

**Serie Biotecnología y Bioseguridad  
de la Red del Tercer Mundo  
(Third World Network)**

**Fallos fatales en la evaluación de seguridad  
de los alimentos**

Una respuesta crítica al *Informe Conjunto FAO/OMS sobre Biotecnología y Seguridad de los Alimentos*  
(Informe sobre Alimentación y Nutrición 61 de la FAO)

## ÍNDICE

Resumen

Capítulo 1. Introducción

Capítulo 2. Afirmaciones sesgadas a favor de la tecnología.

Capítulo 3. Vacío de responsabilidades en aspectos muy importantes para la seguridad de los alimentos.

3.1. Impactos ambientales

3.2. Producción de fármacos y compuestos químicos industriales en los alimentos.

3.3. Etiquetado y seguimiento.

Capítulo 4. La restricción de competencias supone que la evaluación de seguridad excluye elementos de riesgo conocidos.

Capítulo 5. Afirmación errónea de que la ingeniería genética es igual que la mejora convencional de plantas y animales.

5.1. Los nuevos riesgos inherentes a la biotecnología de ingeniería genética.

Capítulo 6. El principio de equivalencia sustancial es científico y arbitrario.

6.1. La definición del principio es intencionadamente vaga e inconcreta, de forma que su aplicación pueda ser lo más flexible, maleable, y abierta a la interpretación posible.

6.2. El análisis comparativo oculta cambios importantes derivados de la manipulación genética.

6.3. El principio de equivalencia sustancial es débil y engañoso incluso en los casos en que no es aplicable, y en la práctica otorga carta blanca a los productores.

6.4. Insuficiencia de la información básica requerida para evaluar la equivalencia sustancial.

6.5. No se especifica el tipo de pruebas requeridas para determinar la equivalencia sustancial de un producto.

6.6. No se requiere prueba alguna para comprobar efectos no-intencionados; las pruebas actuales no permiten detectar y pueden incluso servir para ocultar efectos no-intencionados.

6.7. Se resta importancia a la propagación de genes de resistencia a los antibióticos mediante transferencia genética horizontal, no teniéndose en cuenta la evidencia científica existente.

6.8. No se considera la posibilidad de transferencia genética horizontal en el medio ambiente.

**Capítulo 7. El informe no tiene en cuenta la evidencia científica existente.**

7.1. La inestabilidad de los transgenes y de las líneas transgénicas.

7.2. Frecuencia y alcance de la transferencia genética horizontal en todos los medios, inclusive el tracto gastrointestinal.

7.3. El ADN no se degrada fácilmente en el medio.

7.4. Las bacterias transgénicas, incluso las que han sido “mutiladas biológicamente” pueden sobrevivir y multiplicarse en el medio.

7.5. En la actualidad es sabido que la transferencia genética horizontal es la causa de la propagación de resistencia a los antibióticos y virulencia entre los microorganismos.

7.6. La capacidad del ADN vírico de sobrevivir a la digestión en el estómago.

7.7. La capacidad de los vectores recombinantes de invadir células de mamíferos.

7.8. La recombinación de transgenes víricos y virus genera virus superinfecciosos.

7.9. Los antibióticos potencian la transferencia genética horizontal.

**Capítulo 8. Una “evaluación de seguridad” diseñada para agilizar la autorización de productos, con muy poca o nula preocupación por la seguridad.**

**Capítulo 9. Recomendaciones.**

## Resumen

El informe sobre biotecnología y Seguridad de los Alimentos emitido conjuntamente por la Organización para la Alimentación y la Salud (Food and Agricultural Organization FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el resultado de una Reunión Consultiva de Expertos celebrada en Roma, en octubre de 1996. La Reunión Consultiva fue el último, y posiblemente el más importante intento de llegar a un acuerdo internacional sobre seguridad de los alimentos manipulados genéticamente (MG). De aceptarse, el informe establecerá los estándares de seguridad internacionales para la Comisión Codex Alimentarius de la OMS, que determinará no sólo la seguridad de los alimentos MG sino el comercio mundial de alimentos MG. Ningún país podría prohibir la importación de alimentos MG si el Codex considera que son seguros.

El Informe FAO/OMS revela la **notoria falta de adecuación de la normativa que regula la seguridad de los alimentos MG**, diseñada para agilizar la aprobación de productos sin apenas tener en cuenta la bioseguridad. Se trata de un claro ejemplo de **"no es necesario - no mire - no vea"**, que da carta blanca a los productores para hacer lo que les plazca, y que sirve para quitar importancia y acallar los legítimos temores y la oposición de la población.

**El Principio de equivalencia sustancial (ES), sobre el que se basa la evaluación de seguridad de los alimentos es completamente arbitrario y acientífico.** Un producto MG evaluado que resulte sustancialmente equivalente se considera seguro y apto para el consumo humano. Pero el principio no sólo es vago e inconcreto, sino que además es flexible, maleable y está abierto a interpretaciones diversas. La Equivalencia sustancial no significa equivalencia con la variedad de planta o animal no manipulado genéticamente. La comparación del alimento GM puede hacerse con cualesquiera Variedades, e incluso entonces se considera SE. Un producto MG podría incluso compararse con otro producto procedente de una especie que no tenga parentesco alguno con la variedad en cuestión. Peor aún si cabe, no se establecen pruebas bien definidas a las cuales haya que someter los productos para establecer su equivalencia sustancial. Las pruebas son tan poco discriminatorias que toxinas y alérgenos resultado de modificaciones no-intencionadas, podrían pasar desapercibidas con toda facilidad. Una patata MG, manifiestamente alterada, con tubérculos deformados, fue sometida a pruebas y aprobada como SE.

**El Grupo Consultivo eludió explícitamente asumir responsabilidades en cuestiones muy importantes para la seguridad alimentaria, como son el etiquetado y el seguimiento de los productos; el impacto de los cultivos sobre la Biodiversidad; y el control de cultivos alimentarios tradicionales manipulados Genéticamente para producir sustancias farmacéuticas y compuestos químicos industriales.** En este último caso es muy fácil que ocurra una polinización cruzada con cultivos alimentarios no modificados, contaminando el suministro de alimentos mundial durante muchos años. también se excluye del proceso de evaluación los residuos de pesticidas en cultivos alimentarios manipulados genéticamente resistentes a los herbicidas, así como los residuos de hormonas y fármacos presentes en la leche de vacas tratadas con la hormona de crecimiento producida en bacterias MG (leche BST) que han de ser sometidas a tratamientos a causa del estrés e infecciones que padecen.

Más grave todavía es la **lista de productos horripilantes que aparecerán en nuestras mesas**, si el informe no es cuestionado: toda una gama de desechos transgénicos, desde residuos de plantas MG una vez extraídas las sustancias químicas

industriales y fármacos producidos por estas plantas, carne de animales procedente de experimentos de manipulación genética fallidos, o de animales manipulados genéticamente para producir drogas y proteínas humanas en la leche (ej. Tracy, la oveja transgénica), carne de cerdos manipulados a los que se ha incorporado genes humanos para transplantes, y cultivos fumigados con baculovirus MG insecticidas. Simultáneamente, cepas de baculovirus están siendo manipuladas por los genetistas que trabajan en el campo de la medicina para transferir genes a las células humanas del hígado, dado que este virus es especialmente eficaz en la invasión de estas células.

**La posibilidad de que como resultado de la propia biotecnología de ingeniería genética (GE) se generen nuevos virus, y de que algunos genes salten (horizontalmente) a través de las barreras específicas, es muy real,** especialmente a la luz de los recientes descubrimientos científicos. El Informe FAO/OMS ignora estos descubrimientos, y rehuye esta cuestión, manteniendo que no existe diferencia alguna entre la ingeniería genética y los procedimientos de mejora convencional. El Informe es abiertamente partidario de la tecnología y contiene afirmaciones sobre sus beneficios completamente infundadas, mientras que no menciona las repercusiones socioeconómicas para los pequeños Agricultores, ni las alternativas a la tecnología existentes, en las diversas formas de agricultura sostenible que actualmente se practican en todo el mundo.

## Recomendaciones

Teniendo en cuenta la enorme insuficiencia de la normativa de seguridad de los alimentos, y la evidencia científica que indica que existen unos riesgos muy graves, recomendamos una serie de medidas para salvaguardar la salud de los Consumidores y proteger la biodiversidad. El principio de precaución exige asimismo una moratoria a la liberación de organismos manipulados genéticamente mientras que estas medidas no se lleven a efecto.

- A. No deberá utilizarse ningún cultivo alimentario tradicional para la producción de fármacos y de productos químicos industriales, dado que los cultivos manipulados pudieran tomarse como alimento por equivocación, o hibridarse con cultivos alimentarios mediante polinización cruzada. La carga de la prueba de que una planta manipulada genéticamente no es un cultivo alimentario debe recaer sobre el productor.
- B. Todos los proyectos que implican la manipulación de baculovirus con fines insecticidas deben ser paralizados, dado que este virus está siendo utilizado en terapia de enfermedades humanas del hígado, y que invade las células del hígado con facilidad.
- C. La solicitud de autorización para comercializar un producto debe incluir una caracterización completa de la secuencia(s) genética(s) insertada(s) en el organismo manipulado genéticamente (OMG). Esta incluirá información sobre gen(es) marcador(es) de resistencia a antibióticos, promotor(es) e intensificadores, así como sus efectos en la expresión de los genes próximos. La presencia de elementos genéticos móviles y de secuencias províricas en el genoma del receptor que pudieran facilitar una movilidad secundaria de los insertos ha de reseñarse igualmente.
- D. No se considerará la liberación de OMGs con insertos genéticos extraños no caracterizados. No se utilizarán partes de estos OMGs, ni de animales

resultantes de experimentos de ingeniería genética fallidos o de animales destinados a xenotransplantes como alimento humano ni como pienso para el ganado.

- E. No se considerará la liberación de ningún OMG portador de genes de resistencia a los antibióticos, ni se permitirá su utilización como alimento humano ni como pienso para el ganado.
- F. Se requerirá información detallada de la estabilidad del OMG en el medio (en condiciones ambientales de campo, inclusive sequía y calor), durante al menos cinco generaciones sucesivas, como condición indispensable para la autorización de su comercialización. (“Condiciones de campo no significa condiciones de campo abierto.”). Esta información debe apoyarse con datos adecuados que indiquen la estabilidad del inserto así como el nivel de expresión genética en diferentes condiciones ambientales y en generaciones sucesivas.
- G. Las solicitudes de autorización para la comercialización de un producto deberán incluir datos sobre la frecuencia de transferencias genéticas no-intencionadas, inclusive transferencia genética horizontal a partir del OMG en condiciones de cultivo en el campo.
- H. Las solicitudes de autorización para la comercialización de un producto deberán incluir datos sobre la frecuencia de transferencia genética horizontal del OMG a bacterias del estómago.
- I. Las solicitudes de autorización para la comercialización de un producto deberán incluir datos sobre la capacidad de los transgenes y genes marcadores del OMG para invadir células de mamífero.
- J. Para determinar la “equivalencia sustancial” de un producto deberán efectuarse una serie de pruebas específicas, lo suficientemente precisas para revelar efectos no-intencionados e intencionados. El producto de referencia para la comparación ha de ser el propio organismo receptor no-modificado, y deberán suministrarse los resultados de varias pruebas repetidas para respaldar la estabilidad de las características a lo largo de al menos cinco generaciones sucesivas.
- K. El potencial del OMG para generar patógenos mediante recombinación genética deberá incluirse en la evaluación de seguridad.
- L. Los residuos de pesticidas deberán ser incluidos en la evaluación de seguridad, siempre que formen parte integral de los componentes de un producto, como en el caso de las plantas transgénicas resistentes a los herbicidas.
- M. La segregación de productos en origen, el etiquetado y el seguimiento post-comercialización han de ser requisitos irrenunciables para la autorización de comercialización.

## 1 Introducción

El Informe sobre Biotecnología y Seguridad de los Alimentos, resultado de la Consulta Conjunta de Expertos FAO/OMS sobre Biotecnología y Seguridad Alimentaria celebrada en Roma del 30 de Septiembre al 4 de Octubre 1996, es el último y posiblemente el más notable intento de alcanzar un consenso internacional sobre principios y procedimientos para la evaluación de la seguridad de los alimentos producidos mediante ingeniería genética. Establecerá estándares internacionales de seguridad para la Comisión Codex Alimentarius de la OMS, que a su vez tendrán enormes implicaciones en la bioseguridad y el comercio mundial de los alimentos manipulados genéticamente. Es de lamentar que el Informe refleje y reproduzca las graves carencias y falta de adecuación de la normativa vigente en la actualidad.

- Favorece abiertamente la tecnología, haciendo afirmaciones muy cuestionables sobre sus beneficios.
- No asume responsabilidad alguna sobre aspectos muy importantes relacionados con seguridad alimentaria: impactos ambientales, control de cultivos alimentarios tradicionales utilizados para producción química y farmacéutica, etiquetado y seguimiento.
- Exime de la necesaria evaluación de seguridad elementos de riesgo conocidos, al restringir el alcance de las consideraciones sobre seguridad alimentaria.
- Parte del supuesto erróneo de que la ingeniería genética no es diferente de la mejora convencional de plantas.
- El principio de equivalencia sustancial que establece como base para la evaluación de seguridad, es arbitrario y acientífico.
- No aborda los impactos sobre salud y seguridad alimentaria a largo plazo.
- No tiene en cuenta los nuevos descubrimientos científicos que señalan riesgos identificables.

