

**LA INOCUIDAD DE LAS PROTEÍNAS CRY PRESENTES EN
LOS ALIMENTOS TRANSGÉNICOS**
THE SAFETY OF CRY PROTEINS IN TRANSGENICS FOODS

^VPeña-Betancourt Silvia Denise

Departamento de Producción Agrícola y Animal. Laboratorio de Toxicología. Universidad Autónoma
Metropolitana Unidad Xochimilco. México, DF.

RESUMEN

En la actualidad algunos granos, semillas de oleaginosas, forrajes, hormonas y enzimas utilizadas en la producción animal han sufrido modificaciones en su genoma por contener proteínas recombinantes. El objetivo de esta revisión es presentar información científica sobre la inocuidad de las proteínas Cry, presentes en el maíz genéticamente modificado (Bt11, Bt176); existe evidencia de la inocuidad de las proteínas insecticidas Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F que se expresan en ambos eventos, sin que se haya podido confirmar si las proteínas Cry pueden desarrollar alergias en individuos susceptibles, se desconoce la concentración de proteínas recombinantes y del herbicida glifosato, seguras en productos pecuarios como carne, leche, huevo y pescado que proceden de animales alimentados con alfalfa, soya y algodón transgénicos. Se concluye que es importante continuar la búsqueda de bioensayos que garanticen la bioseguridad de los alimentos genéticamente modificados (GM), apoyados en las tecnologías ómicas por lo que se recomienda a las autoridades competentes aplicar los principios de parsimonia, precautorio y de transparencia, particularmente en el caso de la siembra de maíz genéticamente modificado en México.

Palabras clave: alimentos, biotecnología, riesgo, salud.

ABSTRACT

At present some grains, oilseeds, fodder, hormones and enzymes used in animal production have undergone changes in its genome to contain recombinant proteins. The aim of this review is to present scientific information on the safety of Cry proteins present in GM maize (Bt11, Bt176), there is evidence of the safety of the insecticidal proteins Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F expressed in both events, without having been able to

^VPeña Betancourt Silvia Denise. Departamento de Producción Agrícola y Animal. Laboratorio de Toxicología. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso Num 1100, col. Villa Quietud, México, DF. silvia_dpb@hotmail.com

Recibido: 25/01/2014. Aceptado: 14/03/2014.
Identificación del artículo: abanicoveterinario4(2):42-53/0000051

confirm whether the Cry proteins may develop allergies in susceptible individuals, the concentration of recombinant proteins and the herbicide glyphosate, safely secure in animal products such as meat, milk, eggs and fish that come from animals fed with alfalfa, soybean and transgenic cotton is unknown. It concludes that it is important to continue the search for bioassays to ensure biosafety of genetically modified (GM) foods, supported by omic technologies so it is recommended that the competent authorities apply the principles of parsimony, precautionary and transparent, particularly in the planting of genetically modified corn in Mexico.

Keywords: Biotechnology, food, risk, health.

INTRODUCCIÓN

Las industrias Agro-biotecnológicas como PioneerTM, DuPontTM, MonsantoTM, SyngentaTM, NovartisTM entre otras, han desarrollado alimentos transgénicos a través de la ingeniería genética, especialmente de la tecnología del DNA recombinante, a través de la cual se han introducido uno o más genes de una bacteria principalmente de *Escherichia sp* y *Bacillus turingiensis*; con el objeto de mejorar su resistencia a insectos y herbicidas, para reducir el contenido de sustancias tóxicas y antinutricionales (Hammond *et al.*, 2004; Ahmad *et al.*, 2006).

El tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill), fué el primer cultivo transgénico, del cual actualmente se conoce su genoma, lo que representa un importante avance en el conocimiento de las regiones funcionales que revelan el orden, orientación y posiciones de por lo menos 35,000 genes; con lo que se ha logrado un mayor entendimiento de la interacción entre el cultivo y su medio ambiente, asimismo con el impacto de plagas que afectan su viabilidad y salud (Fischhoff *et al.*, 1987); por lo que se avanzó en las secuenciaciones genómicas en otros alimentos (Fares *et al.*, 1998).

