
NORMA CUBANA

NC

808: 2010

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

**Guideline for the Conduct of food Safety Assessment of Foods Derival from
Recombinant-DNA Animals**

ICS: 65.160

1. Edición Septiembre 2010
REPRODUCCIÓN PROHIBIDA

Oficina Nacional de Normalización (NC) Calle E No. 261 Vedado, Ciudad de La Habana. Cuba. Teléfono: 830-0835 Fax: (537) 836-8048; Correo electrónico: nc@ncnorma.cu; Sitio Web: www.nc.cubaindustria.cu



Cuban National Bureau of Standards

NC 808: 2010

Prefacio

La Oficina Nacional de Normalización (NC), es el Organismo Nacional de Normalización de la República de Cuba y representa al país ante las organizaciones internacionales y regionales de normalización.

La elaboración de las Normas Cubanas y otros documentos normativos relacionados se realiza generalmente a través de los Comités Técnicos de Normalización. Su aprobación es competencia de la Oficina Nacional de Normalización y se basa en las evidencias del consenso.

Esta Norma Cubana:

- Ha sido elaborada por el Comité Técnico de Normalización NC/CTN 62 de Higiene de los Alimentos en el que están representadas las siguientes entidades:
 - Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos
 - Dirección Nacional de Salud Ambiental
 - Oficina Nacional de Normalización
 - Ministerio de la Industria Pesquera
 - Instituto de Investigaciones de la Industria Alimenticia
 - Centro Nacional de Inspección de la Calidad
 - Centro Nacional de Higiene de los Alimentos
 - Instituto de Investigaciones en Normalización
 - Oficina Territorial de Normalización de Ciudad de La Habana
 - Ministerio del Comercio Exterior
 - Cubacatering-IACC
 - Ministerio de la Agricultura
 - Ministerio del Comercio Interior
 - Ministerio del Turismo
 - Laboratorio de Cubacontrol S.A.
 - Escuela de Hotelería y Turismo
 - CIMEX
 - Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico (CIMEQ)
 - Sumarpo A.C.
 - Instituto de Farmacia y Alimentos

También se consultó con el NC/CTN 91 de Alimentos obtenidos por medios biotecnológicos.

- Es una adopción para su aplicación nacional de la Norma Internacional del Codex Alimentarius: *“Directrices para la realización de la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante” (CAC/GL 68-2008)*, adecuándose su redacción donde corresponde a los efectos de su aplicación como documento normativo de alcance nacional y respetándose la estructura del documento internacional original.

© NC, 2010

Todos los derechos reservados. A menos que se especifique, ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida o utilizada en alguna forma o por medios electrónicos o mecánicos, incluyendo las fotocopias, fotografías y microfilmes, sin el permiso escrito previo de:

Oficina Nacional de Normalización (NC)

Calle E No. 261, Vedado, Ciudad de La Habana, Habana 4, Cuba.

Impreso en Cuba.

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

SECCIÓN 1 - AMBITO DE APLICACIÓN

1 Estas Directrices apoyan los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos, y abordan los aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos que consisten, o bien derivan, de animales que tienen un historial de empleo inocuo como fuentes de alimentos y han sido modificados por medios biotecnológicos modernos con objeto de que adquieran nuevos rasgos o rasgos de expresión alterada¹.

2 La obtención, cría y utilización de animales para usos humanos, y en concreto para uso alimentario, plantea diversas cuestiones que van más allá de la inocuidad de los alimentos. Sin perjuicio de su legitimidad o importancia, o de que la utilización de métodos de ADN recombinante en la producción de animales para uso alimentario pueda afectar a esas cuestiones y de qué manera, estas Directrices abordan únicamente aspectos nutricionales y de inocuidad de los alimentos, por lo que no se tratan los temas siguientes:

- el bienestar de los animales;
- los aspectos éticos, morales y socioeconómicos;
- los riesgos ambientales relacionados con la liberación en el medio ambiente de animales de ADN recombinante utilizados en la producción de alimentos;
- la inocuidad de animales de ADN recombinante utilizados como piensos, o la inocuidad de los animales alimentados con piensos obtenidos de animales, plantas y microorganismos de ADN recombinante.

3 Los principios que se detallan en el Codex y en las Normas Cubanas sobre el tema en materia de análisis de riesgos, y en particular los referentes a la evaluación de riesgos, están destinados a aplicarse sobre todo a entidades químicas aisladas, como aditivos alimentarios y residuos de plaguicidas, o a sustancias químicas o contaminantes microbianos específicos que comportan peligros y riesgos identificables, pero no a alimentos enteros como tales. En efecto, son pocos los productos alimenticios, cualquiera que sea su procedencia, que se han evaluado científicamente de una manera que permita caracterizar en forma cabal todos los riesgos que a ellos se asocian. Además, muchos alimentos contienen sustancias que probablemente se considerarían peligrosas si se utilizaran métodos convencionales para evaluar su inocuidad. Por estos motivos, para examinar la inocuidad de alimentos enteros se necesita un enfoque más específico.

4 Este enfoque se basa en el principio de que la inocuidad de los alimentos obtenidos de nuevas líneas de animales, incluidos los animales de ADN recombinante, se evalúa en relación con un homólogo convencional que tenga un historial de utilización inocua, teniendo en cuenta tanto los efectos intencionales como involuntarios. El objetivo no consiste en tratar de identificar cada uno de los peligros asociados a un alimento determinado, sino en establecer cuáles son los peligros nuevos o alterados con respecto al alimento homólogo convencional.

5 Este enfoque de la evaluación de inocuidad se coloca en el marco de la evaluación de riesgos, tal como se expone en la Sección 3 de los Principios para el Análisis de Riesgos de Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos Modernos. Si en la evaluación de inocuidad se identifica un peligro nuevo o alterado, o bien una preocupación nutricional o de otra índole relacionada con la inocuidad del alimento, como primera medida se evaluará el riesgo conexo a fin de determinar su relevancia para la salud humana. Después de la evaluación de inocuidad y, si fuera necesario, de una nueva evaluación del riesgo, el alimento será objeto de consideraciones de gestión de riesgos

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

6 Medidas de gestión de riesgos como la vigilancia tras la puesta en el mercado para comprobar los efectos en la salud de los consumidores pueden contribuir al proceso de evaluación de riesgos.

7 Las Directrices describen el método recomendado para efectuar evaluaciones de la inocuidad de alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante en caso de que exista un producto homólogo convencional, e identifican los datos e informaciones que generalmente pueden usarse para efectuar este tipo de evaluaciones². En la evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante, el método debería tomar en cuenta el conjunto de cuestiones siguientes:

- A) la naturaleza de la construcción de ADN recombinante y su producto o productos expresados, si los hubiere;
- B) el estado de salud del animal de ADN recombinante; y
- C) la composición de alimentos producidos a partir de animales de ADN recombinante, incluidos los principales nutrientes.