El resultado es un ejercicio de "evaluación de seguridad" diseñado para agilizar la aprobación de productos, con muy poca o nula preocupación por la seguridad de los mismos.

## 2. Afirmaciones sesgadas a favor de la tecnología

El Informe FAO/ OMS asegura que la biotecnología acelera el desarrollo de "alimentos mejores", y que los beneficios de esta tecnología son muchos, incluyendo la resistencia a plagas de los cultivos y la reducción del empleo de pesticidas químicos, "consiguiendo por tanto mejoras importantes tanto en la calidad de los alimentos como en su valor nutritivo" (pg.1). Se nos dice que el empleo de procesos biotecnológicos, en particular la modificación genética, "es muy importante en la búsqueda de fórmulas nuevas para aumentar la producción alimentaria, ...(y) mejorar su valor nutritivo" (pg. 2). Más adelante, el Informe afirma que "la tecnología de ADN recombinante tiene posibilidades muy amplias de aplicación en los países en desarrollo y puede tener un impacto muy positivo en su economía..." (pg. 21). Estas afirmaciones, típicas de la propaganda de la industria biotecnológica, nunca han llegado a ser confirmadas en la realidad y no proceden en un informe sobre seguridad.

La tolerancia a herbicidas y resistencia a insectos son los rasgos más comunes inducidos mediante ingeniería genética, suponiendo respectivamente un 54% y un 37% de la superficie total cultivada con variedades transgénicas, mientras que la resistencia vírica ocupa un 14% y los rasgos cualitativos menos de un 1% de la superficie total (James, 1997).

Ninguna de estas características constituye "una importante mejora en la calidad y valor nutritivo de los alimentos". Por el contrario, cada uno de estos rasgos lleva aparejados riesgos para la salud y la biodiversidad, en algunos casos más que en otros. Los cultivos transgénicos resistentes a los herbicidas son empleados acompañados por un herbicida; por ejemplo, Monsanto ha manipulado genéticamente una amplia gama de cultivos para hacerles resistentes a su herbicida más vendido, glifosato (Roundup), que no sólo es tóxico para las plantas sino también para los animales y para el ser humano (Cox, 1995). Los insecticidas naturales, que son inocuos en las concentraciones bajas en las que normalmente se encuentran en la naturaleza, pueden sin embargo ser dañinos a las altas concentraciones producidas por plantas transgénicas resistentes (Cummins, 1996); y se sabe que las plantas transgénicas resistentes a virus pueden regenerar virus infecciosos en frecuencias altas (Allison, 1997). Más adelante se hablará sobre sus peligros con mayor detalle.

Las afirmaciones de beneficios para el medio ambiente son especialmente cuestionables dado que el Informe excluye expresamente de su competencia las consideraciones ambientales, evitando así cualquier cuestionamiento a sus propias afirmaciones (ver más abajo). Además, dichas afirmaciones son absolutamente tendenciosas, ya que no se menciona ninguna de las alternativas viables para aumentar la producción de alimentos mediante los sistemas de agricultura sostenible existentes en todo el mundo (Reganols *et al.*, 1990; Ho, 1997, capítulos 2 y 9), ni las graves repercusiones socioeconómicas de la tecnología para los campesinos en un mundo presidido por derechos de propiedad intelectual monopólicos y las nuevas leyes de comercio mundial (Simms, 1997).

### 3. Vacío de responsabilidades en aspectos muy importantes para la seguridad de los alimentos

El Informe rehuye responsabilizarse de algunos aspectos muy importantes para la seguridad de los alimentos, que tratamos a continuación.

#### 3.1 Impactos ambientales

"El Grupo Consultivo no ha considerado cuestiones referentes a seguridad ambiental relacionadas con la liberación en el medio de organismos alimentarios, alimentos o componentes alimentarios producidos mediante biotecnología, dado que se salían del ámbito de su cometido" (pg. 3). En la página anterior se nos informa de que en opinión del Prof. Giuliano D'Agnolo, cuyo Instituto fue anfitrión del Grupo Consultivo, "las cuestiones ambientales relacionadas con biotecnología han sido bien definidas..." (pg. 2). Contrariamente a esta afirmación del Prof. Giuliano D'Agnolo, las cuestiones medioambientales relacionadas con biotecnología no han sido bien definidas. Simplemente han sido ignoradas, y el Informe continúa dejándolas de lado.



Los riesgos de las plantas transgénicas, a estas alturas, son bien conocidos (ver Ho, 1996; Steinbrecher, 1996). Las plantas manipuladas para hacerlas resistentes a herbicidas de amplio espectro supondrían la muerte indiscriminada de una gran variedad de plantas, así como el envenenamiento de seres humanos y animales, al aplicarse el herbicida. De la misma manera, el gen que codifica la toxina de la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis* (Bt) ha sido incorporado a plantas, que producen una variante no selectiva de la toxina, dañina no sólo para las plagas sino también para insectos beneficiosos que no se pretendía combatir como las abejas (Crabb, 1997). Informes recientes indican que los insectos beneficiosos que controlan las plagas, como algunas libélulas y mariquitas de dios, pueden resultar dañados o morir al ingerir los insectos plaga que han comido plantas transgénicas Bt cultivadas (Bigler y Keller, 1997; Hawkes, 1997). Se sabe, además, que en el campo las malas hierbas evolucionan con rapidez, haciéndose resistentes a los herbicidas, y los insectos plaga desarrollan resistencia a los insecticidas muy rápidamente. Y la amplia gama de plantas que están siendo manipuladas para hacerlas resistentes a los virus pueden generar cepas de virus superinfectuosos (ver Sección 2).

Otra amenaza para el medio asociada a los cultivos manipulados genéticamente es la dispersión no intencionada de genes mediante polinización cruzada y transferencia genética horizontal (ver Sección 7.2).

### 3.2 Producción de fármacos y compuestos químicos industriales en los alimentos

El Grupo Consultivo ha acordado que los riesgos de los fármacos y compuestos químicos industriales, como tales, no le compete. El Grupo Consultivo reconoce que “la modificación genética de organismos alimentarios para producir fármacos o compuestos químicos industriales puede dar lugar a problemas éticos y de control que no le competen dado que estas cuestiones no tienen relación con la seguridad de los alimentos” (pg. 20)

Muy al contrario, el empleo de cultivos alimentarios tradicionales y de animales en la producción de fármacos y de compuestos químicos industriales es una cuestión muy grave que afecta a la seguridad de los alimentos y que debería ser abordada por el Informe. Los genes relacionados con la producción de fármacos y de compuestos químicos podrían pasar a cultivos alimentarios muy fácilmente, mediante polinización cruzada, provocando una contaminación muy amplia del suministro de alimentos mundial durante muchos años. Dado que estos productos son crípticos, ni los agricultores ni los consumidores podrán percibir diferencia alguna, si no es mediante pruebas adecuadas. La difusión de genes por transferencia genética horizontal mediante áfidos y otros insectos que se alimentan en los cultivos, y a través de bacterias del suelo y del entorno (ver Sección 6.7, 6.8 y 7.5) supone riesgos adicionales. Los riesgos asociados al ganado manipulado para la producción de fármacos se tratarán en la Sección 6.3.

### 3.3 Etiquetado y seguimiento

“El Grupo Consultivo no ha considerado tampoco las cuestiones referidas al etiquetado de estos alimentos o ingredientes alimentarios...” (pg. 3). El seguimiento, aunque no se excluye expresamente, no se menciona siquiera en el

Informe. Estas omisiones revelan un flagrante menosprecio por la seguridad de los alimentos, habida cuenta de los muchos riesgos identificados que han sido ya excluidos de las competencias del Grupo Consultivo. Gran parte de los resultados de la biotecnología de ingeniería genética está todavía por verificar, y no hay suficiente investigación al respecto. Sus productos se han lanzado a los mercados prematuramente, en contra de los deseos de una amplia mayoría de los consumidores. Sin un etiquetado y un seguimiento post-comercialización, será casi imposible identificar el origen de posibles peligros, con el fin de proteger a los consumidores o establecer medidas preventivas apropiadas.

#### 4 La restricción de competencias supone que la evaluación de seguridad excluye elementos de riesgo conocidos

El Informe FAO/OMS no requiere la consideración de “residuos accidentales derivados del empleo de aditivos en el proceso de elaboración de los alimentos, o derivados del uso de sustancias químicas como los pesticidas y las drogas utilizadas en veterinaria en la producción alimentaria” (pg. 3).

Dado que una proporción muy grande de los cultivos transgénicos actuales son resistentes a los herbicidas, y que se venden acompañados por un herbicida cuyo empleo forma parte del “paquete tecnológico”, no es legítimo excluir los residuos derivados del uso del herbicida del proceso de evaluación. Pero esto ha sido precisamente lo ocurrido en la evaluación de la soja resistente al Roundup de Monsanto. La evaluación se realizó con plantas cultivadas *sin* herbicida (Tappesser and von Weizsäcker, 1996). Es sabido que el haba de soja produce fitoestrógenos, hormonas relacionada con anomalías reproductivas, y hasta la fecha no se han realizado pruebas para evaluar el nivel de estrógenos presente en soja manipulada genéticamente y sometida a las aplicaciones de Roundup habituales en un campo de cultivo <sup>1</sup>. Aparte de la toxicidad inherente al propio herbicida, trabajos de investigación han demostrado que la fumigación con herbicidas puede provocar un aumento de la concentración de fitoestrógenos (Sandermann y Wellmann, 1988).

Coincide que, en su día, tampoco se evaluó la presencia de residuos hormonales de la rBST, ni la presencia de antibióticos administrados a las vacas para tratar la mastitis y otras infecciones relacionadas con el uso de Bst, en la leche producida por vacas tratadas con la Somatotropina Bovina producida por Monsanto mediante Ingeniería Genética (leche BST). Es significativo que la Comisión Codex Alimentarius no votó la autorización para el uso de BST en Junio de este año, cuando lleva comercializándose desde 1994 <sup>2</sup>.

Más grave aún es la exclusión de la evaluación de “patógenos presentes en los alimentos” (pg. 3). La posibilidad de que se generen virus nuevos, superinfecciosos, en las muchas plantas transgénicas con “resistencia vírica” a las cuales se ha incorporado la proteína envolvente y material genético vírico (p.ej. ARN satélite) ha sido ampliamente documentada. Esto es debido a la recombinación entre el(los) transgen(es) viral y otros virus infecciosos presentes en la planta (Anderson et al.,

<sup>1</sup> Comunicación personal, Pierre Hochuli, Monsanto Europa, abril de 1997.

<sup>2</sup> *Nature Biotechnology* 15, 701, 1997.

1992; Green y Allison, 1994; Palukaitis y Roossinck, 1997). El Departamento de Agricultura de EEUU está estudiando posibles restricciones en esta categoría de plantas transgénicas (Kleiner, 1997). Se ha apuntado la posible recombinación, mediante mecanismos similares, de otra secuencia viral, el promotor del virus del mosaico de la coliflor, que es utilizado rutinariamente para potenciar la expresión de los transgenes (i.e. el gen extraño) en plantas transgénicas, aunque no se han realizado todavía experimentos para investigar esta posibilidad (Cummins, 1994). La cláusula de exclusión evita que estos productos tengan que ser sometidos a una evaluación para determinar la presencia de patógenos producto de la propia tecnología transgénica en los alimentos.

También quedan excluidos de la evaluación de riesgos toda una gama de baculovirus manipulados genéticamente, que han sido desarrollados para controlar plagas de insectos (Jehle, 1997). Este caso requiere una atención urgente, dado que se están desarrollando en la actualidad vectores baculovíricos para su utilización en terapias de reposición de genes humanos, dado que este tipo de virus parece dar muy buenos resultados como invasor de células del hígado (Heitmann y Lopes-Pila, 1993; Hoffmann et al., 1995; Sandig et al., 1996) . Sin embargo, los baculovirus ni siquiera se mencionan en todo el informe.

## 5 Afirmación errónea de que la ingeniería genética es igual que la mejora convencional de plantas y animales

“Las consideraciones sobre seguridad en relación con los organismos producidos mediante técnicas que cambian los rasgos hereditarios de un organismo, como la tecnología de ADN, son básicamente de la misma naturaleza que las relacionadas con otros métodos de alteración del genoma de un organismo, como es la mejora convencional” (pg. 3).

El que se haya intentado difuminar las diferencias entre la ingeniería genética y la mejora convencional de plantas -postura adoptada tanto por los productores como por los responsables de establecer normativas- constituye la razón más importante de que los sistemas de regulación hayan sido incapaces de proteger a los consumidores y a la biodiversidad. *La ingeniería genética tiene sus propios riesgos, únicos e inherentes a la tecnología, que deben ser tenidos en cuenta adecuadamente si realmente se quiere proteger la salud y la biodiversidad.*

### 5.1 Los nuevos riesgos inherentes a la biotecnología de ingeniería genética

Los riesgos exclusivos a la ingeniería genética han sido tratados con mayor detalle en otros trabajos (Ho, 1995, 1997; Antoniou et al, 1997; Ho y Tappeser, 1997) . A continuación hacemos un repaso de los mismos:

- A. Mediante esta tecnología se transfieren a los organismos genes exóticos genes que no tienen una copia equivalente (alelos) en el genoma del organismo receptor, y que, por tanto, es probable que tengan efectos metabólicos y fisiológicos imprevistos.

