

PRESENTE Y FUTURO DE LOS ALIMENTOS HUMANOS DE ORIGEN TRANSGÉNICO

Marcel Gutiérrez-Correa

Ph.D., Profesor Principal de Biotecnología, Director del Laboratorio de Micología y Biotecnología, Departamento de Biología, UNALM. Académico de Número de la Academia Nacional de Ciencias del Perú. mgclmb@lamolina.edu.pe

Desde los primeros experimentos realizados a inicios de los 1970s respecto a la introducción y expresión de genes foráneos en bacterias, el mundo ha visto con admiración y esperanza, pero también en muchos casos con preocupación, el avance de esta tecnología en prácticamente todos los sectores de la actividad humana. La biotecnología moderna, como se le suele llamar, ha dado lugar a soluciones muy importantes en salud, agricultura, minería y medio ambiente. Sin embargo, es en el sector agrícola de producción de alimentos donde se ha presentado una feroz campaña de oposición en base a argumentos de carácter político y económico pero carentes de sustento científico (Gutiérrez-Correa, 2008a; Herring, 2008; Trewavas & Leaver, 2001). Afortunadamente, hasta el 2007, 23 países han adoptado variedades genéticamente modificadas siguiendo estrictas reglas de bioseguridad (Cuadro 1). Asimismo, existen muchas esperanzas de que la biotecnología moderna juegue un papel muy importante protegiendo la seguridad humana constantemente amenazada por las enfermedades, hambre, pobreza y deterioro ambiental y, específicamente, pueda contribuir a la solución del hambre y la pobreza, particularmente en los países menos desarrollados (Brooks & Barfoot, 2008; Dowdeswell *et al.*, 2006; Hardy and Segelken, 1996; Nath, 2008; Toenniessen *et al.*, 2003).

Es necesario recordar que a mitad del presente siglo se tendrá que producir suficiente cantidad de alimentos para satisfacer a una población mundial que superará los 9 000 millones de habitantes. En este momento más de 854 millones de personas están crónicamente desnutridas viviendo con menos de 2 200 Kcal/día y, posiblemente, la mitad de la población mundial sufre de enfermedades causadas por deficiencias alimentarias; además, 1 300 millones de personas “viven” con menos de 1 US\$/día (FAO, 2006). En el Perú, en el año 2021 habrá que alimentar a 7 millones más de peruanos y en el 2041 a 17 millones más (Figura 1); sin embargo, la disponibilidad de tierra cultivable (alrededor de 4 millones de hectáreas) seguirá siendo la misma que en la actualidad a menos que se incremente a expensas

del bosque -situación que debemos rechazar totalmente- o se incremente significativamente su rendimiento y productividad.

El objetivo de esta presentación es poner en evidencia las posibilidades, desde el punto de vista de los alimentos, que ofrece la biotecnología moderna así como las tendencias futuras en la generación de organismos transgénicos, particularmente plantas. No se presentarán, entonces, las bondades agrícolas excepto cuando sea necesario relacionarlas con los alimentos.

HERRAMIENTAS BIOTECNOLÓGICAS ACTUALES Y FUTURAS

Las principales herramientas utilizadas en la generación de plantas transgénicas corresponden a las tecnologías de transformación (necesarias para la introducción de genes foráneos) y fueron detalladas en otra exposición (Bustamante, 2008). Si bien existen varias tecnologías de transformación y todas tienen ventajas particulares, la transformación utilizando *Agrobacterium* y el bombardeo con microproyectiles de ADN son las de mayor uso (Altpeter *et al.*, 2005; Veluthambi *et al.*, 2003).

El advenimiento a finales de los 1980s de la genómica ha permitido no sólo ahondar en el conocimiento de la expresión génica sino también desarrollar nuevas herramientas biotecnológicas (Gutiérrez-Correa, 2008b). Actualmente, la genómica se divide en estructural (secuencia de nucleótidos del ADN genómico) y funcional (funcionamiento global de todos los genes de un organismo) (Destefano-Beltrán, 2008; Villena y Gutiérrez-Correa, 2008). La genómica funcional integrará las secuencias de ADN a los genes y a la fisiología (y, tal vez, al comportamiento ecológico), mediante tres conjuntos informativos: el transcriptoma, proteoma y metaboloma, los cuales serán procesados con las herramientas de la bioinformática. Recientemente, se ha considerado que la complejidad del metaboloma requiere un estudio separado de los flujos metabólicos, dando lugar a otra rama de la genómica funcional denominada *flujómica* (Wittmann, 2007). La genómica funcional es

además importante para establecer si existen diferencias entre variedades transgénicas y las no transgénicas y en la determinación de puntos metabólicos críticos o sistemas regulatorios especiales que permitan luego hacer una incorporación o modificación más precisa de una vía metabólica para la sobreproducción de un metabolito. En el primer caso, se ha encontrado mediante una comparación metabolómica que no existen diferencias entre una variedad transgénica de papa y su contraparte convencional, a excepción del producto del transgén (Catchpole *et al.*, 2005). En el segundo caso, la genómica funcional se está utilizando para determinar enzimas aún desconocidas de vías metabólicas, particularmente secundarias (Fridman & Pichersky, 2005) y mejoras en las rutas de biosíntesis de metabolitos importantes como triptófano, lisina, flavonoides y otros (Bovy *et al.*, 2007; Ishihara *et al.*, 2007; Larkin & Harrigan, 2007).

Las disciplinas genómicas (u “ómicas”) han permitido el desarrollo de dos poderosas herramientas biotecnológicas llamadas *ingeniería metabólica* y *evolución dirigida*, cuya utilización ya está dando lugar a una nueva generación de organismos transgénicos. La ingeniería metabólica es el mejoramiento de las actividades celulares mediante la manipulación de las funciones enzimáticas, de transporte y regulatorias, utilizando la genómica funcional y la manipulación específica de genes (Figura 2) (Lessard *et al.*, 2002; Raab *et al.*, 2005). Algunos ejemplos se expondrán más adelante.

