

La polémica sobre la seguridad de los organismos modificados genéticamente y los fitosanitarios y el estudio Seralini

The controversy over the safety of Genetically Modified Organisms and pesticides and the Seralini study

A controvérsia sobre a segurança dos organismos geneticamente modificados e pesticidas e estudo Seralini

El día 19 de septiembre de 2012, la revista Food and Chemical Toxicology¹ publicó un estudio del grupo investigador de la Universidad de Caen liderado por el Dr. Gilles Eric Seralini sobre la toxicidad a largo plazo, 2 años, del herbicida de amplio espectro ROUNDUP[®] formulado a base del principio activo glifosato y del maíz NK603, planta modificada genéticamente con inserción de dos genes de la bacteria del suelo *Agrobacterium sp.* Estos genes se insertan en un solo lugar del genoma del maíz junto con los genes promotores que permiten expresar dos enzimas, la CP4 EPSPS y la CP4 EPSPS L214 que confieren al maíz la tolerancia al glifosato. Como resultado del estudio, los autores han encontrado un aumento de la mortalidad y de la tasa de tumores en varios lotes de ratas alimentadas durante dos años con maíz NK 603, tolerante al glifosato tratado y no tratado con el producto herbicida ROUNDUP[®] WEATHER MAX o alimentados con agua de bebida que contenía diversas dosis del herbicida ROUNDUP[®] GT PLUS. El estudio ha tenido un inusitado eco mediático a partir de su publicación en la revista Food and Chemical Toxicology y la aparición ese mismo día de un nuevo artículo en el semanal *Le Nouvel Observateur* y posteriormente las opiniones encontradas de numerosos científicos y grupos científicos hechos públicos en diferentes medios. Sin duda, el estudio de Seralini renueva el debate social sobre la seguridad para la salud humana y el medio ambiente de los Organismos Modificados Genéticamente (OMG) y los productos fitosanitarios.

¿Qué son los organismos modificados genéticamente? En España, la Ley 9/2003² los define como *"cualquier organismo, con excepción de los seres humanos, cuyo material genético ha sido modificado de una manera que no se produce de forma natural en el apareamiento o en la recombinación natural, siempre que se utilicen las técnicas que reglamentariamente se establezcan"*. La tecnología utilizada para producir estos organismos se denomina ingeniería genética o técnica del ADN recombinante que acelera y dirige los cambios genéticos que de forma natural se producen muy lentamente pero han tenido como consecuencia la diversidad biológica, la aparición de las diferentes especies, muchas de ellas desaparecidas

con el tiempo y la gran variabilidad existente entre los individuos dentro de las especies que han extendido la vida a la práctica totalidad de ambientes terrestres. Los cambios genéticos en la naturaleza se producen al azar y solo la presión de la selección natural hace que un cambio genético sea favorable y se trasmite a las nuevas generaciones.

El conocimiento de la estructura del ADN en el año 1952 y la rápida investigación en el campo de la genética, permitió en 1970 reconocer y cortar el ADN en secuencias específicas dando lugar a la denominada ingeniería genética o biotecnología. Podríamos definir la ingeniería genética como el conjunto de técnicas que permiten cambiar las características de un organismo mediante la modificación dirigida y controlada de su genoma, modificando, añadiendo o eliminando alguno de sus genes o rompiendo las barreras entre las especies para permitir la transferencia de material genético útil para determinadas finalidades. Actualmente encontramos con frecuencia muchos productos obtenidos con diferentes finalidades y que utilizan estas técnicas, por ejemplo para aplicaciones médicas como la insulina recombinante idéntica a la humana de la que depende actualmente la vida de millones de diabéticos, la producción de vacunas y antibióticos, alimentos, productos industriales y organismos utilizados en la mejora y protección del medio ambiente. Si bien las aplicaciones médicas son generalmente bien aceptadas por la población, no ocurre lo mismo con otras aplicaciones de la biotecnología. Este rechazo se produce, sobre todo en el caso de las denominadas plantas transgénicas, posiblemente porque la mayor parte de las modificaciones de las plantas no mejoran la calidad nutricional del alimento en beneficio del consumidor sino el rendimiento de los cultivos, de manera que el beneficio inmediato es para los agricultores y para las empresas productoras de semillas y fitosanitarios. La percepción del riesgo está sin duda muy influenciada por la valoración que el consumidor hace de su balance personal del coste-beneficio de los productos.