- B. El método utilizado para la transferencia de un gen supone la inserción al azar de ese gen en el genoma (Walden et al, 1991), con los correspondientes efectos aleatorios. En la transformación con ADN-T del *Agrobacterium* (la T viene de Tumor, en referencia al plásmido inductor de tumores), el sistema más generalizado para la manipulación de plantas, se puede insertar el vector completo, o una forma truncada o reordenada del mismo, en copias únicas o repetidas y en uno o más puntos del genoma; y es relativamente normal que ocurra una mutagénesis por inserción (debido a la inserción dentro de otros genes) (ver Conner, 1995).
- C. Junto con el gen o los genes introducidos se insertan secuencias promotoras y algunas veces intensificadores (a menudo procedentes de virus patógenos), para potenciar una expresión constitutiva del mismo, y que, en efecto, pretenden que el gen no se vea afectado por los mecanismos de regulación de la célula receptora. Estos promotores e intensificadores son muy potentes, y es muy posible que afecten la expresión de genes vecinos en el genoma receptor.

Debido a (A), (B) y (C) como consecuencia de una transferencia genética se pueden dar cambios metabólicos y genéticos no intencionados, y se han generado plantas y animales transgénicos con anomalías muy graves, así como toxinas y alérgenos (ver más abajo).

- D. La tecnología depende de vectores invasivos contruidos artificialmente para la transmisión de los genes, y estos vectores son un mosaico de diversos parásitos genéticos capaces de invadir células de diferentes especies, multiplicarse en ellas, o insertarse en el genoma. Estos vectores han sido diseñados para transportar genes al interior de la célula y superar los mecanismos celulares que destruyen o inactivan el ADN extraño. En consecuencia, deben estar especialmente bien capacitados para la transferencia horizontal de genes entre especies no emparentadas, y cumplirán esta función tanto si queremos como si no. A pesar de que han sido mutilados, privándoles de la información genética responsable de su movilidad, pueden movilizarse ayudándose de "funciones-ayuda" suministradas por otros elementos genéticos parásitos presentes en todos los genomas. Se dispone ya de evidencia directa de transferencias genéticas secundarias (horizontales) de plantas transgénicas a bacterias patógenas (Schluter et al, 1995)<sup>3</sup> y a hongos del suelo (Hoffman et al, 1994). Y éstos son los únicos experimentos que conocemos, realizados específicamente para investigar la transferencia genética horizontal.
- E. Muchos vectores para la transferencia de genes proceden de virus que causan enfermedades, o de plásmidos bacterianos o transposones (elementos genéticos móviles) portadores de resistencia a antibióticos y genes virulentos, cuyas funciones virulentas han sido suprimidas. Sin embargo estos vectores para la transferencia de genes pueden recombinarse con virus y plásmidos en las células receptoras, generando nuevos patógenos (Allison 1997). Como ya se ha dicho, la recombinación entre transgenes virales y virus infecciosos puede generar nuevos virus superinfecciosos. También se ha podido comprobar que, mientras que la

---

<sup>3</sup> A pesar de lo que se afirma en el título de este trabajo, las frecuencias observadas eran altas; sin embargo los autores calculan unos ratios muy bajos de frecuencia a partir de suposiciones totalmente gratuitas sobre el comportamiento en condiciones "naturales".

recombinación entre virus no-modificados puede ser insignificante, los genomas víricos manipulados y modificados tienen mucha mayor tendencia a recombinarse nuevamente (Allison, 1997; Ho, 1997; Ho et al, 1997). Este hecho plantea serios interrogantes acerca de la seguridad de los vectores de transferencia genética, ya que prácticamente todos ellos son genomas modificados híbridos de virus, plásmidos y elementos genéticos móviles. Esta cuestión requeriría una investigación exhaustiva que, hasta ahora, no se ha llevado a cabo.

- F. Casi todos los vectores de transferencia de genes son portadores de marcadores de resistencia a un antibiótico que permiten seleccionar las células, y estos marcadores habitualmente se dejan en el organismo transgénico construido.

Es preciso enmarcar el análisis de las características específicas inherentes a la biotecnología de ingeniería genética, (D), (E) y (F), en el contexto de la actual crisis de salud pública señalada en el Informe 1996 de la propia OMS: la aparición de enfermedades infecciosas nuevas y la reaparición de otras ya conocidas que se han hecho resistentes al tratamiento con fármacos y antibióticos. Además, se ha podido comprobar ampliamente el hecho de que la transferencia genética horizontal y la recombinación son responsables de la rápida propagación tanto de virulencia como de resistencia a los antibióticos, como veremos con más detalle en la Sección 7.5.

A diferencia de la ingeniería genética, la mejora convencional generalmente se hace con especies emparentadas, a menudo recombinando diferentes versiones de los mismos genes (alelos). El número de cromosomas en estas especies puede variar, así como algunas secuencias genéticas. Los cromosomas redundantes, aquellos que no tienen un cromosoma homólogo, o bien se pierden en la división celular, o son inactivados por los mecanismos celulares normales. Los cromosomas parcialmente homólogos suelen dar problemas en la formación de las células germinales, y es muy probable que generen híbridos estériles. En estos casos para asegurarse el éxito reproductivo de un híbrido se suele inducir el fenómeno de poliploidía (forzar la duplicación de los cromosomas), que asegura el normal emparejamiento de los cromosomas durante la formación de las células germinales. La poliploidía, generalmente, da lugar a aumentos de tamaño. También puede ocasionar cambios en el metabolismo, y la seguridad del híbrido poliploide ha de ser evaluada por ello con suficiente rigor. *Las principales diferencias, sin embargo, son que en este caso no se han introducido vectores invasivos que pueden insertarse al azar en los cromosomas y que potencialmente podrían efectuar desplazamientos secundarios, ni hay genes de resistencia a los antibióticos, ni secuencias promotoras o intensificadores que provocan una expresión continua del gen, y que le sustraen al control celular.*

Por tanto, hay una clara diferencia entre la ingeniería genética y la mejora convencional, y existen riesgos identificables, si no cuantificables, inherentes a la actual práctica de la ingeniería genética, que hacen imprescindible la aplicación del principio de precaución en la seguridad de los alimentos. A pesar de ello, el Grupo Consultivo no aborda estos riesgos y, lo que es peor, los excluye de sus consideraciones con una frase aparentemente inocua: "La presencia de genes nuevos o introducidos en los alimentos per se no ha sido considerada por el Grupo Consultivo como un elemento de riesgo para la seguridad de los alimentos, dado que todo el ADN está compuesto por los mismos elementos" (pg. 4). Esta afirmación es un sinsentido, dado que la diferencia fundamental, en especial entre un patógeno y un no-patógeno, es precisamente la secuencia del ADN. La diferencia entre los alimentos obtenidos mediante mejora tradicional y los alimentos manipulados genéticamente se deriva precisamente, además, de la combinación

especial de secuencias, la forma del ADN, como vector invasivo capaz de movilización secundaria y de recombinarse, con sus secuencias promotoras e intensificadores muy agresivos y sus genes marcadores de resistencia a los antibióticos.

## 6 El principio de equivalencia sustancial es científico y arbitrario

Los defectos más graves del Informe están relacionados con el principio de "equivalencia sustancial" que sirve de base para la evaluación de la seguridad de los alimentos.

### 6.1 La definición del principio es intencionadamente vaga e inconcreta, de forma que su aplicación pueda ser lo más flexible, maleable, y abierta a la interpretación posible

"El término equivalencia sustancial encarna el concepto de que si se determina que un nuevo alimento o componente alimentario es sustancialmente equivalente a un alimento o componente alimentario existente, puede ser tratado de la misma manera en lo que se refiere a su seguridad (es decir, se puede concluir que el alimento o componente alimentario es tan seguro como el alimento o componente alimentario convencional)" (pg. 4).

Este principio es científico y arbitrario, y refleja una actitud peligrosamente permisiva hacia los productores, y una protección menos que minimalista de los consumidores y de la biodiversidad, dado que está pensado para ser tan flexible, maleable y abierto a la interpretación como sea posible.

"La determinación de equivalencia sustancial no constituye una evaluación de seguridad en sí misma, sino que es un ejercicio dinámico, analítico, dentro del proceso de evaluación de seguridad de un nuevo alimento, tomando como referencia un alimento existente... La comparación puede ser una tarea muy sencilla o muy extensa, dependiendo de la cantidad de información disponible y de la naturaleza del alimento o componente alimentario de que se trate. Las características tomadas como referencia para efectuar comparaciones de equivalencia han de ser necesariamente flexibles y variarán con el tiempo a medida que cambien las necesidades de la industria de elaboración de alimentos y los consumidores, así como la experiencia." (pg. 4-5).

Es decir, se puede comparar lo que más convenga en cada momento, y para un determinado objetivo. Y si, aplicando unos criterios determinados el producto no resulta sustancialmente equivalente, se pueden utilizar criterios diferentes, siempre a la mayor conveniencia del productor.

### 6.2 El análisis comparativo diseñado oculta cambios importantes derivados de la manipulación genética



En la práctica, el principio de equivalencia sustancial permite comparar la línea transgénica con cualquier variedad dentro de una especie, e incluso con una variedad imaginaria compuesta de un cúmulo de características seleccionadas entre todas las variedades. Un ejemplo de ello es el proceso de evaluación de seguridad de varios productos realizado por la compañía Calgene (Redenbaugh et al, 1995). La utilización de rasgos cuidadosamente seleccionados de otras variedades podría enmascarar cualquier variación de la variedad manipulada respecto a la variedad utilizada como control. En teoría, una línea manipulada genéticamente podría reunir las características peores de cada una de la variedades y, aún así, ser sustancialmente equivalente. En realidad, este tipo de comparación oculta cambios importantes derivados de la manipulación genética per se, que deberían alertar a los investigadores escrupulosos sobre la necesidad de una caracterización más cuidadosa de los organismos manipulados genéticamente.

Se cuenta de Bernard Shaw que, a la propuesta de una dama muy bella, aunque no demasiado inteligente, que quería tener un hijo suyo y combinar así la inteligencia del autor con su belleza, éste respondió que era mejor no intentarlo, pues podía suceder que el hijo naciese con sus dotes físicas y la inteligencia de la dama. Y es que lo realmente determinante es la combinación específica de las diferentes características. Sin embargo, con la normativa de evaluación de seguridad actual, ambas combinaciones podrían considerarse “sustancialmente equivalentes”. El peligro reside en que determinadas combinaciones de nutrientes y de metabolitos consideradas “equivalentes” de acuerdo con esta normativa podrían resultar anti-nutritivas o directamente letales o tóxicas.

Y, por si esto fuera poco, la normativa asegura a los productores que si en el proceso de evaluación un producto no resulta sustancialmente equivalente, puede demostrarse su equivalencia sustancial a excepción de diferencias bien definidas, con lo que “la evaluación posterior de seguridad deberá centrarse únicamente en las diferencias definidas” (pg. 8). Por si todavía cupiera alguna duda, en la pg. 11 se afirma que “Hasta el presente, y probablemente en un futuro próximo, ha habido muy pocos ejemplos, si es que ha habido alguno, de alimentos o componentes alimentarios producidos mediante modificación genética que pudieran considerarse como no sustancialmente equivalentes a los alimentos o componentes alimentarios existentes”.

El aceite de la colza lauroide manipulada genéticamente por Calgene debería considerarse, sin un gran esfuerzo de imaginación, sustancialmente equivalente al aceite de colza normal. No obstante, “otros componentes ácidos grasos resultan GRAS (Generally Recognized as Safe: Generalmente Reconocidos como Seguros) cuando son evaluados individualmente dado que están presentes en niveles similares en otros aceites consumidos habitualmente”. Asimismo, “la sustitución de aceites de coco y de palma por colza lauroide no presenta problemas para los usos previstos desde el punto de vista de la seguridad, en parte debido a que los componentes principales, los ácidos grasos laureato y myristato, son idénticos” (Redenbaugh et al, 1995, pg. 43).

Es decir, se da por hecho que casi todos los productos, si no todos, en la actualidad y en un futuro próximo van a ser considerados “sustancialmente equivalentes”, y, en caso de no serlo, pasarían a ser considerados GRAS mediante una selección cuidadosa del producto que sirve de referencia para la comparación.

Es significativo que los tribunales de Holanda hayan determinado recientemente que la calidad de la soja manipulada genéticamente de Monsanto no es equivalente a la soja natural, como afirmaba un anuncio de Albert Heijn, la cadena de supermercados más grandes de Holanda. Albert Heijn forma parte de la

multinacional holandesa Ahold, que es propietaria de cadenas de supermercados en muchos países del mundo. La reclamación había sido cursada por el Partido de la Ley Natural de Holanda (Storms, 1997).

### 6.3 El principio de equivalencia sustancial es débil y engañoso incluso en los casos en que no es aplicable, y en la práctica otorga carta blanca a los productores

Dado que la “equivalencia sustancial” puede ser interpretada en el sentido más amplio, y que, además, un producto puede ser clasificado como GRAS mediante una selección cuidadosa de la referencia, es difícil imaginar algún producto que no pase la prueba.

El Informe reconoce que “es posible desarrollar productos para los cuales puede considerarse que no existe ningún producto convencional equivalente, y a los que no podría aplicarse el principio de equivalencia sustancial”. (Pg. 11). Por ejemplo, “productos derivados de organismos en los cuales se ha dado una transferencia de regiones genómicas caracterizadas sólo parcialmente” (pg. 11). Con ello se da la impresión de que se trata de casos hipotéticos que podrían darse en el futuro.