Los alimentos genéticamente modificados (GM) resistentes a insectos, expresan proteínas cristal llamadas Cry con actividad insecticida sobre lepidópteros y coléopteros. El gen cry, ha sido extraído del genoma de distintas subespecies de *Bacillus thuringiensis*, en por lo menos 28 cepas, entre las cuales la subespecie *kursei* e *israelensis*, son las más comunes y de las cuales han sido identificadas alrededor de 300 proteínas Cry, como son: CryCa, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry2Ab, Cry1Ab, Cry9c, Cry1Ac, cry3Bb, cry3Aa (Bravo, 2013). Del maíz Bt, se encuentran distintos eventos como son BT11, Bt176, MON810, MON863, patentados por las Industrias de Pioneer Hi-Bred y Monsanto.

A nivel mundial se cultivan 160 millones de hectáreas de alimentos transgénicos, principalmente de arroz, maíz, soya, canola, alfalfa y algodón; producidas por aproximadamente 16.7 millones de agricultores; siendo los principales países exportadores: EU, Canadá, Argentina, Brasil, China y Sudáfrica (James, 2012)

En el año 2000, los cultivos transgénicos de soya comprendían 72 millones de ha, 140 correspondían al maíz, 34 millones a la semilla de algodón y 25 millones a la colza. Por lo que el 40% del total de soya cultivada a nivel mundial es transgénica, el 10% es de maíz, 16% de algodón y 11% corresponde a la colza (James, 2012).

Entre los países de la Unión Europea, España cultiva aproximadamente 53, 225 hectáreas de maíz Bt, lo que supone el 12.5 % de su producción total; incluso cuentan con tres nuevas variedades de maíz: *DKC3421YG*, *PR38F71* y *PR39V17*. Actualmente son 45 los alimentos transgénicos autorizados por el gobierno español; en cuanto a la soya transgénica, autoriza la importación de 3 millones de toneladas, resistente al herbicida glifosato y su consumo data desde 1996 (Díaz, 2006).

Alemania prohíbe la siembra de alimentos genéticamente modificados, pero autoriza su importación, siempre que el contenido del evento sea menor a 0.9%; solicitando su etiquetado para su comercialización. Francia prohibió la importación de soya y estableció una guía de *buenas prácticas* para el cultivo de plantas GM, en donde se asegura la coexistencia entre los cultivos transgénicos y no transgénicos; requiriendo un perímetro de 25 metros por cada parcela sembrada, y en caso de no existir la distancia entre los campos de cultivos transgénicos y convencionales, el maíz recolectado se considerará transgénico (ECHC, 2000; EFS, 2012).

En los Estados Unidos de Norteamérica, los alimentos transgénicos fueron aprobados para consumo humano desde mediados de la década de los noventas, sin ningún incidente por su consumo, a excepción del maíz *Starlink*, que contiene la proteína *Cry9C*, de la bacteria *B. thuriangiensis*, ya que fue retirado del comercio por haber estado involucrado en episodios alérgicos de algunos trabajadores. El maíz starlink fue aprobado como ingrediente para la formulación de alimentos balanceados para consumo animal y se encontró en más de 300 productos para consumo humano (Lin et al., 2003; Bernstein et al., 2003), problema que generó que Japón y Corea del Sur, entre otros países, impusieran restricciones comerciales a los Estados Unidos (Lin et al., 2003).

México y una veintena de países con economías emergentes se han sumado a esta nueva era agro-biotecnológica, con el objeto de favorecer la producción de granos y semillas de oleaginosas y asegurar la demanda de la población. No obstante existen maíces híbridos que han sido mejorados por entrecruzamientos entre variedades, y que han dado excelentes resultados en una mejora en su composición nutricional, como mayor resistencia a plagas y con mayor adaptación a las zonas de cultivo nacionales (Reyes et al., 2004; Bravo, 2013).

En 1995, la Secretaría de Salud en México aprobó la introducción de papa y jitomate genéticamente modificados. En 1996 aprobó la siembra de algodón resistente a

insectos en el Norte del país; y a partir del año 2009 se cultiva algodón transgénico (*NuCOTN 35B*) sobre una superficie superior a las 100 mil hectáreas y con una producción de unas 500 mil toneladas por cosecha, en los Estados de Chihuahua, Durango y Sonora (SAGARPA, 2009).

