

COLABORACIÓN ESPECIAL**RIESGOS SOBRE LA SALUD DE LOS ALIMENTOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA****José L. Domingo Roig y Mercedes Gómez Arnáiz**

Laboratorio de Toxicología y Salud Medioambiental. Facultad de Medicina. Universidad «Rovira i Virgili». Tarragona.

RESUMEN

A lo largo de 1999, se ha venido intensificando el debate sobre la seguridad de los alimentos modificados genéticamente, una importante y compleja área de investigación científica, la cual demanda unos estándares rigurosos. Diversos grupos, incluyendo asociaciones de consumidores y Organizaciones no Gubernamentales (ONGs) han sugerido que todos los alimentos modificados genéticamente deberían ser sometidos a estudios a largo plazo con animales antes de su aprobación para el consumo humano. El principal objetivo de la presente revisión ha sido conocer cual es el estado actual de la cuestión en lo referente a los potenciales efectos adversos sobre la salud de los alimentos modificados genéticamente. Dos bases de datos, Medline y Toxline, así como una serie de direcciones de internet, han sido empleadas para la obtención de bibliografía. Aunque son numerosos los comentarios, noticias generales y cartas al Editor aparecidos en prestigiosas revistas, los artículos referentes a estudios experimentales sobre la seguridad de los alimentos modificados genéticamente son, sorprendentemente, muy escasos. Si se han obtenido resultados procedentes de la evaluación toxicológica de estos alimentos, no han sido publicados en revistas científicas y, por lo tanto, no han podido ser debidamente juzgados o contrastados.

Palabras clave: Alimentos modificados genéticamente (AMG). Toxicidad. Revisión bibliográfica. Medline. Toxline. Internet

ABSTRACT**Health Risks of Genetically Modified Foods: A Literature Review**

In 1999, there has been much concern on the safety of genetically modified (GM) foods, an important and complex area of safety research, which demands rigorous standards. Various groups, including consumers and environmental Non Governmental Organizations (NGO) have suggested that all GM foods should be subjected to long-term animal feeding studies before approval for human consumption. The main goal of this review has been to know which is the state-of-the art regarding to the potential adverse effects of GM foods. Two databases, MEDLINE and TOXLINE, as well as a number of URL from INTERNET were used for references. Although commentaries, general news and letters to the Editor have been frequently published in reputable journals, papers about experimental studies on the safety of GM foods are surprisingly very scant. If data on toxicological assessment of GM foods have been obtained, these have not been reported in scientific journals and subjected to the scientific judgement.

Key words: Genetically modified (GMF) foods. Toxicity. Literature review. Medline. Toxline. Internet.

INTRODUCCIÓN

Durante 1999 y en los primeros meses del año 2000, el debate mediático referente a los

aspectos socioeconómicos, e incluso políticos, de las ventajas e inconvenientes de los alimentos modificados genéticamente (AMG) se ha intensificado notablemente y, muy probablemente, continuará haciéndolo en el futuro inmediato.

Sin embargo, en la comunidad científica, salvo excepciones, no parece existir análogo interés al generado en determinadas esferas sociales y en los medios de comunicación generales. En concreto, pese a la indudable trascendencia del tema, el número de estudios

Correspondencia:
José L. Domingo Roig.
Laboratorio de Toxicología y Salud Medioambiental.
Facultad de Medicina.
Universidad «Rovira i Virgili».
San Lorenzo 21.
Reus.
43201 Tarragona.

sobre los riesgos toxicológicos del potencial consumo humano de los AMG difundidos a través de revistas científicas, bien de contenidos generales o bien especializadas, parece ser muy pequeño. Probablemente, ha sido el denominado «*affair Puzstai*», el episodio que mayor número de comentarios, opiniones y puntos de vista ha generado. En 1998, Arpad Puzstai, un investigador del Rowett Institute (Aberdeen, Escocia), avanzó a los medios de comunicación generales (incluida la televisión), antes de ser publicados en revistas científicas tras el correspondiente proceso de revisión por pares, los resultados de unos estudios en ratas cuya dieta contenía patatas modificadas genéticamente (lectina *Galanthus nivalis* agglutinin [GNA])¹. A raíz de la difusión de ese avance y de los comentarios de Puzstai en televisión, indicando que «él no comería esos alimentos modificados genéticamente, y que le parecía tremendamente injusto que la población fuese utilizada como cobayas», se desarrolló una fortísima polémica reflejada en una serie de comentarios y cartas al Editor de prestigiosas revistas²⁻⁵, la cual acabó provocando que Puzstai fuese temporalmente apartado de sus investigaciones.

