



:: [portada](#) :: [Ecología social](#) ::

06-08-2008

Efectos del ADN/ARN exógeno procedente de plantas genéticamente modificadas sobre el sistema inmunitario humano

Werner Müller

www.eco-risk.at

Resumen

El sistema inmunitario de los seres humanos tiene dos vertientes, la innata y la adaptativa. La innata reconoce patrones universales -los denominados modelos asociados a patógenos-, ha persistido a lo largo de la evolución, actúa por medio de *receptores de reconocimiento* (a partir de aquí, RR) y constituye "la primera línea de defensa" [1].

Las secuencias de ácido desoxirribolucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) son modelos asociados a patógenos que tienen funciones inmunomoduladoras [2]. Muchos RR pertenecen a la familia de receptores de "peaje" (*toll-like receptors* o TLR): el receptor TLR3 reconoce al ARN de doble hélice; los TLR7 y TLR8 reconocen al ARN monocatenario y el TLR9 es un receptor para el ADN CpG [3]. Además, existen receptores TLR independientes que también reconocen al ADN y al ARN.

Las plantas genéticamente modificadas contienen genes sintéticos (secuencias de ADN) que no existen en ninguna de las especies vivientes. Los científicos han logrado producir plantas genéticamente modificadas, pero al hacerlo no han tenido en cuenta los viejos y universales patrones de secuencias de ADN, los únicos que el sistema inmunológico reconoce.

Durante la digestión, hay fragmentos del ADN de los alimentos y de las secuencias sintéticas que no se degradan por completo en el intestino y pueden detectarse en el sistema linfático, en la sangre y en algunos órganos como el hígado, el bazo y los músculos. En tales localizaciones se ha podido detectar una actividad inmunomoduladora del ADN de bacterias procedentes de los alimentos.

Es bastante probable que la presencia en la sangre, el hígado, etc. de fragmentos de secuencias de ADN sintético procedentes de plantas genéticamente modificadas dé lugar a alguna actividad inmunomoduladora aún desconocida. Dado que las plantas genéticamente modificadas contienen secuencias de ADN sintético que son nuevas para el sistema inmunitario, su actividad inmunomoduladora podría ser muy diferente de la desarrollada a lo largo de la evolución humana frente a "secuencias de ADN de alimentos naturales". Las autoridades de la Unión Europea encargadas de la seguridad alimentaria ([EFSA](#)) [4] han guardado -y siguen guardando- silencio ante este problema.

Hasta la fecha, la actividad inmunomoduladora de las secuencias de ADN sintético de las plantas



genéticamente modificadas sigue estando excluida de la evaluación de riesgos. Urge la puesta a punto de una orientación exploratoria (o de un programa de investigación) que analice la actividad inmunomoduladora de las secuencias sintéticas de ADN de las plantas genéticamente modificadas. La seguridad de éstas en relación con la salud de los seres humanos no podrá determinarse sin haber clarificado previamente cuestiones inaplazables como éstas.

Extracto : Captación de ADN alimentario en los tejidos de los mamíferos

Introducción

El riesgo alimentario para la salud humana que representan el ADN y el ARN de plantas transgénicas sigue aún sin recibir la atención que merece. El principal argumento que se solía esgrimir es que el ADN de los alimentos se degrada por completo en el tubo digestivo. A pesar de que en sangre de ratones se han detectado casos de captación de ADN procedente de alimentos (Schubbert *et al.* 1994), se consideró que tales casos eran infrecuentes, no un fenómeno generalizado (ILSI 2002). Pero este punto de vista ha cambiado por completo conforme numerosos estudios han ido mostrando que la absorción del ADN alimentario en la sangre y en diversos órganos es un fenómeno generalizado, no una excepción.

El grupo de Doerfler y Schubbert fue uno de los primeros en demostrar que el ADN del virus M13 administrado por vía oral alcanza el torrente circulatorio (Schubbert *et al.* 1994), los leucocitos periféricos, el bazo y el hígado a través de la mucosa intestinal y puede unirse de forma covalente al ADN del ratón (Schubbert *et al.* 1997).

El ADN exógeno administrado por vía oral a ratonas grávidas fue detectado en diversos órganos de los fetos y de las crías de la camada. Los fragmentos de ADN del virus M13 constan de aproximadamente 830 pares de bases. Mediante el método de Fish (hibridación fluorescente in situ) se identificaron grupos de células que contenían ADN exógeno en varios órganos de fetos de ratones. El ADN exógeno se localiza invariablemente en los núcleos celulares (Schubbert *et al.* 1998). Estudios posteriores han obtenido resultados similares (Hohlweg and Doerfler 2001, Doerfler *et al.* 2001b).