En el 2002, el país autorizó 30 maíces transgénicos, los cuales se sembraron en por lo menos 100,000 ha en los Estados de Tamaulipas, Sonora y Sinaloa (*MON21-9*) conteniendo el gen *epsps*, *MON-603-6*, *MON810-5* (*gen cry 1Ab*), *DAS 1507-1* (*gen cry1F* y *gen pat*), *MON863-5* (*gen cry 3Bb1* y *gen ntp11*), así como *MON 603-6 X MON810-6*, que contienen genes apilados (*gen cry1Ab*, *gen cp4* y *epsps*) (SENASICA, 2012).

En el 2006, se importaron cuatro millones de toneladas de soya transgénica, en el año siguiente se registraron 43 autorizaciones para la siembra de soya transgénica en las fases experimental y piloto, en por lo menos 253 mil hectáreas, en los Estados de Jalisco, Campeche, Quintana Roo, Yucatán, Tamaulipas, San Luis Potosí, Veracruz y Chiapas (SAGARPA, 2008).

En el 2009 se aprobaron 24 solicitudes de siembra experimental de maíz transgénico, particularmente los eventos *DAS-01507-1* y *MON-00603-06*, en el Valle del Yaqui en el estado de Sonora; en dos municipios en el estado de Chihuahua; Río Bravo y Díaz Ordaz en Tamaulipas y en Los Mochis en el estado de Sinaloa. En 2012, se autorizó la siembra de soya transgénica *MON-04032-6*, en 30,000 ha en la Península de Yucatán (SENASICA, 2012).

En el 2011, se plantaron 161,500 hectáreas de algodón transgénico, lo que equivale a una adopción de la tecnología del 87%. Se ha logrado un incremento en la calidad del algodón al eliminar al gusano Rosado, que ataca directamente el botón del algodón, y al lograr una reducción muy importante en la utilización de insecticidas químicos (Hamilton *et al.*, 2004; Hossain *et al.*, 2004).

La opinión de consumidores

La opinión del público ha sido objeto de intensa investigación en muchos países; los resultados sugieren que la biotecnología de la manipulación genética en los alimentos para consumo humano, se asocia con un alto riesgo y relativamente bajo beneficio, en países europeos principalmente (Tait, 2000). Por lo tanto, la percepción pública de los Organismos Genéticamente Modificados (OGM) se basa en diversos aspectos, de índole ético, de la implementación y eficacia de los sistemas de trazabilidad, disparidad del desarrollo entre países en términos económicos y de la soberanía alimentaria (Hu *et al.*, 2005). El público tiende a rechazar los argumentos económicos de la biotecnología de cultivos sobretodo de legalizar su introducción al percibir un beneficio de inequidad a favor de las industrias agroalimentarias (Tormo, 2000; Madsen *et al.*, 2002).

Estudios de Toxicidad

Los estudios de toxicidad de los OGM, mantuvo una información científica limitada en los primeros años de 2000, debido a los estudios de equivalencia sustancial que se consideraron como evidencia suficiente de inocuidad (Herman *et al.*, 2004, Herman *et al.*, 2007). Actualmente se investiga la sinergia o efecto aditivo con otros contaminantes (Domingo *et al.*, 2011; Maresca *et al.*, 2001; Maresca *et al.*, 2002; Williams *et al.*, 2002; Bouhet *et al.*, 2005; De la campa *et al.*, 2005).

La toxicidad de las proteínas cry ha sido evaluada en animales invertebrados, principalmente en insectos blanco del grupo de los gorgojos y escarabajos (Bai *et al.*, 2006) y de polillas y mariposas como el barrenador del tallo del maíz (lepidópteros). Los resultados han mostrado su especificidad tóxica en estos insectos a nivel gastrointestinal (FAO/OMS, 2001; Ahmad *et al.*, 2006). Existe limitada información sobre la concentración de proteína Cry1Ab, en organismos no blanco, como son herbívoros y artrópodos, depredadores como el escarabajo (Harwood *et al.*, 2005).