Evolución dirigida es un término general utilizado para describir varias técnicas para la generación de variantes proteicas y la selección de aquellas con funciones deseables (Yuan *et al.*, 2005). Asimismo, la evolución dirigida puede aplicarse también a la modificación de vías metabólicas (Chatterjee & Yuan, 2006). Esta herramienta se basa en la aplicación molecular de los principios de la evolución darwiniana de las especies (variación, presión selectiva y selección de nuevas variantes). Una enzima puede modificarse en su actividad, selectividad, ambientabilidad a partir de su gen y de variantes nativas y mutadas de éste mediante rondas sucesivas de PCR o reensamblaje recombinativo (*DNA shuffling*), logrando mejoras progresivas hacia el objetivo evolucionado (Figura 3). Si bien la evolución dirigida es bastante utilizada para la mejora de enzimas de interés industrial, su aplicación al desarrollo de plantas transgénicas empieza a ser vislumbrada. Una de las características utilizadas en las plantas transgénicas

actuales es la resistencia al herbicida glifosato, la cual se debe a la introducción de un gene bacteriano que codifica para la enzima enolpiruvilshiquimato-3-fosfato sintasa resistente al herbicida. Recientemente se han conseguido plantas de maíz que no sólo son insensibles al glifosato (hasta 6 veces la dosis agronómica del herbicida) sino que lo degradan, lo cual ha sido posible por la introducción del gen bacteriano que codifica para la glifosato N-acetiltransferasa modificado por evolución dirigida (Castle *et al.*, 2004); estas plantas serían también biorremediadoras. Este gen ha sido transferido también a una variedad de soya (Optimum™, GAT™), la cual ha mostrado ser biológica y nutricionalmente equivalente a la variedad no transgénica y a la dieta convencional en estudios de largo plazo utilizando ratas Sprague–Dawley (Appenzeller *et al.*, 2008).

ALIMENTOS DE ORIGEN TRANSGÉNICO E INSEGURIDAD ALIMENTARIA

La inseguridad alimentaria es uno de los temas sociales actuales de mayor importancia. Como fue mencionado anteriormente, más de 854 millones de personas sufren de hambre crónica y más de 3 000 millones sufren deficiencias nutricionales. La mayoría de esta población son pobres pertenecientes a países en vías de desarrollo. Las estrategias para enfrentar la inseguridad alimentaria deben apuntar a incrementar la productividad agrícola en el mundo en desarrollo con el objeto de contribuir a resolver el tema de la pobreza, y deben proporcionar mejoras sostenidas e importantes en los rendimientos de las cosechas para satisfacer las demandas de una población mundial en crecimiento. Las plantas genéticamente modificadas proporcionan una ruta hacia incrementos sostenidos de los rendimientos, ya sea incrementando la capacidad intrínseca de los cultivos o protegiéndolos de las amenazas bióticas y abióticas (Cuadro 1) (Christou & Twyman, 2004). Si bien cualquier estrategia de largo plazo para enfrentar la inseguridad alimentaria en los países en desarrollo debe atacar el problema de la pobreza incrementando el nivel del empleo rural, por ejemplo, incrementando la productividad agrícola (Gutiérrez-Correa, 2009), existe un número grande de alternativas transgénicas que pueden contribuir a ello si se aplican a gran escala, incluyendo la introducción de genes que confieren resistencia a plagas y enfermedades, o tolerancia a condiciones ambientales duras, o genes que ayudan a elevar la capacidad intrínseca de rendimiento incrementando el flujo metabólico hacia

carbohidratos, proteínas y grasas de reserva. También, la biotecnología moderna está dando lugar a variedades con mejoras importantes desde el punto de vista nutricional (Gutiérrez-Correa, 2008b, ver Fig. 1). Estas estrategias se resumen en la Figura 4. A continuación se dan unos pocos ejemplos referidos a las características nutricionales.

Uno de los argumentos de oposición a los cultivos transgénicos es que pueden ser dañinos a la salud en base a experimentos que no tuvieron un correcto diseño experimental o no fueron sometidos a arbitraje especializado. Al respecto, en más de 100 estudios realizados con animales, y publicados en revistas científicas con arbitraje, no se ha encontrado diferencias significativas en el valor nutricional de los alimentos de origen transgénico de primera generación (plantas con mejoras sin cambios sustanciales en su composición) en comparación con alimentos convencionales (Flachowsky *et al.*, 2007). Asimismo, no se han encontrado fragmentos de ADN recombinante en ninguna muestra de órganos o tejidos procedente de animales alimentados con productos de origen transgénico (los humanos ingieren diariamente entre 0,1 y 1,0 g de ADN y el ADN transgénico podría constituir alrededor del 0,005% del total de ADN ingerido si el 50% de la dieta estuviese compuesta por componentes transgénicos; Flachowsky, 2007). Igualmente, los argumentos sobre la toxicidad y alergenicidad de las plantas Bt (resistentes a insectos plaga) han sido científicamente rebatidos (Lemaux, 2008). Adicionalmente, las plantas de maíz Bt tienen una reducción muy significativa de micotoxinas debido a que los hongos micotoxinógenos son introducidos a los granos mediante insectos (Wu, 2006). Entonces, los alimentos de origen transgénico han probado ser biológica y químicamente inocuos, por lo que no son dañinos a la salud humana. Es más, la transgénesis permite reducir o eliminar la presencia de compuestos vegetales naturales que generan toxicidad, como es el caso de la asparagina que es el precursor para formación de acrilamida en papas convencionales fritas, horneadas o tostadas y que ha sido lograda mediante el silenciamiento de dos genes de asparagina sintetasa (Rommens *et al.*, 2008).

