574

Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias
COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS

CODEX ALIMENTARIUS

**ALIMENTOS OBTENIDOS
POR MEDIOS BIOTECNOLÓGICOS**



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS
PARA LA AGRICULTURA Y LA ALIMENTACIÓN
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD



Para más información sobre las actividades de la Comisión del Codex Alimentarius, se ruega dirigirse a la

□ Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias
□ Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
□ Viale delle Terme di Caracalla
□ 00100 Roma, Italia

□ Teléfono: □ □ □ (+39) 06 57051
□ Fax: □ □ □ (+39) 06 57054593
□ Télex: □ □ □ 625852 ó 625853 FAO I
□ Correo electrónico: □ □ Codex@fao.org
□ Sitio Web: □ □ □ www.codexalimentarius.net
□

Las publicaciones del Codex Alimentarius se pueden obtener en los Puntos de venta de la FAO en todo el mundo, o solicitándolas al

□ Grupo de Ventas y Comercialización
□ Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
□ Viale delle Terme di Caracalla
□ 00100 Roma, Italia
□ Fax: □ □ □ (+39) 06 57053360
□ Correo electrónico: □ □ publications-sales@fao.org□

Las denominaciones empleadas en este producto informativo y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación o de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica o nivel de desarrollo de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites.

ISBN 92-5-305259-7

Todos los derechos reservados. Se autoriza la reproducción y difusión de material contenido en este producto informativo para fines educativos u otros fines no comerciales sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, siempre que se especifique claramente la fuente. Se prohíbe la reproducción del material contenido en este producto informativo para reventa u otros fines comerciales sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Las peticiones para obtener tal autorización deberán dirigirse al Jefe del Servicio de Gestión de las Publicaciones de la Dirección de Información de la FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia, o por correo electrónico a copyright@fao.org

© FAO y OMS 2004

PREFACIO

**La Comisión del Codex Alimentarius y el Programa Conjunto
FAO/OMS sobre Normas Alimentarias**

1. La Comisión del Codex Alimentarius se encarga de ejecutar el Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, que tiene por objeto proteger la salud de los consumidores y asegurar prácticas equitativas en el comercio de alimentos. El *Codex Alimentarius* (que en latín significa ley o código de alimentos) es un compendio de normas alimentarias aceptadas internacionalmente y presentadas de modo uniforme. Contiene también disposiciones de carácter consultivo, en forma de códigos de prácticas, directrices y otras medidas recomendadas para ayudar a alcanzar los fines del Codex Alimentarius. La Comisión ha expresado la opinión de que los códigos de prácticas podrían proporcionar útiles listas de control de los requisitos impuestos por los sistemas nacionales de comprobación de los alimentos o las autoridades encargadas de su aplicación. La publicación del Codex Alimentarius tiene por finalidad servir de orientación y fomentar la elaboración y el establecimiento de definiciones y requisitos aplicables a los alimentos, para contribuir a su armonización, y de esta forma, facilitar el comercio internacional.

**Principios para el análisis de riesgos y Directrices para la evaluación
de la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios
biotecnológicos modernos**

2. La Comisión del Codex Alimentarius adoptó los Principios y Directrices sobre los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos en su 26ª periodo de sesiones en 2003. Se trata de principios de alcance general sobre el análisis de riesgos de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos y de directrices para la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de plantas y microorganismos de ADN recombinante. Se espera que esta publicación condensada permita la amplia utilización y comprensión del análisis de riesgos y de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos por los gobiernos, las autoridades reglamentarias, las industrias alimentarias y todos los manipuladores de alimentos, y los consumidores .

3. Se puede obtener mayor información sobre estos textos o cualquier aspecto de la labor de la Comisión del Codex Alimentarius en la siguiente dirección:

*Secretario de la Comisión del Codex Alimentarius
Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias
FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Roma, Italia
Fax: (3906) 5705 459
Correo electrónico: codex@fao.org
<http://www.codexalimentarius.net>*

ÍNDICE

PREFACIO.....	iii
PRINCIPIOS PARA EL ANÁLISIS DE RIESGOS DE ALIMENTOS OBTENIDOS POR MEDIOS BIOTECNOLÓGICOS MODERNOS (CAC/GL 44-2003)	
SECCIÓN 1 - INTRODUCCIÓN	1
SECCIÓN 2 – ÁMBITO DE APLICACIÓN Y DEFINICIONES	2
SECCIÓN 3 - PRINCIPIOS.....	2
DIRECTRICES PARA LA REALIZACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS OBTENIDOS DE PLANTAS DE ADN RECOMBINANTE (CAC/GL 45-2003)	
SECCIÓN 1 - ÁMBITO DE APLICACIÓN	7
SECCIÓN 2 – DEFINICIONES	8
SECCIÓN 3 - INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS	8
SECCIÓN 4 – CONSIDERACIONES GENERALES	12
SECCIÓN 5 – OTRAS CONSIDERACIONES.....	21
ANEXO: EVALUACIÓN DE LA POSIBLE ALERGENICIDAD .	24
DIRECTRICES PARA LA REALIZACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS PRODUCIDOS UTILIZANDO MICROORGANISMOS DE ADN RECOMBINANTE (CAC/GL 46-2003)	
SECCIÓN 1 – ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	30
SECCIÓN 2 – DEFINICIONES	33
SECCIÓN 3 - INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS.....	34
SECCIÓN 4- CONSIDERACIONES GENERALES.....	39
ANEXO: EVALUACIÓN DE LA POSIBLE ALERGENICIDAD .	53

**PRINCIPIOS PARA EL ANÁLISIS DE RIESGOS DE
ALIMENTOS OBTENIDOS POR MEDIOS BIOTECNOLÓGICOS
MODERNOS**

CAC/GL 44-2003

SECCIÓN 1 - INTRODUCCIÓN

1. Para muchos alimentos, el grado de inocuidad generalmente aceptado por la sociedad refleja un historial de consumo seguro por los seres humanos. Es sabido que en un gran número de casos el conocimiento necesario para la gestión de los riesgos asociados a los alimentos se ha obtenido a través de su consumo por un largo período de tiempo. Los alimentos se consideran, en general, seguros cuando se toman las debidas precauciones durante su crecimiento, producción primaria, elaboración, almacenamiento, manipulación y preparación.
2. Los peligros asociados a los alimentos se someten al proceso de análisis de riesgos de la Comisión del Codex Alimentarius con el objeto de evaluar los riesgos potenciales y, de ser necesario, crear métodos para controlar esos riesgos. La realización del análisis de riesgos se guía por las decisiones generales de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC)¹ así como por los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos².
3. Aunque el análisis de riesgos se usa desde hace mucho tiempo para abordar peligros químicos (por ej. residuos de plaguicidas, contaminantes, aditivos alimentarios y coadyuvantes de elaboración) y se aplica también a un número cada vez mayor de peligros microbiológicos y factores nutricionales, sus principios no fueron elaborados específicamente para los alimentos enteros.
4. El método de análisis de riesgos puede, en términos generales, aplicarse a los alimentos incluyendo los obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Sin embargo, se ha reconocido que este método debe modificarse cuando se aplica a un alimento completo y no a peligros específicos que pueden estar presentes en los productos alimenticios.

¹ Estas decisiones incluyen las *Declaraciones de principios referentes a la función que desempeña la ciencia en el proceso decisorio del Codex y la medida en que se tienen en cuenta otros factores* y las *Declaraciones de principios relativos a la función de la evaluación de riesgos respecto de la inocuidad de los alimentos* (Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 13^a edición).

² “Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius” (adoptados por la 26^a sesión del Codex Alimentarius, 2003; Manual de procedimiento de la Comisión del Codex Alimentarius, 13^a edición)

5. Los principios presentados en este documento deberían considerarse conjuntamente con los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos, de los que constituyen un complemento.

6. Cuando proceda, los resultados de la evaluación de riesgos efectuada por otras autoridades de reglamentación puedan utilizarse para apoyar el análisis de riesgos, a efectos de evitar la duplicación de esfuerzos.

SECCIÓN 2 – ÁMBITO DE APLICACIÓN Y DEFINICIONES

7. El objetivo de estos Principios es ofrecer un marco para la realización de análisis de riesgos en relación con aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Este documento no trata los aspectos ambientales o éticos, ni tampoco morales ni socioeconómicos, de la investigación, desarrollo, producción y comercialización de estos alimentos.³

8. A los efectos de estos Principios se aplican las siguientes definiciones:

- Se entiende por "**biotecnología moderna**": la aplicación de:

- (i) técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluidos el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos, o
- (ii) la fusión de células más allá de la familia taxonómica,

que superan las barreras fisiológicas naturales de la reproducción o la recombinación y que no son técnicas utilizadas en la reproducción y selección tradicional.⁴

- Se entiende por "**homólogo convencional**" un organismo o variedad relacionada, o sus componentes y/o productos, para los cuales existe ya una experiencia que ha establecido su inocuidad sobre la base de su uso común como alimento.⁵

SECCIÓN 3 - PRINCIPIOS

9. El proceso de análisis de riesgos de alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos debe estar en consonancia con los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos.

³ Este documento no trata de los alimentos para animales ni de los animales alimentados con los mismos, salvo en el caso de que hayan sido obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

⁴ Esta definición se ha tomado del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología establecido en el marco del Convenio sobre la Diversidad Biológica.

⁵ Se reconoce que en el futuro pronosticable no se utilizarán como homólogos convencionales alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

EVALUACIÓN DE RIESGOS

10. La evaluación de riesgos incluye una evaluación de la inocuidad, que tiene por objeto determinar si existe algún peligro o preocupación nutricional o de otra índole en cuanto a la inocuidad y, en caso afirmativo, reunir información sobre su carácter y gravedad. La evaluación de la inocuidad debe incluir una comparación entre el alimento obtenido por medios biotecnológicos modernos y su homólogo convencional, centrada en la determinación de similitudes y diferencias entre ambos. Cuando la evaluación de inocuidad identifique un peligro nuevo o alterado, nutricional o de otra índole, relacionado con la inocuidad, el riesgo asociado al mismo debe caracterizarse a fin de determinar su relevancia para la salud humana.

11. Una evaluación de la inocuidad se caracteriza por evaluar un alimento completo o un componente del mismo en relación con el homólogo convencional apropiado, y porque:

- A) toma en consideración tanto los efectos intencionales como los no intencionales;
- B) identifica los peligros nuevos o alterados;
- C) identifica los cambios de interés para la salud humana que se producen en los nutrientes claves.

12. Debe llevarse a cabo una evaluación de inocuidad del alimento, siguiendo un método estructurado e integrado que se aplicará caso por caso, con anterioridad a su salida al mercado. Los datos e informaciones, que estarán basados en sólidos principios científicos, se obtendrán usando métodos apropiados y se analizarán mediante adecuadas técnicas estadísticas, deben ser de calidad y, cuando proceda, cantidad suficientes para poder sostener un examen científico colegiado.

13. La evaluación de riesgos debe aplicarse a todos los aspectos pertinentes de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. El método de evaluación de riesgos para estos alimentos se basa en el examen de datos e información multidisciplinarios fundados en la ciencia, tomando en cuenta los factores mencionados en las Directrices adjuntas⁶.

14. Los datos científicos para la evaluación de riesgos se obtienen generalmente de una gran variedad de fuentes, tales como el creador del producto, la literatura científica, información técnica de carácter general, científicos independientes,

⁶ Se refiere al Directrices para la Realización de la Evaluación de Inocuidad de los Alimentos Derivados de Plantas de AND Recombinante (CAC/GL 45-2003) y Directrices para la Realización de la Evaluación de Inocuidad de Alimentos Obtenidos de Microorganismos de ADN Recombinante (CAC/GL 46-2003).

organismos de regulación, organismos internacionales y otras partes interesadas. Los datos deben evaluarse utilizando métodos apropiados de evaluación de riesgos basados en la ciencia.

15. La evaluación de riesgos debería tomar en cuenta todos los datos científicos disponibles e informaciones derivadas de diferentes procedimientos de ensayo, siempre y cuando dichos procedimientos sean científicamente fundados y los parámetros que se miden sean comparables.

GESTIÓN DE RIESGOS

16. Las medidas de gestión de riesgos aplicables a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos deben ser proporcionales al riesgo, estar basadas en los resultados de la evaluación de riesgos y, cuando sea necesario, tomar en cuenta otros factores legítimos de conformidad con las decisiones generales de la Comisión del Codex Alimentarius (CAC)⁷ y los Principios de Aplicación Práctica del Codex para el Análisis de Riesgos.

17. Hay que considerar que diferentes medidas de gestión de riesgos quizás permitan alcanzar el mismo nivel de protección del consumidor contra los riesgos asociados a efectos nutricionales y de inocuidad para la salud humana; tales medidas serán, por tanto, equivalentes.

18. Los encargados de la gestión de riesgos deben tener en cuenta las incertidumbres identificadas en la evaluación de éstos y tomar las medidas apropiadas para controlarlas.

19. Las medidas de gestión de riesgos pueden incluir, según sea apropiado, el etiquetado de alimentos⁸, las condiciones para aprobar su comercialización y la vigilancia tras la puesta en el mercado.

20. La vigilancia tras la puesta en el mercado puede ser una medida apropiada de gestión de riesgos en circunstancias específicas. Su necesidad y utilidad deberán considerarse caso por caso durante el proceso de evaluación de riesgos, y debería examinarse su viabilidad durante la gestión de riesgos. La vigilancia tras la puesta en el mercado podrá realizarse con los siguientes objetivos:

- A) verificar las conclusiones relativas a la ausencia o la posible presencia, impacto e importancia de efectos para la salud de los consumidores; y
- B) seguir de cerca los cambios en el nivel de consumo de nutrientes, asociados a la introducción de alimentos que pueden alterar

⁷ Véase la nota 1 al pie de página.

⁸ Se remite al Comité del Codex sobre Etiquetado de los Alimentos en relación con las Directrices para el Etiquetado de Alimentos Obtenidos por Ciertas Técnicas de Modificación/Ingeniería Genética en el Trámite 3 del Procedimientos del Codex.

significativamente el estado nutricional, con el fin de determinar su impacto en la salud humana.

21. Podrían necesitarse instrumentos específicos para facilitar la puesta en práctica y aplicación reglamentaria de medidas de gestión de riesgos, por ejemplo, métodos analíticos apropiados y materiales de referencia, así como el rastreo de los productos⁹ con el fin de facilitar su retirada del mercado cuando se ha identificado un riesgo para la salud humana o para apoyar el seguimiento posterior a la comercialización en las circunstancias indicadas en el párrafo 20.

COMUNICACIÓN DE RIESGOS

22. Una comunicación de riesgos eficaz es esencial en todas las fases de la evaluación y gestión de los riesgos. Se trata de un proceso interactivo en el que participan todas las partes interesadas, a saber, el gobierno, la industria, las instituciones académicas, los medios de información y los consumidores.

23. La comunicación de riesgos debe incluir procesos transparentes de evaluación de la inocuidad y adopción de decisiones en materia de gestión de riesgos. Estos procesos deben estar completamente documentados en todas las etapas y abiertos a la opinión pública, respetando a la vez las preocupaciones legítimas por salvaguardar el carácter confidencial de la información comercial e industrial. En particular, los informes sobre evaluaciones de inocuidad y otros aspectos del proceso de adopción de decisiones deben estar a disposición de todas las partes interesadas.