Dosis Letal Media (DL_m)

La Dosis Letal media (DL_m), fue obtenida al alimentar ratones CD-1, hembras y machos de seis semanas de edad, con la proteína Cry 1Ac, durante 14 días, utilizando dosis de 1,620 mg Kg edad; los resultados mostraron una dosis letal media (DL_m) para ratones hembras, de 1,290 mg y de 1,460 mg para ratones machos. Por lo que la agencia americana de protección al medio ambiente (EPA) la consideró una sustancia de toxicidad categoría III (EPA, 2010).

Estudios *in vitro*

Las proteínas Cry, que han sido purificadas se han sometido a estudios *in vitro*, con el objeto de observar su degradabilidad bajo un tratamiento térmico de 37 ° C, los resultados mostraron su desnaturalización casi inmediata; lo cual sugiere su degradación en el tracto gastro-intestinal de los animales que la consuman; también se ha observado su degradación al ser expuesta a un pH ácido durante dos horas, por lo que con el estudio se aseguraba que la proteína cry es altamente degradable bajo condiciones de laboratorio (Goldstein, 2005; EFSA, 2008).

Estudios de Alergenicidad

La soya transgénica, fue de los primeros alimentos que se utilizaron para analizar su posible efecto alergénico, los resultados mostraron que el extracto de la nuez de Brasil como el de la soya transgénica podían inducir reacciones alérgicas en individuos sensibilizados, debido a que la proteína codificante era resistente a la digestión enzimática (Nordlee *et al.*, 1996; Murtagh *et al.*, 2003). Desafortunadamente, esta

proteína ya se ha introducido en muchas especies vegetales con el fin de mejorar la calidad nutricional. Sin embargo otros trabajos con la soya *Roundup Ready*, han obtenido resultados contrarios, como los estudios realizados con maíz *MON 810*, *Bt11* y *Bt 176*, en los cuales no se observaron efectos sobre el sistema inmunológico (Bernstein *et al.*, 2003). La proteína *Cry1Ac*, ha sido identificada como un inmunógeno sistémico.

A través de la bioinformática, se han analizado las propiedades alergénicas de 85 proteínas, 49 de ellas provenientes de plantas y 36 de animales, utilizadas como transgenes y cuyos resultados han mostrado que 16 de estas proteínas poseen propiedades alergénicas, capaces de inducir clínicamente su efecto (Saha, 2006). Por lo que la biotecnología continúa estudiando la posibilidad de disminuir los genes que expresan la proteína alergénica 2S en algunos alimentos transgénicos, mediante el RNA de interferencia, con el objeto de lograr disminuir la concentración de esta proteína, obteniendo por esta vía el arroz y zanahoria transgénica hipoalergénicas (Bravo *et al.*, 2013).

La soya MON87701 y el maíz Bt son ingredientes comunes en la formulación de alimentos balanceados para bovinos, cerdos y aves (*Gallus domesticus*), los cuales se importan de los Estados Unidos de Norteamérica; siendo aparentemente seguros ya que se han detectado bajos contenidos en las semillas, lo cual sugiere la incorporación de bajas concentraciones de la proteína insecticida en los alimentos balanceados. Por otro lado, la presencia de proteína transgénica en las hojas alcanza niveles de 340 ng/g, por lo que estudios que muestren sus efectos en animales son necesarios (Herman, 2003).

Estudios *In vivo*

De los estudios de alimentación con maíz BT realizados con gallinas de 17 semanas de edad, y con pollos parrilleros; los resultados no han mostrado ningún efecto sobre los parámetros productivos en ambas especies de aves (Aeschbacher *et al.*, 2005; Brake *et al.*, 2005; Brake *et al.*, 2006).

En cerdos de 40 kg de peso vivo de cruza Duroc, que fueron alimentados durante cuatro semanas con maíz Bt11, que expresa la proteína *Cry1Ab*, se detectó una degradación incompleta de la proteína, identificándose fragmentos de la misma en diferentes niveles del tracto intestinal (duodeno, ileon, ciego y recto). Otros estudios realizados con maíz Bt utilizando cerdos de 40 días de edad y alimentados durante 110 días, no se encontraron efectos sobre el sistema inmunológico, ni cambios inflamatorios del tracto intestinal (Chowdhury *et al.*, 2003; George *et al.*, 2004).