Muchos alimentos básicos son deficientes en algunos componentes fundamentales que les impide proveer una dieta nutricionalmente adecuada a grandes poblaciones humanas, particularmente en países poco desarrollados. Si bien existen varias estrategias para

enfrentar este problema, algunas como la fortificación mediante la complementación de la dieta con los componentes deficitarios pueden estar muy lejos del alcance económico de tales poblaciones y, otras como el mejoramiento convencional de variedades dependen de periodos muy largos de tiempo y de la disponibilidad de variabilidad genética. Una estrategia de más corto plazo y más económica a través de la ingeniería genética conocida como *biofortificación* puede dar resultados más sostenibles (Mayer, 2008; Mayer *et al.*, 2008; Zhu *et al.*, 2007). Asimismo, la combinación de la biofortificación con la funcionalidad de los alimentos es un tema de gran interés (Newell-McGloughlin, 2008). La mayoría de las nuevas variedades transgénicas biofortificadas han sido obtenidas mediante ingeniería metabólica.

Muchos cultivos básicos son deficientes en aminoácidos esenciales (lisina y treonina en cereales; metionina y cisteína en leguminosas) por lo que hay mucho interés en desarrollar variedades transgénicas con incrementos en estos nutrientes. Por ejemplo, se ha introducido a la papa la secuencia codificadora del gen *AmA1* de *Amaranthus hypochondriacus* (este gen codifica para la albúmina de la semilla y no es alergénica), logrando su expresión en los tubérculos y, sorprendentemente, un contenido de 5 a 8 veces más de aminoácidos esenciales, un incremento en el contenido de proteína total de 35 a 45% y las plantas produjeron el doble de tubérculos y un rendimiento tres veces superior a la variedad no transgénica (Chakraborty *et al.*, 2000). Un enfoque similar ha dado lugar a incrementos significativos en la cantidad de proteína y de aminoácidos azufrados en un número de especies vegetales (Tabe & Higgins, 1998).

Uno de los logros más interesantes de la ingeniería metabólica en plantas por su aplicación social a más 400 millones de personas que sufren de deficiencia en vitamina A es el caso de arroz dorado (Golden Rice) en sus dos versiones. En la primera versión, se completó una ruta activa expresable en el grano mediante la introducción del gen de la fitoeno sintasa procedente del narciso (*Narcissus pseudonarcissus*) y el gen de una doble desaturasa procedente de la bacteria *Erwinia uredovora*, con lo cual se consiguió que los granos de arroz tengan 1.6 µg/g de carotenoide en el endospermo (Ye *et al.*, 2000). En la segunda versión, después de un razonamiento de flujo metabólico, se encontró que el paso crítico en la síntesis de β-caroteno es la enzima

fitoeno sintasa, por lo que se utilizó un gen procedente de maíz, lográndose que los granos almacenen 27 veces más caroteno (35 µg/g) que la primera versión (Paine *et al.*, 2005). Ha sido demostrado que la utilización del arroz dorado es bastante más barata como medio de suplementación de vitamina A frente a otras estrategias (Stein, 2006); sin embargo, esto se ve impedido por la acción inhumana de los grupos opositores liderados por Greenpeace y las ONGs que la secundan que prefieren el hambre y la desnutrición para los más pobres antes de admitir que la biotecnología moderna es una alternativa viable (Potrikus, 2001). Desde que en el año 2002 la tecnología del arroz dorado estuvo lista para la adopción pero impedida por las reglamentaciones excesivas fomentadas por los grupos fundamentalistas, han muerto 15'662 267 personas -la mayoría niños- y 3'480 503 han quedado ciegos por deficiencia de vitamina A (<http://www.gmobelus.com/news.php?viewStory=315>)

Asimismo, se han obtenido plantas de zanahoria, tomate y papa con un alto contenido de calcio introduciéndoles un gen que codifica para un transportador vacuolar de calcio procedente de *Arabidopsis* (Park *et al.*, 2004; Park *et al.*, 2005a; Park *et al.*, 2005b). En estudios realizados en ratones y en humanos con zanahoria recombinante de alto contenido de calcio se encontró una absorción de este nutriente entre 41% y 50% superior que con zanahoria convencional, indicando una buena biodisponibilidad (Morris *et al.*, 2008).

Frecuentemente se considera que los cultivos orgánicos son más nutritivos que los convencionales y esto ha llevado a la creación de un mercado élite, pero también a una tendencia hacia la sustitución de la agricultura convencional por la orgánica. Esto, proviene de análisis realizados con poco rigor científico y con una direccionalidad forzada. En realidad, no existe una diferencia nutritiva entre ambos tipos de productos sino aquella debida a la variedad y a factores climáticos (Cuadro 2). Sin embargo, recientemente se ha obtenido una variedad transgénica de tomate morado con alto contenido de antocianina (283 mg de antocianina/100g), lo cual es de 7 a 8 veces más que en tomates orgánicos o convencionales; además, en estudios realizados en ratones oncogénicos *Trp53^{-/-}* (140 días de vida media) se encontró que la alimentación con el tomate morado prolongaba el tiempo de vida de los animales hasta 260 días (Butelli *et al.*, 2008). En esta variedad se introdujeron dos genes procedentes de la planta *Antirrhinum majus* que codifican para factores de transcripción y que funcionan en el tomate activando la expresión de los

genes de la biosíntesis de antocianinas. Igualmente, se han obtenido variedades transgénicas de arroz con un alto contenido de flavonoides, lo cual eleva su condición a alimento funcional (Reddy *et al.*, 2007).

Los impactos positivos en la salud humana de las plantas transgénicas pueden observarse también desde otros ángulos (Warzecha & Mason, 2003). La producción de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de algunos tipos de cáncer como el colorectal ha sido lograda en tabaco y probada en ratones inoculados con células de carcinoma colorectal (Ko *et al.*, 2005). Asimismo, varios otros péptidos humanos han sido introducidos en diversas variedades de plantas logrando una glucosilación que permite mantener la actividad en humanos y ha abierto las posibilidades de una agricultura biofarmacéutica (Gomord *et al.*, 2005). Tanto vacunas para el tratamiento de alergias como para el tratamiento de enfermedades bacterianas y virales han sido producidas en papa, maíz, arroz, tomate y alfalfa (Cuadro 3) (Nochi *et al.*, 2007; Takagi *et al.*, 2005).