24. Una comunicación de riesgos eficaz debe incluir procesos de consulta, que deben ser interactivos. Debe solicitarse la opinión de todas las partes interesadas; las cuestiones pertinentes de inocuidad de los alimentos y aspectos nutricionales que se planteen en las consultas deberán abordarse durante el proceso de análisis de riesgos.

COHERENCIA

25. Debe adoptarse un criterio coherente para la caracterización y gestión de los riesgos nutricionales y de inocuidad asociados a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos. Deberían evitarse diferencias injustificadas en el nivel de riesgos que presentan para los consumidores estos alimentos y alimentos convencionales similares.

⁹ Se reconoce que existen otras aplicaciones del rastreo de productos. Estas aplicaciones deberían ser congruentes con las disposiciones de los Acuerdos sobre MSF y OTC. La aplicación del rastreo de productos a los ámbitos comprendidos por ambos Acuerdos se están examinando en el marco de Codex en base a las decisiones de la 49^a reunión del CCEXEC.

26. En la caracterización y gestión de los riesgos asociados a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos se ha de proporcionar un marco reglamentario transparente y bien definido. Esto debe incluir la coherencia en los requerimientos de datos, los marcos de evaluación, el nivel de riesgo aceptable, los mecanismos de comunicación y consulta, y procesos de adopción de decisiones puntuales.

CREACIÓN DE CAPACIDAD E INTERCAMBIO DE INFORMACIÓN

27. Se deberá hacer lo posible por mejorar la capacidad de las autoridades de reglamentación, especialmente las de los países en desarrollo, para la evaluación, gestión y comunicación de los riesgos asociados a alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos, incluida la aplicación reglamentaria, o para interpretar los estudios llevados a cabo por otras autoridades u órganos de expertos reconocidos, considerando también el acceso a la tecnología analítica. Además, la creación de la capacidad de los países en desarrollo, bien mediante arreglos bilaterales o bien con la asistencia de organizaciones internacionales, debería dirigirse hacia la aplicación eficaz de estos principios.¹⁰

28. Las autoridades de reglamentación, las organizaciones internacionales, y los órganos de expertos y la industria, deberán facilitar el intercambio de información, en particular sobre métodos analíticos, a través de puntos de contacto y otros medios apropiados que incluirán, sin limitarse a ellos, a los Puntos de Contacto del Codex.

PROCESO DE REVISIÓN

29. La metodología de análisis de riesgos y su aplicación deberán ser coherentes con los nuevos conocimientos científicos y otras informaciones de interés para el análisis de riesgos.

30. Teniendo en cuenta la rápida evolución de la biotecnología, el criterio de evaluación de inocuidad aplicado a los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos deberá revisarse, cuando sea necesario, para asegurar que la información científica más reciente se incorpore al análisis de riesgos. Cuando se obtenga nueva información científica de interés para la evaluación de riesgos, esta última ha de revisarse para incorporar la información en cuestión y, de ser necesario, se adaptarán en consecuencia las medidas de gestión de riesgos.

¹⁰ Se hace referencia a la asistencia técnica en relación con las disposiciones del Artículo 9 del Acuerdo sobre Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (MSF) y el Artículo 11 del Acuerdo sobre obstáculos Técnicos al Comercio (OTC).

**DIRECTRICES PARA LA REALIZACIÓN DE LA
EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS
OBTENIDOS DE PLANTAS DE ADN RECOMBINANTE**

*CAC/GL 45-2003***SECCIÓN 1 - ÁMBITO DE APLICACIÓN**

1. Las presentes Directrices apoyan los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos, y abordan los aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos que consisten, o bien derivan, de plantas que tienen un historial de uso seguro como fuentes de alimentos y han sido modificadas por medios biotecnológicos modernos con objeto de que adquieran nuevos rasgos.
2. Este documento no trata de los alimentos para animales ni de los animales que los consumen, ni aborda tampoco los riesgos ambientales.
3. Los principios del Codex en materia de análisis de riesgos, y en particular los referentes a la evaluación de riesgos, están destinados a aplicarse sobre todo a entidades químicas definidas, como aditivos alimentarios y residuos de plaguicidas, o a sustancias químicas o contaminantes microbianos específicos que comportan peligros y riesgos identificables, pero no a alimentos enteros como tales. En efecto, son pocos los productos alimenticios que se han evaluado científicamente de una manera que permita caracterizar en forma cabal todos los riesgos que a ellos se asocian. Además, muchos alimentos contienen sustancias que probablemente se considerarían peligrosas si se utilizaran métodos convencionales para evaluar su inocuidad. Por estos motivos, para examinar la inocuidad de alimentos enteros se necesita un enfoque más específico.
4. Este enfoque se basa en el principio de que la inocuidad de los alimentos derivados de nuevas variedades de plantas, incluidas las de ADN recombinante, se evalúa en relación con un homólogo convencional que tenga un historial de utilización inocua, teniendo en cuenta tanto los efectos intencionales como involuntarios. El objetivo no consiste en tratar de identificar cada uno de los peligros asociados a un alimento determinado, sino en establecer cuáles son los peligros nuevos o alterados con respecto al alimento homólogo convencional.
5. Este enfoque de la evaluación de inocuidad se coloca en el marco de la evaluación de riesgos, tal como se expone en la Sección 3 de los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos. Si en la evaluación de inocuidad se identifica un peligro nuevo o alterado, o bien una preocupación nutricional o de otra índole relacionada con la inocuidad del alimento, como primera medida se evaluará el riesgo conexo a fin de determinar su relevancia para la salud humana. Después de la evaluación de inocuidad y, si fuera necesario, de una nueva evaluación del riesgo, el alimento

será objeto de consideraciones de gestión de riesgos de conformidad con los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos, antes de que se considere su distribución comercial.

6. Medidas de gestión de riesgos como el seguimiento posterior a la comercialización para comprobar los efectos en la salud de los consumidores pueden contribuir al proceso de evaluación. Tales medidas se consideran en el párrafo 20 de los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos.

7. Las Directrices describen el método recomendado para efectuar evaluaciones de la inocuidad de alimentos derivados de plantas de ADN recombinante en caso de que exista un producto homólogo convencional, e identifican los datos e informaciones que generalmente pueden usarse para efectuar este tipo de evaluaciones. Aunque estas Directrices se refieren a alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, en términos generales el método descrito también podría aplicarse a los que derivan de plantas que han sido alteradas mediante otras técnicas.

SECCIÓN 2 – DEFINICIONES

8. A los efectos de estas Directrices se utilizarán las siguientes definiciones:

-Se entiende por “*planta de ADN recombinante*” una planta cuyo material genético se ha modificado mediante técnicas *in vitro* de ácido nucleico, incluido el ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, e inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos.

-Se entiende por “*homólogo convencional*” una variedad afín cuya inocuidad está establecida por la experiencia de su uso común como alimento.¹

SECCIÓN 3 - INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS

9. Tradicionalmente las nuevas variedades de plantas alimentarias no se sometían a evaluaciones químicas, toxicológicas o nutricionales amplias antes de ser comercializadas, con la excepción de los alimentos destinados a grupos específicos de consumidores, por ejemplo lactantes, para los que podían constituir una parte sustancial de la dieta. Así pues, las nuevas variedades de maíz, soja, patatas y otras plantas alimentarias comunes son evaluadas por los fitogenetistas en función de sus características agronómicas y fenotípicas, pero en general los alimentos derivados de esas nuevas variedades vegetales no se someten a los rigurosos y amplios procedimientos de comprobación de inocuidad, con inclusión de estudios en animales, típicos del análisis de

¹ Se reconoce que en un futuro pronosticable no se utilizarán como homólogos convencionales alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

sustancias químicas, como aditivos alimentarios o residuos de plaguicidas, que pueden estar presentes en los alimentos.

10. El uso de modelos animales para establecer los efectos finales toxicológicos es un elemento fundamental en la evaluación de riesgos de muchos compuestos, como por ejemplo los plaguicidas. Sin embargo, en la mayoría de los casos la sustancia que debe someterse a prueba está bien caracterizada, tiene una pureza conocida, no posee un valor nutricional particular, y por lo general comporta una exposición baja de los seres humanos. Resulta, por tanto, relativamente sencillo administrar tales compuestos a animales, en dosis superiores en varios órdenes de magnitud a los niveles previstos de exposición de los seres humanos, con miras a determinar los posibles efectos nocivos importantes para las personas. De esta manera se podrán estimar, en la mayoría de los casos, los niveles de exposición en los que no se observan efectos adversos, y fijar límites máximos seguros mediante la aplicación de factores de seguridad apropiados.

11. Los estudios en animales no pueden aplicarse automáticamente a la comprobación de los riesgos asociados a alimentos enteros, que constituyen mezclas complejas de compuestos caracterizadas a menudo por grandes variaciones en su composición y valor nutricional. A causa de su masa y efecto de saciedad sólo es posible, generalmente, suministrarlos a los animales en múltiples bajos de las cantidades que podrían estar presentes en la dieta de los seres humanos. Además, un factor fundamental que se deberá tener en cuenta en la realización de estudios en animales sobre ciertos alimentos, es el valor y equilibrio nutricional de las dietas utilizadas, para evitar inducir efectos nocivos que no dependen directamente del propio material. Por consiguiente, detectar los posibles efectos nocivos y vincularlos de manera categórica con una característica individual del alimento puede ser sumamente difícil. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una completa evaluación de la inocuidad, podrían requerirse estudios en animales, diseñados adecuadamente, con alimentos completos. Otra consideración importante para establecer la necesidad de estudios en animales es si resulta apropiado someter a los animales de laboratorio a tales ensayos cuando es improbable que éstos proporcionen informaciones significativas.

12. En vista de las dificultades para aplicar a alimentos enteros los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y evaluación de riesgos, se hace necesario un enfoque más específico para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas alimentarias, incluidas las de ADN recombinante. Para abordar este problema se ha elaborado un método multidisciplinario de evaluación de la inocuidad que toma en cuenta los cambios intencionales o no intencionales que pueden producirse en la planta o en los alimentos derivados de ésta aplicando el concepto de *equivalencia sustancial*.

13. El concepto de equivalencia sustanciales es un elemento clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. Sin embargo no constituye de por sí una evaluación de inocuidad, sino el punto de partida adoptado para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento nuevo en relación con su homólogo convencional. Este concepto² se emplea para determinar analogías y diferencias entre el alimento nuevo y el producto homólogo convencional; ayuda a identificar los posibles problemas nutricionales y de inocuidad, y se considera la estrategia más apropiada disponible hasta la fecha para evaluar la inocuidad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad así efectuada no intenta determinar en forma absoluta la inocuidad del producto nuevo sino establecer si cualesquiera diferencias que se identifiquen son inocuas, a fin de determinar la inocuidad del nuevo producto en relación con su homólogo convencional.

EFFECTOS NO INTENCIONALES

14. Cuando se persigue el objetivo de conferir a una planta el rasgo específico buscado (efecto intencional) mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en algunos casos puede ocurrir que se adquieran rasgos adicionales o bien se pierdan o modifiquen otras características que la planta poseía (efectos no intencionales). La posibilidad de que se produzcan tales efectos no intencionales no se limita exclusivamente a las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* sino que constituye un fenómeno intrínseco y general, que también puede verificarse en la mejora genética convencional. Los efectos no intencionales pueden ser perjudiciales, benéficos o neutrales en relación con la salud de la planta o la inocuidad de los alimentos que derivan de la misma. También se pueden verificar efectos no intencionales en plantas de ADN recombinante, ya sea tras la inserción de secuencias de ADN como en la posterior reproducción convencional. La evaluación de inocuidad debe incluir datos e informaciones útiles para reducir la posibilidad de que un alimento derivado de la planta de ADN recombinante produzca efectos imprevistos nocivos para la salud humana.

15. Los efectos no intencionales pueden ser consecuencia de la inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma de la planta, que puede determinar la perturbación o el silenciamiento de genes existentes, la activación de genes silentes, o modificaciones en la expresión de genes existentes. Asimismo los efectos no intencionales pueden determinar la formación de patrones metabólicos nuevos o modificados; por ejemplo, la expresión de enzimas en niveles altos podría dar lugar a efectos bioquímicos secundarios o cambios en la regulación de las rutas metabólicas y/o niveles alterados de metabolitos.

² El concepto de *equivalencia sustancial* tal como se describe en el informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS del año 2000 (Documento WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Ginebra, 2000).

16. Los efectos no intencionales de la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: “previsibles” e “inesperados”. Muchos efectos no intencionales son en gran parte previsibles gracias al conocimiento de la característica insertada y de sus conexiones metabólicas, o bien de la sede de la inserción. Gracias a la información cada vez más abundante sobre el genoma de las plantas y a la mayor especificidad de los materiales genéticos que se introducen mediante las técnicas de ADN recombinante en comparación con otras formas de selección fitogenética, podría resultar más fácil prever los efectos no intencionales de una modificación particular. También pueden utilizarse técnicas bioquímicas y de biología molecular para analizar los cambios potenciales en el plano de la transcripción de genes y la traducción de los mensajes que podrían determinar efectos no intencionales.

17. La evaluación de la inocuidad de alimentos derivados de plantas de ADN recombinante utiliza métodos destinados a identificar tales efectos no intencionales, así como procedimientos para evaluar su pertinencia biológica y sus posibles consecuencias para la inocuidad del alimento. Para evaluar los efectos no intencionales se necesita una variedad de datos e información, ya que ningún ensayo es capaz de detectar todos los posibles efectos no intencionales o identificar con certeza los que revisten interés para la salud humana. Estos datos e informaciones, considerados en su conjunto, brindan garantías de que es improbable que el alimento produzca efectos nocivos para la salud humana. La evaluación de los efectos no intencionales toma en cuenta las características agronómicas/fenotípicas de la planta observadas habitualmente por los genetistas al seleccionar nuevas variedades para su comercialización. Estas observaciones de los genetistas permiten un cribado inicial de las plantas que presentan rasgos no buscados. Las nuevas variedades que superan esta selección se someten a evaluación de la inocuidad tal como se describe en las secciones 4 y 5.

MARCO DE LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS

18. Para evaluar la inocuidad de un alimento derivado de una planta de ADN recombinante se aplica un procedimiento por etapas que examina los factores pertinentes, a saber:

- A) Descripción de la planta de ADN recombinante;
- B) Descripción de la planta base y de su utilización como alimento;
- C) Descripción del organismo u organismos donantes;
- D) Descripción de la modificación o modificaciones genéticas;
- E) Caracterización de la modificación o modificaciones genéticas;
- F) Evaluación de la inocuidad:
 - a) sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos);

- b) análisis de los componentes esenciales;
- c) evaluación de los metabolitos;
- d) elaboración del alimento;
- e) modificación nutricional; y

G) Otras consideraciones.

19. En algunos casos, las características del producto pueden requerir la obtención de datos e informaciones adicionales para abordar cuestiones que son peculiares del producto examinado.

20. Los experimentos efectuados con la intención de obtener datos para las evaluaciones de inocuidad deben diseñarse y realizarse de conformidad con conceptos y principios científicos sólidos y también, cuando proceda, con las buenas prácticas de laboratorio. Deben proporcionarse los datos primarios a las autoridades de reglamentación si así lo solicitan. Los datos deberán obtenerse mediante métodos científicamente sólidos, y analizarse con técnicas estadísticas apropiadas. Se deberá documentar la sensibilidad de todos los métodos de análisis.