Por otro lado, estudios con rumiantes, en diferentes etapas fisiológicas (crecimiento y producción), con distinto fin zootécnico (carne y leche), fueron alimentados con ensilaje

de maíz transgénico (con la proteína *Cry1Ab*), con el objetivo de determinar algún efecto sobre su producción y salud; los resultados no mostraron algún efecto negativo (Folmer *et al.*, 2002). En vacas lecheras de raza Bavarian Fleckvieh, alimentadas con el evento de maíz MON810 (con *Cry1Ab*), durante 25 meses, se colectaron muestras de contenido ruminal, abomaso, intestino delgado, intestino grueso y analizaron para determinar la proteína total y *Cry1Ab* por ELISA método. Se observó una disminución del 44% de la concentración inicial de la proteína insecticida y fragmentos residuales con un peso de 34 KDa, y niveles de 3.84 μ g en rumen y 0.38 μ g en abomaso; por lo que se concluyó que la proteína se degrada durante la digestión (Paul, 2010). Otros estudios efectuados durante 90 días, no han detectado efectos adversos de la proteína *Cry1Ab* en órganos linfoides ni en las inmunoglobulinas IgE (George *et al.*, 2004; Klefer *et al.*, 2002).

Bioensayos

Los estudios *in vivo* que han sido usados para detectar la toxicidad de la proteína *cry1A*, en roedores, monos y humanos, indican la ausencia de uniones específicas de la proteína con las células del tejido gastro-intestinal. Las pruebas de toxicidad aguda y reproductiva en animales de laboratorio lo han confirmado, ya que al alimentar ratones hembra durante las etapas de gestación y lactación no encontraron evidencia de daño (Brake, 2004). Sin embargo para otros autores aún falta evidencia que asegure la falta de una respuesta inflamatoria (Th1) y una disminución en la activación de la respuesta inmune (Th2) por el consumidor (Bouhet, 2005). Por lo tanto es necesario desarrollar otros modelos experimentales que acompañen a los modelos de animales de laboratorio, uno de éstos es el de la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), que es insensible a la toxicidad de las toxinas *Cry* y en el que se puede relacionar cualquier cambio en el fenotipo con los procesos fisiológicos, a nivel celular y molecular. Los análisis proteómicos que utilicen protocolos estandarizados, pueden ser una herramienta adicional para realizar una evaluación completa del potencial alergénico de una proteína insecticida (Ladics y Selgrade 2009).

La regulación

El Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad (Naciones Unidas), que se compone de 40 artículos y que aborda los temas relacionados con los movimientos transfronterizos, tránsito, manipulación y utilización de organismos vivos modificados; tomando en cuenta los riesgos para la salud humana, por lo que el país exportador deberá advertir al país importador de la llegada del mismo; de manera que el país receptor pueda evaluar el riesgo, aceptar o no su entrada y establecer las mejores condiciones de seguridad; documento que se conoce como el mandato de Yakarta (Kuiper *et al.*, 2003).

En México, la ley de bioseguridad de organismos genéticamente modificados (LBOGM), con 124 artículos repartidos en doce títulos, fue publicada el 18 de marzo de 2005 en el Diario Oficial de la Federación, la cual es de orden público y de interés social, y se deriva el Reglamento que detalla los requisitos para realizar las actividades de liberación experimental, piloto, comercialización, importación y exportación; con el fin de prevenir, evitar o reducir los posibles riesgos que estas actividades pudieran ocasionar a la salud humana o al medio ambiente, así como a la diversidad biológica, o a la sanidad animal, vegetal y acuícola (Ley de bioseguridad, 2005; Reglamento, 2009).

CONCLUSIÓN

No existe evidencia de toxicidad en las proteínas insecticidas *Cry1Ab* y *Cry1Ac* introducidas al maíz y a la soya, obtenidas de *Bacillus thuriangiensis subs. Kusrtaki*; sin embargo actualmente el maíz transgénico contiene genes apilados que expresan más de una proteína, por lo que se necesita mayor información proteómica y toxicológica; existiendo riesgo al medio ambiente y a la sanidad animal. Los Organismos Genéticamente Modificados, deberán estar sujetos a la regulación nacional por las dependencias competentes (SEMARNAT, COFEPRIS, SENASICA, SAGARPA y SALUD); con el objeto de identificar cualquier tipo de riesgo. Por lo que es muy recomendable aplicar los principios de parsimonia y precaución por los tomadores de decisiones gubernamentales, ya que en el país existen más de 3 millones de personas que se dedican al cultivo del maíz; por lo que estudios socio-económicos de los Institutos de investigación públicos y privados que avalen los beneficios de la liberación de maíz transgénico son importantes.