Aunque estas Directrices se refieren a alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante, en términos generales el método descrito también podría aplicarse a los que se obtienen de animales que han sido alterados mediante otras técnicas³.

8 Se utilizan diversos grupos de animales como alimento o para la producción de alimentos (por ejemplo mamíferos, aves, peces de aleta y mariscos), los cuales pueden ser modificados empleando técnicas in vitro de ácidos nucleicos. Debido a los efectos agregados de su diversidad genética, producción y condiciones en las que se crían o capturan, la evaluación de la inocuidad de los alimentos debe considerarse caso por caso, prestando la debida atención al marco presentado en estas Directrices.

SECCIÓN 2 – DEFINICIONES

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

“Se entiende por animal de ADN recombinante” un animal en el cual el material genético se ha modificado mediante técnicas in vitro de ácidos nucleicos, incluyendo el uso de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante y la inyección directa de ácido nucleico en células u orgánulos.

“Se entiende por homólogo convencional” una raza de animales con un historial conocido de empleo inocuo como alimento y de la cual se obtuvo la línea de animales de ADN recombinante, así como los animales reproductores utilizados para generar los animales utilizados finalmente como alimento, y/o los alimentos obtenidos de dichos animales.⁴

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

10 Tradicionalmente, los productos alimenticios derivados de animales obtenidos por métodos de mejoramiento convencional o de especies silvestres no se han sometido de manera sistemática a amplias evaluaciones químicas, toxicológicas o nutricionales antes de su comercialización. Así pues, aunque en muchos casos las nuevas variedades de animales son evaluadas por zoogenetistas a fin de determinar sus características fenotípicas, éstas no se someten a los rigurosos y amplios procedimientos de comprobación de su inocuidad, con inclusión de estudios validados de toxicidad en animales de laboratorio, habituales en el análisis de sustancias químicas

como aditivos alimentarios o contaminantes, que pueden estar presentes en los alimentos. En cambio, los alimentos obtenidos de un animal cuyo estado de salud es conocido y aceptable se han considerado, por lo general, aptos para el consumo humano.

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

12 Los estudios en los que se utilizan animales de laboratorio no pueden aplicarse fácilmente a la comprobación de los riesgos asociados con alimentos enteros, que son mezclas complejas de compuestos y a menudo se caracterizan por presentar amplias variaciones en su composición y valor nutricional. Debido a su volumen y efecto de saciedad, normalmente sólo se pueden dar a los animales de laboratorio en múltiples bajos de las cantidades que pueden estar presentes en la alimentación humana. Además, un factor clave que debe considerarse al llevar a cabo los estudios en animales sobre alimentos es el valor nutricional y el equilibrio de las dietas empleadas, con el fin de evitar la inducción de efectos adversos que no tienen relación directa con el propio material.

Detectar cualesquiera efectos adversos posibles y relacionarlos de manera conclusiva con una característica individual del alimento puede resultar extremadamente difícil. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación exhaustiva de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales de laboratorio, diseñados adecuadamente, con el alimento entero. Otra consideración necesaria al establecer la necesidad de estudios con animales de laboratorio es decidir si es apropiado someterlos a tal estudio cuando es improbable que éste aporte información significativa.

13 Debido a las dificultades para aplicar los procedimientos tradicionales de ensayo toxicológico y evaluación de riesgos a alimentos enteros, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos de la evaluación de la inocuidad de los mismos, se requiere un enfoque más específico para evaluar la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales, incluidos los animales de ADN recombinante. Esto se ha abordado mediante la elaboración de un enfoque multidisciplinario para evaluar la inocuidad, que toma en cuenta los cambios intencionales y no intencionales que pueden producirse en el animal o en los productos alimenticios obtenidos de éste, aplicando el concepto de equivalencia sustancial.

14 El concepto de equivalencia sustancial es un elemento clave en el proceso de evaluación de la inocuidad. Sin embargo, no constituye de por sí una evaluación de inocuidad, sino el punto de partida adoptado para estructurar la evaluación de la inocuidad de un alimento nuevo en relación con su homólogo convencional. Este concepto se emplea para determinar analogías y diferencias entre el alimento nuevo y el producto homólogo convencional⁵. Ayuda a identificar los posibles problemas nutricionales y de inocuidad, y se considera la estrategia más apropiada disponible hasta la fecha para evaluar la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad así efectuada no intenta determinar en forma absoluta la inocuidad del producto nuevo, sino establecer si cualesquiera diferencias que se identifiquen son inocuas, a fin de determinar la inocuidad del nuevo producto en relación con su homólogo convencional.

EFFECTOS NO INTENCIONALES

15 Cuando se persigue el objetivo de conferir a un animal el rasgo específico buscado (efecto intencional) mediante la inserción de secuencias definidas de ADN, en algunos casos puede ocurrir que se adquieran rasgos adicionales, o bien se pierdan o modifiquen otras características que el animal poseía (efectos no intencionales). La posibilidad de que se produzcan tales efectos no intencionales no se limita a la utilización de técnicas *in vitro* de ácidos nucleicos sino que constituye un fenómeno intrínseco y general, que también puede verificarse en el mejoramiento genético convencional, o asociarse al empleo de las tecnologías de reproducción asistida actualmente en uso. Los efectos no intencionales pueden ser perjudiciales, benéficos o neutrales en relación con la salud del animal o la inocuidad de los alimentos que se obtienen del mismo.

También se pueden producir efectos no intencionales en animales de ADN recombinante, ya sea tras la inserción de secuencias de ADN como en la posterior reproducción convencional del animal de ADN recombinante. La evaluación de inocuidad debe incluir datos e informaciones útiles para reducir la posibilidad de que un alimento obtenido de un animal de ADN recombinante produzca efectos imprevistos, nocivos para la salud humana.

16 Los efectos no intencionales pueden ser consecuencia de la inserción aleatoria de secuencias de ADN en el genoma del animal, que puede determinar la perturbación o el silenciamiento de genes existentes, la activación de genes silentes, o modificaciones en la expresión de genes existentes. Asimismo, los efectos no intencionales pueden determinar la formación de patrones metabólicos nuevos o modificados.