Sin embargo esto no es así. El Informe no indica que ya existe al menos un organismo transgénico que respondería a estas características: Tracy, la oveja manipulada genéticamente a la que se ha incorporado un segmento muy grande de material genético humano -compuesto por secuencias en su mayor parte desconocidas, con funciones desconocidas- con el objetivo de producir grandes cantidades de alfa-antitripsina en la leche (Colman, 1996). Tracy y sus clones pueden ser incubadoras andantes de virus inter-específicos que se desarrollarían por recombinación de secuencias víricas humanas y de oveja. Todos los genomas contienen secuencias províricas endógenas, y la recombinación entre secuencias víricas exógenas y endógenas ha sido ya relacionada con varios tipos de cánceres animales (ver Ho, 1997a, capítulo 13). Sería de esperar que el Informe tratase estos casos con especial precaución. No es así.

Se nos asegura que incluso si un alimento o componente alimentario es considerado no equivalente sustancialmente, los productores no han de desesperar, ya que “ello no quiere decir necesariamente que no sea seguro, y no todos estos productos requerirán un proceso de pruebas muy amplio” (pg. 12). El Informe está claramente preparando el terreno para hacer pasar estos productos limpiamente a través de un sistema regulador que es ya un auténtico coladero.

Más adelante, en la Sección 6.6. sobre “Organismos alimentarios que expresan fármacos o sustancias químicas para la industria” (pg. 19), nos encontramos una afirmación reveladora: “El Grupo Consultivo reconoce que, generalmente, los organismos modificados genéticamente no serían utilizados como alimento sin antes extraer el fármaco o la sustancia química industrial” (pg. 19). Esto es el prelude de que nos sirvan los restos de Tracy y del “rebaño de elite” resultante de su clonación, o, con mayor probabilidad, las “fábricas” animales desechadas y experimentos trasgénicos fallidos, en filetes para la cena. La tecnología transgénica es muy ineficiente y genera gran cantidad de desechos transgénicos - procedentes de gran número de experimentos fallidos. Los “alimentos” procedentes de desechos transgénicos pueden ser portadores de virus exóticos, interespecíficos, como ya se ha dicho. Sin embargo no precisarían una evaluación de seguridad, si nos atenemos a lo establecido en el Informe. Una categoría similar de desechos transgénicos



podría ser los cadáveres de cerdos manipulados genéticamente para xenotransplantes.

Todo indica que se da carta blanca a los productores para hacer lo que más les convenga en aras de maximizar beneficios, relegando a las instituciones encargadas del cumplimiento de la normativa al papel de acallar los legítimos temores y oposición pública.

## 6.4 Insuficiencia de la información básica requerida para evaluar la equivalencia sustancial

El procedimiento seguido para establecer la equivalencia sustancial de un producto, descrito en menos de tres páginas de este Informe de 27 páginas (pgs. 6-8), se divide en dos apartados: información básica para la caracterización del organismo modificado, y determinación de la equivalencia sustancial o caracterización del producto alimentario en sí.

Una omisión flagrante de la información básica requerida es la propensión del organismo transgénico a generar virus patógenos por recombinación (y si se han realizado o no experimentos para investigar esta propensión). Esta información tiene una enorme trascendencia para una correcta evaluación de los impactos sobre la biodiversidad y la seguridad de un alimento, habida cuenta que actualmente sabemos que se pueden generar virus superinfectivos a partir de muchas plantas transgénicas con frecuencia, y que los virus recombinantes insecticidas pueden atacar las células humanas del hígado. También se dispone de nueva información muy preocupante, que ha demostrado que el ADN vírico puede sobrevivir al proceso de digestión en el tracto gastrointestinal de los ratones, y que fragmentos del ADN pasan a la sangre y a muchos tipos de células (Schubbert et al, 1995) <sup>4</sup>.

Asimismo, la información sobre estabilidad de los transgenes, y sobre la movilidad potencial de los genes introducidos, mencionada en la pg. 6 del Informe, debiera estar basada en datos recogidos a lo largo de varias generaciones, que permitan documentar la estabilidad del inserto así como la expresión de los transgenes y de la línea transgénica en generaciones sucesivas, de modo que los consumidores y los agricultores puedan tener confianza en el control de calidad. En un trabajo presentado en un taller de la OMS el autor afirma: "La principal dificultad implícita en la evaluación de la bioseguridad de los cultivos transgénicos es la naturaleza imprevisible de la transformación. Esta imprevisibilidad es preocupante, dado que las plantas transgénicas se pueden comportar de forma inesperada cuando se cultivan a escala comercial" (Conner 1995, pg. 27).

En general, la herencia de rasgos inducidos mediante ingeniería genética no sigue pautas Mendelianas en las generaciones posteriores (Schuh et al., 1993), y requiere técnicas de propagación clonal. En 1997 hubo que recuperar 60.000 bolsas de semilla de colza manipulada genéticamente, suficiente para sembrar una superficie de 600.000 acres, vendidas en el oeste de Canadá, debido a la aparición imprevista de un gen cuya comercialización no había sido autorizada aún, en las semillas. Las semillas habían sido cultivadas y puestas a la venta por Limagrain,

---

<sup>4</sup> Se informa acerca del trabajo de este grupo de científicos en *The New Scientist*, 4 de enero 1997, pg. 24.

con licencia de Monsanto <sup>5</sup>. Si se hubiera hecho un seguimiento correcto de la estabilidad de ambos transgenes y de la línea transgénica en generaciones sucesivas de las plantas transgénicas, como debiera hacerse, y se hubiera realizado una cuidadosa toma de datos, estas semillas no habrían salido al mercado. Este incidente indica la necesidad de una segregación de los productos en origen, etiquetado claro, y seguimiento una vez han salido al mercado, como condición para la autorización de comercialización de un producto.

Bajo el epígrafe de información básica, es también crucial incluir información sobre los efectos derivados de la incorporación de secuencias transgénicas promotoras e intensificadores al nuevo entorno genómico, así como de la presencia de elementos genéticos que pudieran comprometer la estabilidad de los transgenes.

Otra omisión muy grave en la información básica requerida es la no exigencia de desvelar la presencia de genes marcadores, especialmente si se trata de genes marcadores de resistencia a los antibióticos, considerados en la Sección. 6.7.

## 6.5 No se especifica el tipo de pruebas requeridas para determinar la equivalencia sustancial de un producto

En el párrafo referido a "caracterización de un producto alimentario" se indica que ésta implica "la caracterización molecular", "caracterización fenotípica" y "análisis de la composición". Mientras que el informe dedica bastante espacio a una descripción de las dos últimas categorías, la "caracterización molecular" desaparece misteriosamente del texto posterior. No se especifica en ninguna parte qué métodos de caracterización molecular se requieren, ni qué tipo de información molecular debe determinarse. Y, sin embargo, esta información es crucial para la identificación de efectos no-intencionados. Haciendo referencia a un documento previo que informa sobre un Taller de la OMS sobre el principio de equivalencia sustancial <sup>6</sup>, se habla de caracterización molecular en términos muy imprecisos. El documento se refiere al "ADN insertado"; "al nivel y mecanismo de expresión de la proteína", que es considerado "de mayor importancia que saber el número de copia del gen". Es decir, no es preciso caracterizar bien la secuencia de ADN insertada, en absoluto. Se menciona a continuación que "el nivel y la función del producto del gen introducido en la planta puede ser útil para determinar la equivalencia sustancial", afirmación que implica de nuevo que no es preciso conocer la función del producto de la expresión del gen como condición para la aprobación de un producto como seguro. En caso de que el (los) gen (es) y el (los) producto (s) derivados de su expresión sean bien conocidos, sin embargo, se dice que la evaluación de seguridad puede "centrarse en la seguridad del producto expresado y/o cambios inducidos por la expresión del producto". Esta afirmación supone que se suscribe abiertamente un procedimiento de evaluación reduccionista totalmente inadecuado, que hace caso omiso de los efectos de la manipulación genética en el sistema entendido como un todo, especialmente a largo plazo.

---

<sup>5</sup> Se informa al respecto en *Manitoba Co-Operator* 24/4/97; también en *The Ram's Horn*, No. 147, abril 1997.

<sup>6</sup> Applications of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology, Report of a WHO Workshop, SHO/FNU/FOS/95.1, pg. 7

En efecto, no se requiere caracterización molecular del producto alguna. Ni siquiera se exige una verificación del nivel de expresión del (los) transgen (es) ó del (los) gen (es) marcador (es), y menos aún de los posibles efectos de los promotores e intensificadores en genes vecinos, como se desprende de los ejemplos de informes presentados en el taller de la OMS sobre equivalencia sustancial <sup>7</sup>. Si da la casualidad de que se sabe qué secuencia genética ha sido transferida, entonces la evaluación de seguridad puede centrarse únicamente en el producto derivado de la expresión de la misma y sus efectos. En consecuencia, las dos categorías principales de caracterización de un producto alimentario se reducen a características fenotípicas -agronómicas, morfológicas y fisiológicas- y a una comparación de la composición -nutrientes clave y toxinas conocidas que se sabe que están presentes y que son inherentes a la especie.

## 6.6 No se requiere prueba alguna para comprobar efectos no-intencionados; las pruebas actuales no permiten detectar y pueden incluso servir para ocultar efectos no-intencionados

A pesar de que el Informe FAO/ OMS reconoce la posibilidad de “consecuencias indirectas” (pg. 4) y que la “evaluación de la seguridad de organismos modificados genéticamente ha de abordar tanto los efectos intencionados como los no-intencionados que pudieran derivarse de la modificación genética de una fuente de alimento” (pg. 5) , éstos se limitan a los cambios fenotípicos obvios, y a las alteraciones de la concentración de los nutrientes principales o el posible aumento de nivel de toxinas naturales. En consecuencia no se requiere expresamente la realización de pruebas para detectar efectos imprevistos no-intencionados, per se.

Asimismo, aunque se afirma que “ha de prestarse atención a las posibles repercusiones de las condiciones en que se ha desarrollado el organismo modificado sobre el nivel de nutrientes y toxinas... ha de prestarse atención a la repercusión de las diferencias de suelos y condiciones climáticas” (pg. 5), el Informe no se extiende más sobre este tema, ni incluye este tipo de requerimiento en la evaluación de seguridad recomendada.

La gama de pruebas efectuadas, como se desprende de los ejemplos del Informe del Taller de la OMS sobre la aplicación del principio de equivalencia sustancial, no permiten detectar efectos no-intencionados. A no ser que aparezcan cambios morfológicos y fenotípicos groseros, no es necesario que se busquen. E incluso cuando aparecen anormalidades groseras el producto puede ser considerado “sustancialmente equivalente”. Uno de los trabajos presentados en el taller de la OMS informa de que “Las pruebas de campo realizadas con líneas transgénicas utilizadas en estos estudios presentaban deformidades muy marcadas en la morfología de los brotes y un rendimiento bajo de tubérculos, que incluía un número bajo de tubérculos pequeños con malformaciones durante las pruebas de campo... Estos cambios fueron atribuidos a alguna variación somaclonal en la fase de cultivo de tejidos del proceso de transformación.... A pesar de estas anormalidades morfológicas marcadas, casi no se detectaron cambios en los atributos de calidad del tubérculo...” (Conner, 1995, pg. 30). La capacidad de discernir de las pruebas realizadas queda bien patente en este ejemplo.

---

<sup>7</sup> Ver nota 6

No se efectuaron perfiles metabólicos mediante técnicas habituales como la de Cromatografía de Líquidos a Alta Presión (High Pressure Liquid Chromatography HPLC), ni tampoco electroforesis bi-dimensional en gel para detectar una expresión imprevista de genes, igualmente una técnica rutinaria. Los análisis de composición a los que se refiere se limitan a perfiles de aminoácidos sin apenas interés a nivel de información, o a componentes conocidos presentes en niveles superiores a 0,1%, ó 0,01% como mucho. Y, como ya se ha dicho, la arbitrariedad del producto utilizado como referencia para la comparación, ocultará cualquier cambio derivado del (los) gen (es) transferido(s) per se, que debiera alertar a los investigadores sobre posibles efectos no-intencionados. Por el contrario, el objetivo de las pruebas es detectar efectos intencionados únicamente, y si acaso ocultar efectos secundarios, no-intencionados, en la medida de lo posible.

El peligro de efectos no-intencionados ha sido constatado en la epidemia del síndrome de eosinofilia-mialgia de 1990, que tuvo como consecuencia más de 37 muertos y 1500 personas afectadas, y que se asocia al consumo de L-triptófano producido mediante una cepa de *Bacillus amiloliquefaciens* manipulada genéticamente (Mayeno y Glich, 1994). Mediante HPLC se identificaron vestigios de varios contaminantes, implicados en la patogénesis.

Asimismo se ha comprobado que una levadura manipulada genéticamente, portadora de copias múltiples de uno de los diversos enzimas glicolíticos de la levadura con el fin de aumentar el índice de fermentación, acumulaba un metabolito, el metilglixal, a niveles tóxicos, mutagénicos (Inose y Murata, 1995). Recientemente se ha detectado que plantas de tabaco manipuladas genéticamente para producir ácido gamma-linoléico producían también de forma imprevista ácido octodecatetranóico, una sustancia hasta entonces desconocida en plantas de tabaco naturales (Reddy y Thomas, 1996). De no realizarse un perfil metabólico del producto, la producción de metabolitos tóxicos no-intencionados podría haber pasado desapercibida en la evaluación de seguridad.