Son muchas las aplicaciones de las modificaciones genéticas en plantas. Entre otras modificaciones, se han

introducido genes con objeto de mejorar la conservación de los frutos, plantas utilizadas como biorreactores para producir lípidos, hidratos de carbono, polipéptidos o enzimas de interés industrial o farmacéutico o las que mejoran la composición nutricional de los alimentos convencionales. Sin embargo, las modificaciones más frecuentes de las plantas son las que confieren tolerancia a herbicidas y resistencia a insectos. En el primer caso, se introducen genes que permiten eliminar la interferencia de los herbicidas con determinadas vías metabólicas de las plantas para evitar la muerte de la planta modificada, caso del maíz NK603. En el segundo grupo de plantas modificadas, se introducen genes que codifican toxinas específicas para insectos plagas de las plantas, normalmente toxinas Cry procedentes de la bacteria natural *Bacillus thuringiensis*. Los tipos de OMG que se han desarrollado y comercializado hasta ahora con mayor frecuencia derivan de plantas de las especies maíz, soja, colza, patata, remolacha y algodón.

Como ocurre con cualquier técnica nueva para la que existe una experiencia limitada y corta en el tiempo, las plantas obtenidas por ingeniería genética plantean muchas incertidumbres sobre sus posibles efectos en el medio ambiente y en la salud de los consumidores. Entre estas incertidumbres, se plantean riesgos sobre la salud humana y de naturaleza medioambiental y socioeconómica. El riesgo de transferencia de genes de resistencia a antibióticos utilizados para la selección de las plantas modificadas, la pérdida de biodiversidad, el impacto socioeconómico de la comercialización de semillas y plantas modificadas en manos de pocas empresas, los problemas de coexistencia con cultivos ecológicos o exentos de transgenes y la posible toxicidad o alergenicidad de los alimentos que consisten o se obtienen de OMG, son algunos de los riesgos que se consideran en las evaluaciones del riesgo.

Los datos publicados en la última encuesta del Eurobarómetro, "Los Europeos y la biotecnología en 2010", permiten valorar la situación de la opinión pública y la percepción de los ciudadanos europeos sobre los alimentos transgénicos. En España, el 53% de la población se opone a introducir genes de otras especies en los alimentos mientras que tan solo el 27% se muestra de acuerdo. En Europa, el 61% de los ciudadanos rechaza los alimentos transgénicos, habiéndose incrementado el rechazo en un 4% desde la anterior encuesta de 2005. Puede afirmarse que existe una amplia contestación social a estos alimentos y a la tecnología en la que se basan.

En el ámbito científico existe un consenso general que considera a los OMG como no intrínsecamente peligrosos. No obstante, también es unánimemente acepta-

do que antes de su comercialización es preciso efectuar caso por caso y paso a paso una evaluación de su seguridad para el medio ambiente, la salud humana y la salud animal, comenzando por la investigación en laboratorio, seguido de las liberaciones voluntarias y finalmente en la etapa de autorización de la comercialización. Estas evaluaciones deben demostrar sin lugar a dudas la seguridad del organismo modificado y de los alimentos producidos a partir de dichos organismos. Este enfoque cuenta con el respaldo de organizaciones internacionales tales como la OMS, el Codex Alimentarius, la FAO o la OCDE.

Como no puede ser menos, la legislación de la UE sigue el enfoque recomendado internacionalmente, refleja los requisitos del Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología, del que la UE es signataria, y establece un marco legal muy estricto desde el año 1990 que exige que la autorización de los OMG, cuando se pretende destinarlo a fines alimentarios, se base en un procedimiento de evaluación científica de los riesgos para la salud y el medio ambiente establecido en el Reglamento CE/1829/2003³ que confía la evaluación de los OMG a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). La EFSA incluye en su evaluación la consulta a las autoridades competentes de los estados miembros que pueden valorar los elementos de los documentos presentados por las empresas que solicitan las autorizaciones y trasladar sus comentarios. Hay que añadir que EFSA ha publicado las líneas directrices y diferentes guías para la evaluación de los OMG que precisan las exigencias del Reglamento.

El expediente de autorización que presentan las empresas interesadas en la comercialización de OMG para alimentos o piensos debe incluir una serie de estudios con objeto de identificar y caracterizar los posibles efectos negativos derivados del consumo humano o animal de las plantas modificadas y de los productos derivados. Entre estos datos de los OMG, se incluye la información analítica, la caracterización molecular, la secuenciación del ADN y proteínas codificadas por el transgén y el análisis comparado de la planta modificada y la convencional no modificada. Los estudios de toxicidad incluyen la toxicidad aguda y subcrónica con la comprobación entre otros, de la mortalidad, posibles enfermedades y la determinación de parámetros hematológicos, bioquímicos y de crecimiento de los animales. Se incorporan también estudios de alimentación para demostrar la equivalencia nutricional y la comparación de las secuencias de las proteínas y péptidos modificados con bases de datos de proteínas tóxicas. Finalmente, se evalúa la alergenicidad potencial de los OMG y de las proteínas expresadas en dichos organismos.