17 Los efectos no intencionales del empleo de técnicas *in vitro* de ácidos nucleicos pueden subdividirse en dos grupos: los que son “previsibles” y los que son “inesperados”. Muchos efectos no intencionales son en gran parte previsibles gracias al conocimiento de la característica insertada y de sus conexiones metabólicas, o bien de la sede de la inserción. A medida que aumenten los conocimientos sobre los genomas de animales así como la familiaridad con las técnicas *in vitro* de ácidos nucleicos, podría resultar más fácil prever los efectos no intencionales de una determinada modificación. Por ejemplo, la recombinación homóloga, cuando procede, permite una localización precisa del gen, de manera que podría reducir la posibilidad de que se produzcan efectos no intencionales relacionados con la integración aleatoria. También se pueden emplear técnicas de biología y bioquímica molecular para analizar los cambios que se producen en el nivel de la transcripción y traducción y que podrían dar lugar a efectos no intencionales. Todos estos elementos deberían considerarse caso por caso.

18 La evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante comporta el uso de métodos para identificar y detectar tales efectos no intencionales, los procedimientos para evaluar su importancia biológica y sus posibles consecuencias para la inocuidad de los alimentos. Es necesario contar con una variedad de datos e información para evaluar los efectos no intencionales, puesto que ningún ensayo permite, por sí solo, detectar todos los posibles efectos no intencionales o identificar con certeza aquellos que interesan a la salud humana. Estos datos e información, considerados en su conjunto, brindan garantías de que es improbable que el alimento produzca efectos nocivos para la salud humana. La evaluación de los efectos no intencionales toma en cuenta las características fenotípicas del animal observadas habitualmente por los zoogenetistas durante la mejora y obtención de variedades en la producción animal. Estas evaluaciones proporcionan una primera selección de los animales de ADN recombinante que presentan características no buscadas. Los animales de ADN recombinante que pasan este cribado se someten a una evaluación de inocuidad, según se describe en las Secciones 4 y 5.

MARCO DE LA EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS

19 La evaluación de la inocuidad sigue un procedimiento progresivo que considera los factores pertinentes, a saber:

- A) Una descripción general del animal de ADN recombinante;
- B) Una descripción del animal receptor antes de la modificación⁶ y de su utilización como alimento o para la producción de alimentos;
- C) Una descripción del organismo donante u otra fuente o fuentes del ADN recombinante introducido;
- D) Una descripción de las modificaciones genéticas, incluidas las construcciones utilizadas para introducir el ADN recombinante;
- E) Una descripción de los métodos utilizados para obtener el animal inicial de ADN recombinante⁷ y de los procesos para obtener el animal de ADN recombinante utilizado en último término como alimento o para la producción de alimentos;
- F) Una caracterización de la modificación o modificaciones genéticas en el animal de ADN recombinante utilizado en último término como alimento o para la producción de alimentos;
- G) Una evaluación de la inocuidad:
 - a) Estado de salud del animal de ADN recombinante;
 - b) Sustancias expresadas (distintas de ácidos nucleicos);
 - c) Análisis de la composición (componentes esenciales);
 - d) Almacenamiento y elaboración del alimento;
 - e) Modificación nutricional intencional.
- H) Otras consideraciones.

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

21 Los experimentos efectuados con la intención de obtener datos para las evaluaciones de inocuidad deben diseñarse y realizarse de conformidad con conceptos y principios científicos sólidos y también, cuando proceda, con las buenas prácticas de laboratorio. Deben proporcionarse los datos primarios a las autoridades de reglamentación si así lo solicitan. Los datos deberán obtenerse mediante métodos científicos sólidos y analizarse con técnicas estadísticas apropiadas. Se deberán documentar los métodos de análisis⁸.

22 La finalidad de toda evaluación de inocuidad es garantizar, a la luz de los conocimientos científicos más sólidos de que se disponga, que el alimento no puede causar daño alguno si se prepara, utiliza y/o consume de acuerdo con el uso previsto. Las evaluaciones de la inocuidad deben abordar los aspectos relacionados con la salud de toda la población, incluidas las personas inmunodeficientes, los lactantes, los ancianos y las personas con hipersensibilidades a alimentos. El producto final esperado de tal evaluación será una conclusión sobre si el nuevo alimento es tan inocuo como su homólogo convencional teniendo en cuenta los efectos dietéticos de cualquier cambio en el contenido o valor nutricional. En definitiva, el resultado del proceso de evaluación de la inocuidad consistirá, por tanto, en una definición del producto examinado que permita a los encargados de la gestión del riesgo determinar si es necesario tomar medidas para proteger la salud de los consumidores y, si tal es el caso, adoptar decisiones fundadas y apropiadas al respecto.

SECCIÓN 4 – CONSIDERACIONES GENERALES**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ANIMAL DE ADN RECOMBINANTE**

23 Debe proporcionarse una descripción del animal de ADN recombinante presentado para la evaluación de la inocuidad. En la descripción debe indicarse el ADN recombinante introducido, el método por el que este se introduce en el animal receptor y el animal de ADN recombinante utilizado en último término como alimento o para la producción de alimentos, así como la finalidad de la modificación. Deben tomarse en consideración los posibles riesgos de que se introduzcan elementos patógenos (por ejemplo, los elementos responsables de las encefalopatías espongiiformes transmisibles y de otras enfermedades infecciosas) procedentes de materiales biológicos utilizados como fuente, o durante la producción. La descripción debe ser suficiente para ayudar a entender la naturaleza y tipos de alimentos que se someten a la evaluación de inocuidad.

DESCRIPCIÓN DEL ANIMAL RECEPTOR ANTES DE LA MODIFICACIÓN Y SU UTILIZACIÓN COMO ALIMENTO O PARA LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

24 Debe proporcionarse una descripción exhaustiva del animal receptor antes de la modificación. Los datos e información requeridos deben incluir, sin limitarse necesariamente a ellos, los siguientes:

- A) nombre común o habitual, nombre científico, y clasificación taxonómica;
- B) historia de su evolución a través del mejoramiento genético, identificando en especial aquellos rasgos que pueden tener efectos nocivos para la salud humana;
- C) información sobre el genotipo y fenotipo del animal que pueda guardar relación con su inocuidad, incluida toda toxicidad o alergenicidad que se conozca, simbiosis con organismos productores de toxinas, posibilidades de colonización por patógenos humanos;
- D) información sobre los efectos que tienen la alimentación, el ejercicio y el ambiente en que crece el animal en los productos alimenticios de él obtenidos; y
- E) historial de uso inocuo como alimento o para la producción de alimentos.

25 Debe proporcionarse información pertinente sobre el fenotipo no sólo del animal receptor antes de la modificación, sino también de las líneas relacionadas y de animales que hayan aportado o puedan aportar una contribución importante al patrimonio genético del animal receptor antes de la modificación, en su caso.