21. La finalidad de toda evaluación de inocuidad es garantizar, a la luz de los conocimientos científicos más sólidos de que se disponga, que el alimento no puede causar daño alguno si se prepara, utiliza y/o consume de acuerdo con el uso previsto. El producto que se espera obtener de tal evaluación es una conclusión con respecto a si el nuevo alimento es tan inocuo como el producto homólogo convencional, teniendo en cuenta las repercusiones en la dieta de todo cambio en el contenido o valor nutricional. En definitiva el resultado del proceso de evaluación de la inocuidad consistirá, por tanto, en una definición del producto examinado que permita a los encargados de la gestión del riesgo determinar si es necesario tomar medidas, y en caso afirmativo, adoptar decisiones fundadas y apropiadas.

SECCIÓN 4 – CONSIDERACIONES GENERALES

DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA DE ADN RECOMBINANTE

22. Se deberá proporcionar una descripción de la nueva planta de ADN recombinante 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 la evaluación de inocuidad.

DESCRIPCIÓN DE LA PLANTA BASE Y SU EMPLEO COMO ALIMENTO

23. Se deberá proporcionar una descripción completa de la planta base. Los datos e informaciones necesarios incluirán lo siguiente, sin limitarse necesariamente a ello:

- A) nombre común o habitual; nombre científico; clasificación taxonómica
- B) historia del cultivo y su evolución a través del fitomejoramiento identificando en especial aquellos rasgos que pueden tener efectos nocivos para la salud humana.
- C) información sobre el genotipo y fenotipo de la planta base que pueda guardar relación con su inocuidad, incluida toda toxicidad o alergenidad que se conozca; y
- D) historial de uso inocuo en el consumo alimentario.

24. Se deberá proporcionar información pertinente sobre el fenotipo no sólo de la planta base, sino también de las especies relacionadas y de plantas que hayan aportado o puedan aportar una contribución importante al patrimonio genético de la planta base.

25. 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

26. Se deberá proporcionar información sobre el organismo u organismos donantes y, cuando sea apropiado, sobre otras especies relacionadas. 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). La descripción del organismo u organismos donantes deberá incluir:

- A) su nombre habitual o común;
- B) el nombre científico;
- C) la clasificación taxonómica;
- D) información sobre su evolución en lo que atañe a la inocuidad de alimentos;

- E) información sobre toxinas, antinutrientes y alérgenos naturales en el caso de los microorganismos, informaciones adicionales sobre la patogenicidad y las relaciones con agentes patógenos conocidos; y
- F) información sobre su uso pasado y actual, si lo tiene, en el suministro alimentario y sobre otras vías de exposición distintas del uso alimentario previsto (por ejemplo, su posible presencia como contaminantes).

DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN GENÉTICA Y DE LAS MODIFICACIONES GENÉTICAS

27. 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.

28. 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 destinado utilizado para modificar la planta (por ej. plásmidos auxiliares), 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 destinado a la transformación del organismo base (por ej., bacterias).

29. Se deberá proporcionar información sobre el ADN que ha de introducirse, 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 GENÉTICA Y DE LAS MODIFICACIONES GENÉTICAS

30. Para una comprensión clara de los efectos producidos 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.

31. 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 sedes de inserción;
- C) la organización del material genético insertado en cada sede, incluyendo el número de copias y datos suficientes sobre las secuencias del insertado y de la región circundante para identificar cualquier sustancia expresada como consecuencia de tal inserción, o, cuando sea más apropiado, otras informaciones como el análisis de los productos de la transcripción o expresión para identificar cualquier producto nuevo que pudiera estar presente en el alimento.
- 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.

32. Se deberá proporcionar información sobre todas las sustancias que se hayan expresado en la planta de ADN recombinante, y en particular:

- A) los productos génicos (por ej. una proteína o un ARN no transcrito);
- B) la función de los productos génicos;
- 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) cuando sea posible, la cantidad de los productos génicos, si la función de las secuencias/los genes expresados es alterar la acumulación de un ARNm o proteína endógenos específicos.

33. Asimismo se deberá proporcionar información:

- A) que demuestre si se ha mantenido la ordenación del material genético empleado para la inserción, o bien se ha producido una reordenación significativa tras la integración;
- B) que demuestre si las modificaciones introducidas deliberadamente en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada determinan cambios en su modificación después de la traducción o afectan a sitios críticos para su estructura o función;
- C) que demuestre si 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 injerto de ADN o la expresión del correspondiente ARN, si no es posible medir directamente las características fenotípicas;
- D) que demuestre si el rasgo o rasgos nuevos expresados se expresan de acuerdo a lo esperado en los tejidos apropiados, en una forma y unos niveles que son coherentes con las secuencias reguladoras asociadas que determinan la expresión del gen correspondiente;
- E) que indique si existen pruebas de que uno o más genes de la planta huésped han sido afectados por el proceso de transformación; y
- F) que confirme la identidad y modalidades de expresión de cualesquiera nuevas proteínas de fusión.

EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD

Sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos)

Evaluación de la posible toxicidad

34. Las técnicas de ácidos nucleicos *in vitro* permiten la introducción de ADN que puede determinar la síntesis de nuevas sustancias en las plantas. Tales nuevas sustancias pueden ser componentes convencionales de los alimentos vegetales, como proteínas, grasas, carbohidratos o vitaminas que resultan nuevos en el contexto la planta de ADN recombinante en cuestión, aunque también podrían incluir nuevos metabolitos que son producto de la actividad de enzimas generadas por la expresión del ADN introducido.

35. La evaluación de la inocuidad debe tomar en cuenta la naturaleza química y la función de la nueva sustancia expresada e identificar la concentración de la misma en las partes comestibles de la planta de ADN recombinante, incluyendo las variaciones y los valores medianos. También, se deberá considerar la

exposición corriente en la dieta y los posibles efectos en ciertos subgrupos de la población.

36. Deberá facilitarse la información que garantice que no se han transferido genes que forman parte de toxinas o antinutrientes conocidos, presentes en los organismos donantes, a plantas de ADN recombinante que normalmente no expresan tales características tóxicas o antinutritivas. Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que una planta de ADN recombinante se elabora de manera diferente con respecto a la planta donante, ya que las técnicas convencionales de elaboración de alimentos asociadas a los organismos donantes pueden desactivar, degradar o eliminar los antinutrientes o las sustancias tóxicas.

37. Por los motivos enunciados en la Sección 3, puede que no se considere necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales cuando la sustancia en cuestión, u otra estrechamente relacionada con ella, tomando en cuenta su función y exposición ha tenido un consumo inocuo en los alimentos. En otros casos puede ser necesario efectuar estudios toxicológicos convencionales u otros estudios con la nueva sustancia.

38. En el caso de las proteínas, la evaluación de la toxicidad potencial deberá concentrarse en la analogía entre las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de toxinas y antinutrientes proteicos conocidos (por ej., inhibidores de la proteasa, lectinas) así como en la estabilidad térmica o durante la elaboración y la degradación en modelos apropiados y representativos de los sistemas gástricos e intestinal. Se podrán llevar a cabo estudios apropiados de la toxicidad oral³ en aquellos casos en que la proteína esté presente en el alimento, no sea similar a proteínas que han tenido un consumo inocuo en los alimentos o no haya tenido previamente un consumo alimentario inocuo, tomando en consideración su función biológica siempre que se conozca.

39. Se deberá evaluar caso por caso la toxicidad potencial de sustancias no proteicas que no han tenido un consumo inocuo en alimentos, tomando en consideración la identidad y la función biológica de la sustancia en la planta y la exposición dietética a la misma. Los tipos de estudios que han de realizarse pueden incluir estudios de metabolismo, toxicocinética, toxicidad, subcrónica, toxicidad/carcinogénesis crónica, y toxicidad en la reproducción y el desarrollo, según el enfoque toxicológico tradicional.

40. Esto puede requerir el aislamiento de la nueva sustancia procedente de la planta de ADN recombinante o bien la síntesis o producción de la misma a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el

³ Se han elaborado Directrices para los estudios de la toxicidad oral en distintos foros internacionales; un ejemplo son las Directrices de la OCDE para los ensayos de productos químicos.

material es equivalente desde el punto de vista bioquímico, estructural y funcional al producido en la planta de ADN recombinante.

Evaluación de la posible alergenicidad (proteínas)

41. En todos los casos en que la proteína o proteínas resultantes del gen insertado estén presentes en los alimentos será necesario evaluar su alergenicidad potencial. El enfoque integral y progresivo que ha de aplicarse caso por caso en la evaluación de la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas debe basarse en varios criterios utilizados de forma combinada (puesto que no hay un criterio capaz de predecir por sí solo la presencia o ausencia de alergenicidad). En el anexo se presentan en detalle las cuestiones que han de someterse a examen.⁴

42. Es necesario evaluar las nuevas proteínas expresadas en alimentos derivados de plantas de ADN recombinante 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, centeno, cebada, avena o cereales afines.

43. Se deberá evitar la transferencia de genes de alimentos generalmente alergénicos y de aquellos que se sabe que generan enteropatía sensible al gluten en los individuos sensibles, a menos que esté documentado que el gen transferido no forma parte de un alérgeno o proteína responsable de enteropatía sensible al gluten.

Análisis de los componentes esenciales

44. Los análisis de la concentración de los componentes esenciales⁵ de la planta de ADN recombinante, y especialmente de los que son típicos del alimento, deben compararse con un análisis equivalente de un alimento homólogo convencional, cultivado y cosechado en las mismas condiciones. En algunos casos quizás sea necesario considerar también una comparación con la planta de ADN recombinante cultivada en las condiciones agronómicas previstas (por ej.,

⁴ El informe de la Comisión Mixta de Expertos FAO/OMS 2001 que incluye referencias de varios árboles de decisión, fue utilizado para la elaboración del Anexo a las Directrices.

⁵ Son nutrientes o antinutrientes esenciales aquellos componentes de un alimento determinado que pueden tener un impacto considerable en la dieta global. Pueden ser constituyentes principales de los alimentos (como grasas, proteínas, carbohidratos en el caso de los nutrientes, o inhibidores enzimáticos en el de los antinutrientes) o bien compuestos secundarios (minerales, vitaminas). Las sustancias tóxicas esenciales son aquellos compuestos toxicológicamente importantes que se sabe que están intrínsecamente presentes en la planta, por ejemplo aquellos cuya potencia y nivel tóxicos pueden ser significativos para la salud (por ej. un aumento del nivel de solanina en las patatas o de selenio en el trigo) y los alérgenos.

aplicación de un herbicida). La importancia estadística de cualesquiera diferencias que se observen se deberá evaluar en el contexto de la gama de variaciones naturales de ese parámetro para determinar su importancia biológica. Lo ideal sería que la referencia utilizada para la comparación fuera la línea parental isogénica más cercana, pero en la práctica esto no siempre será viable, por lo que se deberá elegir una línea tan cercana como sea posible. La finalidad de esta comparación, a la que se sumará, si es necesario, una evaluación de la exposición, es establecer si sustancias nutricionalmente importantes o que pueden afectar la inocuidad del alimento no han sufrido alteraciones que puedan tener efectos nocivos en la salud humana.

45. Los sitios elegidos para el ensayo deben ser representativos de la gama de condiciones ambientales en las cuales se prevé que han de cultivarse las variedades vegetales en cuestión. El número de sitios debe ser suficiente para permitir una evaluación precisa de las características de composición en toda esta gama. Por otra parte, los ensayos deben realizarse en un número de generaciones que sea suficiente para permitir una exposición adecuada a la variedad de condiciones que se encuentran en la naturaleza. A fin de reducir al mínimo los efectos ambientales y reducir, también, cualquier efecto determinado por la variación genotípica natural dentro de una cierta variedad de planta, los ensayos en cada sitio deberán repetirse. Asimismo deberán tomarse muestras de un número adecuado de plantas, y los métodos de análisis tendrán que ser suficientemente sensibles y específicos para detectar las variaciones en los componentes esenciales.

Evaluación de los metabolitos

46. Algunas plantas de ADN recombinante pueden haberse modificado de una manera que determine niveles nuevos o alterados de los distintos metabolitos en el alimento. Deberá tomarse en cuenta la posibilidad de que en este último se acumulen metabolitos que podrían resultar nocivos para la salud humana. La evaluación de la inocuidad de tales plantas requiere que se investiguen los niveles de residuos y metabolitos en el alimento y se evalúe toda alteración de su perfil de nutrientes. En caso de que se identifiquen alteraciones de los niveles de residuos o metabolitos en los alimentos, será necesario examinar las posibles repercusiones en la salud humana aplicando procedimientos convencionales para establecer la inocuidad de tales metabolitos (por ej., procedimientos para evaluar la inocuidad para los seres humanos de sustancias químicas presentes en los alimentos).

Elaboración de los alimentos

47. También habrá que considerar los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluida su preparación en el hogar, en los productos alimenticios derivados de plantas de ADN recombinante. Por ejemplo, se podrían verificar alteraciones de la termoestabilidad de una sustancia tóxica endógena o la biodisponibilidad de un nutriente importante después de la elaboración. Por

consiguiente se deberá proporcionar información que describa las condiciones de elaboración utilizadas para producir un ingrediente alimentario a partir de la planta en cuestión. Por ejemplo, en el caso del aceite vegetal se suministrará información sobre el procedimiento de extracción y todas las etapas de refinación posteriores.

MODIFICACIONES NUTRICIONALES

48. La evaluación de los posibles cambios en la composición de los nutrientes esenciales, que debe efectuarse para todas las plantas de ADN recombinante, ya se ha descrito en la sección titulada “Análisis de los componentes esenciales”. Sin embargo, los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante que se han sometido a modificación a fin de alterar intencionalmente su calidad o su funcionalidad nutricional deben ser objeto de una evaluación nutricional adicional, para determinar las consecuencias de los cambios que han sufrido y establecer si es probable que la introducción de tales alimentos en el suministro alimentario modifique la ingesta de nutrientes.

49. 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 de la planta de ADN recombinante. 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 garantiza que se detectará toda posibilidad de efectos nutricionales indeseables. 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 inmunitario alterado. Sobre la base del análisis de las repercusiones nutricionales y las necesidades alimentarias de subgrupos específicos de la población, quizás sea necesario efectuar evaluaciones nutricionales adicionales. Asimismo es importante verificar el grado de biodisponibilidad del nutriente modificado y establecer en qué medida éste permanece estable a lo largo del tiempo y durante su elaboración y almacenamiento.

50. El empleo de la selección fitogenética 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 hacer que cambie el perfil global de nutrientes del producto vegetal, y este cambio podría afectar el estado nutricional de las personas que consumen el alimento. Por otra parte, las alteraciones inesperadas de los nutrientes podrían tener el mismo efecto. Por más que la evaluación individual de los componentes de las plantas de ADN

recombinante establezca la inocuidad de los mismos, será necesario determinar las repercusiones del cambio en el perfil global de nutrientes.

51. Cuando el resultado de la modificación es un producto alimenticio, como el aceite vegetal, con una composición significativamente diferente de su homólogo convencional, quizás sea apropiado utilizar también otros alimentos o componentes de alimentos convencionales (es decir, aquellos cuya composición nutricional es más similar a la del alimento derivado de la planta de ADN recombinante) como términos de comparación apropiados para determinar el impacto nutricional del alimento.