LITERATURA CITADA

AESCHBACHER K, Messikommer R, Meile L, Wenk C. Bt176 corn in poultry nutrition: physiological characteristics and fate of recombinant plant DNA in chickens. Poult Sci. 2005; 84(3): 385-394.

AHMAD A, Wilde GE, Whitworth RJ, Zolnerowich G. Effect of corn hybrids expressing the coleopteran-specific cry3Bb1 protein for corn rootworm control on aboveground insect predators. J Econ Entomol. 2006; 99(4): 1085-95.

Agencia Americana de Protección al medio ambiente (EPA). *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac Protein and the Genetic Material (Vector PV-GMIR9) Necessary for Its Production in MON 87701 (OECD Unique Identifier: MON 877Ø1-2) Soybean. U.S. Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Biopesticides and Pollution Prevention Division. 2010.

BAI Y, Jiang MX, Cheng JA, Wang D. Effects of Cry1Ab toxin on *Propylea japonica* (Thunberg) (Coleoptera: Coccinellidae) Through Its Prey, *Nilaparvata lugens* Stål (Homoptera: Delphacidae), feeding on transgenic Bt rice. Environmental Entomology. 2006; 35: 1130-1136.

- BERNSTEIN JA, Bernstein IL, Bucchini L. Clinical and laboratory investigation of allergy to genetically modified foods. *Environ Halth Perspect* vol III: 8. 2003.
- BOUHET S, Oswald IP. The effects of mycotoxins, fungal food contaminants on the intestinal epithelial cell-derived innate immune response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2005; 108 (1-2): 199-209.
- BRAKE J, Faust MA, Stein J. Evaluation of transgenic event Bt11 hybrid corn in broiler chickens. *Poult Sci*. 2003; 82(4): 551-559.
- BRAKE DG, Thaler R, Evenson DP. Evaluation of Bt (*Bacillus thuringiensis*) corn on mouse testicular development by dual parameter flow cytometry. *J Agric Food Chem*. 2004; 52(7): 2097-2102.
- BRAKE J, Faust M, Stein J. Evaluation of transgenic hybrid corn (VIP3A) in broiler chickens. *Poult Sci*. 2005; 84(3): 503-512.
- BRAVO A. Biotecnología agrícola y agroecología, ¿Complementarias u opuestas?. 2013 *Ciencia AMC*. 2013; 64: 68-77.
- CHOWDHURY EH, Kuribara H, Hino A, Sultana P, Mikami O, Shimada N, Guruge KS, Saito M, Nakajima Y. Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *J Anim Sci*. 2003; 81(10): 2546-2551.
- COCKBURN A. Assuring the safety of genetically modified foods. the importance of an holistic, integrative approach. *J. of Biotecnology*. 2002; 96 (1): 79-106.
- DE LA CAMPA R, Hooker DC, Miller JD, Schaafsma AW, Hammond BG. Modeling effects of environment, insect damage, and Bt genotypes on fumonisin accumulation in maize in Argentina and the Philippines. *Mycopathologia*. 2005;159(4): 539-552
- DÍAZ MMM. Proteasas digestivas de tipo trpsina del yaladro del maíz. Tesis doctoral.Universidad Politécnica de Madrid. Departamento de biotecnología. 2006.
- DOMINGO JL, Bodonaba JG. A literature review on the safety assessment of genetically modified plants. *Environment International*. 2011; 37(4):734-742.
- ECHC (European Commission Health and Consumers) 2000. Opinión of the Scientif Comttee on plants, on the invocation by Germany of article 16 rgearding the genetically modified Bt-maize In http://europa.eu/food/fs/sc/scp.out78_gmo_eu.html
- EFS (European Food Safety) Guidance of options for evaluation of the effectiveness for reducing the risk of introduction and spread of genetically modified organism. *EFSA J*. 2012 (10):2755-2765.
- EFSA. Safety and Nutritional assessment of GM plants and derived food and feed. Food and Chemical Toxicology 46 S2-S70. Report of the EFSA GMO Panel.2008.
- FAO/OMS. Safety assessment of food derived from genetically modified microorganism. Geneve, Switzerland. 2001.
- FAO. Workshop on the safety assessment of food derived from modern biotchnology for the states of the gulf cooperation council. Rome, Italy. 2004.
- FARES NH, El-Sayed AK. Fine structural changes in the ileum of mice fed on delta-endotoxin-treated potatoes and transgenic potatoes. *Nat Toxins*.1988; 6(6): 219-233.