En España la autoridad competente en estos procedimientos es el Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente asesorado por la Comisión Nacional de Bioseguridad. Ambos organismos han sido creados por la Ley 9/2003.

En el caso del estudio de Seralini, además de la seguridad del OMG, es igualmente relevante el procedimiento europeo que se sigue para la autorización de la comercialización de los productos fitosanitarios. El Reglamento 1107/2009⁴ es el marco armonizado en Europa para la autorización de las sustancias y preparados fitosanitarios (incluido el herbicida glifosato). El proceso es complejo, requiere la presentación por la empresa promotora de un dossier y se desarrolla en dos fases. La primera fase se realiza colectivamente por los estados miembros para identificar los peligros de las sustancias activas y la evaluación de riesgos derivados de un preparado de referencia para disponer de la información necesaria para la autorización o no de las sustancias. La segunda etapa se desarrolla solo para las sustancias autorizadas en la fase anterior para evaluar los riesgos y beneficios agronómicos de los preparados comerciales.

El maíz NK603, la sustancia activa herbicida glifosato y las diferentes formulaciones en los preparados comerciales denominados ROUNDUP®, han sido sometidos a las evoluciones descritas anteriormente a petición de la empresa Monsanto Europe, S.A. El año 2003, EFSA emitió su informe favorable y, finalmente, la comercialización del maíz NK603 para alimentación humana³ y animal⁴ fue autorizada el año 2005 y 2004 respectivamente por dos Decisiones de la Comisión Europea.

El producto utilizado en el estudio de Seralini para su administración a los animales de experimentación con el agua de bebida, es el ROUNDUP® GT PLUS. La sustancia activa del producto es el glifosato en forma de isopropilamina. Esta sustancia activa fue aprobada en Europa en 2001 y actualmente se encuentra en situación de reevaluación por Alemania, estado miembro ponente que conduce este proceso y que debe emitir su informe a EFSA y al resto de estados miembros en junio de 2013. Un factor que debe considerarse en las evaluaciones de riesgo de estos productos, son los denominados coformulantes. En la evaluación en curso se considera que la exposición de los consumidores de los alimentos tratados con este preparado o a través de las aguas subterráneas o del agua de bebida no es significativa.

¿Cómo es posible que tras la evaluación del riesgo del maíz y de los herbicidas en el prudente marco reglamentario europeo y su consecuente autorización, el estudio Seralini tenga unos resultados tan alarmantes en ensayos

a largo plazo de exposición a estos productos? En primer lugar describiremos el diseño del estudio sin grandes detalles. Diez grupos de diez ratas Sprague Dauley de cada sexo han sido alimentadas durante 2 años con los siguientes regímenes de alimentos:

- 33% de maíz no GM (grupo de control).
- 11, 22 o 33% de maíz NK 603 no tratado con ROUNDUP® WEATHER MAX.
- 11, 22 o 33% de maíz NK 603 tratado con ROUNDUP® WEATHER MAX.
- 33% de maíz no GM y agua de bebida conteniendo 3 dosis diferentes de ROUNDUP® GT PLUS.

Se ha hecho un seguimiento de mortalidad de las ratas y de incidencia de tumores en cada grupo así como estudios histológicos y de microscopía electrónica de los órganos en los que se ha detectado alguna enfermedad en el curso del ensayo. Los autores completan el estudio con un análisis estadístico discriminante, OPLS-DA (*orthogonal partial least squares-discriminant analysis*) y afirman que el ensayo se ajusta a los protocolos de la OCDE.

Los resultados que se presentan en la publicación se resumen en una mortalidad e incidencia de tumores más precoces en todos los grupos tratados con glifosato en relación al grupo control en el caso de las ratas hembras y en los grupos que consumieron el maíz modificado para los animales machos. Las enfermedades más frecuentemente observadas son los tumores mamarios y anomalías hipofisarias en las ratas hembras y enfermedades hepáticas, del tracto hepatodigestivo y renales en el caso de las ratas machos. Estas enfermedades se ilustran con imágenes histológicas. En cuanto a los datos bioquímicos, su tratamiento estadístico permite discriminar entre los correspondientes al grupo de hembras alimentado con el 22% de maíz NK603 no tratado y el grupo control, siendo las diferencias más significativamente modificadas los niveles de estrógenos en sangre. Los autores interpretan el conjunto de los cambios detectados como una toxicidad alimentaria hormona-dependiente, no lineal en relación con las dosis y con efectos diferentes en cada sexo.