Con todo, lo positivo de ese «*affair*» fué la expresión del gran conjunto de intereses que confluyen en el tema de los alimentos transgénicos, y la conclusión de que los estudios sobre sus potenciales efectos adversos en la salud no son especialmente abundantes. En este sentido, el objetivo de la presente revisión bibliográfica ha sido determinar cual es el estado del conocimiento actual acerca de los riesgos sobre la salud de los AMG, en base a las publicaciones científicas aparecidas en revistas indexadas en bases de datos de amplia difusión.

METODOLOGIA

La presente revisión bibliográfica cubre el periodo comprendido entre enero de 1980 y mayo de 2000. Se utilizaron las bases de datos en línea Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Toxline (<http://sis.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?Toxline>), empleando los siguientes términos de búsqueda: *genetically modified foods*, *toxicity of transgenic foods*, *adverse effects of transgenic*

foods, y *health risks of transgenic foods*. La búsqueda se complementó mediante consultas específicas a determinadas páginas web de Internet: Departamento de Sanidad del Reino Unido (<http://www.doh.gov.uk/gmfood.htm>), Greenpeace-España (<http://www.greenpeace.es/trans2000.htm>), Real Sociedad de Ciencias del Reino Unido (<http://www.royalsoc.ac.uk>), Departamento de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido (<http://www.maff.gov.uk/food/novel/tox-rev.htm>), Rowett Research Institute (<http://www.rri.sari.ac.uk/press/>) y Parlamento Británico (<http://www.parliament.uk/commons/hsecom/htm>).

RESULTADOS Y COMENTARIOS

En la tabla 1 se presenta un resumen cuantitativo de los resultados de la búsqueda en Medline/Toxline. Estos muestran claramente el escaso número de artículos correspondientes a estudios experimentales originales sobre toxicidad, efectos adversos, o riesgos sobre la salud de los AMG (transgénicos). La primera publicación⁶, se refiere a un estudio llevado a cabo con ratas, pollos, siluros y vacas, en los que se comparó el valor nutritivo de una soja modificada genéticamente (para convertirla en tolerante al herbicida glifosato), con el de la soja comercial a partir de la cual se había obtenido la forma transgénica. La duración de la administración fué de 4 semanas para ratas y vacas, 6 semanas para pollos, y 10 semanas para siluros. No se detectaron diferencias entre ambas sojas en las concentraciones de importantes nutrientes y antinutrientes, mientras que por otra parte se confirmaron los resultados de un estudio previo que mostraba la seguridad de la proteína expresada, la 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa procedente de la bacteria *Agrobacterium sp. strain CP4*⁷. Con todo, estas investigaciones⁶ no abordaron los aspectos típicamente toxicológicos de la cuestión.

En un estudio posterior, Fares y Sayed⁸ examinaron en ratones los efectos de una dieta que contenía patatas a las que se había incorporado el gen *CryI* de la bacteria *Bacillus thuringiensis var. kurstaki*, cepa HD14. Los autores observaron cambios ligeros en la configuración estructural del íleon de estos anima-

Tabla 1

Número de referencias bibliográficas aparecidas al utilizar diversos términos de búsqueda en las bases de datos MEDLINE/TOXLINE durante el periodo Enero 1980/Mayo 2000

Término de búsqueda	Citas	Estudios exp ^a	Cartas, comentarios, opiniones ^b	Otras ^c
Genetically modified foods	101	6	37	58
Toxicity of transgenic foods	44	1	7	36
Adverse effects of transgenic foods	67	2	16	49
Health risks of transgenic foods	3	0	2	1

^aCitas correspondientes a estudios experimentales originales directamente relacionadas con el término objeto de la búsqueda.