26 El historial de uso puede incluir información sobre la forma en que se seleccionan y crían los animales, cómo se obtienen sus productos alimenticios (por ejemplo, captura, matanza, ordeño), y las condiciones en que dichos productos alimenticios se ponen a disposición de los consumidores (por ejemplo, almacenamiento, transporte, elaboración). Asimismo, deberá examinarse en qué medida los productos alimenticios proporcionan componentes nutricionales a determinados subgrupos de la población y qué macro nutrientes o micronutrientes importantes aportan a la dieta.

DESCRIPCIÓN DEL ORGANISMO DONANTE U OTRAS FUENTES DEL ADN RECOMBINANTE INTRODUCIDO

27 Deberá proporcionarse información sobre los aspectos siguientes:

- A) Si el ADN recombinante se obtuvo mediante síntesis y no procede de una fuente natural conocida;
- B) En caso de que se haya obtenido de otro organismo:
 - i. el nombre habitual o común de dicho organismo;

- ii. el nombre científico;
- iii. la clasificación taxonómica;
- iv. información sobre su evolución en lo que atañe a la inocuidad de alimentos;
- v. información sobre toxinas y alérgenos naturales;
- vi. en el caso de los microorganismos, informaciones adicionales sobre la patogenicidad (para las personas o los animales) y las relaciones con agentes patógenos humanos o animales conocidos;
- vii. en el caso de donantes de origen animal o viral, información sobre el material de partida (por ejemplo, cultivo celular) que se ha utilizado, y su procedencia; e
- viii. información sobre el uso pasado y presente, si lo hubiere, en el suministro alimentario y sobre las vías de exposición distintas del uso alimentario previsto (por ejemplo, posible presencia de contaminantes).

Es particularmente importante que se determine si las secuencias del ADN recombinante transmiten patogenicidad o producción de toxinas, o si presentan otras características que afecten a la salud humana (por ejemplo, alergenidad).

DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES GENÉTICAS, INCLUIDAS LAS CONSTRUCCIONES UTILIZADAS PARA INTRODUCIR EL ADN RECOMBINANTE

28 Se deberá proporcionar suficiente información sobre la modificación genética a fin de que sea posible identificar todo el material genético que puede haberse aportado al animal receptor, y suministrar la información necesaria para el análisis de los datos que apoyan la caracterización del ADN insertado en el animal de ADN recombinante que se utilice en último término como alimento o para la producción de alimentos.

29 La descripción del proceso de introducir e incorporar, si procede, el ADN recombinante en el animal receptor debe incluir:

- A) información sobre el método específico que se ha utilizado para la transformación;
- B) si procede, información sobre el ADN utilizado para modificar el animal (por ejemplo, genes que codifican las proteínas utilizadas para los vectores de empaquetamiento), incluido el origen, la identidad y la función prevista del animal;
 - si se han utilizado vectores virales u organismos zoonóticos conocidos, información sobre sus huéspedes naturales, órganos que atacan, modo de transmisión, patogenicidad, y posibilidades de recombinación con patógenos endógenos o exógenos;
- C) organismos huéspedes intermedios, incluidos los organismos (por ejemplo, bacterias) utilizados para producir o elaborar el ADN destinado a la producción del animal inicial de ADN recombinante.

30 Se deberá proporcionar información sobre el ADN que ha de introducirse, concretamente:

- A) la secuencia primaria del ADN, en caso de que el ADN recombinante sea producto de síntesis y no proceda de una fuente natural conocida;
- B) la caracterización de todos los componentes genéticos, incluidos los genes marcadores, agentes reguladores y otros elementos que influyen en la expresión y la función del ADN;
- C) el tamaño y la identidad;
- D) la localización y orientación de la secuencia en el vector/construcción final; y

E) la función.

DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS UTILIZADOS PARA OBTENER EL ANIMAL INICIAL DE ADN RECOMBINANTE Y DE LOS PROCESOS PARA OBTENER EL ANIMAL DE ADN RECOMBINANTE UTILIZADO EN ÚLTIMO TÉRMINO COMO ALIMENTO O PARA LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

31 Deberá proporcionarse información sobre las distintas técnicas y procedimientos utilizados en la introducción del ADN recombinante para obtener el animal inicial de ADN recombinante. Algunos ejemplos de posibles técnicas podrían ser la transformación de gametos, la microinyección de embriones de fase temprana y el trasplante nuclear de células transgénicas.

32 Deberá facilitarse una descripción de los métodos empleados para demostrar la heredabilidad, incluidas descripciones de cómo se consigue (por ejemplo, la mejora de animales mosaico para obtener inserciones transmisibles de células germinales puras).

33 Pese a que los animales iniciales de ADN recombinante no están por lo general destinados a utilizarse como alimento o para la producción de alimentos, conocer el método utilizado para generar dichos animales podría servir para identificar peligros.

34 Asimismo, deberá proporcionarse información sobre la forma en que el animal inicial de ADN recombinante da lugar a la producción del animal utilizado finalmente como alimento o para la producción de alimentos. Si procede, esta información debe incluir datos de los animales reproductores, o madres sustitutas, incluido el genotipo y fenotipo, la producción y las condiciones en las que se han criado o capturado.

35 El historial de uso de productos alimenticios, desde los animales empleados para generar a los que se utilizarán finalmente para la producción de alimentos, a partir del animal inicial de ADN recombinante (por ejemplo, animales reproductores, madres sustitutas), podrá incluir información sobre la forma de selección y cría de los animales, la forma en que se obtienen sus productos alimenticios (por ejemplo, captura, matanza, ordeño), y las condiciones en las que dichos productos alimenticios se ponen a disposición de los consumidores (por ejemplo, almacenamiento, transporte, elaboración).

CARACTERIZACIÓN DE LAS MODIFICACIONES GENÉTICAS EN EL ANIMAL DE ADN RECOMBINANTE UTILIZADO EN ÚLTIMO TÉRMINO COMO ALIMENTO O PARA LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

36 Para una comprensión clara de los efectos producidos en la composición e inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante, se requiere una caracterización molecular y bioquímica completa de la modificación genética.

37 Se deberá proporcionar información sobre la inserción de ADN en el genoma del animal, que habrá de incluir:

A) la caracterización y descripción de los materiales genéticos insertados, que deberá incluir un análisis de la posibilidad de movilización o recombinación de todo material de construcción empleado;

B) el número de sedes de inserción;

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

alimento; y

D) la identificación de los marcos abiertos de lectura dentro del ADN insertado o creado por las inserciones de ADN genómico contiguo al animal, incluidos los que podrían dar lugar a proteínas de fusión.