La producción de sustancias bioactivas también puede ser llevada a cabo en animales transgénicos, tanto en vacunos, ovinos como en huevos de aves y en peces (Ivarie, 2003, 2006). Sin embargo, los animales transgénicos de mayor producción o resistentes a enfermedades como la mastitis en vacas (Maga, 2005) son también importantes para contribuir a reducir el hambre y la desnutrición. Igualmente, los peces transgénicos para una acuicultura de mayor rendimiento es una actividad en aumento y de mucho potencial para el Perú (Cuadro 4). Las características que más se introducen en peces están relacionadas con un incremento en la tasa de crecimiento, el control de la maduración, diferenciación sexual y esterilidad, resistencia a enfermedades, adaptación al medio ambiente y composición nutricional (Hew & Fletcher, 2001). Finalmente, se han introducido nuevas dimensiones para el mejoramiento de las fermentaciones mediante la aplicación de las tecnologías "ómicas" a casi todos los microbios involucrados en las principales fermentaciones alimentarias o utilizadas para producir ingredientes alimenticios (de Vos, 2005). La producción de yogurt sin ácido láctico, al cual muchas personas son alérgicas, usando bacterias lácticas genéticamente modificadas a través de ingeniería metabólica se logra bloqueando la lactado deshidrogenada y direccionando el carbono hacia alanina, conjuntamente con la producción de polisacáridos para proporcionar la textura adecuada (De Vos & Hugenholtz, 2004) (Figura 5).

TENDENCIAS FUTURAS

Los cultivos genéticamente modificados actuales han sido desarrollados para proporcionar a los agricultores ventajas productivas tales como la reducción en el uso de pesticidas costosos, facilidad en el manejo de las malezas o protección de las enfermedades virales. Estos cultivos considerados como de “primera generación” han dado lugar a incrementos importantes en el rendimiento. Sin embargo, para lograr alimentar a una creciente población mundial se deberá incrementar mucho más el rendimiento por unidad de área arable disponible actualmente sin degradar más ecosistemas (Arntzen, 2001).

La segunda generación de plantas transgénicas orienta las modificaciones genéticas hacia el incremento de la calidad, particularmente nutritiva, y del rendimiento utilizando las herramientas genómicas de mayor precisión. Asimismo, se tendrá en consideración reducir las posibilidades de flujo génico mediante la inclusión de los transgenes en los plastidios, teniendo en cuenta su herencia materna en la mayoría de las especies, y también es posible reforzar la contención genética a través del uso de genes mitigadores (Bock y Khan, 2004; Lee & Natesan, 2006; Lutz & Maliga, 2007). Sin embargo, desde el punto de vista social se requiere un enfoque orientado hacia cultivos huérfanos pero que son típicos de grandes poblaciones en países poco desarrollados (Naylor *et al.*, 2004; Toenniessen *et al.*, 2003). Conjuntamente con la ingeniería genética, las técnicas moleculares incrementarán las posibilidades de éxito del mejoramiento genético convencional a través de la selección asistida mediante marcadores (Reece & Haribabu, 2007; Wenzel, 2006). Las siguientes generaciones de plantas transgénicas estarán orientadas hacia la “agricultura molecular” para la producción de sustancias farmacéuticas y de química fina. Adicionalmente y como consecuencia del cambio climático, también se buscará la obtención de variedades que puedan adaptarse mejor a las nuevas condiciones ambientales. En la Figura 6, se presenta las tendencias en la producción de plantas transgénicas.

COMENTARIOS FINALES

Hasta el 2007, 23 países han adoptado variedades genéticamente modificadas siguiendo estrictas reglas de bioseguridad lo cual representa un área cultivada de 114,3 millones de hectáreas e involucra a 12 millones de agricultores (11 millones son pequeños

agricultores de países del Tercer Mundo). El incremento de la adopción de cultivos genéticamente modificados es de 12% anual, en gran medida debido a sus ventajas frente a las variedades convencionales. Los organismos genéticamente modificados son una opción tecnológica que ofrece una solución a los problemas de escasez de alimentos, hambre y subdesarrollo económico. En el Perú, en el año 2021 habrá que alimentar a 7 millones más de peruanos y en el 2041 a 17 millones más y la disponibilidad de tierra cultivable seguirá siendo la misma que en la actualidad a menos que se incremente significativamente su rendimiento y productividad, sin perjuicio de la Amazonía. De otro lado, los cultivos genéticamente modificados son sólo un componente tecnológico dentro de un contexto económico nuevo denominado bioeconomía, una economía basada en los genes.

La fuerte oposición a los cultivos genéticamente modificados es de índole ideológica y basada en la desinformación, ocultando los buenos resultados tanto agrícolas como económicos. La irracional oposición de los grupos fundamentalistas los lleva a promover acciones inhumanas al bloquear, por ejemplo, la ayuda humanitaria a países africanos o impedir la adopción del arroz dorado que permita alimentar y nutrir a más de 400 millones de personas con deficiencias severas de vitamina A y evitar millones de muertos y ciegos por esta causa. En los más de 12 años de adopción de cultivos genéticamente modificados no se ha reportado ningún caso de intoxicaciones, alergias, ni otro daño a la salud humana; tampoco, se han encontrado casos de daño ambiental ni a la biodiversidad sino más bien beneficios importantes. El Perú tiene la infraestructura, los científicos y los especialistas para iniciar aceleradamente el desarrollo de la biotecnología moderna para la solución de sus propios problemas. Aún con muy pobre apoyo se realizan trabajos importantes en genómica y organismos transgénicos (papa resistente a la polilla de los Andes, papayo resistente al virus de la mancha anillada, espárrago resistente a sequía y factorías celulares para etanol) (Cuadro 5).