- FISCHHOFF DA, Bowdish P, Perlak F, Marrone P. Insect tolerant transgenic tomato plants. *Bio/Technology*. 1987; 5:807-813.
- FOLMER JD, Grant RJ, Milton CT, Beck J. Utilization of Bt corn residues by grazing beef steers and Bt corn silage and grain by growing beef cattle and lactating dairy cows. *J Anim Sci*. 2002; 80(5): 1352-1361.
- GEORGE C, Ridley WP, Obert JC, Nemeth MA, Breeze ML, Astwood JD. Composition of grain and forage from corn rootworm-protected corn event MON 863 is equivalent to that of conventional corn (*Zea mays* L.). *J Agric Food Chem*. 2004; 52(13): 4149-4158.
- GOLDSTEIN LA, Tinland B, Gilberston LA. 2005. Human safety and GM plants. *J.Appl.Microbiol*. 2005; 99: 7-23.
- HAMILTON KA, Pyla PD, Breeze M, Olson T, Li M, Robinson E, Gallagher SP, Sorbet R, Chen Y. Bollgard II cotton: compositional analysis and feeding studies of cottonseed from insect-protected cotton (*Gossypium hirsutum* L.) producing the Cry1Ac and Cry2Ab2 proteins. *J Agric Food Chem*. 2004; 52 (23): 6969-6976.
- HAMMOND BG, Campbell KW, Pilcher CD, DeGooyer TA, Robinson AE, McMillen BL, Spangler SM, Riordan SG, Rice LG, Richard JL. Lower fumonisin mycotoxin levels in the grain of Bt corn grown in the United States in 2000-2002. *J Agric Food Chem*. 2004; 52(5): 1390-1397.
- HERMAN EM. Modified soybeans and food allergies. *J.Of Exp. BotaNY*. 2003; 54 (386): 1317-1319.
- HARWOOD J, Wallin WG, Obrycki JJ. Uptake of Bt endotoxins by nontarget herbivores and higher order arthropod predators: molecular evidence from a transgenic corn agroecosystem. *Molecular Ecology*. 2005; 14: 2815-2823.
- HERMAN RA, Phillips AM, Collins RA, Tagliani LA, Claussen FA, Graham CD, Bickers BL, Harris TA, Prochaska LM. Compositional equivalency of Cry1F corn event TC6275 and conventional corn (*Zea mays* L.). *J Agric Food Chem*. 2004; 52(9): 2726-2734.
- HERMAN RA, Storer NP, Phillips AM, Prochaska LM, Windels P. Compositional assessment of event DAS-59122-7 maize using substantial equivalence. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007; 47(1): 37-47.
- HOSSAIN F, Pray CE, Lu Y, Huang J, Fan C, Hu R. Genetically modified cotton and farmers' health in China. *Int J Occup Environ Health*. 2004; 10(3): 296-303.
- HU WA, Hünneimyer MM, Veeman WL, Adamowicz, Srivastava L. Trading off Health, Environmental and Genetic Modification Attributes in Foods European Review of Agricultural Economics. 2004; 31 (3): 389-408.
- IBARRA JE, Del Rincón CMC. Análisis e integración de la información sobre OGMs con eventos Bt.: Reporte final sobre el análisis de riesgo por su liberación. CINVESTAV-Campus Guanajuato, Irapuato, Gto. México. <http://www.inecc.gob.mx>
- JAMES C. Global status of commercialized biotech/GM crops: 2011 ISAAA Briefs 44. ISAAA, Ithaca, New York. 2012.