38 Se deberá proporcionar información sobre todas las sustancias de nueva expresión en el animal de ADN recombinante, y en particular:

A) los productos génicos (por ej. una proteína o un ARN no transcrito) u otras informaciones como el análisis de los productos de la transcripción o expresión para identificar cualquier sustancia nueva que pudiera estar presente en el alimento;

B) la función de los productos génicos;

C) la descripción fenotípica de los nuevos rasgos;

D) el nivel y lugar de expresión en el animal del producto o productos génicos expresados, y los niveles de sus metabolitos en el alimento; y

E) cuando sea posible, la cantidad de los productos génicos, si la función de las secuencias/los genes expresados es alterar la acumulación de un ARNm o proteína endógenos específicos.

39 Asimismo, se deberá proporcionar información:

A) que demuestre si se ha mantenido la ordenación del material genético empleado para la inserción, o bien se ha producido una reordenación significativa tras la integración;

B) que demuestre si las modificaciones introducidas deliberadamente en la secuencia de aminoácidos de la proteína expresada determinan cambios en su modificación después de la traducción o afectan a sitios críticos para su estructura o función;

C) que demuestre si se ha logrado el efecto que se buscaba con la modificación, y que todos los rasgos expresados son estables y se expresan de acuerdo a lo esperado. Puede hacerse necesario un examen de la herencia del propio inserto de ADN o la expresión del correspondiente ARN, si no es posible medir directamente las características fenotípicas;

D) que demuestre si el rasgo o rasgos nuevos expresados se expresan de acuerdo a lo esperado en los tejidos apropiados, en una forma y unos niveles que son coherentes con las secuencias reguladoras asociadas que determinan la expresión del gen correspondiente;

E) que indique si existen pruebas de que uno o más genes del animal de ADN recombinante han sido afectados por el proceso de transformación; y

F) que confirme la identidad y modalidades de expresión de cualesquiera nuevas proteínas de fusión.

EVALUACIÓN DE LA INOCUIDAD DEL ANIMAL DE ADN RECOMBINANTE UTILIZADO EN ÚLTIMO TÉRMINO COMO ALIMENTO O PARA LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

Estado de salud del animal de ADN recombinante

40 A diferencia de lo que ocurre con las plantas, los animales que presentan un historial de uso inocuo como fuentes de alimento no contienen, por lo general, genes que codifiquen sustancias tóxicas. Debido a ello, la salud de un animal convencional se ha utilizado tradicionalmente como indicador útil de la inocuidad de los alimentos de él derivados. La práctica de permitir que únicamente animales con un estado de salud conocido y aceptable se incorporen al suministro alimentario ha sido y seguirá siendo un elemento fundamental para garantizar la inocuidad de los alimentos.

41 Una evaluación de la salud del animal constituye un elemento fundamental para garantizar la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante. Cuando se realiza dicha evaluación, resulta importante comparar el estado de salud del animal de ADN recombinante y el del homólogo convencional oportuno, tomando en cuenta la fase de desarrollo.

42 La evaluación deberá incluir lo siguiente:

A) Indicadores generales de salud y rendimiento, como por ejemplo comportamiento, crecimiento y desarrollo, anatomía general y función reproductora, si procede;

B) Medidas fisiológicas, incluidos los parámetros clínicos y analíticos;

C) Otras consideraciones específicas para cada especie, según el caso.

Sustancias expresadas (sustancias distintas de ácidos nucleicos)

Evaluación de la posible toxicidad o bioactividad

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

44 Se tiene en cuenta que la evaluación del estado de salud de los animales de ADN recombinante puede aportar información sobre la posible toxicidad y bioactividad de las sustancias expresadas. Sin embargo, cabe esperar en general, que la evaluación de la inocuidad incluya la evaluación de estas sustancias.

45 La evaluación de la inocuidad debe tomar en cuenta la naturaleza química y la función de la nueva sustancia expresada e identificar la concentración de la misma en los tejidos comestibles y otros productos alimenticios derivados del animal de ADN recombinante, incluyendo las variaciones y los valores medianos. También se deberá considerar la exposición corriente en la dieta y los posibles efectos en ciertos subgrupos de la población.

46 Deberá facilitarse información que garantice que no se han transferido genes que forman parte de toxinas o antinutrientes conocidos presentes en los organismos donantes, si procede, a animales de ADN recombinante que normalmente no expresan tales características tóxicas o antinutritivas. Garantizar esto es especialmente importante en los casos en que un alimento obtenido del animal de ADN recombinante se elabora de manera diferente con respecto al organismo donante, ya que las técnicas convencionales de elaboración de alimentos asociadas a los organismos donantes pueden desactivar, degradar o eliminar los antinutrientes o las sustancias tóxicas.

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

48 En el caso de las proteínas, la evaluación de la toxicidad potencial deberá concentrarse en la analogía entre las secuencias de aminoácidos de la proteína examinada y de toxinas proteicas conocidas, así como en la estabilidad térmica o durante la elaboración y la degradación en modelos apropiados y representativos de los sistemas gástrico e intestinal. Puede ser necesario llevar a cabo estudios apropiados de la toxicidad oral⁹ en aquellos casos en que la proteína

presente en el alimento no sea similar a proteínas que hayan tenido previamente un consumo alimentario inocuo, tomando en consideración su función biológica en el animal siempre que se conozca.

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

50 En el caso de sustancias bioactivas de nueva expresión, deberá realizarse una evaluación de los animales de ADN recombinante a fin de determinar los posibles efectos de dichas sustancias como parte de la evaluación global de la salud del animal. Es posible que estas sustancias tengan actividad en los seres humanos, por lo que deberá tomarse en consideración la exposición dietética potencial a la sustancia, si existe la posibilidad de que ésta sea bioactiva tras su consumo y, en ese caso, las probabilidades que tiene de producir efectos en los humanos.

51 La evaluación de la toxicidad potencial puede requerir el aislamiento de la nueva sustancia procedente del animal de ADN recombinante, o bien la síntesis o producción de la misma a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente desde el punto de vista bioquímico, estructural y funcional al producido en el animal de ADN recombinante.

Evaluación de la posible alergenicidad (proteínas)

52 En todos los casos en que la proteína o proteínas resultantes del gen insertado estén presentes en los alimentos será necesario evaluar su alergenicidad potencial. Un enfoque integral y progresivo que ha de aplicarse caso por caso en la evaluación de la alergenicidad potencial de las nuevas proteínas expresadas debe basarse en varios criterios utilizados de forma combinada (puesto que no hay un criterio capaz de predecir por sí solo la presencia o ausencia de alergenicidad). De acuerdo con lo indicado en el párrafo 21, los datos deben obtenerse por medio de métodos científicos sólidos. En el anexo del presente documento se presentan en detalle los aspectos que han de someterse a examen¹⁰.