Tras la publicación del artículo, las autoridades de salud pública de la Unión Europea han encargado a EFSA la revisión crítica del estudio de Seralini, de su metodología, resultados y conclusiones. Paralelamente, varias agencias de los estados miembros han sido requeridas por sus autoridades para una revisión paralela del estudio del grupo Seralini. En España, la Comisión Nacional de Bioseguridad ha remitido sus comentarios al correspondiente órgano interministerial.

En las primeras revisiones y valoraciones del informe publicados por estas agencias europeas^{7,8,9} se concluye de forma unánime que su calidad científica es insuficiente y por ello, las conclusiones de los autores no están adecuadamente fundamentadas por las pruebas experimentales debido a la insuficiencia del estudio en cuanto a sus objetivos, el protocolo seguido, su desarrollo, la presentación y la interpretación de los resultados. En todos los casos, las agencias reclaman que los autores faciliten los datos completos del estudio.

Sin embargo, el Instituto Federal de Evaluación de Riesgos de Alemania, añade que el estudio Seralini puede aportar una información válida para el estudio experimental de la posible influencia de los coformulantes en los efectos a largo plazo de los productos fitosanitarios. Otras recomendaciones de las agencias evaluadoras plantean el refuerzo de los estudios de toxicidad subcrónica de 90 días con una metodología de mayor nivel de exigencia y basada en las normas de la OCDE para estudios a largo plazo y buenas prácticas de laboratorio. En la primavera de 2012, se presentó a los países miembros un proyecto de Reglamento que incorpora estas exigencias en los estudios de 90 días. En cuanto a los productos fitosanitarios, se propone ampliar los actuales procedimientos para ensayar en profundidad los posibles efectos acumulativos entre sustancias activas y coformulantes e incluirlo en la normativa regulatoria comunitaria. En otro orden de recomendaciones, las agencias proponen que se profundice en la investigación básica sobre los disruptores endocrinos, sustancias químicas, algunas de ellas utilizadas como fitosanitarias, que pueden alterar el equilibrio hormonal, y en las incertidumbres existentes sobre los efectos de las bajas dosis de estas sustancias y de mezclas complejas que requieren la identificación de las posibles sinergias, en la actualidad, frecuentemente desconocidas.

La investigación desarrollada por el grupo de Seralini, es un estudio que implica grandes medios y su enfoque es muy original por cuanto no es frecuente la publicación de ensayos que incluyen el estudio conjunto de los efectos a largo plazo y a diferentes dosis y en diferentes combinaciones en la dieta de los OMG y del herbicida al que la planta es tolerante y el seguimiento de la evolución de los parámetros bioquímicos, urinarios y el control histológico de los animales que desarrollan alguna enfermedad. Con carácter general, en la publicación del informe Seralini, las revisiones publicadas echan en falta la información sobre la composición exacta de los alimentos administrados a los animales de experimentación y por lo tanto su exposición exacta a herbicidas y al maíz modificado, los criterios para escoger las dosis y su control, el número y el origen de las ratas utilizadas, el número

de ratas por lote, el tamaño y el número de lotes de los grupos de control, la información sobre los abandonos y el tratamiento estadístico de los datos. Los datos que se reclaman al grupo Seralini son: las condiciones de tratamiento del maíz con productos con glifosato, la composición química del maíz, su contenido en micotoxinas, glifosato y sus residuos, la composición exacta de la dieta administrada a los grupos de ratas con 11%, 22% y 33% de maíz tratado con glifosato y la conservación de los alimentos suministrados. Hay que señalar que las primeras revisiones hechas por las agencias con los primeros datos brutos facilitados por el grupo Seralini, no permiten encontrar, una vez corregidos los sesgos, diferencias significativas entre la mortalidad o la incidencia y precocidad de tumores en los diferentes grupos estudiados. Además, el procedimiento estandarizado por la OCDE para ensayos con animales de experimentación para determinar la incidencia de tumores, recomienda utilizar 50 ratas por sexo en lugar de los 10 utilizados en el estudio Seralini (procedimientos OCDE 451, estudio de cancerogénesis, y OCDE 453, estudios combinados de toxicidad crónica y de cancerogénesis).