Además de los estudios realizados con ratones, las investigaciones llevadas a cabo con animales de granja han proporcionado a los científicos una visión más completa de este problema. Einspanier *et al.* (2001) encontraron fragmentos de los genes del genoma del maíz en la sangre y los linfocitos de vacas alimentadas con dicho producto. Reuter (2003) obtuvo resultados similares en cerdos. Asimismo, se han detectado partes del genoma del maíz en todas las muestras de tejido obtenidas en pollos (músculos, hígado, bazo, riñones). Se han detectado indicios de ADN alimentario incluso en la leche Einspanier *et al.* 2001, Phipps *et al.* 2003), así como en la carne cruda del cerdo (Reuter 2003, Mazza *et al.* 2005). También se ha detectado ADN alimentario en seres humanos (Forsman *et al.* 2003).



El mecanismo de entrada del ADN en el sistema linfático, en el torrente circulatorio y en los tejidos no ha sido aún dilucidado, pero se cree que las placas de Peyer juegan un papel importante en la absorción del ADN alimentario. Las placas de Peyer son nódulos de células linfáticas agrupadas en forma de cúmulos o parches en la mucosa del íleo, la porción más distal del intestino delgado (www.britannica.com y [5]).

En 2001 se formuló la hipótesis de que, contrariamente a lo que sucede con el ADN de los alimentos normales, el ADN de los alimentos sintéticos procedentes de plantas transgénicas sería totalmente degradado, ya que Einspanier no pudo detectar ADN sintético, sino sólo ADN natural. Pero Mazza *et al.* (2005) demostraron que también pueden encontrarse fragmentos de transgenes sintéticos (de maíz transgénico Mon 810) en la sangre y en algunos órganos como el bazo, el hígado y los riñones. No está claro por qué otros científicos no han detectado ADN sintético en el organismo. Quizá podría deberse a diferencias en la sensibilidad de las técnicas utilizadas y también a las diferencias entre los cebadores utilizados [6]. Es posible que algunos investigadores hayan hecho uso por inadvertencia de cebadores que son puntos de ruptura frecuentes (aunque aún desconocidos) del gen sintético.

Es un hecho indiscutible que el sistema sanguíneo absorbe fragmentos del ADN alimentario y del ADN sintético de plantas genéticamente modificadas, pero las hipótesis que se han emitido sobre las consecuencias de tales resultados varían enormemente.

En sus conclusiones, tanto Mazza *et al.* (2005) como Einspanier *et al.* (2001) negaron la existencia de riesgo asociado con la absorción sanguínea de secuencias sintéticas, alegando que la absorción del ADN en sangre es un fenómeno natural y los efectos de las secuencias de ADN de alimentos sintéticos sobre el organismo pueden ser los mismos -si es que existe algún efecto- que los del ADN de los alimentos habituales. El ILSIE, un grupo de estudio relacionado con la industria europea (ILSI 2002), sostiene este mismo punto de vista.

Pero estas conclusiones deben considerarse como meras suposiciones, ya que ni Mazza *et al.* (2005) ni Einspanier *et al.* (2001) ni tampoco el ILSI (2002) han investigado los efectos del ADN alimentario.

Es de señalar que algunos investigadores del campo de la inmunología (pero que no se ocupan de la evaluación de riesgos asociados a las plantas transgénicas) han comunicado efectos específicos del ADN externo, y ello con independencia de la forma en que éste haya sido administrado (mediante sonda intragástrica, inyectado o por vía oral). Rachmilewitz *et al.* (2004) investigaron el efecto inmunoestimulador del ADN de bacterias probióticas [7] y en presencia de ADN en la sangre y los órganos de ratones. Concluyeron que la ubicación del ADN bacteriano en tales órganos coincidía con sus actividades inmunoestimuladoras.

Parece, pues, probable que la presencia detectada en diversos órganos y en sangre de otros ADN procedentes de alimentos habituales y sintéticos pueda coincidir, además, con actividades inmunomoduladoras todavía no investigadas y, por lo tanto, desconocidas.