52. A causa de la variación geográfica y cultural 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 alimentarias constituyen la fuente principal de un nutriente determinado para ciertas poblaciones. Es preciso identificar estos nutrientes, así como las poblaciones afectadas.

53. Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, quizás se justifique la realización de estudios de alimentación en animales, para alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes o si la composición no es comparable a la del alimento convencional. Por otra parte, los alimentos destinados a producir beneficios para la salud podrían requerir estudios específicos, ya sea nutricionales, toxicológicos o de otra índole. 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.

SECCIÓN 5 – OTRAS CONSIDERACIONES

POSIBLE ACUMULACIÓN DE SUBSTANCIAS IMPORTANTES PARA A LA SALUD HUMANA

54. Algunas plantas de ADN recombinante pueden presentar rasgos (por ejemplo, tolerancia a los herbicidas), capaces de determinar indirectamente la posible acumulación de residuos de plaguicidas, metabolitos alterados de tales residuos, metabolitos tóxicos, contaminantes, u otras sustancias que pueden afectar a la salud humana. La evaluación de inocuidad debería tomar en consideración esta acumulación potencial. A fin de establecer la inocuidad de tales compuestos deberán aplicarse procedimientos convencionales (como los empleados para evaluar la inocuidad de las sustancias químicas para los seres humanos).

USO DE GENES MARCADORES DE RESISTENCIA LA ANTIBIÓTICOS

55. En el desarrollo futuro de plantas de ADN recombinante deberían aplicarse tecnologías de transformación alternativas que no determinen la presencia de

genes marcadores de resistencia a antibióticos en los alimentos, en caso de que tales tecnologías estén disponibles y se haya demostrado su inocuidad.

56. Se considera que hay muy pocas posibilidades de que un gen se transfiera de plantas y productos alimenticios derivados de éstas a microorganismos intestinales o células humanas, considerando los numerosos eventos complejos y poco probables que deberían verificarse consecutivamente para que tal transferencia ocurriera. No obstante, no puede descartarse por completo la posibilidad de que tales eventos se produzcan⁶.

57. Al evaluar la inocuidad de alimentos que contienen genes marcadores de resistencia a antibióticos deberán tomarse en cuenta los siguientes factores:

A) el uso clínico y veterinario del antibiótico en cuestión;

(algunos antibióticos constituyen el único medicamento disponible para tratar ciertas condiciones clínicas, por ej., la vancomicina en ciertas infecciones de estafilococos. No deben utilizarse en plantas de ADN recombinante genes marcadores que participen en la resistencia a tales antibióticos).

B) si la presencia en el alimento de la enzima o proteína que forma parte del gen marcador de resistencia al antibiótico comprometería la eficacia terapéutica del antibiótico administrado por vía oral;

(Esta evaluación debería proporcionar una estimación de la cantidad de antibiótico ingerido por vía oral que puede ser degradado por la presencia de la enzima en el alimento, teniendo en cuenta factores como la dosificación del antibiótico, la cantidad de enzima que se prevé que permanecerá en el alimento tras su exposición a las condiciones digestivas, considerando la condición estomacal neutral y alcalina y la necesidad de cofactores de la enzima (por ej. ATP) para la actividad enzimática, la concentración estimada de tales factores en el alimento).

C) inocuidad del producto génico, al igual que para cualquier otro producto génico expresado.

58. Si la evaluación de los datos e informaciones disponibles parece indicar que la presencia del gen marcador de resistencia a antibióticos, o el producto génico, supone riesgos para la salud humana, el gen marcador o el producto génico no deberán estar presentes en el alimento. No deberían estar presentes en alimentos

⁶ En los casos en que existe una presencia natural elevada de bacterias resistentes a antibióticos, la posibilidad de que tales bacterias transfieran a otras estas resistencia será superior en algunos órdenes de magnitud a la probabilidad de su transferencia de los alimentos ingeridos a las bacterias.

genes utilizados en la producción de alimentos que presenten resistencia a antibióticos de uso clínico.

EXAMEN DE LA EVALUACIÓN DE INOCUIDAD

59. La finalidad de la evaluación de inocuidad es llegar a una conclusión con respecto a si el nuevo alimento es tan inocuo como el homólogo convencional teniendo en cuenta los efectos dietéticos de cualquier cambio en el contenido o valor nutricional. Sin embargo, la evaluación de inocuidad deberá reexaminarse a la luz de las nuevas informaciones científicas que puedan poner en tela de juicio las conclusiones de la evaluación original.

ANEXO: EVALUACIÓN DE LA POSIBLE ALERGENICIDAD

SECCIÓN 1 – INTRODUCCIÓN

1. Para todas las nuevas proteínas⁷ expresadas en plantas con ADN recombinante, que pudieran estar presentes en el alimento final, se debe evaluar la posibilidad de que causen reacciones alérgicas. Esto incluye considerar si la nueva proteína expresada es una proteína a las que ciertos individuos puedan ya ser sensibles, y también si se trata de una proteína nueva para el suministro alimentario, si tiene probabilidades de inducir reacciones alérgicas en ciertas personas.
2. Actualmente no existe un ensayo definitivo en el que se pueda confiar para predecir una respuesta alérgica de los seres humanos a una nueva proteína expresada, recomendándose por lo tanto que en la evaluación de la posible alergenidad de las nuevas proteínas expresadas se utilice un enfoque integrado y progresivo aplicado caso por caso. Este enfoque toma en consideración las pruebas aportadas por varios tipos de información y datos, ya que no hay un criterio suficientemente predictivo por sí solo.
3. El producto final de la evaluación es una conclusión sobre la posibilidad de que la proteína sea un alérgeno alimentario.

⁷ Esta estrategia de evaluación no es aplicable para determinar si nuevas proteínas expresadas son capaces de inducir sensibilidad al gluten u otras enteropatías. El tema de las enteropatías ya se ha abordado en la Evaluación de la posible alergenidad (proteínas), párrafo 42 de las Directrices para la Realización de la Evaluación de la Inocuidad de los Alimentos Derivados de Plantas de ADN Recombinante. Además, la estrategia no es aplicable para la evaluación de alimentos en los que los productos génicos se regulan a la baja con fines hipoalérgicos.

SECCIÓN 2 – ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN

4. Los pasos iniciales para la evaluación de la posible alergenicidad de cualquier proteína nueva expresada consisten en determinar: la fuente de la proteína introducida; cualquier similitud significativa entre la secuencia de aminoácidos de la proteína y aquella de alérgenos conocidos; y sus propiedades estructurales, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la susceptibilidad a la degradación enzimática y la estabilidad térmica y en el tratamiento ácido y enzimático.

5. Al no existir un ensayo que pueda predecir la probabilidad de una respuesta IgE a la exposición oral en los seres humanos, el primer paso para caracterizarlas nuevas proteínas expresadas debería ser la comparación de la secuencia de aminoácidos, y de ciertas características físico-químicas de la nueva proteína expresada, con las de alérgenos ya conocidos, en un enfoque de ponderación de las pruebas disponibles. Esto requerirá que se aisle toda nueva proteína expresada, de la planta de ADN recombinante o bien se proceda a la síntesis o producción de la misma 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 de ADN recombinante. Se debería dar atención especial a la selección del huésped de la expresión, puesto que las modificaciones posteriores a la traducción que pueden producirse en los diferentes huéspedes (por ejemplo: sistema eucariótico vs. sistema procariótico) pueden tener consecuencias para el potencial alérgico de la proteína.

6. Es importante establecer si se sabe que la fuente sea causa de reacciones alérgicas. Debe suponerse que los genes derivados de fuentes alérgicas conocidas comportan un alérgeno a no ser que los datos científicos demuestren lo contrario.

SECCIÓN 3 – EVALUACIÓN INICIAL

SECCIÓN 3.1 – FUENTE DE LA PROTEÍNA

7. Como parte de los datos que sostienen la inocuidad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, la información debería describir todo informe de alergenicidad asociado con el organismo donante. Las fuentes alérgicas de genes se definirían como aquellos organismos sobre los que hay pruebas razonables de alergia media por IgE, sea oral, respiratoria o de contacto. El conocimiento de la fuente de la proteína introducida permite la identificación de herramientas y de datos pertinentes que han de considerarse en la evaluación de alergenicidad. Estos incluyen: la disponibilidad de suero para propósitos de selección; tipo, severidad y frecuencia documentadas de las reacciones alérgicas; características estructurales y secuencia de aminoácidos; propiedades físicoquímicas e inmunológicas (si están disponibles) de las proteínas de dicha fuente conocidas como alérgicas.

SECCIÓN 3.2 – HOMOLOGÍA DE LAS SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS

8. El propósito de la comparación de homología de secuencia es evaluar en qué medida la estructura de la nueva proteína expresada es similar a la de un alérgeno conocido. Esta información puede sugerir si dicha proteína tiene potencial alérgico. Se deben efectuar búsquedas de homología de secuencia comparando la estructura de todas las nuevas proteínas expresadas con la de todos los alérgenos conocidos. Las búsquedas deben realizarse utilizando varios algoritmos, tales como FASTA o BLASTP, para predecir las semejanzas estructurales generales. También pueden aplicarse estrategias como la búsqueda progresiva de segmentos contiguos idénticos de aminoácidos para identificar secuencias que puedan representar epítomos lineales. El tamaño de la secuencia de aminoácidos contiguos debería basarse en una justificación científicamente fundada para reducir al mínimo las posibilidades de obtener falsos resultados negativos o positivos⁸. Se deben utilizar procedimientos validados de búsqueda y evaluación para producir resultados biológicamente significativos.

9. La reactividad cruzada de IgE entre una nueva proteína expresada y un alérgeno conocido debería considerarse como una posibilidad cuando hay más de 35% de identidad en un segmento de 80 o más aminoácidos (FAO/OMS 2001) se cumplen otros criterios científicamente fundados. Todas las informaciones obtenidas como resultado de la comparación de homología de secuencia entre una proteína nueva expresada y alérgenos conocidos, deberían notificarse, para permitir una evaluación caso por caso con base científica.

⁸ Se tiene en cuenta que la consulta FAO/OMS de 2001 sugirió pasar de 8 a 6 secuencias de aminoácidos. Mientras más pequeña sea la secuencia peptídica utilizada en la comparación progresiva, más alta será la probabilidad de obtener resultados positivos falsos, e inversamente, mientras más alta sea la secuencia peptídica utilizada, más grande será la probabilidad de obtener resultados negativos falsos, lo que reducirá la utilidad de la comparación.

10. Las búsquedas de homología de secuencia tienen ciertas limitaciones. En particular, las comparaciones se limitan a las secuencias de alérgenos conocidos que figuran en bases de datos públicamente disponibles y en la literatura científica. También existen limitaciones a la capacidad de tales comparaciones para detectar epítomos capaces de unirse específicamente con los anticuerpos IgE.

11. Un resultado negativo de homología de secuencia indica que una nueva proteína expresada no es un alérgeno conocido y que es poco probable que tenga una reacción cruzada con alérgenos conocidos. Un resultado que indique la ausencia de una homología de secuencia significativa debería considerarse junto con los otros datos reseñados en esta estrategia para evaluar el potencial alérgico de una nueva proteína expresada. Deberían llevarse a cabo estudios adicionales cuando proceda (véanse también las secciones 4 y 5). Un resultado positivo de homología de secuencia indica que es probable que la nueva proteína expresada sea alérgica. Si el producto se va a seguir considerando, debería evaluarse utilizando suero de individuos sensibles a la fuente alérgica identificada.

SECCIÓN 3.3 – RESISTENCIA A LA PEPSINA

12. En varios alérgenos alimentarios, se ha observado resistencia a la digestión por pepsina; existe por lo tanto una correlación entre la resistencia a la digestión por pepsina y el potencial alérgico⁹ Por consiguiente, la resistencia de una proteína a la degradación en presencia de pepsina, en condiciones apropiadas, indica que se deben realizar nuevos análisis para determinar la probabilidad de que una nueva proteína expresada sea alérgica. El establecimiento de un protocolo coherente y adecuadamente validado de degradación por pepsina podría aumentar la utilidad de este método. Sin embargo, se debería tomar en cuenta que la ausencia de resistencia a la pepsina no excluye el hecho de que la nueva proteína expresada pueda ser un alérgeno de interés.

⁹ Para establecer la correlación se utilizó el método delineado en la United States Pharmacopoeia (1995) (Astwood et al. 1996).

13. Aunque se recomienda firmemente el protocolo de resistencia a la pepsina, hay que tener en cuenta que existen otros protocolos de susceptibilidad a enzimas. Se pueden utilizar protocolos alternativos si se proporciona una justificación adecuada¹⁰.

SECCIÓN 4 – SELECCIÓN MEDIANTE SUERO ESPECÍFICO

14. Para aquellas proteínas que se originan de una fuente que se sabe que es alergénica o tiene una homología de secuencia con un alérgeno conocido, se recomienda efectuar ensayos de inmunología si hay sueros disponibles. El suero de individuos con una alergia clínicamente validada a la fuente de la proteína puede ser utilizado para probar la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE de la proteína en ensayos *in vitro*. Un elemento crucial para el ensayo será la disponibilidad de suero de un número suficiente de personas¹¹. Además, la calidad del suero y del procedimiento de ensayo deberá uniformarse para que el ensayo produzca un resultado válido. Para las proteínas de fuentes que no sepa que sean alergénicas y no presenten homología de secuencia con el alérgeno conocido podría considerarse la selección mediante suero específico si se dispone de pruebas como las descritas en el párrafo 17.

¹⁰. Informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS sobre la alelgenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (2001): Sección 6.4 sobre resistencia a la pepsina

¹¹. De acuerdo con el informe conjunto de la Consulta de Expertos FAO/OMS sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (22 al 25 de enero de 2001, Roma, Italia) se requiere como mínimo 8 sueros pertinentes para obtener un 99% de certeza de que la nueva proteína no es un alérgeno, en el caso de alérgenos mayores. Igualmente, se requiere un mínimo de 24 sueros pertinentes para lograr el mismo nivel de certeza en el caso de alérgenos menores. Se reconoce que estas cantidades de suero no están disponibles para propósitos de pruebas.

15. En caso de una nueva proteína expresada derivada de una fuente alergénica conocida, un resultado negativo en ensayos de inmunidad *in vitro*¹² no se considerará suficiente, pero debería ser motivo para pruebas adicionales tales como el posible uso de ensayos dérmicos y protocolos *ex vivo*. El resultado positivo en estos ensayos indicaría la presencia de un alérgeno potencial.

SECCIÓN 5 –OTRAS CONSIDERACIONES

16. La exposición absoluta de la nueva proteína expresada y los efectos de la elaboración a que se somete el alimento en cuestión ayudarán a sacar una conclusión general sobre el potencial de riesgo para la salud humana. En este sentido, también debería considerarse la naturaleza del producto alimentario que se destina al consumo para determinar los tipos de elaboración que deberían aplicarse y sus efectos sobre la presencia de la proteína en el producto alimentario final.

17. A medida que evolucionen el conocimiento científico y la tecnología se podrán examinar otros métodos e instrumentos para evaluar la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas, como parte de la estrategia de evaluación. Estos métodos deberán ser científicamente sólidos y pueden incluir la selección mediante suero específico (por ejemplo, la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE en suero de personas con respuestas alérgicas clínicamente validadas a categorías de alimentos que están relacionados de una manera general con el alimento en cuestión); la creación de bancos internacionales de suero; el uso de modelos animales; y el examen de nuevas proteínas expresadas por epítomos de células T y motivos estructurales asociados a los alérgenos.