Es igualmente importante comprobar la presencia o producción de productos genéticos no-intencionados, que no sería revelada en los análisis habituales de aminoácidos de lisatos totales, como los llevados a cabo por Calgene para la colza (Redenbaugh et al, 1995). Como mínimo, se requeriría un electroforegrama bi-dimensional en gel del total de las proteínas (Ho, 1996). Incluso con estos métodos pueden pasar desapercibidas ligeras modificaciones en la proporción de las proteínas, que pueden originar cambios de las propiedades de dichas proteínas. Por ejemplo, al efectuar análisis HPLC de fase inversa de la somatotropina porcina y bovina recombinante sintetizada en *E. coli* se detectó que una proporción de estos productos contenía el aminoácido anormal e-N-acetilisina en lugar de la lisina normal, dato que hasta entonces había pasado desapercibido (Volland et al., 1994).

La reciente identificación del alérgeno de la nuez de brasil en la soja manipulada genéticamente portadora de un gen de nuez de brasil, plantea cuestiones claves sobre el potencial alergénico de los alimentos transgénicos (Nordlee et al., 1996). Es posible realizar pruebas para detectar la presencia de alérgenos *conocidos*, como en el caso de la soja con genes de nuez de Brasil, pero no se puede verificar la alergenicidad de proteínas completamente nuevas en los alimentos, como reconoce el Informe FAO/ OMS (pg. 14). Es significativo que la alergenicidad de las plantas se cree que está relacionada con proteínas que actúan como defensa contra las plagas y las enfermedades (Frank y Keller, 1995). Por tanto, las plantas transgénicas manipuladas genéticamente para inducir resistencia a las enfermedades y a las plagas pueden tener un potencial alergénico mayor que las plantas no modificadas. Una de las proteínas que más ampliamente se está incorporando a los cultivos manipulados genéticamente es la toxina insecticida

producida por genes de *Bacillus thuringiensis* (Bt), que hasta ahora no había estado presente en estas plantas. Sin embargo, los productores han podido afirmar la equivalencia sustancial del producto aduciendo que es “comparable” (¡no idéntico!) “a una de las proteínas contenidas en las fórmulas comerciales microbianas utilizadas comercialmente desde 1988” (Fuchs et al, 1995, pg. 66).

Una característica importante de los alérgenos es que resisten el proceso de digestión estomacal (digestión gástrica). Según una publicación reciente (Astwood et al., 1996), los alérgenos conocidos permanecían estables durante 60 min., mientras que las sustancias no alergénicas eran digeridas en 15 segundos. Mientras que un estudio afirmaba que la proteína Bt era digerida rápidamente (Fuchs et al., 1995), otro informe demostraba que en condiciones gástricas esta proteína no había sido digerida totalmente pasadas dos horas (Notebom y Kuiper, 1995). En ambos casos, se afirma que la proteína es inocua. A la vista de los recientes descubrimientos de que los predadores de insectos plaga que han ingerido la toxina Bt en plantas de cultivos transgénicos también sufren daños (Bigler y Keller, 1997; Hawkes, 1997), es irresponsable presumir que la toxina es inocua para el ser humano.

Aceptamos que ningún sistema de evaluación de riesgos es infalible. Como referencia podríamos tomar las rigurosas pruebas que se realizan con los productos farmacológicos. Se calcula que a pesar del riguroso proceso de pruebas, un 3% de los productos cuya comercialización se autoriza posteriormente han de ser retirados del mercado debido a efectos dañinos, mientras que un 10% adicional tiene efectos colaterales nocivos, por lo que se recomienda un uso limitado de los mismos (Suurkula, 1997). Ello indica que la segregación de los productos, su etiquetado y el seguimiento post-comercialización son muy importantes. Un etiquetado correcto supone la posibilidad de seguir el rastro de un producto, y por ello debería constituir una exigencia científica, y no sólo una opción del consumidor.

## 6.7 Se resta importancia a la propagación de genes de resistencia a los antibióticos mediante transferencia genética horizontal, no teniéndose en cuenta la evidencia científica existente

Los marcadores genéticos de resistencia a los antibióticos no se mencionan hasta la pg. 15 del informe FAO/ OMS, bajo el epígrafe “Sección 6.2. Transferencia genética de plantas modificadas genéticamente”, donde se afirma que “La continuación de su utilización en plantas es fundamental para la producción de plantas modificadas genéticamente. El Grupo Consultivo por tanto se centró en este tipo de genes marcadores”. Sin embargo lo único que se hace es apoyar las conclusiones de un Taller anterior, en 1993, en el sentido de que “no se dispone de evidencia de la transferencia de genes de plantas a microorganismos en el estómago” y que no hay informes verificados de este tipo de transformación bacteriana en el medio del tracto gastrointestinal humano”<sup>8</sup>. Estas conclusiones no están basadas en experimentos reales, llevados a cabo para comprobar si este tipo de transferencia puede darse. Se trata sencillamente de la clásica interpretación de que ‘la falta de evidencia’ supone ‘evidencia de que nada pasa’.

<sup>8</sup> Health aspects of marker genes in genetically modified plants. Report of a WHO Workshop, WHO/FNU/FOS.93.6, 1993.

Se nos dice que la primera conclusión está “basada en el razonamiento de que es improbable que ocurra una transferencia de resistencia a los antibióticos, dado la complejidad de los pasos que se requieren para una transferencia genética, su expresión, y su repercusión en la eficacia de los antibióticos”. Se enumeran estos pasos, el primero de los cuales es crucial, “el ADN de la planta tendría que ser liberado de los tejidos/ células de la planta y habría de sobrevivir en el entorno hostil del tracto gastrointestinal, siendo expuesto incluso al ácido gástrico y nucleasas” (pg. 16). Pero esto no es cierto.

Durante la digestión se libera ADN de las células vegetales, y existe ya evidencia de que grandes fragmentos de ADN viral pueden sobrevivir al proceso de digestión en el tracto intestinal de ratones (Schubbert et al., 1994). En consecuencia, es posible que el ADN vector, portador de los genes marcadores de resistencia a los antibióticos pueda también resistir la digestión. Lo que no sabemos es si una bacteria puede ser transformada por el ADN en el estómago, y es urgente que se lleven a cabo experimentos para responder a este interrogante, sobre todo en vista de la cantidad de nuevos datos aparecidos *desde 1993* sobre la facilidad con que se dan transformaciones bacterianas en todos los ambientes (ver más abajo). Los nuevos descubrimientos pueden echar por tierra casi todas las suposiciones que se daban por ciertas, y que respaldaban las afirmaciones del Informe de que es improbable que ocurra una transferencia genética.

Dado que los vectores para transferencia genética están enormemente modificados -con secuencias homólogas a una amplia gama de especies, y resistencia a la restricción-, pueden ser capaces de integrarse con éxito en muchos genomas bacterianos. Es prácticamente imposible diseñar vectores que eviten una transferencia horizontal. Además, la integración de una secuencia en los cromosomas o plásmidos no requiere necesariamente la presencia de una secuencia homóloga, sino que ello únicamente aumenta las probabilidades de que ésta ocurra. La presunción de que los genes marcadores de resistencia a antibióticos regulados por promotores de plantas “no se expresarían en un microorganismo” (pg. 16) es peligrosa, dado que se han caracterizado muy pocos promotores bacterianos. Algunos genes marcadores de resistencia a los antibióticos están regulados por promotores bacterianos, como el maíz transgénico de Ciba Geigy, y en los microorganismos hay elementos genéticos móviles especiales, llamados integrones, portadores de un enzima que cataliza la integración de los genes de resistencia a los antibióticos en determinados lugares donde se les suministra promotores especialmente preparados para la expresión de los genes integrados (Collis et al., 1993). El Informe tampoco tiene en cuenta la facilidad con que puede darse un proceso de recombinación después de la transferencia genética horizontal, proceso que facilitaría los promotores necesarios al gen introducido.

A *partir de 1970* se ha evidenciado la existencia de transferencia horizontal de genes entre bacterias en el estómago de los animales y de seres humanos (Anderson, 1975; Freter, 1986; Doucet-Populaire, 1992). Ello supone que indudablemente es preciso tener en cuenta la posible transferencia de genes de microorganismos modificados genéticamente al evaluar la seguridad de un microorganismo modificado genéticamente, como parecería que la Sección 6.3. del Informe, “Transferencia genética de microorganismos modificados genéticamente”, recomienda (pg. 17-18). Se asegura que “el Grupo Consultivo afirma la recomendación de la consulta conjunta FAO/OMS en 1990... en relación con microorganismos modificados genéticamente, inclusive: 1) que los vectores deberían ser modificados de forma que la posibilidad de transferencia a otros microbios sea minimizada; y 2) que no deberían utilizarse genes marcadores seleccionables que codifican resistencia a antibióticos útiles a nivel clínico en los microbios que se supone van a estar presentes y vivos en los alimentos” (pg. 18).



Sin embargo, como ya se ha apuntado, los vectores artificiales están muy modificados; y, como los vectores modificados a menudo son inestables (Old y Primrose, 1996), pueden ser más propensos a movilizarse y recombinarse (Allison, 1997; Ho, 1997; Ho et al, 1997). Un problema adicional relacionado con la resistencia a los antibióticos es el de la resistencia cruzada. Por ejemplo, la resistencia a la kanamicina puede ir acompañada de resistencia a antibióticos aminoglicósidos de nueva generación, como la tobramicina y la amikacina (Conner, 1995; Smirnov et al, 1994).

El Informe afirma que “ El Grupo Consultivo no tenía noticia de datos sobre el paso de genes de origen animal, vegetal o microbiano a células epiteliales, a excepción de agentes infecciosos, como el ADN vírico” . Sin embargo se ha demostrado que el ADN puede pasar a la sangre y a muchos tipos de células en los ratones <sup>9</sup>. Una vez más, no se puede olvidar que el ADN de los vectores es en muchos casos ADN vírico modificado, y que a falta de resultados de experimentos llevados a cabo para investigar este supuesto, no es legítimo concluir que el ADN no puede penetrar en las células epiteliales, o pasar a la sangre y desde el flujo sanguíneo acceder a otras células. Un peligro inmediato muy grave en relación con ello es el desarrollo de baculovirus manipulados genéticamente para actuar como insecticidas, que, simultáneamente, están siendo desarrollados como vectores para su utilización en terapia genética somática de seres humanos (ver Sección 4), y que el Informe ni siquiera menciona.

## 6.8 No se considera la posibilidad de transferencia genética horizontal en el medio ambiente

El Informe ha eludido toda discusión sobre transferencia genética horizontal a microbios y a otros organismos en el medio ambiente, proceso sobre el que ha aparecido una considerable evidencia en los últimos tres o cuatro años. A pesar de ello, no se recoge requerimiento explícito alguno sobre la necesidad de controlar posibles transferencias genéticas horizontales en las liberaciones experimentales. Esta omisión clama al cielo, habida cuenta de que se ha comprobado que las plantas transgénicas pueden transferir transgenes y genes marcadores a microbios del suelo (Schlutter et al, 1995, Hoffman et al, 1994). Además, numerosos autores consideran que los nuevos descubrimientos (para más detalle ver Sección 7.5) demuestran que *esencialmente no existen barreras a la transferencia de genes entre microorganismos*. Los microbios del entorno, a su vez, sirven de autopista para la transferencia de genes y reserva para su multiplicación y recombinación, desde la cual los genes pueden pasar prácticamente a cualquier otra especie. Particularmente significativos son los recientes descubrimientos de que los microorganismos “mutilados” genéticamente pueden sobrevivir, o pasar períodos de letargo <sup>10</sup> y luego reaparecer, después de haber adquirido genes que les permiten crecer y multiplicarse, mediante transferencia horizontal de otras especies del entorno; que el ADN desnudo puede sobrevivir durante períodos muy largos en todos los medios sin perder su capacidad de transformación; y que la frecuencias de las transformaciones es alta en todos los medios.

<sup>9</sup> Ver New Scientist, 4 de enero 1997, pg. 24.

<sup>10</sup> La decisión noruega de prohibir la liberación intencional de seis productos modificados genéticamente, y aprobados en la Unión Europea. Informe de la Red del Tercer Mundo, distribuido en la reunión del Grupo de Trabajo Ad Hoc sobre Bioseguridad de las Naciones Unidas, en octubre de 1997.

Estos descubrimientos tienen enormes implicaciones en relación con la seguridad de las liberaciones de organismos confinados, que requiere urgentemente una reevaluación completa (Ho, 1997b). En este sentido es significativo que el gobierno de Noruega prohibiese la importación de dos vacunas para la rabia y de cuatro plantas transgénicas portadoras de genes marcadores de resistencia a los antibióticos en septiembre de 1997, *reconociendo los riesgos derivados de la transferencia genética horizontal y la recombinación*.

*Teniendo en cuenta las posibilidades de transferencia genética horizontal, es de la mayor importancia que no se permita la liberación de ningún organismo con genes marcadores de resistencia a los antibióticos, y particularmente secuencias ajenas desconocidas, no caracterizadas.*

## 7 El Informe no tiene en cuenta la evidencia científica existente

La biotecnología de ingeniería genética es un campo que avanza a gran velocidad. Muchos de los descubrimientos clave han sido realizados en los últimos 3 ó 4 últimos años, como se expone con mayor detalle en otros trabajos (Ho, 1997a; Ho et al., 1997), y tienen unas implicaciones enormes en relación con la seguridad de los alimentos modificados genéticamente. Una consideración de la totalidad de los conocimientos científicos acumulados hasta la fecha nos lleva a la conclusión de que *se ha forzado una comercialización prematura de una tecnología insuficientemente investigada e inherentemente peligrosa*. Debemos subrayar que los indicios de riesgos de que disponemos se derivan de una revisión no exhaustiva de bases de datos limitadas, y a pesar de una escasa investigación específica en este sentido. Es posible que falten datos relevantes, en algunos casos sencillamente porque los experimentos e investigación necesaria no han sido realizados. Es inaceptable que el Informe FAO/ OMS interprete 'la falta de evidencia' como 'evidencia de que nada pasa'. No obstante, el Informe no refleja ni la importante cantidad de conocimientos científicos existentes, ni los peligros que se desprenden de estos descubrimientos.