Perspectivas

En una revisión de la literatura científica, Kenzelmann *et al.* (2006) señalaron que en el genoma hay más regiones ARNnc conservadas que secuencias de proteínas codificadoras de ADN, lo cual pone de manifiesto la importancia del ácido nucleico en la red reguladora de los seres humanos. Investigaciones recientes han demostrado que el ARN juega un papel clave en la construcción de complejas redes reguladoras (Mattick 2005, Kenzelmann *et al.* 2006).

La interacción entre el ADN no codificado (genes ARN, intrones [8] a partir de genes codificadores de proteínas, intrón de genes de ARN) y las células no está aún elucidada.

Hasta fechas muy recientes las investigaciones se habían centrado principalmente en las proteínas, lo cual subestimaba el papel del ARN, pero en la actualidad las investigaciones han cambiado espectacularmente de orientación para centrarse en los ARN y en sus abundantes funciones reguladoras.

Hasta la fecha, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (AESa) se ha resistido a darse por enterada de estos cambios espectaculares en la biología celular y a incorporar los nuevos descubrimientos en la evaluación de riesgos de las plantas genéticamente modificadas, que se basa todavía en las proteínas. Por razones desconocidas, la agencia ningunea los efectos potenciales del ADN y el ARN sintéticos de las plantas genéticamente modificadas en la red reguladora de los seres humanos. Es de esperar que este informe sirva para que las investigaciones se centren más en los efectos potenciales del ADN y el ARN sintéticos de las plantas genéticamente modificadas sobre el sistema inmunológico humano.

Dado que la evaluación de los riesgos y el conocimiento básico de la biología molecular están muy relacionadas entre sí, predecimos que "el hecho de no reconocer la importancia del ARN producido por regiones no codificadoras (intrones, genes ARN, pseudogenes, etc.) puede ser uno de los mayores errores en la historia de la evaluación de los riesgos asociados a las plantas transgénicas. El genoma humano posee el mayor número de secuencias no codificadoras de ARN. Por ello, los seres humanos son posiblemente la especie más sensible a los nuevos ARN y ADN sintéticos producidos por las plantas genéticamente modificadas." (John S. Mattick, Director del Instituto de Biociencia Molecular. Universidad de Queensland (Australia).

Notas del revisor

[1] El sistema inmunitario se ocupa de la defensa frente a los microorganismos agresivos que han atacado a los seres humanos a lo largo de milenios -los denominados "patógenos"-, de los cuales conserva una "memoria" genética en proteínas especializadas de sitios estratégicos celulares. Dichas proteínas -denominadas "receptores"-, desencadenan la alarma al reconocer al agresor de



turno y ponen en marcha las respuestas inmunológica e inflamatoria destinadas a neutralizarlo. Véase http://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_celular.

[2] Se denomina inmunomodulación a la capacidad del sistema inmunitario para programar su respuesta frente a los patógenos. Con respecto al ADN y al ARN, véase <http://es.wikipedia.org/wiki/ADN> y http://es.wikipedia.org/wiki/ARN_gen.

[3] Véase http://www.nature.com/ni/journal/v2/n1/full/ni0101_15.html.

[4] Por presión de las industrias farmacéutica y agroalimentaria, la lengua inglesa ha eliminado paulatinamente del vocabulario científico la palabra *toxicity* (toxicidad) para referirse a los aspectos más perjudiciales de los medicamentos o de los organismos genéticamente modificados, sustituyéndola eufemísticamente por su antónimo *safety* (seguridad). En el presente texto, cuando se habla de "seguridad alimentaria" el lector debe saber que en realidad se hace alusión a la capacidad de un alimento dado de producir reacciones adversas en quien lo ingiere.

[5] Véase http://www.google.com/search?q=placas+de+peyer&sourceid=navclient-ff&ie=UTF-8∓rlz=1B3GGGL_esES254ES254.

[6] <http://es.wikipedia.org/wiki/Cebador>.

[7] Véase <http://www.casapia.com/Paginacast/Paginas/Paginasdemenus/MenudeInformaciones/ComplementosNutricionales/LosProbioticos.htm>.

[8] Véase <http://es.wikipedia.org/wiki/Intrones>.

Bibliografía citada

Schubbert R, Renz D, Schmitz B, Doerfler W (1997) *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 U.S.Aa 94(3): 961-966.



ILSI (2002) *Safety considerations of DNA in foods*. Novel Food Task Force of the European Branch of the International Life Sciences Institute (ILSI Europe). March 2002.