En conclusión, los alimentos humanos de origen transgénico son sustancialmente similares a los no transgénicos y, en muchos casos, presentan un mayor nivel nutricional y funcional. Es importante que en el Perú se permita la producción de cultivos transgénicos y se desarrollen variedades transgénicas propias en base a normas coherentes de bioseguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 5- Altpeter, F., N. Baisakh, R. Beachy, *et al.* 2005. Particle bombardment and the genetic enhancement of crops: myths and realities. *Molecular Breeding* 15: 305-327.
- 6- Appenzeller, L.M., S.M. Munley, D. Hoban *et al.* 2008. Subchronic feeding study of herbicide-tolerant soybean DP-356Ø43-5 in Sprague-Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology* 46: 2201-2213.
- 7- Arntzen, C.J. 2001. Agricultural biotechnology. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 81: 805-809.
- 8- Bock, R. and M.S. Khan. 2004. Taming plastids for a green future. *Trends in Biotechnology* 22(6): 311-318.
- 9- Bovy, A., E. Schijlen and R.D. Hall. 2007. Metabolic engineering of flavonoids in tomato (*Solanum lycopersicum*): the potential for metabolomics. *Metabolomics* 3: 399-412.
- 10- Brookes, G. and P. Barfoot. 2008. Global Impact of Biotech Crops: Socio-Economic and Environmental Effects, 1996-2006. *AgBioForum* 11(1): 21-38.
- 11- Bustamante, E. (2008). Organismos genéticamente modificados en la alimentación humana... ¿para qué? Foro: "Alimentos Transgénicos y Salud", Academia Nacional de Medicina.
- 12- Butelli, E., L. Titta, M. Giorgio *et al.* 2008. Enrichment of tomato fruit with health-promoting anthocyanins by expression of select transcription factors. *Nature Biotechnology* 26 (11): 1301-1308.
- 13- Castle, L.A., D.L. Siehl, R. Gorton, P.A. Patten *et al.* 2004. Discovery and Directed Evolution of a Glyphosate Tolerance Gene. *Science* 304: 1151-1154.
- 14- Catchpole, G.S., M. Beckmann, D.P. Enot *et al.* 2005. Hierarchical metabolomics demonstrates substantial compositional similarity between genetically modified and conventional potato crops. *PNAS* 102(40): 14458-14462.
- 15- Chakraborty, S., N. Chakraborty and A. Datta. 2000. Increased nutritive value of transgenic potato by expressing a nonallergenic seed albumin gene from *Amaranthus hypochondriacus*. *PNAS* 97(7): 3724-3729.
- 16- Chassy, A.W., L. Bui, E.N.C. Renaud, M. Van Horn and A.E. Mitchell. 2006. Three-Year Comparison of the Content of Antioxidant Microconstituents and Several Quality Characteristics in Organic and Conventionally Managed Tomatoes and Bell Peppers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54(21): 8244-8252.
- 17- Chatterjee, R. and L. Yuan. 2006. Directed evolution of metabolic pathways. *Trends in Biotechnology* 24: 28-38.
- 18- De Vos, W.M. 2005. Frontiers in food biotechnology – fermentations and functionality. *Current Opinion in Biotechnology* 2005, 16:187-189.
- 19- De Vos, W.M. and J. Hugenholtz. 2004. Engineering metabolic highways in Lactococci and other lactic acid bacteria. *Trends in Biotechnology* 22(2): 72- 79.
- 20- Destefeno Beltrán, L. 2008. Genómica funcional de plantas medicinales. *Bios* 1(1): 24-27.
- 21- Dowdeswell, E., P.A. Singer and A.S. Daar. 2006. Increasing human security through biotechnology. *International Journal of Biotechnology* 8(1/2): 119-131.
- 22- FAO, Food and Agriculture Organization. 2006. *The State of Food Insecurity in the World*. FAO, Rome.
- 23- Flachowsky, G. 2007. Feeds from genetically engineered plants – and future challenges. Results. *ISB News Report*, March, pp. 4-7.
- 24- Flachowsky, G., K. Aulrich, H. Böhme and I. Halle. 2007. Studies on feeds from genetically modified plants (GMP) – Contributions to nutritional and safety assessment. *Animal Feed Science and Technology* 133: 2-30.
- 25- Fridman, E. and E. Pichersky. 2005. Metabolomics, genomics, proteomics, and the identification of enzymes and their substrates and products. *Current Opinion in Plant Biology* 8: 242-248.
- 26- Gomord, V., P. Chamberlain, R. Jefferis and L. Faye. 2005. Biopharmaceutical production in plants: problems, solutions and opportunities. *Trends in Biotechnology* 23(11): 559-565.
- 27- Gutiérrez-Correa, M. 2008a. Bioeconomía (1ª. Parte). *Revista de Agronegocios* 2(3): 14-17.
- 28- Gutiérrez-Correa, M. 2008b. Bioeconomía: la economía del Siglo XXI. *Bios* 1(1): 3-6.
- 29- Gutiérrez-Correa, M. 2009. Bioeconomía (2ª. Parte). *Revista de Agronegocios* (en prensa).
- 30- Hardy, R.W.F. and J.B. Segelken (eds.). 1996. *Agricultural Biotechnology: Novel Products and New Partnerships*. NABC Report 8. National Agricultural Biotechnology Council, Ithaca, New York.
- 31- Herring, R.J. 2008. Opposition to transgenic technologies: ideology, interests and collective action frames. *Nature Reviews-Genetics* 9: 458-463.
- 32- Hew, C.L. and G.L. Fletcher. 2001. The role of aquatic biotechnology in aquaculture. *Aquaculture* 197: 191-204.
- 33- Ishihara, A., F. Matsuda, H. Miyagawa and K. Wakasa. 2007. Metabolomics for metabolically manipulated plants: effects of tryptophan overproduction. *Metabolomics* 3: 319-334.
- 34- Ivarie, R. 2006. Competitive bioreactor hens on the horizon. *Trends in Biotechnology* 24(3): 99-101.
- 35- Ivarie, R. 2003. Avian transgenesis: progress towards the promise. *Trends in Biotechnology* 21(1): 14-19.
- 36- Ko, K., Z. Steplewski, M. Glogowska and H. Koprowski. 2005. Inhibition of tumor growth by plant-derived mAb. *PNAS* 102(19): 7026-7030.
- 37- Larkin, P. and G.G. Harrigan. 2007. Opportunities and surprises in crops modified by transgenic technology: metabolic engineering of benzyloisoquinoline alkaloid, gossypol and lysine biosynthetic pathways. *Metabolomics* 3: 371-382.
- 38- Lee, D. and E. Natesan. 2006. Evaluating genetic containment strategies for transgenic plants. *Trends in Biotechnology* 24(3): 109-114.