¹² El procedimiento *ex vivo* se describe como un ensayo de alergenicidad que utiliza cultivos de células o tejidos de personas alérgicas (informe de la Consulta FAO/OMS sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos)

**DIRECTRICES PARA LA REALIZACIÓN DE LA
EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS
PRODUCIDOS UTILIZANDO MICROORGANISMOS DE ADN
RECOMBINANTE**

CAC/GL 46-2003

SECCIÓN 1 – ÁMBITO DE APLICACIÓN

1. Estas Directrices apoyan los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos, y abordan los aspectos institucionales y de inocuidad de los alimentos producidos mediante la acción de microorganismos de ADN recombinante¹. Los microorganismos de ADN recombinante que se utilizan para producir dichos alimentos se obtienen habitualmente mediante técnicas biotecnológicas modernas, de cepas que tienen un historial de empleo inocuo para fines específicos en la producción de alimentos. No obstante, en los casos en que las cepas receptoras no tengan un historial de utilización inocua, será necesario establecer su inocuidad². Tales alimentos e ingredientes de alimentos contienen microorganismos de ADN recombinante viables o no viables, o pueden haberse producido mediante fermentación con microorganismos de ADN recombinante con posterior extracción de tales microorganismos.

2. Teniendo en cuenta que quizás deban abordarse en otros órganos o instrumentos, el presente documento no trata los siguientes temas:

- La inocuidad de los microorganismos utilizados en la agricultura (para la protección de plantas, como biofertilizantes, en piensos o en alimentos obtenidos de los animales que consumen tales piensos, etc.);
- los riesgos relacionados con la liberación en el medio ambiente de microorganismos de ADN recombinante utilizados en la producción de alimentos;

¹ Los microorganismos incluidos en estas aplicaciones son bacterias, levaduras y hongos filamentosos. (Tales usos incluyen, sin limitarse a éstos, la producción de yogurt, queso, salchichas fermentadas, *natto*, *kimchi*, pan, cerveza y vino).

² Los criterios para establecer la inocuidad de los microorganismos utilizados en la producción de alimentos cuando no existe un historial de empleo inocuo exceden el ámbito del presente documento.

- la inocuidad de las sustancias producidas por microorganismos que se utilizan como aditivos o coadyuvantes de elaboración, incluidas las enzimas destinadas a utilizarse en la producción de alimentos³;
- los supuestos beneficios específicos para la salud o efectos probióticos que pueden atribuirse al uso de microorganismos en alimentos; y
- los temas relacionados con la ausencia de efectos nocivos para las personas que trabajan en la producción de alimentos y manipulan microorganismos de ADN recombinante.

3. Existen diversos microorganismos utilizados en la producción de alimentos con un largo historial de empleo inocuo anterior a la evaluación científica. Pocos microorganismos han sido objeto de una evaluación científica que caracterice por completo todos los posibles riesgos asociados con los alimentos en cuya producción se emplean, incluyendo, en algunos casos, el consumo de microorganismos viables. Además, los principios de análisis de riesgos del Codex, y en particular los relativos a la evaluación de riesgos, están destinados principalmente a aplicarse a entidades químicas discretas como aditivos alimentarios y residuos de plaguicidas, o a contaminantes químicos o microbianos específicos que suponen peligros y riesgos identificables; no se elaboraron, en un principio, para aplicarse al empleo intencional de microorganismos en la elaboración de alimentos o a los alimentos transformados mediante fermentación microbiana. Las evaluaciones de la inocuidad realizadas se han centrado principalmente en la ausencia de propiedades asociadas a patogenicidad en estos organismos y de casos notificados de eventos adversos atribuidos a la ingestión de los mismos, más bien que en el examen de los resultados de los estudios prescritos. Además, muchos alimentos contienen sustancias que se considerarían nocivas si fueran sometidas a pruebas de inocuidad con criterios convencionales. Se requiere, pues, un enfoque más específico para examinar la inocuidad de un alimento entero.

4. La información considerada en la elaboración de este enfoque incluye:

- A) los usos de microorganismos vivos en la producción de alimentos;
- B) el examen de los tipos de modificaciones genéticas que probablemente se han realizado en los organismos;

³ El Grupo de Trabajo tomó nota de que el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos Aditivos Alimentarios (JECFA) estaba modificando las directrices relativas a las especificaciones y consideraciones generales sobre los preparados enzimáticos utilizados en la elaboración de alimentos. Estas directrices se han empleado para evaluar los preparados de enzimas derivadas de microorganismos modificados genéticamente.

- C) las clases de metodologías disponibles para la realización de una evaluación de la inocuidad;
- D) los aspectos específicos del uso del microorganismo de ADN recombinante en la producción de alimentos, que incluyen su estabilidad genética, su potencial de transferencia de genes, colonización del tracto intestinal y persistencia en el mismo⁴, las interacciones con el microorganismo de ADN recombinante, la flora gastrointestinal y el mamífero huésped, y los efectos sobre el sistema inmunológico.

5. Este enfoque se basa en el principio de que la inocuidad de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante se evalúa en relación con sus homólogos convencionales que tienen un historial de empleo inocuo, no solamente del alimento producido utilizando un microorganismo de ADN recombinante, sino también del microorganismo mismo. Este enfoque toma en cuenta los efectos tanto intencionales como no intencionales. En vez de tratar de identificar cada peligro asociado con un alimento en particular o con el microorganismo, la intención es identificar los peligros nuevos o modificados con respecto al homólogo convencional.

6. Este enfoque de evaluación de la inocuidad se coloca en el marco de evaluación de riesgos presentado en la Sección 3 de los Principios para el Análisis de Riesgos de los Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos. Si la evaluación de inocuidad identifica un peligro nuevo o modificado o una preocupación nutricional o de otra índole relacionada con la inocuidad del alimento, tendría que evaluarse primero el riesgo conexo para determinar su pertinencia para la salud humana. Después de la evaluación de inocuidad y, si es necesario, de otra evaluación de riesgos, el alimento o su componente, como por ejemplo un microorganismo utilizado en la producción, sería objeto de consideraciones de gestión de riesgos de acuerdo con los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos antes de que se examine su distribución comercial.

7. Ciertas medidas de gestión de riesgos, como por ejemplo la vigilancia de los efectos en la salud de los consumidores después de la comercialización, pueden ser de utilidad para el proceso de evaluación de riesgos. Tales medidas se exponen en el párrafo 20 de los Principios para el Análisis de Riesgos de los Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos.

⁴ La persistencia supone la supervivencia de los microorganismos en el tracto gastrointestinal por un tiempo mayor que el doble del tiempo de tránsito intestinal (Instituto Internacional de Ciencias de la Vida), *The safety assessment of viable genetically modified microorganisms used as food*, 1999, Bruselas; Consulta Mixta de Expertos sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos.

8. Las Directrices describen los criterios recomendados para la realización de evaluaciones de la inocuidad de alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante, mediante la comparación con un homólogo convencional. La evaluación se centrará en la inocuidad de los microorganismos de ADN recombinante utilizados en la producción de los alimentos, o bien, cuando sea apropiado, en los metabolitos producidos por la acción de dichos microorganismos sobre el alimento. Las Directrices identifican los datos e información que se emplean generalmente para realizar tales evaluaciones. Cuando se compara un microorganismo de ADN recombinante, o el alimento producido utilizando tal microorganismo, con sus respectivos homólogos convencionales, deberán tomarse en cuenta todas las diferencias que se encuentren, ya sea que correspondan a efectos intencionales o no intencionales. Se tendrán en la debida consideración las interacciones entre el microorganismo de ADN recombinante y la matriz alimentaria o la microflora, así como la inocuidad de cualesquiera proteínas de nueva expresión y productos metabólicos secundarios. Aunque estas Directrices se han formulado para los alimentos producidos empleando microorganismos de ADN recombinante o componentes de los mismos, en términos generales el enfoque descrito podría aplicarse también a alimentos producidos utilizando organismos que han sido alterados por medio de otras técnicas.

SECCIÓN 2 – DEFINICIONES

9. Para los fines de las presentes Directrices se adoptarán las siguientes definiciones:

Se entiende por **“microorganismo de ADN recombinante”** – las bacterias, levaduras u hongos filamentosos en los cuales el material genético se ha modificado mediante técnicas de ácidos nucleicos *in vitro*, incluyendo el uso de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos.

Se entiende por **“homólogo convencional”**⁵:

- un microorganismo/cepa con un historial conocido de empleo inocuo en la producción o elaboración del alimento y relacionado con la cepa de ADN recombinante. El microorganismo puede ser viable en el alimento o ser extraído o convertido en no viable durante la elaboración; o bien
- un alimento obtenido utilizando los microorganismos que son tradicionales en la producción de alimentos, para los cuales existe

⁵ Se reconoce que en el futuro previsible no se emplearán como homólogos convencionales microorganismos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.

una experiencia que ha establecido su inocuidad sobre la base de su uso común en la producción de alimentos.

SECCIÓN 3 - INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS

10. La mayor parte de los alimentos producidos como resultado de la multiplicación intencional de microorganismos tienen su origen en la antigüedad, y se han juzgado inocuos mucho antes de que existieran métodos científicos para evaluar su inocuidad. Los microorganismos poseen propiedades, como la rapidez de crecimiento, que permiten realizar modificaciones genéticas en un tiempo breve, ya sea que se empleen técnicas convencionales o medios biotecnológicos modernos. Los microorganismos utilizados en la producción de alimentos que se obtienen por métodos genéticos convencionales normalmente no se han sometido de manera sistemática a amplias evaluaciones químicas, toxicológicas, epidemiológicas o médicas antes de su comercialización. En cambio, microbiólogos, micólogos y tecnólogos de los alimentos han evaluado las nuevas cepas de bacterias, levaduras y hongos filamentosos a fin de detectar las características fenotípicas de utilidad para la producción de alimentos.

11. Las evaluaciones de la inocuidad de microorganismos de ADN recombinante deben documentar el uso de los microorganismos asociados a los alimentos, la ausencia de las propiedades que se saben características de los gérmenes patógenos en los microorganismos de ADN recombinante o en las cepas receptoras utilizadas en la construcción de dichos microorganismos, y los casos conocidos de efectos adversos en los organismos receptores u otros organismos relacionados. Además, cuando un microorganismo de ADN recombinante afecta directamente al alimento o permanece en el mismo, deberán examinarse los efectos y la inocuidad del producto alimenticio.

12. El uso de modelos animales para evaluar los efectos toxicológicos es un elemento importante en la evaluación de riesgos de muchos compuestos, tales como los plaguicidas. Sin embargo, en la mayoría de los casos la sustancia objeto del ensayo está bien caracterizada, es de pureza conocida, no tiene un valor nutritivo particular, y el nivel de exposición humana a la sustancia en cuestión es generalmente bajo. Por tanto, es relativamente sencillo administrar tales compuestos a los animales en una gama de dosis superiores en varios órdenes de magnitud a los niveles previstos de exposición de los seres humanos, con el fin de identificar cualquier posible efecto nocivo de importancia para la salud de las personas. De esta manera es posible, en la mayoría de los casos, calcular los niveles de exposición en los que no se observará efecto nocivo alguno, y establecer niveles seguros de ingesta mediante la aplicación de los factores de inocuidad apropiados.

13. Los estudios en animales no pueden aplicarse fácilmente al ensayo de los riesgos asociados con alimentos enteros, que son mezclas complejas de

compuestos y a menudo se caracterizan por presentar amplias variaciones en su composición y valor nutricional. Debido a su volumen y efecto de saciedad, normalmente sólo se pueden dar a los animales en múltiplos bajos de las cantidades que pueden estar presentes en la alimentación humana. Además, un factor clave que debe considerarse al llevar a cabo los estudios en animales sobre alimentos es el valor nutricional y el equilibrio de las dietas empleadas, con el fin de evitar la inducción de efectos adversos que no tienen relación directa con el propio material. Detectar cualesquiera efectos adversos posibles y relacionarlos de manera conclusiva con una característica individual del alimento puede resultar extremadamente difícil. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación exhaustiva de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales, diseñados adecuadamente, con el alimento entero. Otra consideración necesaria al establecer la necesidad de estudios animales es decidir si es apropiado someter a los animales de laboratorio a tal estudio cuando es improbable que el mismo aporte información significativa.

14. Los estudios en animales empleados normalmente en las evaluaciones toxicológicas tampoco pueden aplicarse fácilmente a ensayos sobre posibles riesgos asociados con la ingestión de los microorganismos que se utilizan en la producción de alimentos. Los microorganismos son entidades vivas que contienen estructuras complejas formadas por muchos componentes bioquímicos, razón por la cual no son comparables con los compuestos puros. En algunos alimentos elaborados, pueden sobrevivir a la elaboración y la ingestión y son capaces de competir y, en algunos casos, ser retenidos en el tracto intestinal por un tiempo considerable. Deberán usarse estudios apropiados en animales para evaluar la inocuidad de los microorganismos de ADN recombinante cuando el donante, o el gen o producto génico, no tengan un historial de empleo inocuo en los alimentos tomando en cuenta la información disponible sobre el donante y la caracterización del material genético modificado y el producto génico. Además, se pueden emplear estudios en animales bien concebidos para evaluar el valor nutricional de los alimentos o la biodisponibilidad de la sustancia de nueva expresión presente en los mismos.

15. Debido a las dificultades para aplicar los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y evaluación de riesgos a alimentos enteros, se requiere un enfoque alternativo para evaluar la inocuidad de tales productos, incluidos los que se han obtenido con microorganismos de ADN recombinante. Esto se ha abordado mediante la elaboración de un enfoque multidisciplinario para evaluar la inocuidad, el cual toma en cuenta el efecto buscado, la naturaleza de la modificación y los cambios no intencionales que pueden detectarse en el

microorganismo, o en su acción sobre el alimento, usando el concepto de *equivalencia sustancial*⁶.

16. Aunque la evaluación de la inocuidad se centrará en el microorganismo de ADN recombinante, debe tomar en cuenta información adicional sobre su interacción con la matriz alimentaria al aplicar el concepto de equivalencia sustancial, que constituye un paso clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. No obstante, el concepto de equivalencia sustancial no constituye en sí mismo una evaluación de la inocuidad, sino que representa el punto de partida para estructurar la evaluación de la inocuidad de un microorganismo de ADN recombinante en relación con su homólogo convencional, así como del alimento producido mediante el microorganismo en cuestión, con respecto al homólogo convencional del alimento. Este concepto se usa para identificar las semejanzas y diferencias entre un microorganismo de ADN recombinante utilizado en la elaboración de alimentos y el alimento producido empleando tal microorganismo, por una parte, y por otra sus homólogos convencionales según se definen en el párrafo 9. Esto ayuda a determinar la inocuidad potencial y las posibles cuestiones nutricionales, y se considera la estrategia más apropiada existente hasta ahora para evaluar la inocuidad de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad realizada de esta manera no implica que el nuevo producto sea totalmente inocuo, sino que se centra en la evaluación de cualesquiera diferencias identificadas para analizar la inocuidad del microorganismo de ADN recombinante y el alimento producido con el mismo en relación con sus homólogos convencionales respectivos.