^bPublicaciones sin respaldo experimental.

^cPublicaciones no relacionadas directamente con el término objeto de la búsqueda.

les, en comparación con otro grupo de ratones alimentados con patatas tratadas con endotoxina delta, la cual contiene el mismo tipo de toxina que el *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*. Este hallazgo fué considerado como un resultado de la expresión génica. Por ello, Fares y Sayed⁸ recomendaron llevar a cabo cuidadosos exámenes de todos los posibles efectos de los AMG antes de su comercialización. Sin embargo, consideramos el diseño experimental bastante pobre, dado el escaso número de animales utilizados, 5 por grupo, y el corto periodo de exposición, 2 semanas.

Por su parte, Brake y Vlachos⁹ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de supervivencia, incrementos de peso y porcentajes de peso relativo de diferentes partes del cuerpo entre pollos cuya dieta había sido preparada con maíz transgénico Even 176 «Bt», y pollos alimentados durante el mismo periodo de tiempo del estudio, 38 días, con maíz control isogénico (no transgénico). Como en el caso de la investigación anterior⁸, el alcance de este estudio nos parece limitado al ceñirse solamente a unos pocos efectos adversos y a un corto periodo de exposición.

Tutel'ian y cols.¹⁰ y Onischenko y cols.¹¹ evaluaron en ratas la seguridad de concentrados de soja modificada genéticamente 40-3-2 (Monsanto Co., USA), concluyendo que una dieta suplementada con concentrados albumi-

noides de dicha soja, a razón de 1,25 g/rata/día durante 5 meses, modifica la función de la membrana de los hepatocitos y la actividad enzimática en los mismos, aunque dentro de estándares fisiológicos. No obstante, estos estudios son esencialmente bioquímicos, y no cubren más que una pequeña parte de lo que debería ser una completa evaluación de los potenciales efectos adversos de la soja 40-3-2.

Las publicaciones más recientes referentes a estudios experimentales originales que aparecen en Medline/Toxline pertenecen a Ewen y Pusztai¹², y a Fenton y cols.¹³. De particular interés por la trascendencia que en los medios de comunicación ha tenido, así como por la gran controversia científica que ha despertado, es el de Ewen y Pusztai¹². Estos investigadores mostraron que las ratas alimentadas con dietas que contenían patatas modificadas genéticamente (lectina *Galanthus nivalis* agglutinin [GNA]), presentaban diversos efectos en diferentes partes del tracto gastrointestinal. Algunos de estos efectos, tales como la proliferación de la mucosa gástrica, fueron atribuidos principalmente a la expresión del transgen GNA. Sin embargo, otras partes de la estructura modificada genéticamente o la propia transformación genética (o ambas), pudieron también haber contribuido a los efectos biológicos globales del consumo de patatas transgénicas, especialmente en el intestino delgado y el ciego. La publicación de ese artículo fué seguida de una polémica oleada de comentarios crí-

ticos al mismo¹⁴⁻¹⁸. En respuesta a esas críticas, los autores del estudio destacaron entre otros interesantes aspectos, la escasísima atención que se ha venido prestando al potencial consumo de los AMG por parte, entre otros grupos, de aquellas personas con digestiones anormales resultantes de trastornos gastrointestinales crónicos¹⁹.

Precisamente, entre los graves problemas que al respecto podrían potencialmente plantearse, queremos destacar los resultados de un interesante estudio experimental en ratones, en el que se demostró que la ingestión de DNA ajeno puede alcanzar los leucocitos periféricos, el bazo y el hígado a través de la mucosa de la pared intestinal²⁰. Ello supone que un gen transferido podría ser incorporado en un lugar impredecible del genoma, con todas las consecuencias que de ello podrían derivarse.