- 39- Lemaux, P.G. 2008. Genetically Engineered Plants and Foods: A Scientist's Analysis of the Issues (Part I). *Annual Review of Plant Biology* 59: 771-812.
- 40- Lessard, P.A., H. Kulaveerasingam, G.M. York, A. Strong and A.J. Sinskey. 2002. Manipulating Gene Expression for the Metabolic Engineering of Plants. *Metabolic Engineering* 4: 67-79.
- 41- Lutz, K.A. and P. Maliga. 2007. Construction of marker-free transplastomic plants. *Current Opinion in Biotechnology* 18: 107-114.
- 42- Maga, E.A. 2005. Genetically engineered livestock: closer than we think? *Trends in Biotechnology* 23(11): 533-535.
- 43- Mayer, J.E. 2008. Biotecnología y biofortificación para todo el mundo. *Bios* 1(1): 17-19.
- 44- Mayer, J.E., W.H. Pfeiffer and P. Beyer. Biofortified crops to alleviate micronutrient malnutrition. *Current Opinion in Plant Biology* 11: 1 – 5.
- 45- Morris, J., K.M. Hawthorne, T. Hotze, S.A. Abrams and K.D. Hirschi. 2008. Nutritional impact of elevated calcium transport activity in carrots. *PNAS* 105(5): 1431-1435.
- 46- Nath, I. 2008. Bio-revolution. *Nature* 456: 40.
- 47- Naylor, R.L., W.P. Falcon, R.M. Goodman *et al.* 2004. Biotechnology in the developing world: a case for increased investments in orphan crops. *Food Policy* 29: 15-44.
- 48- Newell-McGloughlin, M. 2008. Nutritionally Improved Agricultural Crops. *Plant Physiology* 147: 939-953.
- 49- Nochi, T., H. Takagi, Y. Yuki *et al.* 2007. Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold-chain and needle-free vaccination. *PNAS* 104(26): 10986-10991.
- 50- Paine, J.A., C.A. Shipton, S. Chaggar *et al.* 2005. Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nature Biotechnology* 23(4): 482-487.
- 51- Park, S., C.-K. Kim, L.M. Pike, R.H. Smith and K.D. Hirschi. 2004. Increased calcium in carrots by expression of an *Arabidopsis* H⁺/Ca²⁺ transporter. *Molecular Breeding* 14:275-282.
- 52- Park, S., N.H. Cheng, J.K. Pittman, K.S. Yoo, J. Park, R.H. Smith and K.D. Hirschi. 2005a. Increased Calcium Levels and Prolonged Shelf Life in Tomatoes Expressing *Arabidopsis* H1/Ca21 Transporters. *Plant Physiology* 139: 1194-1206.
- 53- Park, S., T.-S. Kang, C.-K. Kim, J.-S. Han, S. Kim, R.H. Smith, L.M. Pike and K.D. Hirschi. 2005b. Genetic Manipulation for Enhancing Calcium Content in Potato Tuber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 5598-5603.
- 54- Potrikus, I. 2001. Golden Rice and Beyond. *Plant Physiology* 125: 1157 – 1161.
- 55- Raab, E.M., K. Tyo and G. Stephanopoulos. 2005. Metabolic Engineering. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* 100: 1-17.
- 56- Reece, J.D. and E. Haribabu. 2007. Genes to feed the world: The weakest link? *Food Policy* 32: 459-479.
- 57- Reddy, A.M., V.S. Reddy, B.E. Scheffler, U. Wienand and A.R. Reddy. 2007. Novel transgenic rice overexpressing anthocyanidin synthase accumulates a mixture of flavonoids leading to an increased antioxidant potential. *Metabolic Engineering* 9: 95-111.
- 58- Rommens, C.M., H. Yan, K. Swords, C. Richael and Jingsong Ye. 2008. Low-acrylamide French fries and potato chips. *Plant Biotechnology Journal* 6(8): 843-853.
- 59- Stein, A.J. (2006). *Micronutrient malnutrition and the impact of modern plant breeding on public health in India: How cost-effective is biofortification?* Göttingen: Cuvillier Verlag. ISBN: 3865379478.
- 60- Tabe, L. and T.J.V. Higgins. 1998. Engineering plant protein composition for improved nutrition. *Trends in Plant Science* 3(7): 282-286.
- 61- Takagi, H., T. Hiroi, L. Yang *et al.* 2005. A rice-based edible vaccine expressing multiple T cell epitopes induces oral tolerance for inhibition of Th2-mediated IgE responses. *PNAS* 102(48): 17525-17530.
- 62- Toenniessen, G.H., J.C. O'Tooley and J. DeVries. 2003. Advances in plant biotechnology and its adoption in developing countries. *Current Opinion in Plant Biology* 6:191-198.
- 63- Tregoning, J., P. Maliga, G. Dougan and P.J. Nixon. 2004. New advances in the production of edible plant vaccines: chloroplast expression of a tetanus vaccine antigen, TetC. *Phytochemistry* 65: 989-994.
- 64- Trewavas, A.J. and C.J. Leaver. 2001. Is opposition to GM crops science or politics? *EMBO Reports* 2: 455-459.
- 65- Veluthambi, K., A.K. Gupta and A. Sharma. 2003. The current status of plant transformation technologies. *Current Science* 84(3): 368 – 380.
- 66- Villena, G.K. y M. Gutiérrez-Correa. 2008. Genómica funcional de hongos industriales. *Bios* 1(1): 28-31.
- 67- Warzecha, H. and H.S. Mason. 2003. Benefits and risks of antibody and vaccine production in transgenic plants. *Journal of Plant Physiology* 160: 755- 764.
- 68- Wenzel, G. 2006. Molecular plant breeding: achievements in green biotechnology and future perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology* 70(6): 642-650.
- 69- Wittmann, C. 2007. Fluxome analysis using GC-MS. *Microbial Cell Factories* 6:6, doi:10.1186/1475-2859-6-6.
- 70- Wu, F. 2006. Mycotoxin reduction in Bt corn: potential economic, health, and regulatory impacts. *Transgenic Research* 15:277-89.
- 71- Ye X., S. Al-Babili, A. Klöti, J. Zhang, P. Lucca, P. Beyer and I. Potrykus. 2000. Engineering provitamin A (β -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science* 287: 303-305.
- 72- Yuan, L., I. Kurek, J. English and R. Keenan. 2005. Laboratory-Directed Protein Evolution. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 69(3): 373- 392.
- 73- Zhu, C., S. Naqvi, S. Gomez-Galera, AM. Pelacho, T. Capell and P. Christou. 2007. Transgenic strategies for the nutritional enhancement of plants. *Trends in Plant Science* 12(12): 548-555.