53 Se deberá evitar la transferencia de genes de alimentos generalmente alergénicos, a menos que esté documentado que el gen transferido no forma parte de un alérgeno.

Análisis de los componentes esenciales

54 Los análisis de la concentración de los componentes esenciales¹¹ del animal de ADN recombinante, y especialmente de los que son típicos del alimento, deben compararse con un análisis equivalente de un alimento homólogo convencional obtenido y criado en las mismas condiciones. En función de la especie (y de la naturaleza de la modificación), puede resultar necesario realizar comparaciones entre productos derivados de animales de ADN recombinante y homólogos convencionales pertinentes obtenidos en más de un conjunto de condiciones típicas de cría. El significado estadístico de cualquier diferencia observada debe evaluarse en el contexto de la gama de variaciones naturales del parámetro a fin de determinar su significado biológico. Sin embargo, cabe tener en cuenta que, en el caso concreto de determinadas especies animales, el número de muestras de las que se dispone podría ser limitado y probablemente haya grandes variaciones entre los animales, incluso entre aquellos reproducidos y criados en las mismas condiciones de cría. Lo ideal sería que los términos de comparación utilizados en esta evaluación coincidiesen en cuanto a las condiciones de estabulación y cría, raza, edad, sexo, paridad, lactancia o ciclo de puesta (cuando proceda), pero en la práctica esto no siempre será viable, por

lo que se deberá elegir una línea lo más cercana posible. El propósito de esta comparación, que de ser necesario irá acompañada de una evaluación de la exposición, es establecer si sustancias nutricionalmente importantes o que pueden afectar la inocuidad del alimento no han sufrido alteraciones que puedan tener efectos nocivos en la salud humana.

Almacenamiento y elaboración de los alimentos

55 También deben considerarse los posibles efectos de la elaboración de los alimentos, incluida la preparación en el hogar, sobre los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante. Por ejemplo, pueden producirse alteraciones de la estabilidad térmica de una sustancia tóxica o de la biodisponibilidad de un nutriente importante después de la elaboración. Por consiguiente, debe proporcionarse información que describa las condiciones de elaboración empleadas en la producción de un ingrediente alimentario obtenido del animal.

56 Si con la modificación se pretende cambiar las condiciones de almacenamiento o el tiempo de conservación, deberán evaluarse los efectos que dicha modificación pueda tener sobre la inocuidad y/o la calidad nutricional del alimento.

Modificación nutricional intencional

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

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

59 La utilización del mejoramiento genético animal, incluidas las técnicas *in vitro* de ácidos nucleicos, para modificar los niveles de nutrientes en los alimentos obtenidos de animales puede determinar grandes cambios en el contenido de nutrientes de los mismos. Esto ocurre de dos maneras: por una parte, la modificación buscada de los componentes de los animales podría hacer que cambie el perfil global de nutrientes del producto animal, y este cambio podría afectar el estado nutricional de las personas que consumen el alimento. Por otra parte, las alteraciones inesperadas de los nutrientes podrían tener el mismo efecto. Por más que la evaluación individual de los componentes de los animales de ADN recombinante establezca la inocuidad de los mismos, será necesario determinar las repercusiones del cambio en el perfil global de nutrientes.

60 Cuando el resultado de la modificación es un producto alimenticio con una composición significativamente diferente de su homólogo convencional, quizás sea apropiado utilizar también

otros alimentos o componentes de alimentos convencionales (es decir, aquéllos cuya composición nutricional es más similar a la del alimento obtenido del animal de ADN recombinante) como términos de comparación apropiados para determinar el efecto nutricional del alimento.

61 A causa de la variación geográfica y cultural en los patrones de consumo de alimentos, los cambios nutricionales en un alimento específico podrían tener un efecto mayor en determinadas zonas geográficas o grupos culturales de la población que en otros. Algunos alimentos obtenidos de animales constituyen la fuente principal de un nutriente determinado para ciertas poblaciones. Es preciso identificar estos nutrientes, así como las poblaciones afectadas.

62 Algunos alimentos podrían requerir ensayos adicionales. Por ejemplo, quizás se justifique la realización de estudios de alimentación en animales para alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante, si se prevé un cambio en la biodisponibilidad de los nutrientes o si la composición no es comparable a la del alimento convencional. Por otra parte, los alimentos destinados a producir beneficios para la salud podrían requerir estudios específicos, ya sea nutricionales, toxicológicos o de otra índole. Si la caracterización del alimento indica que los datos disponibles no son suficientes para una evaluación cabal de la inocuidad, se podrían pedir estudios en animales, adecuadamente diseñados, con el alimento entero.

SECCIÓN 5 – OTRAS CONSIDERACIONES

POSIBLE ACUMULACIÓN O DISTRIBUCIÓN ALTERADA DE SUSTANCIAS O MICROORGANISMOS IMPORTANTES PARA LA SALUD HUMANA

63 Algunos animales de ADN recombinante pueden presentar rasgos capaces de determinar la posible acumulación o distribución alterada de xenobióticos (por ejemplo, residuos de medicamentos veterinarios, metales), que pueden afectar a la salud humana. De igual forma, la posibilidad de que se produzca una colonización alterada por patógenos humanos y una liberación de los mismos o una nueva simbiosis con organismos que producen toxinas en el animal de ADN recombinante podría afectar a la inocuidad de los alimentos. La evaluación de la inocuidad debería tener en cuenta estas alteraciones y, cuando se identifican tales alteraciones, deben examinarse los posibles efectos sobre la salud humana, empleando procedimientos convencionales para determinar la inocuidad.

UTILIZACIÓN DE GENES MARCADORES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

64 En el desarrollo futuro de animales de ADN recombinante deberían aplicarse tecnologías de transformación alternativas que no determinen la presencia de genes marcadores de resistencia a antibióticos en los alimentos, en caso de que tales tecnologías estén disponibles y se haya demostrado su inocuidad.

65 Se considera que hay muy pocas posibilidades de que un gen se transfiera de animales y productos alimenticios derivados de estos a microorganismos intestinales o células humanas, considerando los numerosos eventos complejos y poco probables que deberían verificarse consecutivamente para que tal transferencia ocurriera. No obstante, no puede descartarse por completo la posibilidad de que tales eventos se produzcan¹².