La última referencia experimental detectada en la presente revisión ha sido la correspondiente al estudio llevado a cabo en leucocitos humanos para establecer los efectos de la lectina GNA¹³. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la lectina GNA podía enlazar fuertemente con numerosas proteínas de los leucocitos. Las posibles consecuencias de este hallazgo llevaron también a esos investigadores a recomendar que los potenciales efectos sobre la salud de los alimentos que contienen GNA debían ser rigurosamente evaluados, antes de su posible paso a la cadena alimentaria. Los resultados de ese estudio¹³ fueron relativizados en cartas al Editor^{21,22}, las cuales fueron contrarreplicadas a su vez por los autores²³.

Finalmente, una serie de referencias aparecidas en Toxline subrayan la importancia de examinar el potencial alergénico de los AMG, dado el interés que el conocimiento de las alergias alimenticias supone desde un punto de vista de salud pública²⁴⁻²⁸. Sin embargo, tanto en Medline como en Toxline destacan por su ausencia las referencias correspondientes a estudios o evaluaciones nutricionales, toxicológicas, e inmunológicas de los AMG con carácter experimental.

Por otra parte, un exhaustivo informe de la *Royal Society of Sciences* del Reino Unido

destaca la importancia de examinar de forma individual cada AMG, sin que puedan derivarse posibles extrapolaciones²⁹, indicando asimismo que *aunque no existan evidencias de efectos perjudiciales debidos a la modificación genética, ello no significa por supuesto que los efectos nocivos puedan ser categóricamente descartados*³⁰. El informe recomendó que los resultados de cualquier futuro estudio sobre la seguridad de los AMG deberían ser, una vez completado, publicados tras el correspondiente proceso de revisión por pares. El objetivo de esa recomendación es que la comunidad científica internacional tenga la oportunidad de juzgar el trabajo antes de informar a la opinión pública.

Aunque el debate sobre los AMG se ha instalado fundamentalmente en las prestigiosas revistas científicas *British Medical Journal*, *Lancet*, *Nature* y *Science*, las publicaciones aparecidas en las mismas, salvo las excepciones ya comentadas^{12,13}, no corresponden a estudios experimentales o evaluaciones originales sobre los efectos adversos o la potencial toxicidad de los AMG³¹⁻⁴⁴.

CONCLUSIONES

A la vista de lo anterior, pueden establecerse algunas conclusiones referentes al conocimiento del estado actual de los potenciales efectos adversos sobre la salud de los AMG. Así, mientras las manifestaciones en medios de comunicación generales, llevadas a cabo por representantes de empresas biotecnológicas que se dedican a la elaboración de los AMG, indican que, de acuerdo con sus estudios, el consumo de los AMG ya comercializados o en vía de ello, no implica riesgos para la salud humana, a tenor de la ausencia de publicaciones experimentales originales, lo manifestado por dichas empresas se convierte en un mero acto de fe, al no haber podido ser debidamente juzgados los resultados o contrastados por la comunidad científica internacional.

Tal y como hemos indicado, hasta la fecha, en las bases de datos Medline y Toxline, solamente se recoge una muy pequeña cifra de

artículos correspondientes a estudios experimentales directamente relacionados con el tema objeto de esta revisión. Ninguno de ellos pertenece a compañías del sector biotecnológico o ha sido desarrollado en agencias u organismos reguladores. El resto de publicaciones recogidas en las bases de datos son simples comentarios u opiniones sin respaldo experimental original, los cuales, a tenor en algunos casos de la filiación de sus autores podrían, incluso, no ser del todo desinteresados^{2,37,43,44}.

En un reciente informe del Departamento de Sanidad británico, Donaldson y May⁴⁵ establecieron una serie de puntos clave a desarrollar en cualquier proceso de evaluación de la seguridad de los AMG. Entre ellos se cita la realización de estudios nutricionales, toxicológicos y microbiológicos. O las empresas que han patentado ya algunos AMG publican los resultados de esos estudios (o en su defecto las agencias que los han evaluado), o éstos deberán ser llevados a cabo por organismos independientes y, por

supuesto, publicados. Tan sólo una absoluta transparencia logrará que la sociedad pueda llegar en su momento a no desconfiar de los AMG. En este sentido, España, a nivel oficial, no figura actualmente a la vanguardia de los países que han mostrado su preocupación por el tema⁴⁶.