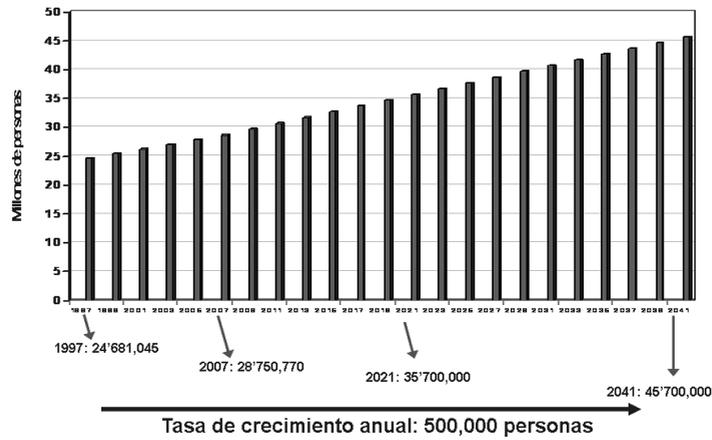


Figura 1. Evolución de la población peruana. Elaboración propia a partir de datos del INEI.

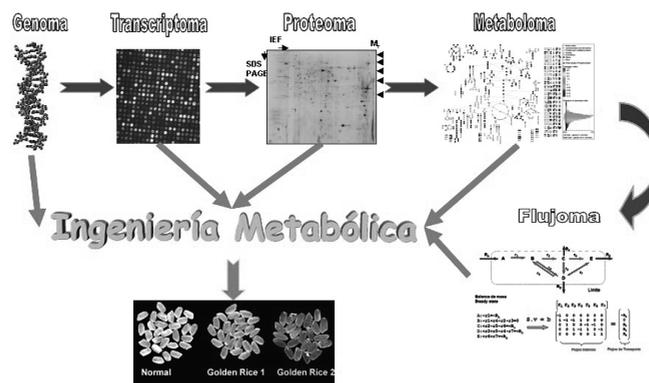


Figura 2. Ingeniería metabólica y sus principales soportes genómicos.

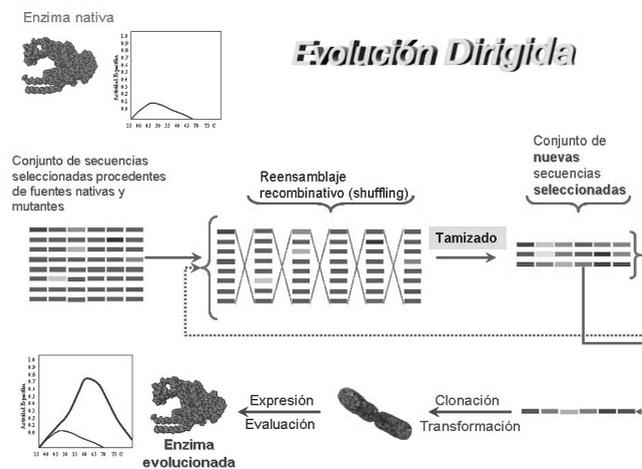


Figura 3. Evolución dirigida.

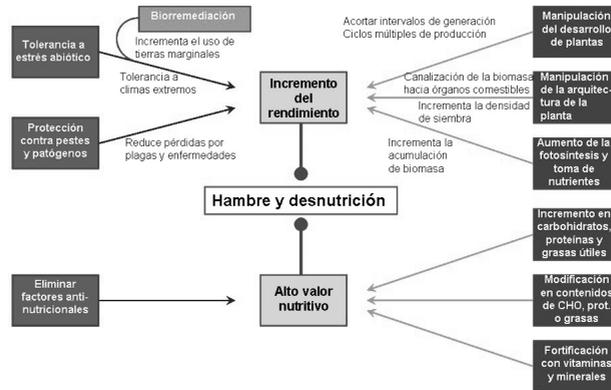


Figura 4. Estrategias transgénicas para combatir el hambre y la desnutrición (adaptado de Christou & Twyman, 2004).