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

A) la utilización e importancia clínicas y veterinarias del antibiótico en cuestión;

(Esta evaluación debería proporcionar una estimación de la cantidad de antibiótico ingerido por vía oral que puede ser degradado por la presencia de la enzima en el alimento, teniendo en cuenta factores como la dosificación del antibiótico, la cantidad de enzima que se prevé que permanecerá en el alimento tras su exposición a las condiciones digestivas, considerando la condición

estomacal neutral y alcalina y la necesidad de cofactores de la enzima (por ej. ATP) para la actividad enzimática, la concentración estimada de tales factores en el alimento).

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

(Algunos antibióticos constituyen el único medicamento disponible para tratar ciertas condiciones clínicas; por ejemplo, la vancomicina en ciertas infecciones de estafilococos. En animales de ADN recombinante no deben utilizarse genes marcadores que participen en la resistencia a tales antibióticos.)

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

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

EXAMEN DE LAS EVALUACIONES DE INOCUIDAD

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

ANEXO

EVALUACIÓN DE LA POSIBLE ALERGENICIDAD

SECCIÓN 1 – INTRODUCCIÓN

1. Para todas las proteínas de nueva expresión¹³ en animales de ADN recombinante que pudieran estar presentes en el alimento final, se debe evaluar la posibilidad de que causen reacciones alérgicas. Esto incluye considerar si la nueva proteína expresada es una proteína a la que ciertos individuos puedan ya ser sensibles, y también si una proteína que es nueva para el suministro alimentario tiene probabilidades de inducir reacciones alérgicas en ciertas personas.
2. Actualmente no existe un ensayo definitivo en el que se pueda confiar para predecir una respuesta alérgica de los seres humanos a una proteína de nueva expresión, recomendándose por lo tanto que en la evaluación de la posible alergenidad de tales proteínas se utilice un enfoque integrado y progresivo aplicado caso por caso tal como se describe más abajo. Este enfoque toma en consideración las pruebas aportadas por varios tipos de información y datos, ya que no hay un criterio que sea suficientemente predictivo por sí solo.
3. El producto final de la evaluación es una conclusión sobre la posibilidad de que la proteína sea un alérgeno alimentario.

SECCIÓN 2 – ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN

4. Los pasos iniciales para la evaluación de la posible alergenidad de cualquier proteína de nueva expresión consisten en determinar: la fuente de la proteína introducida; cualquier similitud significativa entre la secuencia de aminoácidos de la proteína y la de alérgenos conocidos, y sus propiedades estructurales, incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la sensibilidad a la degradación enzimática así como la estabilidad térmica y en el tratamiento ácido y enzimático.
5. Al no existir un ensayo que pueda predecir la probabilidad de una respuesta de IgE a la exposición oral en los seres humanos, el primer paso para caracterizar las proteínas de nueva expresión debería ser la comparación de la secuencia de aminoácidos, y de ciertas características físico-químicas de la nueva proteína, con las de alérgenos ya conocidos, en un enfoque de ponderación de las pruebas disponibles. Esto requerirá que se aísle toda proteína de nueva expresión del animal de ADN recombinante, o bien se proceda a la síntesis o producción de la misma a partir de una fuente alternativa, en cuyo caso se deberá demostrar que el material es equivalente, desde el punto de vista estructural, funcional y bioquímico al producido en el animal de ADN recombinante. Se debería dar atención especial a la selección del huésped de la expresión, puesto que las modificaciones posteriores a la traducción que pueden producirse en los diferentes huéspedes (por ejemplo, sistema eucariótico vs. sistema procariótico) pueden tener consecuencias para el potencial alérgico de la proteína.
6. Es importante establecer si se sabe que la fuente sea causa de reacciones alérgicas. Debe suponerse que los genes derivados de fuentes alérgicas conocidas codifican un alérgeno, salvo que pruebas científicas demuestren lo contrario.

SECCIÓN 3 – EVALUACIÓN INICIAL

SECCIÓN 3.1 – FUENTE DE LA PROTEÍNA

7. Como parte de los datos que sostienen la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante, la información debe describir todo informe de alergenidad asociado con el organismo donante. Las fuentes alérgicas de genes se definirían como aquellos organismos para los que hay pruebas razonables de alergia mediada por IgE, sea oral, respiratoria o de

contacto. El conocimiento de la fuente de la proteína introducida permite identificar herramientas y datos pertinentes que han de considerarse en la evaluación de alergenicidad. Estos incluyen: la disponibilidad de suero para propósitos de selección; tipo, gravedad y frecuencia documentadas de las reacciones alérgicas; características estructurales y secuencia de aminoácidos; propiedades fisicoquímicas e inmunológicas, si están disponibles, de las proteínas de la fuente en cuestión conocidas como alergénicas.

SECCIÓN 3.2 – HOMOLOGÍA DE LAS SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS

8. El propósito de una comparación de homología de secuencia es establecer en qué medida la estructura de la nueva proteína expresada es similar a la de un alérgeno conocido. Esta información puede sugerir si dicha proteína tiene potencial alergénico. Se deben efectuar búsquedas de homología de secuencia comparando la estructura de todas las nuevas proteínas expresadas con la de todos los alérgenos conocidos. Las búsquedas deben realizarse utilizando varios algoritmos, tales como FASTA o BLASTP, para predecir las semejanzas estructurales generales. También pueden aplicarse estrategias como la búsqueda progresiva de segmentos contiguos idénticos de aminoácidos para identificar secuencias que puedan representar epítomos lineales. El tamaño de la secuencia de aminoácidos contiguos debería basarse en una justificación científicamente fundada para reducir al mínimo las posibilidades de obtener falsos resultados negativos o positivos¹⁴. Se deben utilizar procedimientos validados de búsqueda y evaluación para producir resultados biológicamente significativos.

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

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

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

SECCIÓN 3.3 – RESISTENCIA A LA PEPSINA

12. En varios alérgenos alimentarios, se ha observado resistencia a la digestión por pepsina; existe por lo tanto una correlación entre la resistencia a la digestión por pepsina y el potencial alergénico¹⁵. Por consiguiente, la resistencia de una proteína a la degradación en presencia de pepsina, en condiciones apropiadas, indica que se deben realizar nuevos análisis para determinar la probabilidad de que una nueva proteína expresada sea alergénica. El establecimiento de un protocolo coherente y adecuadamente validado de degradación por pepsina podría aumentar la

utilidad de este método. Sin embargo, se debería tomar en cuenta que la ausencia de resistencia a la pepsina no excluye el hecho de que la nueva proteína expresada pueda ser un alérgeno de interés.