En resumen, nuestro mensaje básico es que no se han realizado, o bien publicado (lo cual comporta que no pueden ser debidamente juzgados o contrastados), los suficientes estudios experimentales sobre los potenciales efectos adversos de los AMG en la salud animal ni, por supuesto, en la humana, que puedan servir de base para justificar la seguridad de esos productos. Como, por otra parte, el potencial socioeconómico que ofrecen los AMG es muy grande, creemos que las investigaciones sobre su seguridad deberían ser absolutamente prioritarias. Sólo este conocimiento evitaría la sensación de que nos hallamos ante uno de los mayores experimentos de todos los tiempos, en el que estamos siendo utilizados como cobayas.

Tabla 2

Referencias bibliográficas obtenidas a través de MEDLINE y TOXLINE pertenecientes a estudios experimentales originales sobre potenciales efectos adversos de los AMG

<i>Referencia</i>	<i>Producto administrado</i>	<i>Especie animal</i>	<i>Duración del experimento</i>	<i>Observaciones</i>
Hammond y cols. (1996) ⁶	soja tolerante glifosato	ratas, pollos, vacas, siluros	4-10 semanas	Ausencia de diferencias significativas en las concentraciones de importantes nutrientes y antinutrientes
Fares y Sayed (1998) ⁸	patatas transgénicas	ratones	2 semanas	Ligeros cambios en la configuración estructural del fíleon
Brake y Vlachos (1998) ⁹	maíz Event 176 Bt	pollos	38 días	Ausencia de diferencias significativas en los índices de supervivencia y en los pesos
Tutel'ian y cols. (1999) ¹⁰	concentrados proteicos	ratas	5 meses	Modificaciones en hepatocitos de soja transgénica (membrana, actividad enzimática)
Ewen y Pusztai (1999) ¹²	patatas transgénicas	ratas	10 días	Proliferación de la mucosa gástrica
Fenton y cols. (1999) ¹³	lectina GNA	leucocitos humanos	—	Enlace de la lectina con proteínas de los leucocitos