### 7.1 La inestabilidad de los transgenes y de las líneas transgénica

La inestabilidad de los transgenes es actualmente un problema reconocido tanto en animales de granja como en plantas (ver Colman, 1996; Lee et al, 1995; Ho, 1996; Steinbrecher, 1997). En el tabaco transgénico, entre el 64 y el 92% de la primera generación de plantas transgénicas son inestables. Asimismo la frecuencia de pérdida del transgen en *Arabidopsis* oscila entre un 50 y un 90%. La inestabilidad aparece tanto en la producción de las células germinales como en la división celular durante el periodo de crecimiento de la planta. La causa más común de inestabilidad transgénica es el apagado de un gen (ver Finnegan y McElroy, 1994; Ho, 1996, 19970, capítulos 8 y 9) -la incapacidad del gen introducido de expresarse- debido a una modificación química (metilación) del ADN. Otras causas pueden ser la reordenación del ADN y la escisión del transgén. La estabilidad de la línea transgénica puede también verse afectada por variaciones somaclonales -variaciones producidas durante el cultivo celular que sigue a la transformación (Cooking, 1989)-, hecho que se conoce desde



hace tiempo. La inestabilidad puede también deberse a la tendencia del inserto a una movilización secundaria (ver Ho, 19970, capítulo 9).

La inestabilidad, igual que la movilización secundaria, puede ser provocada por condiciones del entorno extremas, como calor o sequía. Debido a ello la estabilidad de las plantas transgénicas ha de ser puesta a prueba en estas condiciones antes de aprobarse su comercialización. Todos estos factores suponen un riesgo en relación con la calidad del producto. Además de las graves repercusiones socio-económicas para el agricultor, ello tiene enormes implicaciones a nivel de seguridad alimentaria y seguridad de los alimentos, dado que se aumenta el potencial de efectos no-intencionados y de transferencias genéticas secundarias.

## 7.2 Frecuencia y alcance de la transferencia genética horizontal en todos los medios, inclusive el tracto gastrointestinal

El alcance de las posibles transferencias genéticas horizontales es tal que cualquier gen liberado en cualquier especie tiene una probabilidad definida de ser transferido a muchas otras especies tanto de eucariotas como procariotas (Stephenson y Warnes, 1995). Se han demostrado transferencias directas de plantas superiores a bacterias, y a hongos (Schlutter et al, 1996; Hoffman et al, 1994), y de bacterias a plantas. El plásmido Ti (inductor de tumores) de la bacteria del suelo, *Agrobacterium*, utilizado con frecuencia en versiones modificadas como vector para la manipulación genética de cultivos, en estado natural media en la conjugación entre *Agrobacterium* y las células vegetales (Kado, 1993). Por esta razón no puede descartarse una movilización secundaria de estos vectores en los cultivos transgénicos, y se debería haber llevado a cabo un riguroso seguimiento de los cultivos para verificar si esto ocurre. También se dispone de evidencia indirecta de transferencias entre bacterias y virus y el reino animal, en ambas direcciones. Casi siempre, y en todos los medios, las bacterias y virus sirven de autopista para la transferencia y reserva de genes, para la multiplicación y recombinación de genes, y desde los cuales los genes pueden propagarse a todas las especies.

Otra vía de transferencia genética horizontal son los insectos que visitan las plantas. Pulgones, abejas y mariposas, por ejemplo, propagarían virus infecciosos desarrollados en plantas transgénicas resistentes a los virus mediante recombinación (ver Sección 4, arriba).

Los microorganismos utilizan todos los medios a su alcance -transformación, transducción y conjugación-. Los nuevos descubrimientos indican que la transferencia genética horizontal tiene lugar a frecuencias mucho más altas de lo que se pensaba y en todos los medios. Se ha demostrado que ocurre en medios marinos (Frischer et al, 1994; Lebaron et al, 1994), en aguas dulces (Rippe et al, 1994) y en el suelo (Neilson et al, 1994). La transferencia horizontal de genes ocurre preferentemente en la interfaz entre el aire y el agua y en los sedimentos, y especialmente en condiciones de falta de nutrientes (Goodman et al, 1994). Se ha demostrado la transferencia (de resistencias múltiples a antibióticos) incluso en piscinas de tratamiento de aguas residuales (Mezrioui y Echab, 1995).

La transformación (mediante la incorporación de ADN desnudo) en el medio (Lorenz y Wackernagel, 1994) está muy extendida. Tanto el ADN cromosómico como el de los plásmidos puede transformar una bacteria. Se han observado transferencias de ADN

cromosómico entre especies, entre géneros e incluso entre órdenes distintos, y se conocen transformaciones entre reinos realizadas por ADN procedente de plásmidos. De forma similar, en el medio acuático pueden tener lugar importantes procesos de transducción (Bergh et al, 1989), mientras que la conjugación es esencialmente promiscua toda vez que sabemos que pueden también darse retro-transferencias entre receptor y donante, y que los transposones conjugativos pueden saltar entre plásmidos y cromosomas (Clewell, 1993).

Como se indica en la Sección 6.7 arriba, la transferencia genética horizontal entre bacterias ha sido comprobada en el tracto gastrointestinal de animales así como en seres humanos.

### 7.3 El ADN no se degrada fácilmente en el medio

Los hallazgos recientes demuestran que el ADN puede perdurar durante días, semanas e incluso meses en el medio ambiente, especialmente si se adhiere a partículas sólidas en el suelo o en sedimentos acuáticos, donde conserva su capacidad de transformación (Jager y Tappeser, 1995; Lorenz y Wackernagel, 1994). Estos descubrimientos contradicen lo que hasta muy recientemente se habría dado por supuesto: que los enzimas que degradan el ADN (DNasas) descomponían el ADN en el medio muy rápidamente. Así, el ADN liberado de células vegetales muertas o microorganismos muertos puede conservar la capacidad de transformar otros organismos. Las plantas transgénicas exudan, y los residuos incorporados nuevamente al suelo al arar un campo es probable que liberen ADN que puede transformar bacterias del suelo y otros microbios. En el medio acuático, las células muertas de peces transgénicos y de otros organismos pueden liberar ADN capaz de transformar bacterias y virus que son muy abundantes en el medio acuático. Los animales domésticos transgénicos depositarán células muertas a través de las heces, que liberarán ADN para la transformación de los microbios presentes en el suelo del corral.

### 7.4 Las bacterias transgénicas, incluso las que han sido "mutiladas biológicamente", pueden sobrevivir y multiplicarse en el medio

Este tema ha sido revisado recientemente (Jager y Tappeser, 1995). Estirpes individuales de microorganismos manipulados genéticamente (MMGs) pueden sobrevivir y competir eficazmente con cepas de tipo silvestre. Incluso cuando los MMGs parecen desaparecer tras su liberación, con frecuencia pueden encontrarse en estado de letargo y reaparecer posteriormente. Una estirpe de laboratorio de la bacteria *E. coli* K12 que fue introducida en un depósito de aguas residuales estuvo latente, sin que pudiera detectarse su presencia, durante 12 días, al cabo de los cuales reapareció con un nuevo plásmido de resistencia múltiple a los fármacos que le permitía competir con las bacterias naturales presentes (TschÄpe, 1994).

## 7.5 En la actualidad es sabido que la transferencia genética horizontal es la causa de la propagación de resistencia a los antibióticos y virulencia entre los microorganismos

Los MMGs no patógenos pueden convertirse en patógenos mediante transferencia genética horizontal. La bacteria *E. coli* 0157 es un ejemplo de ello; sus toxinas, parecidas a las de *Shigella*, probablemente han sido adquiridas por transferencia horizontal de *Shigella*<sup>11</sup>. Hay numerosas publicaciones que documentan la propagación de resistencia a los antibióticos por transferencia genética horizontal y recombinación (revisadas por Ho y Tappeser, 1997; Ho, 1997a, Capítulo 10). La primera prueba de ello se refiere a genes de resistencia a la neomicina y kanamicina (Trieu-Cuot et al, 1985). Desde entonces, se ha comprobado la transferencia horizontal de muchos otros genes de resistencia a los antibióticos, incluyendo la resistencia a la tetraciclina y hasta resistencia a la penicilina codificada en los cromosomas (Ambilecuevas y Chicurel, 1993; Bootsman et al, 1996; Coffey et al, 1995; Kell et al, 1993, Manavathus et al, 1988; Roberts, 1989; Sougakoff et al, 1987; Speer et al, 1992; Spratt, 1988, 1994).

Desde mediados de los ochenta, se ha demostrado reiteradamente que los mismos mecanismos de transferencia horizontal de genes son los causantes de la aparición de virulencia en patógenos conocidos y nuevos, incluyendo *Streptococcus pyogenes* (síndrome de shock tóxico) (Kehoe et al, 1996), estreptococos del grupo A aislados de un grupo de casos durante la epidemia de Tayside (Escocia) en 1993 (Upton et al, 1996), *Vibrio cholerae* (Bik et al., 1995), *Mycoplasma genitalium* (Reddy et al., 1995). Se está preparando un informe más amplio sobre este tema (Ho et al., 1997).

La gravedad de estos descubrimientos debería ser valorada a la luz de la presente crisis de salud en el mundo, debida a la reaparición de patógenos viejos y nuevos que se han hecho resistentes a múltiples antibióticos, como el informe de la OMS de 1996 expone detalladamente. En otro trabajo (Ho, 1997a, capítulo 10) se presenta una discusión más completa de este tema.

## 7.6 La capacidad del ADN vírico de sobrevivir a la digestión en el estómago

Esto ha sido demostrado suministrando ADN vírico en los alimentos a ratones. Fragmentos grandes del ADN sobrevivieron al proceso digestivo y fueron excretados con las heces. Asimismo se detectó ADN vírico en la sangre y en muchos tipos de células en el cuerpo<sup>12</sup>.

---

<sup>11</sup> Profesor Hugh Pennington, Programa Hoy de la BBC, Radio 4, Febrero 1997, confirmado en comunicación personal.

<sup>12</sup> Ver New Scientist, 4 de enero 1997, pg. 24.

## 7.7 La capacidad de los vectores recombinantes de invadir células de mamíferos

Como ya se ha dicho en la Sección 7.6, el ADN puede pasar a las células con facilidad. Estudios realizados desde la década de 1970 han permitido documentar la capacidad de plásmidos bacterianos, portadores de un virus de mamífero (SV40), de infectar células de mamífero cultivadas, que procedían a sintetizar el virus. Asimismo, los virus bacterianos y baculovirus pueden también ser incorporados a células de mamífero (Heitman y Lopes-Pila, 1994). Los baculovirus se incorporan a las células de mamíferos tan eficazmente que este tipo de virus está siendo ahora modificado para su utilización como vector para la transferencia genética en terapia de sustitución de genes en el ser humano (Hofmann et al., 1995; Sandig et al., 1996), y al mismo tiempo está siendo manipulado con fines insecticidas (Jehle, 1997).

## 7.8 La recombinación de transgenes víricos y virus genera virus superinfecciosos

Esta capacidad es conocida desde 1994. Las plantas manipuladas portadoras de uno o varios genes u otras secuencias víricas pueden hacerse resistentes al virus, aunque nuestra comprensión de los mecanismos para ello es todavía muy escasa (Sela, 1996). Por otra parte, en la actualidad la capacidad de recombinación de los transgenes víricos con otros virus para generar nuevos virus ha sido suficientemente establecida (Anderson et al., 1992; Greene y Allison, 1994; Palukaitis y Roossinck, 1996; Allison, 1997), hasta el punto de que el Departamento de Agricultura de EEUU está considerando nuevas restricciones a la liberación de plantas transgénicas resistentes a los virus (Kleiner, 1997). Las plantas transgénicas son portadoras del gen vírico en todas sus células permanentemente, aumentando con ello la probabilidad de recombinación.

En general todos los organismos transgénicos conllevan un riesgo en este sentido, dado que se ha incorporado diversas secuencias víricas a toda una gama de vectores utilizados en la transferencia genética. El promotor del virus del mosaico de la coliflor, por ejemplo, es utilizado rutinariamente en los vectores empleados en la manipulación transgénica de plantas (Cummins, 1994). Los vectores tienen un potencial similar para la regeneración de nuevos virus, bien sea en el entorno o cuando son ingeridos por seres humanos y otros animales. Hasta la fecha no se han realizado experimentos para investigar este supuesto.