13. Aunque se recomienda firmemente el protocolo de resistencia a la pepsina, hay que tener en cuenta que existen otros protocolos de susceptibilidad a enzimas. Se pueden utilizar protocolos alternativos si se proporciona una justificación adecuada¹⁶.

SECCIÓN 4 – SELECCIÓN MEDIANTE SUERO ESPECÍFICO

14. Para aquellas proteínas que se originan de una fuente que se sabe que es alergénica o tiene una homología de secuencia con un alérgeno conocido, se recomienda efectuar ensayos de inmunología si hay sueros disponibles. El suero de individuos con una alergia clínicamente validada a la fuente de la proteína puede utilizarse para probar la unión específica a los anticuerpos del tipo IgE de la proteína en ensayos in vitro. Un elemento crucial para el ensayo será la disponibilidad de suero de un número suficiente de personas¹⁷. Además, la calidad del suero y del procedimiento de ensayo deberá uniformarse para que el ensayo produzca un resultado válido. Para las proteínas de fuentes que no se sepa que sean alergénicas y no presenten homología de secuencia con el alérgeno conocido, podría considerarse la selección mediante suero específico si se dispone de pruebas como las descritas en el párrafo 17.

15. En caso de una nueva proteína expresada derivada de una fuente alergénica conocida, un resultado negativo en ensayos de inmunidad in vitro no se considerará suficiente, pero debería ser motivo para pruebas adicionales tales como el posible uso de ensayos dérmicos y protocolos ex vivo¹⁸. El resultado positivo en estos ensayos indicaría la presencia de un alérgeno potencial.

SECCIÓN 5 –OTRAS CONSIDERACIONES

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

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

¹ Estas Directrices se elaboraron principalmente para animales que poseen constructos de ADN recombinante heredables.

² El método para la evaluación de la inocuidad de alimentos obtenidos de animales de ADN recombinante se examinó por primera vez en la Consulta FAO/OMS de 1991 sobre estrategias de evaluación de la inocuidad de los alimentos producidos por métodos biotecnológicos. En la Consulta Mixta FAO/OMS de expertos sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos derivados de animales modificados genéticamente, incluidos los peces, celebrada en el año 2003, se continuó la elaboración del método recomendado.

- ³ La evaluación de la inocuidad de los alimentos obtenidos de animales poseedores de constructos de ADN recombinante no heredables puede requerir una consideración específica adicional, por ejemplo en relación con los peligros identificados en la Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre la Inocuidad de los Alimentos Obtenidos de Animales de ADN Recombinante celebrada en 2007.
- ⁴ Se reconoce que en el futuro pronosticable, no se utilizarán como homólogos convencionales alimentos obtenidos por medios biotecnológicos modernos.
- ⁵ El concepto de equivalencia sustancial se describe en el informe de las consultas mixtas FAO/OMS de expertos del año 2000 (documento WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, OMS, Ginebra, 2000). El concepto de equivalencia sustancial volvió a examinarse en el contexto de la evaluación de inocuidad comparativa en la Consulta de expertos FAO/OMS sobre la evaluación de la inocuidad de los alimentos derivados de animales modificados genéticamente, incluidos los peces, 2003.
- ⁶ No debe confundirse con una madre sustituta.
- ⁷ Primer animal obtenido como resultado de introducir la construcción de ADN recombinante. Se denomina a veces "animal fundador".
- ⁸ Se hace referencia a los Criterios generales para la selección de métodos de análisis que figuran en el Manual de Procedimiento del Codex Alimentarius.
- ⁹ Se han elaborado directrices para los estudios de toxicidad oral en foros internacionales; véanse, por ejemplo, las Directrices de la OCDE para el ensayo de productos químicos.
- ¹⁰ Para elaborar el Anexo de estas Directrices se utilizó el informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS 2001 que incluye referencias a varios árboles de decisión.
- ¹¹ Son nutrientes esenciales aquellos componentes de un alimento determinado que pueden tener un efecto considerable en la dieta global. Pueden ser constituyentes principales de los alimentos (como grasas, proteínas, carbohidratos en el caso de los nutrientes, o inhibidores enzimáticos en el de los antinutrientes) o bien compuestos secundarios (minerales, vitaminas). Las sustancias tóxicas esenciales son aquellos compuestos toxicológicamente importantes que se sabe que están intrínsecamente presentes en el organismo, por ejemplo aquellos cuya potencia y nivel tóxicos pueden ser significativos para la salud y los alérgenos. En los animales, la presencia de sustancias tóxicas sería extraña, si bien la presencia de alérgenos sería común en algunas especies.
- ¹² En los casos en que existe una presencia natural elevada de bacterias resistentes a antibióticos, la probabilidad de que tales bacterias transfieran esta resistencia a otras será superior en algunos órdenes de magnitud a la probabilidad de su transferencia de los alimentos ingeridos a las bacterias.
- ¹³ Esta estrategia no es aplicable a la evaluación de alimentos en los que los productos génicos se regulan a la baja con fines hipoalérgicos.
- ¹⁴ Se tiene en cuenta que la consulta FAO/OMS de 2001 sugirió pasar de 8 a 6 segmentos idénticos de aminoácidos en las búsquedas. Mientras más pequeña sea la secuencia peptídica utilizada en la comparación progresiva, más alta será la probabilidad de obtener resultados positivos falsos, e inversamente, mientras más alta sea la secuencia peptídica utilizada, más grande será la probabilidad de obtener resultados negativos falsos, lo que reducirá la utilidad de la comparación.
- ¹⁵ Para establecer la correlación se utilizó el método delineado en la United States Pharmacopoeia (1995) (Astwood et al. 1996).
- ¹⁶ Informe de la Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (2001): Sección "6.4 Resistencia a la pepsina".
- ¹⁷ De acuerdo con el informe de la Consulta Mixta de Expertos FAO/OMS sobre la alergenicidad de los alimentos obtenidos por medios biotecnológicos (22 al 25 de enero de 2001, Roma, Italia) se requieren como mínimo 8 sueros pertinentes para obtener un 99 % de certeza de que la nueva proteína no es un alérgeno, en el caso de alérgenos mayores. Igualmente, se requiere un mínimo de 24 sueros pertinentes para lograr el mismo nivel de certeza en el caso de alérgenos menores. Se reconoce que estas cantidades de suero no están disponibles para fines de ensayo.
- ¹⁸ El procedimiento ex vivo se describe como un ensayo de alergenicidad que utiliza cultivos de células o tejidos de personas alérgicas (informe de la Consulta Mixta FAO/OMS de Expertos sobre la Alergenicidad de los Alimentos Obtenidos por Medios Biotecnológicos).