EFFECTOS NO INTENCIONALES

17. Persiguiendo el objetivo de conferir una característica buscada (efecto intencional) a un microorganismo mediante la adición, sustitución, extracción o reorganización de secuencias de ADN definidas, incluyendo las utilizadas para el propósito de la transferencia o mantenimiento del ADN en el organismo receptor, en algunos casos se pueden obtener características adicionales, o bien perderse o modificarse características existentes. La posibilidad de que se produzcan efectos no intencionales no se limita al uso de las técnicas *in vitro* de ácido nucleico, sino que se trata de un fenómeno general e inherente que puede ocurrir también al desarrollar cepas utilizando técnicas y procedimientos genéticos tradicionales, o por la exposición de los microorganismos a presiones

⁶ Concepto de *equivalencia sustancial*, según se describe en el informe de la Consulta FAO/OMS de Expertos sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos – Aspectos de la inocuidad de las plantas modificadas genéticamente, 29 de mayo al 2 de junio de 2000, Ginebra, Suiza, y en la Sección 4.3 del informe la Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre los Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos – Evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de microorganismos modificados genéticamente, 24 al 28 de septiembre de 2001, Ginebra, Suiza.

selectivas intencionales o no intencionales. Los efectos no intencionales pueden ser perjudiciales, beneficiosos o neutros con respecto a la competencia con otros microorganismos, la aptitud ecológica del microorganismo, los efectos del mismo en los seres humanos después de la ingestión, o la inocuidad de los alimentos producidos utilizando el microorganismo. Efectos no intencionales en los microorganismos de ADN recombinante pueden producirse también como resultado de la modificación intencional de secuencias de ADN, o mediante la recombinación u otros eventos naturales que ocurren en el microorganismo de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad debe incluir datos e informaciones para reducir la posibilidad de que los alimentos derivados del microorganismo de ADN recombinante tengan efectos adversos imprevistos en la salud humana.

18. Pueden producirse efectos no intencionales tras la inserción en el genoma microbiano de secuencias de ADN que son nuevas para el microorganismo; tales efectos se pueden comparar con los observados después de la actividad de elementos genéticos naturalmente transponibles. La inserción del ADN puede provocar cambios en la expresión de los genes en el genoma del receptor. Asimismo, la inserción en un gen de ADN de fuentes heterólogas puede determinar la síntesis de una proteína quimérica, también llamada proteína de fusión. Además, han de considerarse la inestabilidad genética y sus consecuencias.

19. Los efectos no intencionales también pueden traducirse en la formación de patrones de metabolitos nuevos o modificados. Por ejemplo, la expresión de enzimas en niveles altos o la expresión de una enzima nueva en el organismo pueden dar lugar a efectos bioquímicos secundarios, cambios en la regulación de las vías metabólicas, o niveles alterados de metabolitos.

20. Los efectos no intencionales debidos a la modificación genética pueden subdividirse en dos grupos: los que podían preverse y los “imprevistos.” Muchos de los efectos no intencionales son sumamente predecibles sobre la base del conocimiento de la característica añadida, de sus consecuencias metabólicas o del lugar de la inserción. Debido al creciente conocimiento de los genomas y la fisiología microbianos, y a la mayor especificidad de las funciones de los materiales genéticos introducidos mediante las técnicas de ADN recombinante en comparación con otras formas de manipulación genética, puede resultar más fácil prever los efectos no intencionales de una modificación particular. También se pueden emplear técnicas de biología y bioquímica molecular para analizar los cambios que se producen en el nivel de la transcripción y traducción y que podrían dar lugar a efectos no intencionales.

21. La evaluación de la inocuidad de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante comporta el uso de métodos para identificar y detectar tales efectos no intencionales, los procedimientos para evaluar su importancia biológica y sus posibles consecuencias para la inocuidad de los alimentos. Es necesario contar con una variedad de datos e información

para evaluar los efectos no intencionales, puesto que ningún ensayo permite, por sí solo, detectar todos los posibles efectos no intencionales o identificar con certeza aquellos que interesan a la salud humana. Estos datos e información, considerados en su conjunto, deben proporcionar una garantía de que el alimento no tiene probabilidades de resultar nocivo para la salud humana. La evaluación de los efectos no intencionales toma en cuenta las características bioquímicas y fisiológicas del microorganismo, elegidas normalmente para mejorar las cepas con miras a utilizarlas en alimentos o bebidas comerciales. Estos exámenes proporcionan una primera selección de los microorganismos que muestran características no buscadas. Los microorganismos de ADN recombinante que pasan este cribado se someten a una evaluación de inocuidad, según se describe en la Sección 4.

MARCO DE EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS

22. La evaluación de la inocuidad de un alimento producido utilizando un microorganismo de ADN recombinante se basa en la determinación de la inocuidad del empleo del microorganismo mediante un procedimiento progresivo que considera los factores pertinentes, a saber:

- A) una descripción del microorganismo de ADN recombinante;
- B) una descripción del microorganismo receptor y su utilización en la producción de alimentos;
- C) una descripción del organismo u organismos donantes;
- D) una descripción de la modificación o modificaciones genéticas, incluyendo el vector y la construcción;
- E) una caracterización de la modificación o modificaciones genéticas;
- F) una evaluación de inocuidad, a saber:
 - a. sustancias expresadas: evaluación de la toxicidad potencial y otras características relacionadas con la patogenicidad;
 - b. análisis de la composición de los componentes esenciales;
 - c. evaluación de los metabolitos;
 - d. efectos de la elaboración de los alimentos;
 - e. evaluación de los efectos inmunológicos;
 - f. evaluación de la viabilidad y residencia de los microorganismos en el intestino humano;
 - g. resistencia a antibióticos y transferencia de genes; y,
 - h. modificación nutricional.

23. En algunos casos, las características de los microorganismos, o de los alimentos producidos o elaborados utilizando tales microorganismos, pueden hacer necesaria la aportación de datos e información adicionales para abordar aquellos aspectos que son peculiares de los microorganismos y/o los productos alimenticios que se están examinando.

24. Los experimentos destinados a generar datos para las evaluaciones de inocuidad deben ser concebidos y realizados de acuerdo con conceptos y principios científicos sólidos, y, cuando proceda, con las buenas prácticas de laboratorio. Los datos primarios deben proporcionarse a las autoridades reglamentarias cuando éstas lo soliciten. Los datos deben obtenerse empleando métodos científicos sólidos y analizarse con técnicas estadísticas apropiadas. Debe documentarse asimismo la sensibilidad de todos los métodos analíticos.

25. El objetivo de toda evaluación de inocuidad es proporcionar la seguridad, a la luz del mejor conocimiento científico disponible, de que el alimento no causará ningún daño si se prepara o se consume conforme con el uso al que está destinado. El organismo mismo tampoco debe causar ningún daño si quedan organismos viables en el alimento. Las evaluaciones de la inocuidad deben abordar los aspectos relacionados con la salud de toda la población, incluidas las personas inmunodeficientes, los lactantes y los ancianos. El producto final esperado de tal evaluación será una conclusión sobre si el nuevo alimento y/o los microorganismos son tan inocuos como sus homólogos convencionales, teniendo en cuenta los efectos dietéticos de cualquier cambio en el contenido o valor nutricional. Si es probable que el microorganismo sea viable cuando se ingiere, su inocuidad deberá compararse con la de un homólogo convencional tomando en cuenta la residencia del microorganismo de ADN recombinante en el tracto gastrointestinal y, si procede, sus interacciones con la flora gastrointestinal de los mamíferos (especialmente los seres humanos) y los efectos del microorganismo de ADN recombinante en el sistema inmunitario. Esencialmente, el resultado del proceso de evaluación de la inocuidad consiste en definir el producto en cuestión de tal manera que permita a los encargados de la gestión de riesgos determinar si es necesario tomar alguna medida para proteger la salud de los consumidores y, si tal es el caso, adoptar decisiones fundadas y apropiadas.

SECCIÓN 4- CONSIDERACIONES GENERALES

DESCRIPCIÓN DEL MICROORGANISMO DE ADN RECOMBINANTE

26. Debe proporcionarse una descripción de la cepa de bacterias, levadura u hongo y del alimento presentados para la evaluación de la inocuidad. Esta descripción debe ser suficiente para ayudar a entender la naturaleza del organismo o alimento producido utilizando el organismo que se somete a la evaluación de inocuidad. De los microorganismos de ADN recombinante deben conservarse cultivos madre identificados de manera apropiada mediante

métodos moleculares, preferiblemente en colecciones de cultivos establecidas. Estos cultivos madre deben ponerse a disposición de las autoridades reglamentarias que los soliciten.

DESCRIPCIÓN DEL MICROORGANISMO RECEPTOR Y SU UTILIZACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE LOS ALIMENTOS

27. Debe proporcionarse una descripción exhaustiva del microorganismo receptor o del microorganismo sometido a modificación. Los microorganismos receptores deben tener un historial de uso inocuo en la producción de alimentos, o consumo inocuo en los alimentos. Los organismos que producen toxinas, antibióticos u otras sustancias que no deberían estar presentes en los alimentos, o que contienen elementos genéticos que pueden determinar la inestabilidad genética o resistencia a antibióticos, o aquellos que tienen la probabilidad de contener genes que confieren funciones asociadas a patogenicidad (conocidos también como islas de patogenicidad o factores de virulencia) no deben considerarse para su uso como receptores. Los datos e información requeridos deben incluir, sin limitarse necesariamente a ellos, los siguientes:

- A) Identidad: nombre científico, nombre común u otro(s) usados para referirse al microorganismo, designación de la cepa, información sobre la cepa y su origen, o números de acceso u otra información procedente de un depósito de cultivos reconocido del cual se puede obtener el organismo o sus antecedentes, y si corresponde, información que respalde su asignación taxonómica;
- B) historia de su uso y cultivo, información disponible sobre el desarrollo de la cepa (incluyendo el aislamiento de mutaciones o cepas antecedentes utilizadas en la construcción de la cepa); en particular, identificación de las características que pueden tener un impacto negativo sobre la salud humana;
- C) información sobre el genotipo y fenotipo del microorganismo receptor que sea de interés respecto de su inocuidad, incluyendo cualquier toxina conocida, antibióticos, factores de resistencia a estos u otros factores relacionados con la patogenicidad o impacto inmunológico, e información sobre la estabilidad genética del microorganismo;
- D) historial de uso inocuo en la producción de alimentos o consumo inocuo en éstos; y
- E) información sobre los parámetros de producción pertinentes empleados para el cultivo del microorganismo receptor.

28. Deben proporcionarse los datos pertinentes de fenotipo y genotipo no solamente sobre el microorganismo receptor, sino también para las especies relacionadas y para cualesquiera elementos genéticos extracromosómicos que

contribuyan a las funciones de la cepa receptora, especialmente si hay especies relacionadas que se utilicen en alimentos o hayan tenido efectos patogénicos en seres humanos o en otros animales. Deben considerarse los datos sobre la estabilidad genética del microorganismo receptor, incluyendo, si procede, la presencia de elementos móviles del ADN, es decir, secuencias de inserción, transposones, plásmidos y profagos.

29. El historial de uso puede incluir información sobre la manera habitual de cultivar, transportar y almacenar el microorganismo receptor, las medidas de garantía de la calidad que suelen aplicarse, incluyendo las utilizadas para verificar la identidad de la cepa y especificaciones de producción para los microorganismos y alimentos, y la indicación de si los organismos se mantienen viables en el alimento elaborado o si, como consecuencia de la elaboración, éstos se eliminan o se convierten en no viables.

DESCRIPCIÓN DEL ORGANISMO U ORGANISMOS DONANTES

30. Debe proporcionarse información sobre el organismo u organismos donantes y sobre cualesquiera organismos intermedios, cuando proceda, y, si es pertinente, sobre los organismos relacionados. Es de importancia particular determinar si el organismo u organismos donantes o intermedios, u otras especies estrechamente relacionadas, muestran naturalmente características de patogenicidad o de producción de toxinas, o si tienen otras características que afectan a la salud humana. La descripción del organismo u organismos donantes o intermedios debe incluir:

- A) Identidad: nombre científico, nombre común u otros nombres usados para referirse al microorganismo, designación de la cepa, información sobre la cepa y su origen, o números de acceso u otra información procedente de un depósito de cultivos reconocidos del cual se pueda obtener el organismo o sus antecedentes, y si procede, información que respalde su asignación taxonómica;
- B) información sobre el organismo u otros organismos relacionados en lo referente a la inocuidad de los alimentos;
- C) información sobre el genotipo y fenotipo del microorganismo receptor que tenga pertinencia con su inocuidad, incluyendo cualquier toxina conocida, otros factores relacionados con la patogenicidad y su impacto inmunológico;
- D) información sobre el uso pasado y presente, si los hay, en el suministro alimentario y sobre las vías de exposición distintas del uso alimentario (por ejemplo, posible presencia como contaminante); e

DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN O MODIFICACIONES GENÉTICAS, INCLUIDOS EL VECTOR Y LA CONSTRUCCIÓN

31. Debe proporcionarse información suficiente sobre la modificación o modificaciones genéticas, para permitir la identificación de material genético con posibilidad de integrarse al microorganismo receptor o modificarse en él, y a fin de proporcionar la información necesaria para el análisis de los datos que apoyan la caracterización del ADN añadido, insertado, modificado en el genoma microbiano o eliminado del mismo.

32. La descripción del proceso de construcción de la cepa debe incluir:

- A) información sobre el método o métodos específicos utilizados para la modificación genética;
- B) información sobre el ADN utilizado para modificar el microorganismo, incluyendo el origen (por ejemplo, vegetal, microbiano, vírico, sintético), la identidad y función esperada en el microorganismo de ADN recombinante, y el número de copias para los plásmidos; y
- C) los organismos receptores intermedios, incluyendo los utilizados para producir o elaborar el ADN antes de su introducción en el organismo receptor final (por ejemplo, otras bacterias u hongos).

33. Debe proporcionarse información sobre el ADN añadido, insertado, eliminado o modificado, que incluya:

- A) La caracterización de todos los componentes genéticos, incluyendo los genes marcadores, genes vectores, elementos reguladores y otros que afectan la función del ADN;
- B) el tamaño y la 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

34. Para proporcionar un conocimiento claro del impacto de la modificación genética en la composición y la inocuidad de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante, debe hacerse una caracterización molecular y bioquímica exhaustiva de la modificación genética. A fin de facilitar la evaluación de la inocuidad, el ADN que ha de insertarse se limitará preferiblemente a las secuencias necesarias para cumplir las funciones previstas.

35. Debe proporcionarse información sobre las modificaciones del ADN en el microorganismo de ADN recombinante; ésta debe incluir:

- A) La caracterización y descripción de los materiales genéticos añadidos, insertados, eliminados o modificados de otra manera, incluidos los plásmidos u otro ADN portador utilizado para transferir las secuencias genéticas deseadas. Lo anterior debe incluir un análisis de la posibilidad de movilización de cualesquiera plásmidos u otros elementos genéticos empleados, la localización de los materiales genéticos añadidos, insertados, eliminados o modificados de otra manera (el sitio, en una localización cromosómica o extracromosómica); si se ubica en un plásmido de copias múltiples, el número de copias del plásmido;
- B) el número de sitios de inserción;
- C) la organización del material genético modificado en cada sitio de inserción, incluido el número de copias y los datos de secuencia del material insertado, modificado o suprimido, los plásmidos o el ADN portador utilizado para transferir las secuencias genéticas deseadas, y las secuencias circundantes. Esto permitirá identificar cualesquiera sustancias expresadas como consecuencia de la inserción, modificación o supresión del material en cuestión;
- D) la identificación de cualesquiera marcos de lectura abierta dentro del ADN insertado, o creados por las modificaciones del ADN contiguo en el cromosoma o en un plásmido, incluidos aquellos que pueden dar como resultado proteínas de fusión; y
- E) una referencia particular a cualesquiera secuencias que se sabe que codifican funciones potencialmente nocivas o influyen en la expresión de las mismas.