## 7.9 Los antibióticos potencian la transferencia genética horizontal

Descubrimientos recientes demuestran que la presencia de antibióticos aumenta considerablemente la frecuencia de transferencias genéticas horizontales, en magnitudes de uno a cuatro órdenes (Davies, 1994; Mazodier y Davies, 1991; Sandaa y Enger, 1994; Torres et al., 1991). La presencia de antibióticos en el medio en la actualidad está muy extendida, debido a la agricultura intensiva y a los efluentes hospitalarios. El potencial de propagación de resistencia a los antibióticos mediante

transferencia genética horizontal puede por tanto ser mucho, mucho mayor que lo que anteriormente se creía. *Es urgente por tanto que se realice un control adecuado de posibles transferencias genéticas horizontales en pruebas de campo limitadas, antes de que más productos alimentarios sean autorizados.*

## 8 Una “evaluación de seguridad” diseñada para agilizar la autorización de productos, con muy poca o nula preocupación por la seguridad

El análisis detallado del Informe realizado nos lleva a concluir lo siguiente:

- contiene afirmaciones sesgadas y partidarias a favor de la biotecnología de ingeniería genética;
- excluye deliberadamente del análisis de seguridad riesgos conocidos;
- ignora la evidencia científica existente que apunta a determinados peligros;
- presenta una “evaluación de seguridad” basada en un “principio de equivalencia sustancial” arbitrario y acientífico, que en la práctica permitirá a los productores introducir todos y cada uno de los productos impunemente y con muy poca o nula preocupación por los aspectos de seguridad.

Un documento filtrado recientemente (Penman, 1997) indica que EuropaBio, institución que representa los intereses de la industria, está siendo asesorada por la compañía de relaciones públicas Burson Marsteller -entre cuyos clientes figuran Babcock & Wilcox durante la crisis nuclear del reactor de Three Mile Island en EEUU en 1979, y Union Carbide tras el desastre de Bophal en India, que provocó la muerte de de 15.000 personas-, que ha recomendado “no remover la cuestión de riesgos de los alimentos manipulados genéticamente”, dado que “no se puede esperar rebatir los argumentos sobre riesgos planteados”. Estamos de acuerdo. Entonces, ¿por qué un Informe elaborado por instituciones internacionales de reconocida autoridad en la materia como la OMS y la FAO no se toma en serio ninguno de los riesgos? La respuesta está también en el documento filtrado de Burson Marsteller, que sugiere que “la mejor forma de ganarse una respuesta favorable a los nuevos productos por parte de los consumidores es utilizar a los responsables de normativas y a los productores de alimentos para tranquilizar a la opinión pública.”

La filosofía que predomina en la actual normativa puede resumirse en el círculo cerrado de “No es necesario - no se mira - no se ve”. Partiendo de la base de que “No es necesario - no se mira” - al asumir que no hay diferencias entre la ingeniería genética y la mejora convencional, y que por lo tanto no es realmente necesario tomar medidas para una supervisión especial, se pasa a una evaluación de seguridad basada en “no se mira, no se ve” - representada por el principio de “equivalencia sustancial”, para terminar en “no se ve - no es necesario” que cierra el círculo afianzando la posición de partida.

La línea argumental se auto-afirma al cerrarse sobre sí misma, haciendo de motor para la salida al mercado de todos y cada uno de los productos manipulados genéticamente que la industria desee, sin el menor problema. Repetimos, se ha dado carta blanca a la industria para hacer y deshacer a su antojo en aras de la máxima rentabilidad, relegándose el papel de las instituciones reguladoras al de acallar los legítimos temores y oposición de la población.

## 9 Recomendaciones

La *aplicación del principio de precaución* en relación con este tema es de la mayor importancia, en particular a la vista de la considerable evidencia que apunta a la serie de peligros identificables descritos en nuestro análisis. Teniendo en cuenta la enorme falta de adecuación de la normativa sobre seguridad alimentaria y la evidencia existente que indica que nos exponemos a riesgos muy graves, *recomendamos las siguientes medidas mínimas para salvaguardar la salud de los consumidores y proteger la biodiversidad. Hasta que estas medidas no se hayan aplicado debería declararse una moratoria a la liberación de organismos manipulados genéticamente.*

- A. No deberá utilizarse ningún cultivo alimentario tradicional para la producción de fármacos y de productos químicos industriales, dado que los cultivos manipulados pudieran tomarse como alimento por equivocación, o hibridarse con cultivos alimentarios mediante polinización cruzada. La carga de la prueba de que una planta manipulada genéticamente no es un cultivo alimentario debe recaer sobre el productor.
- B. Todos los proyectos que implican la manipulación de baculovirus con fines insecticidas deben ser paralizados, dado que este virus está siendo utilizado en terapia de enfermedades humanas del hígado, y que invade las células del hígado con facilidad.
- C. La solicitud de autorización para comercializar un producto debe incluir una caracterización completa de la secuencia(s) genética(s) insertada(s) en el organismo manipulado genéticamente (OMG). Esta incluirá información sobre gen(es) marcador(es) de resistencia a antibióticos, promotor(es) e intensificadores, así como sus efectos en la expresión de los genes próximos. La presencia de elementos genéticos móviles y de secuencias províricas en el genoma del receptor que pudieran facilitar una movilidad secundaria de los insertos ha de reseñarse igualmente.
- D. No se considerará la liberación de OMGs con insertos genéticos extraños no caracterizados. No se utilizarán partes de estos OMGs, ni de animales resultantes de experimentos de ingeniería genética fallidos o de animales destinados a xenotransplantes como alimento humano ni como pienso para el ganado.
- E. No se considerará la liberación de ningún OMG portador de genes de resistencia a los antibióticos, ni se permitirá su utilización como alimento humano ni como pienso para el ganado.
- F. Se requerirá información detallada de la estabilidad del OMG en el medio (en condiciones ambientales de campo, inclusive sequía y calor), durante al menos cinco generaciones sucesivas, como condición indispensable para la autorización de su comercialización (condiciones de campo no significa condiciones de campo abierto). Esta información debe apoyarse con datos adecuados que indiquen la estabilidad del inserto así como el nivel de expresión genética en diferentes condiciones ambientales y en generaciones sucesivas.
- G. Las solicitudes de autorización para la comercialización de un producto deberán incluir datos sobre la frecuencia de transferencias genéticas no-

intencionadas, inclusive transferencia genética horizontal a partir del OMG en condiciones de cultivo en el campo.

- H. Las solicitudes de autorización para la comercialización de un producto deberán incluir datos sobre la frecuencia de transferencia genética horizontal del OMG a bacterias del estómago.
- I. Las solicitudes de autorización para la comercialización de un producto deberán incluir datos sobre la capacidad de los transgenes y genes marcadores del OMG para invadir células de mamífero.
- J. Para determinar la “equivalencia sustancial” de un producto deberán efectuarse una serie de pruebas específicas, lo suficientemente precisas para revelar efectos no-intencionados e intencionados. El producto de referencia para la comparación ha de ser el propio organismo receptor no-modificado, y deberán suministrarse los resultados de varias pruebas repetidas para respaldar la estabilidad de las características a lo largo de al menos cinco generaciones sucesivas.
- K. El potencial del OMG para generar patógenos mediante recombinación genética deberá incluirse en la evaluación de seguridad.
- L. Los residuos de pesticidas deberán ser incluidos en la evaluación de seguridad, siempre que formen parte integral de los componentes de un producto, como en el caso de las plantas transgénicas resistentes a los herbicidas.
- M. La segregación de productos en origen, el etiquetado y el seguimiento post-comercialización han de ser requisitos irrenunciables para la autorización de comercialización.



## Referencias

- Allison, R. (1997). Update on virus recombination in transgenic crops. [á22923mgr@msu.edu](mailto:á22923mgr@msu.edu)>
- Ambilecuevas, C.F. y Chicurel, M.E. (1993). Horizontal gene transfer. *American Scientist* 81, 332-341.
- Ames, B., Magaw, R. y Gold, S. (1989). Ranking Possible Carcinogens: One Approach to Risk Management. En *Risk Assessment* (B. Pautenback, ed.), Wiley, New York.
- Anderson, E.J., Trese, A.T., Sehgal, O.P. y Schoelz, J.E. (1992). Characterization of a chimeric cauliflower mosaic virus isolate that is more severe and accumulates to higher concentration than either of the strains from which it was derived. *Molecular Plant-microbe Interactions* 5, 48-54.
- Anderson, E.S. (1975). Viability of, and transfer of a plasmid from E. coli K12 in the human intestine. *Nature* 255, 502.
- Antoniou, M., Cummins, J., Fagan, J., Ho, M.W. y Midtvedt, T. (1997). The difference between traditional breeding methods and genetic engineering. áURL <http://homel.swipnet.se~w-18472/diffbreed.htm>>
- Astwood, J.D., Leach, J.N. y Fuchs, R.L. (1996). Stability of food allergens to digestion in vitro. *Nature Biotechnology* 14, 1269-1272.
- Bergh, O., Borsheim, K.Y., Bratbak, G. y Heldal, M. (1989). High abundance of viruses found in aquatic environments. *Nature* 340, 467-468.
- Bigler, F. y Keller, M. (1997). Risk assessment with genetically engineered Bt-maize (in Germany), press release No. 11 of FAL, Zurich-Reckenholz, 11 September.
- Bik, E.M., Bunschoten, A.E., Gouw, R.D. y Mooi, F.R. (1995). Genesis of novel epidemic vibrio-cholerae-0139 strain-evidence for horizontal transfer of genes involved in polysaccharide synthesis. *Embo Journal* 14: 209-216.
- Bootsma, J.H., Vandijk, H., Verhoef, J., Flier, A. y Mooi, F.R. (1996). Molecular characterization of the bro b-lactamase of moraxella (Branhamella) catarrhalis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 40: 966-972.
- Clewell, D.B. ed. (1993). *Bacterial Conjugation*, Plenum Press, New York.
- Coffey, T.J., Dowson, C.G., Daniels, M. y Spratt, B.G. (1995). Genetics and molecular-biology of b-lactam-resistant pneumococci. *Microbial Drug Resistance-Mechanisms Epidemiology and Disease* 1, 29-34.
- Collis, C.M., Grammaticopoulous, G., Briton, J., Stokes, H.W. y Hall, R.M. (1993). Site-specific insertion of gene cassettes into integrons. *Molecular Microbiology* 9, 41-52.
- Colman, A. (1996). Production of proteins in the milk of transgenic livestock: problems, solutions and successes. *American Journal of Clinical Nutrition* 63, 639S-645S.
- Conner, A.J. (1995). Case study: food safety evaluation of transgenic potato. En *Application of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology*, pp. 23-35, WHO/FNU/FOS/95.1.
- Cooking, E.C. (1989). Plant cell and tissue culture. En *A Revolution in Biotechnology* (J.L. Marx, ed.), pp. 119-129, Cambridge University Press, Cambridge, New York.
- Cox, C. (1995). Glyphosate, Part 2: Human exposure and ecological effects. *i*, 15, No. 4.
- Crabb, C. (1997). Sting in the tale for bees. *New Scientist* 16 August.



- Cummins, J.E. (1994). The use of cauliflower mosaic virus. 35S Promoter (CaMV) in Calgene's Flavr Savr Tomato Creates Hazard. [ajcummins@julian.uwo.ca](mailto:ajcummins@julian.uwo.ca)
- Cummins, J. (1996). Plant-Pesticides. [ajcummins@julian.uwo.ca](mailto:ajcummins@julian.uwo.ca)
- Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264: 375-382.
- Doucet-Populaire, F. (1992). Conjugal transfer of genetic information in gnotobiotic mice, en *Microbial Releases* (M.J. Gauthier, ed.), Springer Verlag, Berlin.
- Finnegan, H. y McElroy, D. (1994). Transgene inactivation: plants fight back! *BioTechnology* 12, 883-888, and references therein; also Ho, 1997a, Chapters 8 and 9.
- Franck, S. and Keller, B. (1995). Produktesicherheit von krankheitsresistenten Nutzpflanzen: Toxikologie, allergenes Potential, Sekundäreffekte und Markergene Eidg. Forschungsanhalt für landwirtschaftlichen Pflanzenbau, Zürich.
- Freter, R. (1986). The need for mathematical models in understanding colonization and plasmid transfers in the mammalian intestine. En *Bacterial Conjugation* (D.B. Clewell, ed.), pp. 81-93, Plenum Press, New York; also Ho, 1997, Chapter 10.
- Frischer, M.E., Stewart, G.J. y Paul, J.H. (1994). Plasmid transfer to indigenous marine bacterial-populations. *FEMS Microbiol. Ecol.* 15: 127-135.
- Fuchs, R.L., Rogen, G.J., Keck, P.J., Love, S.L. y Lavrik, P.B. (1995). Safety evaluation of colorado potato beetle-protected potatoes. En *Application of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology, Report of a WHO Workshop*, pp.63-80, SHO/FNU/FOS/95.1.
- Goodman, A.E., Marshall, K.C. y Hermansson, M. (1994). Gene transfer among bacteria under conditions of nutrient depletion in simulated and natural aquatic environments. *FEMS Microbiology Ecology* 15, 55-60.
- Greene, A.E. y Allison, R.F. (1994). Recombination between viral RNA and transgenic plant transcripts. *Science* 263, 1423-1425.
- Harding, K. (1996). The potential for horizontal gene transfer within the environment. *Agro-Food-Industry Hi-Tech* July/August, 31-35.
- Hawkes, N. (1997). Ladybirds harmed in transgenic crop test. *London Times*. 22 October.
- Heitmann, D. y Lopes-Pila, J.M. (1993). Frequency and conditions of spontaneous plasmid transfer from E. coli to cultured mammalian cells. *BioSystems* 29, 37-48.
- Ho, M.W. (1995). Unravelling gene biotechnology, *Soundings* 1,77-98.
- Ho, M.W. (1996). Perils amid promises of genetically modified foods. *Greenpeace International Report*.
- Ho (1997a). *Genetic Engineering Dream or Nightmare? The Brave New World or Bad Science and Big Business (Third World Network Report on Genetic Engineering Biotechnology)*, Gateway Books, Bath, UK and Third World Network, Penang, Malaysia.
- Ho, M.W., (1997b). Comentarios sobre el HSE Health Directorate Executive Consultation Paper, "Draft Guidance on Certificate of Exemption No. 1", para el Health and Safety Executive del Reino Unido, 20 June 1997; y correspondientes informes.
- Ho, M.W., Howard, V., Tappeser, B., von Weizsäcker, C. y Steinbrecher, R. (1997). Genetic engineering biotechnology and the resurgence of infectious diseases. Informe Third World Network (en preparación).
- Ho, M.W. y Tappeser, B. (1997). Potential contributions of horizontal gene transfer to the transboundary movement of living modified organisms