El informe EFSA reconoce que puede resultar sorprendente que su revisión se centre en la metodología del estudio y no en los resultados, justificando este enfoque en que esta es la parte fundamental de cualquier investigación para garantizar que los resultados de la misma son válidos. Por lo tanto, la EFSA no considera necesario revisar en este momento su evaluación del riesgo del maíz NK603 previa a la autorización en alimentación humana o animal o la evaluación del glifosato actualmente en curso.

Por su parte, la empresa MONSANTO promotora del maíz NK603 y del herbicida estudiados por el grupo Seralini ha hecho público un informe de revisión de las evidencias existentes en cuanto a los posibles efectos negativos del glifosato y de los organismos modificados genéticamente y comentarios críticos relativos a diferentes aspectos del estudio, diseño, metodología, diferencias del germoplasma de los maíces utilizados como alimento de los grupos de animales utilizados en el experimento y otras objeciones sobre el desarrollo y la interpretación de la investigación.

Sin duda el informe del grupo Seralini plantea serias dudas sobre su validez en los diferentes aspectos antes analizados. Sin embargo, ha reabierto el debate social y la controversia existente en los medios científicos sobre la seguridad alimentaria de los organismos modificados genéticamente y la suficiencia de los procedimientos actualmente utilizados para asegurar su inocuidad y equivalencia con los alimentos convencionales exis-

tentes y sobre los productos fitosanitarios, sus residuos y metabolitos incluso a pequeñas dosis y utilizados en combinación con otras sustancias. Si las conclusiones del estudio se llegaran a confirmar, al menos en parte, una vez entregada la información requerida por las autoridades europeas al doctor Seralini, tendría una indudable trascendencia en la revisión de la situación actual de los OMG en Europa, ya que automáticamente debería revisarse la seguridad de todos los alimentos basados en estos organismos que se comercializan actualmente así como la validez de los procedimientos y la evaluación de riesgos que los reglamentos europeos exigen. Sin embargo, el rechazo del estudio de Seralini podría facilitar que la Comisión Europea autorice nuevos cultivos y la comercialización de otros productos destinados a la alimentación animal y humana en la UE, autorizaciones que se encuentran actualmente en fase de evaluación previa.

Javier Aldaz Berruezo
 Miembro del Consejo Editorial de la RSA
 Jefe de Servicio de Seguridad Alimentaria y Sanidad Ambiental
 Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra.
 Secretario de la Comisión Foral de Bioseguridad de Navarra
 Representante de Navarra en la Comisión Nacional de Bioseguridad
 Correo e.: jaldazbe@navarra.es

Referencias:

1. Seralini GE et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and Chemical Toxicology*. [Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691512005637>]
2. Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. Publicada en el BOE num. 100, de 26 de abril de 2003.
3. Reglamento CE/1829/2003, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2003, sobre alimentos y piensos modificados genéticamente. (DOCE 12.01.07)
4. Reglamento CE/1107/2009, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios y por el que se derogan las Directivas 79/117/CE y 91/414/CE, del Consejo. (DOCE 24.11.09)
5. Decisión 2005/448/CE de la Comisión Europea, de 3 de marzo de 2005, relativa a la comercialización de alimentos e ingredientes alimentarios derivados del maíz modificado genéticamente de la línea NK603 como nuevos alimentos o ingredientes alimentarios con arreglo al Reglamento CE nº 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo (DOCE 21.06.05).
6. Decisión 2004/643/CE de la Comisión Europea, de 19 de julio de 2004, relativa a la comercialización de conformidad con la Directiva 2001/18/CE, de un tipo de maíz (*Zea Mays* L. línea NK603) modificado genéticamente para hacerlo resistente al glifosato (DOCE 18.09.04)
7. Revisión de EFSA NK603 y herbicidas estudiados en el informe Seralini y colaboradores. [Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2910.pdf>]
8. Revisión inicial del Instituto Federal de Evaluación del Riesgo. BfR. [Disponible en: <http://www.bfr.bund.de/cm/343/veroeffentlichung-von-seralini-et-al-zu-einer-fuetterungsstudie-an-ratten-mit-gentechnischveraendertem-mais-nk603-sowie-einer-glyphosathaltigen-formulierung.pdf>]
9. Informe de la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de la alimentación, el medio ambiente y el trabajo. ANSES relativo al Estudio Seralini et al. (2012) Disponible en: <http://www.anses.fr/Documents/BIOT2012sa0227.pdf>
10. DRAFT OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Test Guideline 451: Carcinogenicity Studies Disponible en: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/41753121.pdf>
11. DRAFT OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS. Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies. Disponible en: <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9745301e.pdf?expires=1356027909&id=id&accname=guest&checksum=D641240DA1E7067C34DEA2E3711C4FC5>