36. Debe proporcionarse información sobre cualesquiera sustancias expresadas en el microorganismo de ADN recombinante, lo que incluirá:

- A) El producto o productos génicos (por ejemplo, una proteína o un ARN no traducido) u otra información, tal como el análisis de las transcripciones o de los productos expresados para identificar cualesquiera sustancias nuevas que puedan estar presentes en el alimento;
- B) la función del producto génico;
- C) la descripción fenotípica de la característica o características nuevas;

- D) el nivel y sitio de expresión (intracelular, periplásmico – para las bacterias Gram-negativas organular, – en microorganismos eucarióticos, secretados) en el microorganismo del producto o productos génicos expresados, y, cuando corresponda, los niveles de sus metabolitos en el organismo;
 - E) la cantidad del producto o productos génicos insertados, si la función de la secuencias/los genes expresados es alterar el nivel de un ARN endógeno o proteína particular; y
 - F) la ausencia de un producto génico, o de alteraciones en metabolitos relacionados con productos génicos, si corresponde a las funciones previstas de las modificaciones genéticas.
37. Además de lo mencionado, debe proporcionarse información:
- A) que demuestre si la organización del material genético modificado se ha conservado⁷ o bien se ha producido una reorganización significativa después de la introducción en la célula y la propagación de la cepa recombinante, en la medida requerida para su uso en la producción de los alimentos, incluso los que puedan darse durante su almacenamiento conforme a la técnicas actuales;
 - B) que demuestre si las modificaciones intencionales efectuadas en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada determinan cambios en su modificación después de la traducción o afectan a sitios críticos por su estructura o función;
 - C) que demuestre si se ha logrado el efecto buscado con la modificación, y si todas las características expresadas se expresan y se heredan de una manera estable en la cantidad de propagación necesaria para su uso en la producción de los alimentos, y conforme a las leyes de herencia. Puede ser necesario examinar la herencia del ADN insertado o modificado o la expresión del ARN correspondiente, si no se pueden medir directamente las características fenotípicas⁸;

⁷ Los genomas microbianos son más fluidos que los de los eucariotas superiores; es decir, los organismos crecen más rápidamente, se adaptan en ambientes cambiantes y son más propensos al cambio. Es frecuente la reorganización de cromosomas. La plasticidad genética general de los microorganismos puede afectar el ADN recombinante en los microorganismos, por lo que ha de considerarse cuando se evalúa la estabilidad de los microorganismos de ADN recombinante.

⁸ Las cepas modificadas deberían mantenerse de una manera que permita verificar la estabilidad genética.

- D) que demuestre si la nueva característica o características expresadas se expresan así como se previó y se centran en la localización celular apropiada, o son secretadas de una manera y en niveles que concuerdan con las secuencias reguladoras asociadas que guían la expresión del gen correspondiente;
- E) que indique si existen datos que sugieran que uno o más genes del microorganismo receptor han sido afectados por las modificaciones o por el proceso de intercambio genético; y
- F) que confirme la identidad y el modelo de expresión de cualesquiera nuevas proteínas de fusión.

EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD

38. La evaluación de la inocuidad del microorganismo modificado deberá realizarse caso por caso, teniendo en cuenta la naturaleza y el alcance de los cambios introducidos. Puede que no se considere necesario llevar a cabo estudios toxicológicos si la sustancia, u otra sustancia estrechamente relacionada con ella, han tenido un consumo alimentario inocuo considerando la función y la exposición. En otros casos quizás sea preciso someter la sustancia a estudios toxicológicos convencionales u otros estudios apropiados. En caso de que la caracterización del alimento indique que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación exhaustiva de la inocuidad, quizás se considere necesario que el microorganismo de ADN recombinante y/o el alimento producido sean objeto de estudios en animales o *in vitro* adecuadamente concebidos.

Sustancias expresadas: evaluación de la toxicidad potencial y otras características relacionadas con la patogenicidad

39. Cuando una sustancia es nueva en los alimentos o en la elaboración de los mismos, será necesario emplear estudios convencionales de toxicología u otros estudios aplicables a la nueva sustancia. Esto puede requerir que la nueva sustancia se aísle del microorganismo de ADN recombinante, o del producto alimenticio si la sustancia es secretada, o exigir la síntesis o producción de la sustancia de una fuente alternativa, caso en el cual debe demostrarse que el material es equivalente desde el punto de vista estructural, funcional y bioquímico al producido en el microorganismo de ADN recombinante. Debe proporcionarse información sobre la exposición prevista de los consumidores a la sustancia y sobre la posible ingestión y efecto de la sustancia en la dieta.

40. La evaluación de la inocuidad de la sustancia expresada debe tomar en cuenta su función y concentración en el alimento. El número de microorganismos viables que permanecen en el mismo también debe determinarse y compararse con el de un homólogo convencional. Todas las mediciones cuantitativas deben analizarse usando técnicas estadísticas apropiadas. También deben tomarse en consideración la exposición actual en la dieta y los posibles efectos en subgrupos de la población.

- En el caso de las proteínas, la evaluación de la posible toxicidad debe tener en cuenta la estructura y función de las mismas, y centrarse en la semejanza de la secuencia de aminoácidos entre la proteína examinada y toxinas proteicas y antinutrientes conocidos (por ejemplo, inhibidores de proteasas, sideroforos) además de la estabilidad térmica, así como en la elaboración y la degradación en modelos representativos apropiados de los sistemas gástrico e intestinal. Pueden llevarse a cabo estudios apropiados de toxicidad oral⁹ en los casos en que la proteína esté presente en el alimento pero no sea similar a proteínas que han tenido un consumo inocuo, ni se haya consumido anteriormente en los alimentos demostrándose inocua. Se deberá tomar en cuenta su función biológica, si se conoce.
- La posible toxicidad de sustancias que no son proteínas y no han tenido un consumo inocuo en los alimentos debe evaluarse caso por caso, dependiendo de su identidad, concentración y función biológica y de la exposición en la dieta. Las clases de estudios realizados pueden incluir evaluaciones del metabolismo, toxicocinética, toxicidad/carcinogenicidad crónica, efectos en la función reproductiva y teratogenicidad.

41. Para las propiedades de nueva expresión o alteradas debe demostrarse que no guardan relación con características de los organismos donantes que pueden ser nocivas para la salud humana. Debe proporcionarse información para asegurar que los genes que codifican toxinas o antinutrientes conocidos presentes en los organismos donantes no se transfieran a los microorganismos de ADN recombinante que normalmente no expresan estas características tóxicas y antinutritivas.

- Puede resultar necesario llevar a cabo estudios adicionales *in vivo* o *in vitro*, dependiendo del caso individual, para evaluar la toxicidad de las sustancias expresadas, tomando en cuenta la posible acumulación de cualesquiera sustancias, metabolitos tóxicos o antibióticos que puedan resultar de la modificación genética.

⁹ Se han elaborado directrices para los estudios de toxicidad oral en foros internacionales; véanse, por ejemplo, las Directrices de la OCDE para el ensayo de productos químicos.

Análisis de la composición de los componentes esenciales

42. Los análisis de las concentraciones de los componentes esenciales¹⁰ de los alimentos producidos por microorganismos de ADN recombinante deben compararse con un análisis equivalente de un homólogo convencional producido en las mismas condiciones. El significado estadístico de cualquier diferencia observada debe evaluarse en el contexto de la gama de variaciones naturales del parámetro a fin de determinar su significado biológico. Lo ideal sería que los términos de comparación utilizados en esta evaluación fueran los alimentos producidos usando la cepa parental casi isogénica. El propósito de esta comparación, que de ser necesario irá acompañada de una evaluación de la exposición, es establecer que las sustancias que pueden afectar la inocuidad del alimento no hayan sido alteradas de tal manera que puedan tener un efecto nocivo para la salud humana.

Evaluación de los metabolitos

43. Algunos microorganismos de ADN recombinante pueden modificarse de una manera que podría quizás determinar niveles nuevos o alterados de varios metabolitos en los alimentos producidos utilizando dichos organismos. Cuando se identifican niveles alterados de residuos o metabolitos en los alimentos, deben examinarse los posibles efectos sobre la salud humana, empleando procedimientos convencionales para determinar la inocuidad de tales metabolitos (por ejemplo, procedimientos para evaluar la inocuidad para los seres humanos de las sustancias químicas presentes en los alimentos).

44. Los niveles nuevos o alterados de metabolitos producidos por un microorganismo de ADN recombinante pueden cambiar la población de microorganismos en un cultivo mixto, eventualmente incrementando el riesgo de proliferación de organismos nocivos o acumulación de sustancias nocivas. Deben evaluarse los efectos que la modificación genética de un microorganismo puede tener sobre otros cuando se utiliza un cultivo mixto de microorganismos para la elaboración de alimentos, por ejemplo en la producción de quesos naturales, miso, salsa de soja, etc.

¹⁰ Los nutrientes o antinutrientes esenciales son aquellos componentes de un alimento particular que pueden tener un impacto sustancial en la dieta global. Pueden ser constituyentes nutricionales principales (grasas, proteínas, carbohidratos), inhibidores de enzimas como los antinutrientes, o compuestos menores (minerales, vitaminas). Las sustancias tóxicas esenciales son aquellos compuestos toxicológicamente importantes que se sabe que produce el microorganismo, concretamente compuestos cuya potencia y nivel tóxico pueden ser importantes para la salud. Por lo general, de los microorganismos utilizados tradicionalmente en la elaboración de alimentos no se sabe que produzcan tales compuestos en las condiciones normales de producción.

Efectos de la elaboración de los alimentos

45. También deben considerarse los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluyendo la preparación en el hogar, sobre los alimentos producidos utilizando los microorganismos de ADN recombinante. Por ejemplo, pueden producirse alteraciones de la estabilidad térmica de una sustancia tóxica endógena o de la disponibilidad biológica de un nutriente importante después de la elaboración. Por consiguiente, debe proporcionarse información que describa las condiciones de elaboración empleadas en la producción de un alimento. En el caso del yogurt, por ejemplo, se requerirán datos sobre el crecimiento del organismo y las condiciones del cultivo.

Evaluación de los efectos inmunológicos

46. Cuando la proteína o proteínas resultantes de un gen insertado están presentes en el alimento, debe evaluarse su potencial alergénico. Debe considerarse la probabilidad de que ciertas personas puedan ya ser sensibles a una proteína, y habría que establecer si una proteína nueva en el suministro alimentario inducirá o no reacciones alérgicas. El Anexo de las presentes Directrices contiene una lista detallada de los temas que han de examinarse.

47. Debe suponerse que los genes derivados de fuentes alergénicas conocidas codifican un alérgeno, por lo que habrán de evitarse salvo que pruebas científicas demuestren lo contrario. Asimismo se deberá evitar la transferencia de genes de organismos que se sabe que producen enteropatía sensible al gluten en los individuos que pueden sufrirla, a menos que se haya documentado que el gen transferido no codifica alérgenos o proteínas que intervengan en dicha enteropatía.

48. Los microorganismos de ADN recombinante que se mantienen viables en los alimentos pueden interactuar con el sistema inmunológico en el tracto intestinal. La necesidad de un examen más cuidadoso de dichas interacciones dependerá de las clases de diferencias entre el microorganismo de ADN recombinante y su homólogo convencional.

Evaluación de la viabilidad y residencia de los microorganismos en el intestino humano

49. En algunos de los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante, la ingestión de dichos microorganismos y su residencia¹¹ pueden tener un efecto en el tracto intestinal humano. La necesidad de más ensayos con estos microorganismos debe basarse en la presencia de su homólogo convencional en los alimentos, y en la naturaleza de los efectos intencionales y no intencionales de las modificaciones genéticas. Si la elaboración del producto alimenticio final elimina los microorganismos viables (mediante el tratamiento térmico en la cocción de pan, por ejemplo), o si la acumulación de productos finales que son tóxicos para el microorganismo (tales como alcohol o ácidos) elimina la viabilidad, entonces no será necesario examinar la viabilidad y residencia de los microorganismos en el sistema alimentario.

50. Para las aplicaciones en las cuales los microorganismos de ADN recombinante utilizados en la producción permanecen viables en el producto alimenticio final, (por ejemplo, organismos presentes en algunos productos lácteos), puede ser conveniente demostrar en sistemas apropiados la viabilidad (o tiempo de residencia) del microorganismo, solo y en la respectiva matriz alimentaria, en el tracto digestivo, así como sus efectos en la microflora intestinal. La naturaleza de los efectos intencionales y no intencionales de modificación genética y el grado de diferencias respecto de la contraparte convencional determinará la magnitud de tales ensayos.

RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS Y TRANSFERENCIA DE GENES

51. En general, las cepas tradicionales de microorganismos desarrolladas para la elaboración de alimentos no han sido evaluadas para establecer su resistencia a los antibióticos. Muchos microorganismos utilizados en la producción de alimentos poseen una resistencia intrínseca a antibióticos específicos. Tales propiedades no necesariamente impedirán que ciertas cepas se consideren como posibles receptores en la construcción de microorganismos de ADN recombinantes. No obstante, no deberán utilizarse cepas en que la resistencia a antibióticos esté codificada por elementos genéticos transmisibles en caso de

¹¹ La colonización permanente por los microorganismos ingeridos es rara. Algunos microorganismos administrados oralmente han sido recuperados en las heces o la mucosa del colon semanas después de haber cesado su consumo alimentario. Ya sea que el microorganismo modificado se establezca o no en el tracto gastrointestinal, existe la posibilidad de que influya en la microflora del mamífero huésped (Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos – *Evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de microorganismos modificados genéticamente*, Ginebra, Suiza, 24 al 28 de septiembre de 2001).

que dichas cepas, o los elementos genéticos en cuestión, estén presentes en el alimento final. Debe abordarse específicamente toda indicación de presencia de plásmidos, transposones e integrones que contengan tales genes de resistencia a antibióticos.

52. Para la selección de microorganismos de ADN recombinante deben usarse tecnologías alternativas que hayan demostrado ser inocuas y que no dependan de genes marcadores de resistencia a antibióticos en los microorganismos viables presentes en los alimentos. En general, el uso de marcadores de resistencia a antibióticos para la construcción de cepas intermedias no debería presentar peligros significativos que excluirían el uso de las cepas finales en la producción de los alimentos, siempre y cuando los genes marcadores de resistencia a antibióticos se hayan eliminado de la construcción final.

53. Puede producirse una transferencia de plásmidos y genes entre la microflora intestinal residente y los microorganismos de ADN recombinante ingeridos. También debe contemplarse la posibilidad, y las consecuencias, de que se transfieran genes de microorganismos de ADN recombinante y productos alimenticios obtenidos con éstos a los microorganismos del intestino o células humanas. El ADN transferido tendría pocas probabilidades de mantenerse en ausencia de presiones selectivas. Sin embargo, no se puede descartar por completo la posibilidad de que tales eventos se produzcan.