BIBLIOGRAFÍA

1. Gatehouse AMR, Down RE, Powell KS et al. Transgenic potato plants with enhanced resistance to the peach-potato aphid *Myzus persicae*. *Ent Exp Appl* 1996;79:295-307.
2. Feldbaum CB. Health risks of genetically modified foods. *Lancet* 1999;354:70.
3. Lachmann P. Health risks of genetically modified foods. *Lancet* 1999;354:69.
4. Malcom ADB. Health risks of genetically modified foods. *Lancet* 1999;354:70.
5. Schellekens H. Health risks of genetically modified foods. *Lancet* 1999;354:71.
6. Hammond BG, Vicini JL, Hartnell GF et al. The feeding value of soybeans fed to rats, chickens, catfish and dairy cattle is not altered by genetic incorporation of glyphosate tolerance. *J Nutr* 1996;126:717-27.
7. Harrison LA, Bailey MR, Naylor MW et al. The expressed protein in glyphosate-tolerant soybeans, 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from *Agrobacterium* sp. strain CP4, is rapidly digested in vitro and is not toxic to acutely gavaged mice. *J Nutr* 1996; 126:728-40.
8. Fares NH, El-Sayed AK. Fine structural changes in the ileum of mice fed on delta-endotoxin-treated potatoes and transgenic potatoes. *Nat Toxins* 1998;6:219-33.
9. Brake J, Vlachos D. Evaluation of transgenic Event 176 «Bt» corn in broiler chickens. *Poultry Sci* 1998;77:648-53.
10. Onischenko GG, Tutel'ian VA, Petukhov AI et al. Current approaches to the evaluation of genetically modified food products. *Vopr Pitan* 1999;68:3-8.
11. Tutel'ian VA, Kravchenko LV, Lashneva NV et al. Medical and biological evaluation of safety of protein concentrate from genetically-modified soybeans. *Biochemical studies. Vopr Pitan* 1999;68:9-12.
12. Ewen SWB, Pusztai A. Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. *Lancet* 1999;354:1353-4.
13. Fenton B, Stanley K, Fenton S, Bolton-Smith C. Differential binding of the insecticidal lectin GNA to human blood cells. *Lancet* 1999;354:1354-5.
14. Horton R. Genetically modified foods: «absurd» concern or welcome dialogue? *Lancet* 1999;354:1314-5.
15. Kuiper HA, Noteborn HPJM, Peijnenburg AACM. Adequacy of methods for testing the safety of genetically modified foods. *Lancet* 1999;354:1315-6.
16. Mowat A. GM food debate. *Lancet* 1999; 354:1725.
17. Fitzgerald AJ, Goodlad RA, Wright NA. GM food debate. *Lancet* 1999;354:1725-6.
18. Lachmann P. GM food debate. *Lancet* 1999; 354:1726.
19. Ewen SWB, Pusztai A. Health risks of genetically modified foods. *Lancet* 1999;354:684.
20. Schubbert R, Renz D, Schmitz B, Doerfler W. Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:961-6.
21. Munro S. GM food debate. *Lancet* 1999; 354:1728.
22. Kilpatrick DC. GM food debate. *Lancet* 1999; 354:1728.
23. Fenton B, Stanley K, Fenton S, Bolton-Smith C. *Lancet* 1999;354:1728.
24. Wèuthrich B. Food additives and genetically modified food: a risk for allergic patients? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999;88:609-14.
25. Opara EL, Oehlschlager SL, Hanley AB. Immunoglobulin E mediated food allergy. Modelling and application of diagnostic and predictive tests for existing and novel foods. *Biomarkers* 1998;3:1-19.
26. Wal JM. Assessment of allergic potential of novel foods. *Nahrung* 1999;43:168-74.
27. Ruibal-Mendieta NL, Nagy AM, Lints FA. The potential allergenicity of novel foods. *J Sci Food Agr* 1997;75:405-11.
28. Ludwicki JK. Genetically modified organisms (GMO): toxicological aspects. *Rocz Panstw Zakl Hig* 1998;49:253-63.
29. Bateson PPG. Genetically modified potatoes. *Lancet* 1999;354:1382.
30. Internet: www.royalsoc.ac.uk/st_pol54.htm. Review of data on possible toxicity of GM potatoes, 1999.

31. Christie B. Scientists call for moratorium on genetically modified foods. *BMJ* 1999; 318:483.
32. Jones L. Genetically modified foods. *BMJ* 1999;318:581-4.
33. Dixon B. The paradoxes of genetically modified foods. A climate of mistrust is obscuring the many different facets of genetic modification. *BMJ* 1999;318:547-8.
34. Beecham L. Chief medical officer clears genetically modified foods. *BMJ* 1999;318:1441.
35. Plugge E. The paradoxes of genetically modified foods. *BMJ* 1999;318:1694.
36. Long-term effect of GM crops serves up food for thought [brief]. *Nature* 1999;398:651-3.
37. Bright S, Schuh W. Making sense of GM tomatoes. *Nature* 1999;400:14.
38. Reichhardt T. US sends mixed message in GM debate. *Nature* 1999;400:298.
39. Millstone E, Brunner E, Mayer S. Beyond «substantial equivalence». *Nature* 1999; 401: 525-6.
40. Millstone E, Brunner E, Mayer S. Seeking clarity in the debate over the safety of GM foods. *Nature* 1999;402:575.
41. Trewavas A, Leaver CJ. Conventional crops are the test of GM prejudice. *Nature* 1999; 401:640.
42. Kearns P, Mayers P. Substantial equivalence is a useful tool. *Nature* 1999;401:640.
43. Burke D. No GM conspiracy. *Nature* 1999; 401:640-1.
44. Taylor SL, Hefle SL. Seeking clarity in the debate over the safety of GM foods. *Nature* 1999;402:575.
45. Donaldson L, May R. Health implications of genetically modified foods. 1999, Internet: www.doh.gov.uk/gmfood.htm.
46. Informe sobre el protocolo de bioseguridad, 2000. Internet: www.greenpeace.es/trans2000.htm.