- resulting from modern biotechnology. En *Transboundary Movement of Living Modified Organisms Resulting from Modern Biotechnology: Issues and Opportunities for Policy-Makers* (K.J. Mulongoy, ed.), pp. 171-193, International Academy of the Environment, Geneva, Switzerland.
- Hoffman, T., Golz, C. y Schieder, O. (1994). Foreign DNA sequences are received by a wild-type strain of *Aspergillus niger* after co-culture with transgenic higher plants. *Curr. Genet.* 27, 70-76.
  - Hofmann, C., Sandig, V., Jennings, G., Rudolph, M., Schlag, P. and Stauss, M. (1995). Efficient gene transfer into human hepatocytes by baculovirus vectors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 10099-10103.
  - Inose, T. y Murata, K. (1995). Enhanced accumulation of toxic compound in yeast cells having high glycolytic activity: a case study on the safety of genetically engineered yeast. *International Journal of Food Science and Technology* 30, 141-146.
  - Jager, M.J. y Tappeser, B. (1995). Risk Assessment and Scientific Knowledge. Current data relating to the survival of GMOs and the persistence of their nucleic acids: Is a new debate on safeguards in genetic engineering required? Considerations from an ecological point of view. Prueba de imprenta presentada en el Taller del TWN sobre Bioseguridad, el 10 Abril, en Nueva York. Ver tambien Lorenz y Wackernagel, 1994.
  - James, C. (1997). Global Status of Transgenic Crops in 1997. ISAAA Briefs No. 5, ISAAA, Ithaca, NY.
  - Jehle J.A., Fritsch, E., Nickel, A., Huber, J., and Backhaus, H. (1995). TC14.7: a novel lepidopteran transposon found in *Cydia pomonella* granulosis virus. *Virology* 207:369-379.
  - Kado, C.I. (1993). *Agrobacterium*-mediated transfer and stable incorporation of foreign genes in plants. En *Bacterial Conjugation* (D.B. Clewell, ed.), pp. 243-254, Plenum Press, New York.
  - Kehoe, M.A., Kapur, V., Whatmore, A., y Musser, J.M. (1996). Horizontal gene transfer among group A streptococci: implications for pathogenesis and epidemiology. *Trends in Microbiology* 4, 436-443.
  - Kell, C.M., Hordens, J.Z., Daniels, M., Coffey, T.J., Bates, J., Paul, J., Gilks, C. y Spratt, B.G. (1993). Molecular epidemiology of penicillin-resistant pneumococci isolated in Nairobi, Kenya. *Infection and Immunity* 61: 4382-4391.
  - Kleiner, K. (1997). Field of genes. *New Scientist* 16 August, p.4.
  - Lebaron, Ph., Batailler, N. y Baleux, B. (1994). Mobilization of a recombinant nonconjugative plasmid at the interface between wastewater and the marine coastal environment. *FEMS Microbiology Ecology* 15, 61-70.
  - Lee, H.S., Kim, S.W., Lee, K.W., Erickson, T. y Liu, J.R. (1995). *Agrobacterium*-mediated transformation of ginseng (*Panax-ginseng*) and mitotic stability of the inserted beta-glucuronidase gene in regenerants from isolated protoplasts. *Plant Cell Reports* 14: 545-549.
  - Lorenz, M.G. y Wackernagel, W. (1994). Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiological Reviews* 58: 563-602.
  - Manavathus, E.K., Hiratsuka, K. y Taylor, D.E. (1988). Nucleotide sequence analysis and expression of a tetracycline resistance gene from *Campylobacter jejuni*. *Gene* 62, 17-26.
  - Mayeno, A.N. y Glich, G.J. (1994). Eosinophilia-myalgia syndrome and tryptophan production: a cautionary tale. *Tibtech* 12,346-352.
  - Mazodier, P. y Davies, J. (1991). Gene transfer between distantly related bacteria. *Annual Review of Genetics* 25: 147-171.
  - Mezrioui, N. y Echab, K. (1995). Drug resistance in *Salmonella* strains isolated from domestic wastewater before and after treatment in

- stabilization ponds in an arid region (Marrakech, Morocco). *World Journal of Microbiology y Biotechnology* 11, 287-290.
- Neilson, J.W., Josephson, K.L., Pepper, I.L., Arnold, R.B., Digiovanni, G. D. y Sinclair, N.A. (1994). Frequency of horizontal gene-transfer of a large catabolic plasmid (PJP4) in soil. *App. Environ. Microbiol.* 60, 4053-4058.
  - Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A. y Bush, R.K. (1996). Identification of a brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *The New England Journal of Medicine* 14, 688-728.
  - Noteborn, J.P.J.M. y Kuiper, H.A. (1995). Safety evaluation of transgenic tomatoes expressing Bt endotoxin. En *Application of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology, Report of a WHO Workshop*, pp. 51-61, SHO/FNU/FOS/95.1.
  - Old, R.W. y Primrose, S.B. (1994). *Principles of Gene Manipulation* (5th ed.), Blackwell Science, Oxford.
  - Palukaitis, P. y Roossinck, M.J. (1996). Spontaneous change of a benign satellite RNA of cucumber mosaic virus to a pathogenic variant. *Nature Biotechnology* 14, 1264-1268.
  - Penman, D. (1997). Stay quiet on risks of gene-altered food, industry told. *The Guardian* Wednesday 6 August, p. 9 (Home News).
  - Prager, R., Beer, W., Voigt, W., Claus, H., Seltmann, G., Stephan, R., Bockemuhl, J. y TschÄpe, H. (1995). Genomic and biochemical relatedness between vibrio-cholerae. *Microbiol. virol. parasitol. inf. Dis.* 283: 14-28.
  - Reddy, S.P., Rasmussen, W.G. y Baseman, J.B. (1995). Molecular-cloning and characterization of an adherence-related operon of mycoplasma-genitalium. *J. Bacteriol.* 177: 5943-5951.
  - Reddy, S.A. y Thomas, T.L. (1996). Expression of a cyanobacterial D6-desaturase gene results in g-linoleic acid production in transgenic plants. *Nature Biotechnology* 14, 639-642.
  - Redenbaugh, K., Lindemann, J. y Malyj, L. (1995). Application of the principles of substantial equivalence in the safety evaluation of Flavr Savr tomato, BXN cotton and oil-modified rapeseed. En *Application of the Principles of Substantial Equivalence to the Safety Evaluation of Foods or Food Components from Plants Derived by Modern Biotechnology, Report of a WHO Workshop*, pp.37-49, SHO/FNU/FOS/95.1.
  - Reganold, J.P., Papendick, R.J. y Parr, J.F. (1990). Sustainable Agriculture. *Scientific American* June, 72-78.
  - Reidl, J. y Mekalanos, J.J. (1995). Characterization of Vibrio-cholerae bacteriophage-K139 and use of a novel mini-transposon to identify a phage-encoded virulence factor. *Molecular Microbiol.* 18: 685-701.
  - Ripp, S., Ogunseitán, O.A. y Miller, R.V. (1994). Transduction of a fresh-water microbial community by a new Pseudomonas-aeruginosa generalized transducing phage, *UTI. Mol. Ecol.* 3: 121-126.
  - Roberts. M.C. (1989). Gene transfer in the urogenital and respiratory tract. En *Gene Transfer in the Environment* (S. Levy y R.V. Miller, eds.), pp. 347-375, McGraw-Hill Book Co., New York.
  - Roberts, M.C. y Hillier, S.L. (1990). Genetic basis of tetracycline resistance in urogenital bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34, 261-264.
  - Sandaa, R.A. y Enger, f. (1994). Transfer in marine sediments of the naturally occurring plasmid pRAS1 encoding multiple antibiotic resistance. *Applied and Environmental Microbiology* 60, 4238-4243.
  - Sandermann, H. y Wellmann, G. (1988). Risk assessment of artificial herbicide resistance. En *Biosafety*, pp. 285-292, German Ministry of Research and Technology (en alemÄn).

- Sandig, V., Hofmann, C., Steinert, S., Jennings, G., Schlag, P., Strauss, M. (1996). Gene transfer into hepatocytes and human liver tissue by baculovirus vectors. *Human Gene Therapy* 7, 1937-1945.
- Schubbert, R., Lettmann, C. y Doerfler, W. (1994). Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice. *Mol. Gen. Genet.* 242, 495-504.
- Schuh, W., Nelson, M.R., Bigelow, D.M., et al. (1993). The phenotype characterization of F2 generation of transgenic rice plants under field conditions. *Plant Sci.* 89, 69-79.
- Schluter, K., Futterer, J. y Potrykus, I. (1995). Horizontal gene-transfer from a transgenic potato line to a bacterial pathogen (*Erwinia chrysanthem*) occurs, if at all, at an extremely low-frequency. *Bio/Technology* 13, 1094-1098.
- Sela, I. (1996). Engineered viruses in agriculture. En *Engineered Organisms in Environmental Settings: Biotechnological and Agricultural Applications* (M. Levin y E. Israeli, eds.), pp. 107-148, CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Simms, A. (1997). New colonial pyre lit for India. *The Observer*, 3 August, p. 2 (Business).
- Smirnov, V.V., Rudendo, A.V., Samgorodskaya, N.V., Sorokulova, I.B., Reznik, S.R. and Sergichuk, T.M. (1994). Susceptibility to antimicrobial drugs of Bacilli used as basis for some probiotics. *Antibiot-Khimioec* 38, 23-28.
- Sougakoff, N., Papadopoulou, B., Norman, P. y Courvalin, P. (1987). Nucleotide sequence and distribution of gene tetO encoding tetracycline resistance in *Campylobacter coli*. *FEMS Microbiological Letters* 44. 153-159.
- Speer, B.S., Shoemaker, N.B., y Salyers, A.A. (1992). Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer and clinical significance. *Reviews in Microbiology* 5, 387-399.
- Spratt, B.G. (1988). Hybrid penicillin-binding proteins in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature* 332, 173-176.
- Spratt, B.G. (1994). Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* 264, 388-393.
- Steinbrecher, R. (1996). From green to gene revolution. The environmental risks of genetically engineered crops. *The Ecologist* 26, 273-281.
- Steinbrecher, R. y Ho, M.W. (1997). The stability of transgenes and transgenic lines (en preparaci3n).
- Stephenson, J.R. y Warnes, A. (1995). Release of genetically-modified microorganisms into the environment. *J. Chem. Tech. Biotech.* 65, 5-16.
- Storms, J. (1997). Biggest supermarket chain of the Netherlands loses case against Natural Law Party. [ajstorms@pi.net](mailto:ajstorms@pi.net)>
- Suurkula, J. (1997). The reasons why hazardous substance may be created because of genetic engineering Addendum. [URL http://homel.swipnet.se/~w-18472/indexeng.htm](http://homel.swipnet.se/~w-18472/indexeng.htm)>
- Tappeser, B. y von Weizs3cker, C. (1996). Monsanto's gentech-soybeans safe for consumers? Safe for the environment? Gap analysis and flaw identification in Monsanto's testing. Informe No. 4 del Third World Network a la Convenci3n de Biodiversidad -COP3.
- Torres, O.G., Korman, R.Z., Zahler, S.A. y Dunny, G.M. (1991). The conjugative transposon Tn925: enhancement of conjugal transfer by tetracycline in *Enterococcus faecalis* and mobilization of chromosomal genes in *Bacillus subtilis* y *E. faecalis*. *Molecular and General Genetics* 225, 395-400.
- Trieu-Cuot, P., Gerbaud, G., Lambert, T., Courvalin, P. (1985). In vivo transfer of genetic information between Gram-positive and Gram-negative bacteria. *EMBO journal* 4, 3583-3587.

- TschÄpe, H. (1994). The spread of plasmids as a function of bacterial adaptability. *FEMS Microbiology Ecology* 15: 23-32.
- Upton, M., Carter, P.E., Organe, G. y Pennington, T.H. (1996). Genetic heterogeneity of M-type-3 G group-A Streptococci causing severe infections in Tayside, Scotland. *J. Clin. Microbiol.* 34: 196-198.
- Voland, B.N., Schlittler, M.R., Lawson, C.Q., Kane, J.F., Sigel, N.R., Smith, C.E., Kolodziej, E.W. y Duffin, K.L. (1994). *Protein Science* 3, 1089-1097.
- Walden, R., Hayashi, H. y Schell, J. (1991). T-DNA as a gene tag. *The Plant Journal* 1, 281-288.
- Yin, X. y Stotzky, G. (1997). Gene transfer among bacteria in natural environment. *Advances in Applied Microbiology*, Vol. 45 (en prensa; prueba de imprenta enviada amablemente por el autor, S.G.).

**Mae Wan-Ho y Ricarda A. Steinbrecher:**  
***Fallos fatales 1997***

**Preparado para la Red del Tercer Mundo y  
traducido por Isabel Bermejo**

**Se autoriza la difusión policopiada de esta  
traducción, pero se prohíbe su publicación  
en revista, libro o folleto sin la autorización  
expresa de ISTAS.**