- KLEFER GA., Kuiper H.A. 2002. Considerations for the assessment on the safety of genetically modified animals used for human or animal feed. *Livestock Production Science*. 2002; 74 (3): 275-285.
- KUIPER HA, Kleter GA. The scientific basis for risk assessment and regulation of genetically modified foods. *Trends in food & technology*. 2003; 14 (5-6): 277-293.
- LADICS G, Selgrade M. Identifying food proteins with allergenic potential: evolution of approaches to safety assessment and research to provide additional tools. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*; 2009; 54 (3): 2-6.
- LEY de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados. *Nueva Ley Diario Oficial Federación*. 18-03-2005. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión, Secretaría General. Secretaría de Servicios Parlamentarios, Centro de Documentación, Información y Análisis. México. 2005.
- LIN W, Price GK, Allen EW. "StarLink: Impacts on the U.S. corn market and world trade", *Agribusiness*. 2003;19 (4):473-488.
- MADSEN KH, Valverde BE. Risk assessment of herbicide resistant crops. *Weed Tech*. 2002; 16(1): 215-223.
- MARESCA M, Mahfoud R, Pfohl-Leskowicz A, Fantini J. Mycotoxin ochratoxin A alters intestinal barrier and absorption functions but has no effect on chloride secretion. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2001; 176:54-63
- MARESCA M, Mahfound R. The Deoxinivalenol affects nutrient absorption in human intestinal epithelial cells. *J. Nutrition*. 2002; 132 (9): 2723-2731
- MENDOZA DG, Portillo A, Arias E, Ribas RM. New combinations of cry genes from bacillus thuringiensis strains isolated from northwestern Mexico. *International Microbiology*. 2012; 15:211-218.
- MURTAGH GJ, Archer DB, Alcocer MJ. In vitro stability and immunoreactivity of the native and recombinant plant food 2S albumins Ber 1 SFA-8. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33 (8):1147-1152.
- NORDLEE JA, Taylor SL, Bush RK. Identification of a Brazil nut allergen in transgenic soybeans. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334:688-692.
- PANDA R, Ariyaratnan H. Challenges in testing genetically modified crops for potential increases in endogenous allergen expression for safety. *Allergy*. 2013; 68(2):142-151.
- PAUL V, Guerthler P, Wiedermann S, Meyer H. 2010. Degradation of Cry1Ab protein from genetically modified maize in relation to total dietary fed proteins in dairy cow digestion. *Transgenic Res*. 2010; 19 (4):683-689.
- PEÑA BSD, Carmona MM, Valladares CB. Comparación de calidad física, contenido de fenoles y aflatoxinas en maíces híbridos y nativos. *Rev. Mexicana de Ciencias Agrícolas*. 2013; 4 (5):779-788.
- REGLAMENTO de la Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados 2009. Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión. Secretaría General,

- Secretaría de Servicios Parlamentarios, Centro de Documentación, Información y Análisis. DOF 06-03-2009.
- REYES MC, Cantú M. H-47híbrido de maíz para el noreste de México. *Rev.Fitotec. Mex.* 2004; 27(3):289-294.
- SAHA S, Raghava G. Prediction of allergenic proteins and mapping of IgE epitopes. *Nucleic Acids Research.* 2006; 34:202-209.
- Secretaria de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos (SAGARPA). Producción de maíz. Subsecretaría de Agricultura, Ganaduría y Forestación. México, D.F. 2008:9.
- SENASICA, DGIAAP. SAGARPA, 2012. Estatus de solicitudes de permisos de liberación al ambiente de organismos genéticamente modificados ingresadas 2009, 2010, 2011.
- TONY MA, Butschke A, Broll H, Grohmann L, Zagon J, Halle I, Dänicke S, Schauzu M, Hafez HM, Flachowsky G. Safety assessment of BT 176 maize in broiler nutrition: degradation of maize-DNA and its metabolic fate. *Archives of Animal Nutrition.* 2003; 57(4): 235-252.
- TORMO DMJ. Los alimentos modificados genéticamente y la epidemiología actual. *Revista Española de Salud Pública.* 2000; 74 (3):211-214.
- WILLIAMS P, Windham G, Buckley P, Daves C. Aflatoxin accumulation in conventional and transgenic corn hybrids infested with southwestern corn borer. *J. Agric. Urban. Entomol.* 2002; 19(4):227-236.