54. Para reducir al mínimo la posibilidad de transferencia de genes, deben considerarse los siguientes elementos:

- A) La integración cromosómica del material genético insertado puede ser preferible a la ubicación en un plásmido;
- B) en caso de que el microorganismo de ADN recombinante haya de mantenerse viable en el tracto gastrointestinal, en la construcción deberán evitarse aquellos genes que podrían proporcionar una ventaja selectiva a los organismos receptores a los que se transfiera involuntariamente el material genético; y
- C) en la construcción del material genético introducido deben evitarse secuencias que medien la integración en otros genomas.

MODIFICACIÓN NUTRICIONAL

55. La evaluación de posibles cambios en la composición de nutrientes esenciales, la cual debe realizarse para todos los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante, ya se ha tratado en “Análisis de la composición de los componentes esenciales.” Si tales modificaciones se han aplicado, el alimento debe someterse a más ensayos para evaluar las consecuencias de las modificaciones y determinar si la ingestión de nutrientes tiene probabilidades de ser alterada por la introducción de tales alimentos en el suministro alimentario.

56. Deben utilizarse los datos sobre los patrones conocidos de uso y consumo de un alimento y sus derivados para calcular la ingesta probable del alimento producido utilizando el microorganismo de ADN recombinante. La ingesta prevista del alimento debe emplearse para evaluar las consecuencias nutricionales de la alteración del perfil nutricional a los niveles usuales y máximos de consumo. Basando el cálculo en el consumo probable más alto se obtiene una garantía de que se detectará la posibilidad de cualesquiera efectos nutricionales no deseables. Se debe prestar atención a las características fisiológicas y requisitos metabólicos particulares de grupos específicos de la población, tales como lactantes, niños, mujeres embarazadas y que amamantan, ancianos y personas con enfermedades crónicas o un sistema inmunológico deficiente. Sobre la base del análisis de los efectos nutricionales y las necesidades dietéticas de subgrupos específicos de la población, puede hacerse necesario realizar evaluaciones adicionales. También es importante verificar en qué medida el nutriente modificado está disponible biológicamente y se mantiene estable con el tiempo, la elaboración y el almacenamiento.

57. El uso de la biotecnología moderna para cambiar los niveles de nutrientes de los alimentos utilizando microorganismos puede determinar grandes modificaciones del perfil de nutrientes. La modificación buscada del microorganismo podría alterar el perfil global de nutrientes del producto, lo que a su vez podría afectar el estado nutricional de las personas que consumen los alimentos. Debe determinarse el impacto de los cambios que podrían afectar el perfil global de nutrientes.

58. Cuando la modificación da como resultado un producto alimenticio con una composición significativamente distinta de la del homólogo convencional, puede ser apropiado utilizar alimentos o componentes alimenticios convencionales adicionales (o sea, alimentos cuya composición nutricional es más cercana a la del alimento producido utilizando el ADN recombinante) como términos de comparación apropiados para evaluar el impacto nutricional del alimento.

59. Algunos alimentos pueden requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, puede estar justificada la realización de estudios de alimentación en animales con los alimentos producidos utilizando microorganismos de ADN recombinante si se prevén cambios en la biodisponibilidad de los nutrientes, o si la composición no es comparable con la de alimentos convencionales. Además, los alimentos pensados para aportar beneficios a la salud pueden requerir una evaluación que vaya más allá del ámbito de las presentes directrices, por ejemplo, estudios específicos apropiados, ya sea nutricionales, toxicológicos o de otra índole. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles son insuficientes para llevar a cabo una evaluación minuciosa de la inocuidad, puede solicitarse la realización de estudios animales, debidamente concebidos, con el alimento entero.

REVISIÓN DE LAS EVALUACIONES DE INOCUIDAD

60. El objetivo de la evaluación de inocuidad es llegar a una conclusión sobre si el alimento producido utilizando un microorganismo de ADN recombinante es tan inocuo como su homólogo convencional, teniendo en cuenta los efectos dietéticos de cualquier cambio en el contenido o valor nutricional. No obstante, la evaluación de la inocuidad deberá revisarse a la luz de nuevos datos científicos que pongan en tela de juicio las conclusiones de la evaluación de inocuidad original.

ANEXO: EVALUACIÓN DE LA POSIBLE ALERGENICIDAD

SECCIÓN 1 – INTRODUCCIÓN

1. Para todas las proteínas de nueva expresión¹² producidas por microorganismos de ADN recombinante que pudieran estar presentes en el alimento final, se debe evaluar la posibilidad de que causen reacciones alérgicas. Esto incluye considerar si la nueva proteína expresada es una proteína a las que ciertos individuos puedan ya ser sensibles, y también si una proteína que es nueva para el suministro alimentario, tiene probabilidades de inducir reacciones alérgicas en ciertas personas.
2. Actualmente no existe un ensayo definitivo en el que se pueda confiar para predecir una respuesta alérgica de los seres humanos a una proteína de nueva expresión, recomendándose por lo tanto que en la evaluación de la posible alergenicidad de tales proteínas se utilice un enfoque integrado y progresivo aplicado caso por caso tal como se describe más abajo. Este enfoque toma en consideración las pruebas aportadas por varios tipos de información y datos, ya que no hay un criterio que sea suficientemente predictivo por sí solo.
3. El producto final de la evaluación es una conclusión sobre la posibilidad de que la proteína sea un alérgeno alimentario.

SECCIÓN 2 – ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN

4. Los pasos iniciales para la evaluación de la posible alergenicidad de cualquier proteína de nueva expresión consisten en determinar: la fuente de la proteína introducida; cualquier similitud significativa entre la secuencia de aminoácidos de la proteína y la de alérgenos conocidos; y sus propiedades estructurales, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la sensibilidad a la degradación enzimática así como la estabilidad térmica y en el tratamiento ácido y enzimático.
5. Al no existir un ensayo que pueda predecir la probabilidad de una respuesta de IgE a la exposición oral en los seres humanos, el primer paso para caracterizar las proteínas de nueva expresión debería ser la comparación de la

¹² Esta estrategia de evaluación no es aplicable para determinar si nuevas proteínas expresadas son capaces de inducir sensibilidad al gluten u otras enteropatías. El tema de las enteropatías ya se ha abordado en la evaluación de los efectos inmunológicos, párrafo 47 de las Directrices para la Realización de la Evaluación de la Inocuidad de los Alimentos Producidos Utilizando Microorganismos de ADN Recombinante. Además, la estrategia no es aplicable a la evaluación de alimentos en los que los productos génicos se regulan a la baja con fines hipoalérgicos.

secuencia de aminoácidos, y de ciertas características físico-químicas de la nueva proteína, con las de alérgenos ya conocidos, en un enfoque de ponderación de las pruebas disponibles. Esto requerirá que se aisle toda proteína de nueva expresión producida por microorganismos de ADN recombinante o bien se proceda a la síntesis o producción de la misma 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 por los microorganismos de ADN recombinante. Se debería dar atención especial a la selección del huésped de la expresión, puesto que las modificaciones posteriores a la traducción que pueden producirse en los diferentes huéspedes (por ejemplo: sistema eucariótico vs. sistema procariótico) pueden tener consecuencias para el potencial alérgico de la proteína.

6. Es importante establecer si se sabe que la fuente sea causa de reacciones alérgicas. Debe suponerse que los genes derivados de fuentes alérgicas conocidas codifican un alérgeno, a no ser que los datos científicos demuestren lo contrario.

SECCIÓN 3 – EVALUACIÓN INICIAL

SECCIÓN 3.1 – FUENTE DE LA PROTEÍNA

7. Como parte de los datos que sostienen la inocuidad de los alimentos derivados de plantas de ADN recombinante, la información debe describir todo informe de alergenidad asociado con el organismo donante. Las fuentes alérgicas de genes se definirían como aquellos organismos para los que hay pruebas razonables de alergia medida por IgE, sea oral, respiratoria o de contacto. El conocimiento de la fuente de la proteína introducida permite identificar herramientas y de datos pertinentes que han de considerarse en la evaluación de alergenidad. Estos incluyen: la disponibilidad de suero para propósitos de selección; tipo, gravedad y frecuencia documentadas de las reacciones alérgicas; características estructurales y secuencia de aminoácidos; propiedades físico-químicas e inmunológicas (si están disponibles) de las proteínas de la fuente en cuestión conocidas como alérgicas.

SECCIÓN 3.2 – HOMOLOGÍA DE LAS SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS

8. El propósito de la comparación de homología de secuencia es establecer en qué medida la estructura de la proteína de nueva expresión es similar a la de un alérgeno conocido. Esta información puede sugerir si dicha proteína tiene potencial alérgico. Se deben efectuar búsquedas de homología de secuencia comparando la estructura de todas las nuevas proteínas expresadas con la de todos los alérgenos conocidos. Las búsquedas deben realizarse utilizando varios algoritmos, tales como FASTA o BLASTP, para predecir las semejanzas estructurales generales. También pueden aplicarse estrategias como la búsqueda progresiva de segmentos contiguos idénticos de aminoácidos para identificar secuencias que puedan representar epítomos lineales. El tamaño de la secuencia

de aminoácidos contiguos debería basarse en una justificación científicamente fundada para reducir al mínimo las posibilidades de obtener falsos resultados negativos o positivos¹³. Se deben utilizar procedimientos validados de búsqueda y evaluación para producir resultados biológicamente significativos.

9. La reactividad cruzada de IgE entre una proteína de nueva expresión y un alérgeno conocido debe considerarse posible cuando hay más de 35% de identidad en un segmento de 80 o más aminoácidos (FAO/OMS 2001) o se cumplen otros criterios científicamente fundados. Deberán notificarse todas las informaciones obtenidas como resultado de la comparación de homología de secuencia entre una proteína de nueva expresión y alérgenos conocidos, para permitir una evaluación caso por caso con base científica.

10. Las búsquedas de homología de secuencia tienen ciertas limitaciones. En particular, las comparaciones se limitan a las secuencias de alérgenos conocidos que figuran en bases de datos públicamente disponibles y en la literatura científica. También existen limitaciones a la capacidad de tales comparaciones para detectar epítomos no contiguos capaces de unirse específicamente con los anticuerpos IgE.

11. Un resultado negativo de homología de secuencia indica que una proteína de nueva expresión no es un alérgeno conocido y que es poco probable que tenga una reacción cruzada con alérgenos conocidos. Un resultado que indique la ausencia de una homología de secuencia significativa debería considerarse junto con los otros datos reseñados en esta estrategia para evaluar el potencial alérgico de una nueva proteína expresada. Deberían llevarse a cabo estudios adicionales cuando proceda (véanse también las secciones 4 y 5). Un resultado positivo de homología de secuencia indica que es probable que la nueva proteína expresada sea alérgica. Si el producto se va a seguir examinando, debería evaluarse utilizando suero de individuos sensibles a la fuente alérgica identificada.

¹³ Se tiene en cuenta que la Consulta FAO/OMS de 2001 sugirió que las búsquedas pasaran de 8 a 6 secuencias de aminoácidos. Mientras más pequeña sea la secuencia peptídica utilizada en la comparación progresiva, más alta será la probabilidad de obtener resultados positivos falsos, e inversamente, mientras más alta sea la secuencia peptídica utilizada, mayor será la probabilidad de obtener resultados negativos falsos, lo que reducirá la utilidad de la comparación.

SECCIÓN 3.3 – RESISTENCIA A LA PEPSINA

12. En varios alérgenos alimentarios, se ha observado resistencia a la digestión por pepsina; existe por lo tanto una correlación entre la resistencia a la digestión por pepsina y el potencial alérgico¹⁴. Por consiguiente, la resistencia de una proteína a la degradación en presencia de pepsina, en condiciones apropiadas, indica que se deben realizar nuevos análisis para determinar la probabilidad de que una nueva proteína expresada sea alérgica. El establecimiento de un protocolo coherente y adecuadamente validado de degradación por pepsina podría aumentar la utilidad de este método. Sin embargo, se debería tomar en cuenta que la ausencia de resistencia a la pepsina no excluye el hecho de que la nueva proteína expresada pueda ser un alérgeno de interés.

13. Aunque se recomienda firmemente el protocolo de resistencia a la pepsina, hay que tener en cuenta que existen otros protocolos de susceptibilidad a enzimas. Se pueden utilizar protocolos alternativos si se proporciona una justificación adecuada¹⁵.

SECCIÓN 4 – SELECCIÓN MEDIANTE SUERO ESPECÍFICO

14. Para aquellas proteínas que se originan de una fuente que se sabe que es alérgica o tiene una homología de secuencia con un alérgeno conocido, se recomienda efectuar ensayos de inmunología si hay sueros disponibles. El suero de individuos con una alergia clínicamente validada a la fuente de la proteína puede ser utilizado para probar la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE de la proteína en ensayos *in vitro*. Un elemento crucial para el ensayo será la disponibilidad de suero de un número suficiente de personas¹⁶. Además, la calidad del suero y del procedimiento de ensayo deberá uniformarse para que el ensayo produzca un resultado válido. Para las proteínas de fuentes que no se sepa que sean alérgicas y no presenten homología de secuencia con el alérgeno conocido, podría considerarse la selección mediante suero específico si se dispone de pruebas como las descritas en el párrafo 17.

15. En caso de una proteína de nueva expresión derivada de una fuente alérgica conocida, un resultado negativo en ensayos de inmunidad *in vitro* no

¹⁴ Para establecer la correlación se utilizó el método delineado en la *United States Pharmacopoeia* (1995) (Astwood et al. 1996)

¹⁵ Referencia a la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS de 2001.

¹⁶ De acuerdo con el informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS sobre la alérgenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (22 al 25 de enero de 2001, Roma, Italia) se requieren como mínimo 8 sueros pertinentes para obtener un 99% de certeza de que la nueva proteína no es un alérgeno, en el caso de alérgenos mayores. Igualmente, se requiere un mínimo de 24 sueros pertinentes para lograr el mismo nivel de certeza en el caso de alérgenos menores. Se reconoce que estas cantidades de suero no están disponibles para fines de ensayo.

se considerará suficiente, sino que debe impulsar a realizar pruebas adicionales tales como el posible uso de ensayos dérmicos y protocolos *ex vivo*¹⁷. El resultado positivo en estos ensayos indicaría la presencia de un alérgeno potencial.

SECCIÓN 5 – OTRAS CONSIDERACIONES

16. La exposición absoluta de la nueva proteína expresada y los efectos de la elaboración a que se somete el alimento en cuestión ayudarán a sacar una conclusión general sobre el potencial de riesgo para la salud humana. En este sentido, también debería considerarse la naturaleza del producto alimentario que se destina al consumo para determinar los tipos de elaboración que deberían aplicarse y sus efectos sobre la presencia de la proteína en el producto alimentario final.

17. A medida que evolucionen el conocimiento científico y la tecnología se podrán examinar otros métodos e instrumentos para evaluar la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas, como parte de la estrategia de evaluación. Estos métodos deberán ser científicamente sólidos y pueden incluir la selección mediante suero específico (por ejemplo, la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE en suero de personas con respuestas alérgicas clínicamente validadas a categorías de alimentos que están relacionados de una manera general con el alimento en cuestión); la creación de bancos internacionales de suero; el uso de modelos animales; y el examen de las proteínas de nueva expresión para detectar epítomos de células T y motivos estructurales asociados a los alérgenos.

¹⁷ Referencia a la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS (2001) en lo relativo a la descripción *ex vivo*.