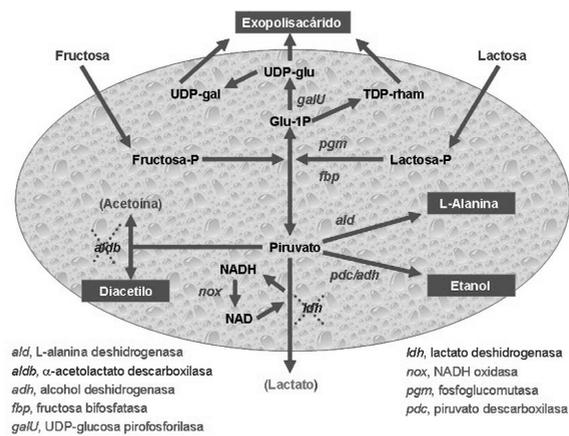


Figura 5. Ingeniería metabólica de bacterias lácticas (las enzimas en azul están bloqueadas; las enzimas en rojo han sido introducidas).

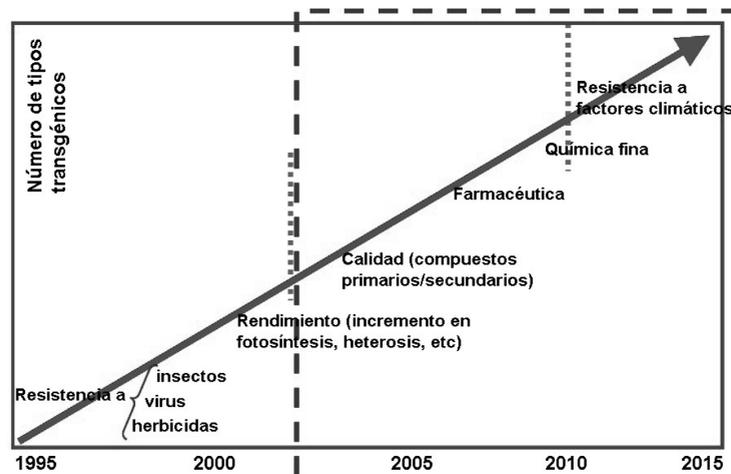


Figura 6. Tendencias actuales y futuras de las plantas transgénicas (modificado de Wenzel, 2006).

Cuadro 1. Alimentos transgénicos aprobados para su comercialización.

Alimento	Objetivos de la modificación genética	Países
Colza	Resistencia a herbicidas	EEUU, Unión Europea, Canadá, Japón, Australia.
	Modificación del contenido de ácidos grasos del aceite	Estados Unidos, Canadá.
Algodón	Resistencia a herbicidas	EEUU, Japón.
	Resistencia a insectos	EEUU, Australia, Canadá.
Maíz	Resistencia al gusano de la raíz	EEUU, Canadá, Japón.
	Resistencia a herbicidas	Japón, Argentina, Canadá, EEUU, Taiwán, Filipinas.
Melón	Retardo de maduración	EEUU.
Papaya	Resistencia a virus	EEUU, Canadá.
Papa	Resistencia a insectos / Resistencia a virus	EEUU, Canadá, Australia, Japón, Filipinas.
Arroz	Resistencia a herbicidas	EEUU, Canadá.
Soya	Resistencia a herbicidas	EEUU, Unión Europea, Japón, Argentina, Canadá, Brasil, Australia, China.
	Contenido de grasa	Australia, Canadá, Japón.
Calabaza	Resistencia a virus	EEUU.
Remolacha azucarera	Resistencia a herbicidas	Australia, EEUU.
Tomate	Retardo de maduración	EEUU, Canadá, Japón, México.
	Resistencia a insectos	EEUU, Canadá.
Trigo	Resistencia a herbicidas	EEUU, Canadá.

Cuadro 2. Contenido de antioxidantes (mg/100 g) en tomates según el año de cosecha y tipo de agricultura (Adaptado de Chassy et al., 2006).

Antioxidante	Año de Cultivo	Convencional	Orgánico	Ratio O/C
Quercetina	2003	3.43	6.30	1.84
Quercetina	2004	1.18	1.12	0.95
Quercetina	2005	3.32	2.84	0.86
Fenólicos Totales	2003	30.7	44.0	1.43
Fenólicos Totales	2004	34.8	36.7	1.05
Fenólicos Totales	2005	40.6	33.1	0.82

Cuadro 3. Expresión de algunos antígenos potenciales para vacunas en plantas (adaptado de Tregoning et al., 2004).

Fuente	Proteína/péptido	Planta	Máxima expresión como % de la proteína soluble total (PST)	Inmunología
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	Subunidad B de la enterotoxina	Papa	0.19 % PST	Bajos niveles locales y sistémicos de anticuerpo
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	Subunidad B de la enterotoxina	Maíz	8.7 % del endospermo	No probado
<i>V. cholera</i>	Subunidad B de la enterotoxina	Papa	0.30 % PST	Desarrollo de anticuerpos locales y sistémicos
Virus B de la hepatitis	Ag B de superficie	Papa	< 0.01 % de peso fresco	Desarrollo de anticuerpos locales y sistémicos
Virus de la rabia	Glucoproteína	Tomate	1.00 % PST	No probado
Virus de la aftosa	VP1	Alfalfa	?	Desarrollo de anticuerpos sistémicos

Cuadro 4. Algunos ejemplos de peces modificados genéticamente.

Especie	Gen foráneo	Efecto	Estatus	País
Salmón del atlántico	AFP, salmón GH	Aumento de crecimiento y conversión alimenticia	En espera de aprobación. Método patentado	EEUU, Canadá
Salmón	Gen de lisozima de la trucha arcoiris y gen de pelurocidina de lenguado	Resistencia a enfermedades	Fase experimental	EEUU, Canadá
Tilapia	Tilapia GH	Aumento de crecimiento y conversión alimenticia	En espera de aprobación	Cuba
Tilapia	Gen modificado de producción de insulina en tilapia	Producción de insulina humana para diabéticos	Fase experimental	Canadá

Cuadro 5. Investigaciones en biotecnología moderna avanzada en agroindustria que se realizan en el Perú.

Tema	Organismos	Centro de investigación
Genómica	Plantas	UPCH, CIP, INIA
	Animales	USMP, UNMSM
	Hongos	UNALM
Recombinantes (transgénicos)	Plantas	UPCH, INIA, CIP
	Hongos	UNALM