Schubbert R, Lettmann C, Doerfler W (1994) *Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice*. Mol Gen. Genet 242(5): 495-504.

Hohlweg U, Doerfler W (2001) *On the fate of plant or other foreign genes upon the uptake in food of after intramuscular injection in mice*. Mol Genet Genomics 265(2): 225-233.

Doerfler W, Remus R, Muller K, Heller H, Hohlweg U, Schubbert R (2001b) *The fate of foreign DNA in mammalian cells and organisms*. Dev. Biol (Basel) 106: 89-97.

Einspanier R, Klotz A, Kraft J, Aulrich K, Schwaegele F, Jahreis G, Flachowsky G (2001) *The fate of forage DNA in farm animals: A collaborative case-study investigating cattle and chicken fed recombinant plant material*. Eur Food Res Technol 212: 129-134.

Reuter T (2003) *Vergleichende Untersuchungen zur ernährungsphysiologischen Bewertung von isogenem und transgenem (Bt) Mais und zum Verbleib von "Fremd"-DNA im Gastrointestinaltrakt und in ausgewählten Organen und Geweben des Schweines sowie in einem rohen Fleischerzeugnis*. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Ernährungswissenschaften (Dr. troph.) vorgelegt an der Landwirtschaftlichen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg verteidigt am 27.10.2003, <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/03H312/>.

Phipps RH, Deaville ER, Maddison BC (2003) *Detection of transgenic and endogenous plant DNA in rumen fluid, duodenal digesta, milk, blood, and feces of lactating dairy cows*. Journal of Dairy Science 86(12): 4070-4078.

Mazza R, Soave M, Morlacchini M, Piva G, Marocco A (2005) *Assessing the transfer of genetically modified DNA from feed to animal tissues*. Transgenic Research 14: 775-784.

Forsman A, Ushameckis D, Bindra A, Yun Z, Blomberg J (2003) *Uptake of amplifiable fragments of retrotransposon DNA from the human alimentary tract*. Mol.Genet Genomics 270(4): 362-368.

Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F, Hayashi T, Reinus C, Rudensky B, Akira S, Takeda K, Lee J, Takabayashi K, Raz E (2004) *Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of*



probiotics in murine experimental colitis. Gastroenterology 126(2): 520-528.

Mattick JS (2005) *The Functional Genomics of Noncoding RNA*. Science 309(5740): 1527-1528.

Glosario adicional

ADN exógeno es un fragmento de información genética de un organismo que se inserta en otro por medio de ingeniería genética.

Intrón es una región del ADN que ha de ser eliminada del transcrito primario de ARN. Los intrones son habituales en todos los tipos de ARN eucariotas, especialmente en los ARN mensajeros (ARNm); además, pueden encontrarse en algunos ARNt y ARNr de procariotas. El número y longitud de los intrones varía enormemente entre las especies y entre los genes de una misma especie. Por ejemplo, el pez globo tiene pocos intrones en su genoma, mientras que los mamíferos y las angiospermas (plantas con flores) suelen presentar numerosos intrones.

Procariotas son las células sin núcleo celular diferenciado, es decir, cuyo ADN se encuentra libremente en el citoplasma. Las bacterias son procariotas.

Eucariotas son organismos cuyas células poseen un núcleo. Las formas de vida más conocidas y complejas son eucarióticas.

Leucocitos periféricos son los glóbulos blancos localizados en la sangre periférica.

ARNnc es el ARN que no codifica el ADN para la formación de proteínas.

Si desea buscar otros términos, puede hacerlo en:

<http://www.porquebiotecnologia.com.ar/doc/glosario/glosario2.asp?>

Texto extraído de una ponencia presentada en Wuppertal (Alemania) el 21 de noviembre de 2007. El texto completo de dicha ponencia puede consultarse, en inglés, en:

<http://www.eco-risk.at/de/stage1/download.php?offname=FOOD-DNA-risk&extension=pdf∓id=69>



El autor, Werner Müller, es miembro de la Organización para la Protección Medioambiental Global 2000, Viena (Austria). Con contribuciones de Anna Jaschok, de la Universidad de Kassel (Alemania).

La presente traducción es una versión revisada de la que apareció en el Boletín n.º 291 de la Red por una América Latina Libre de Transgénicos ([RALLT](#)). El revisor, Manuel Talens, es miembro de Cubadebate, Rebelión y Tlaxcala.