

**ACADEMIA NACIONAL
DE AGRONOMIA Y VETERINARIA**

BUENOS AIRES

REPUBLICA ARGENTINA

Acto de Incorporación
del Académico Correspondiente
Sir WILLIAM M. HENDERSON

Apertura del Acto por el Presidente de la Academia
Dr. ANTONIO PIRES

Recepción por el Académico de Número
Dr. HECTOR G. ARAMBURU

Conferencia de
Sir WILLIAM M. HENDERSON
sobre
Investigación en fiebre aftosa.
Evaluación de recientes progresos



SESION PUBLICA
del
1º de abril de 1982

ACADEMIA NACIONAL DE AGRONOMIA Y VETERINARIA

Fundada el 16 de Octubre de 1909

Avda. Alvear 1711 - Buenos Aires

República Argentina

MESA DIRECTIVA

<i>Presidente</i>	Dr. Antonio Pires
<i>Vicepresidente</i>	Ing. Agr. Eduardo Pous Peña
<i>Secretario General</i>	Dr. Enrique García Mata
<i>Secretario de Actas</i>	Dr. Alfredo Manzullo
<i>Tesorero</i>	Ing. Agr. Diego Joaquín Ibarbia
<i>Protesorero</i>	Dr. José M. R. Quevedo

ACADEMICOS DE NUMERO

Dr. Héctor G. Aramburu
Dr. Alejandro Baudou
Ing. Agr. Juan J. Burgos
Ing. Agr. Ewald A. Favret
Dr. Guillermo G. Gallo
Dr. Enrique García Mata
Dr. Mauricio B. Helman
Ing. Agr. Juan H. Hunziker
Ing. Agr. Diego Joaquín Ibarbia
Ing. Agr. Walter F. Kugler
Dr. Alfredo Manzullo
Ing. Agr. Ichiro Mizuno
Dr. José J. Monteverde
Dr. Emilio G. Morini
Dr. Antonio Pires
Ing. Agr. Eduardo Pous Peña
Dr. José M. R. Quevedo
Ing. Agr. Arturo E. Ragonese
Dr. Norberto Ras
Ing. Agr. Manfredo A. L. Reichart
Ing. Agr. Alberto Soriano
Ing. Agr. Santos Soriano
Dr. Ezequiel C. Tagle

ACADEMICO HONORARIO

Ing. Agr. Dr. Norman Borlaug

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES

Dr. Telésforo Bonadonna (Italia)
Dr. Felice Cinotti (Italia)
Ing. Agr. Guillermo Covas (Argentina)
Dr. Carlos Luis de Cuenca (España)
Ing. Agr. Ernesto Godoy (Argentina)
Sir William M. Henderson (Gran Bretaña)
Ing. Agr. Armando T. Hunziker (Argentina)
Ing. Agr. Antonio Krapovickas (Argentina)
Dr. Oscar J. Lombardero (Argentina)
Ing. Agr. Jorge A. Luque (Argentina)
Dr. Horacio F. Mayer (Argentina)
Ing. Agr. Antonio Nasca (Argentina)
Ing. Agr. León Nijensohn (Argentina)
Dr. Charles C. Poppensieck (Estados Unidos)
Ing. Agr. Ruy Barbosa (Chile)

Conferencia de Sir William M. Henderson
INVESTIGACION EN FIEBRE AFTOSA.
EVALUACION DE RECIENTES PROGRESOS

Sr. Presidente de la Academia
Nacional de Agronomía y
Veterinaria.

Dr. Antonio Pires.

Sr. Embajador de Gran Bretaña Sr.
Anthony Williams.

Sr. Académico Profesor Dr. Héctor
G. Aramburu.

Señores Académicos.

Señoras y Señores:

Había pensado que si hablaba en castellano iba a encontrar dificultoso hallar palabras suficientemente apropiadas para expresar mi gratitud por el honor que Ud. Sr. Presidente y Compañeros Académicos, me han conferido al incorporarme hoy a vosotros como Miembro Correspondiente. Ahora que he oído vuestra presentación Dr. Pires y el verdaderamente generoso elogio tan excelentemente dicho por mi amigo Héctor Guillermo Aramburu, me doy cuenta que he subestimado en mucho las dificultades de mi tarea.

Para mi, la asociación con la Re-

pública Argentina comenzó en 1945 cuando Héctor Aramburu llegó a Pirbright para trabajar con mis colegas y conmigo en investigación en fiebre aftosa. Considero un gran privilegio nuestro absorbente interés en esta enfermedad y los intentos mutuos de superar los perjudiciales efectos en Inglaterra, en América y quizás muy especialmente un programa conjunto iniciado entre la República Argentina, los Estados Unidos y el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. Hubo tres Directores de Programa, Héctor Guillermo Aramburu, Mauricio Shahan y el que habla. En 1965 cesó mi participación activa cuando regresé a Inglaterra; sin embargo, uno de mis mayores placeres ha sido el mantener relaciones con mis colegas y amigos y haber podido retornar a Sud América en muchas ocasiones felices.

En 1978 me retiré del puesto de Director del Servicio de Investigaciones Agrícolas del Reino Unido, una posición que incluía asuntos referentes a animales, plantas, suelos, ingeniería agrícola y tecnología de alimentos. Ahora, para mí es un gran placer dedicarme a la salud animal en general y en particular con-

centrarme en la aplicación de la nueva tecnología de la ingeniería genética. Como ya no trabajo en la mesa de laboratorio trato de valorar y evaluar la significación de las contribuciones al conocimiento que otros hacen.

Constituye pues un gran honor y un privilegio el que se me haya dado la oportunidad de hablar acerca de recientes progresos de la investigación en fiebre aftosa. Es también una prueba que espero poder superar ya que cualquier intento de valorar un nuevo avance requiere entregarse a cierta especulación.

Tengo sin embargo la ventaja de poder mirar atrás hacia unas décadas de compromiso personal en investigación en fiebre aftosa, actividad que comencé hace cuarenta y tres años. Esto fue justamente en el tiempo en que Waldmann y sus colaboradores estaban logrando los primeros resultados en la protección de bovinos por medio de una vacuna contra la enfermedad. Ahora tenemos en perspectiva una nueva vacuna por utilización de la reciente tecnología de la recombinación genética siendo realmente extraordinario observar cuan rápidamente se ha progresado en la investigación de DNA recombinante.

He tenido la fortuna de haber estado involucrado en ella, desde por lo menos sus comienzos en Gran Bretaña. Esto comenzó como un hecho relacionado con la posición en que me encontraba en 1974 cuando Paul Berg y sus colegas solicitaron una moratoria voluntaria en el desarrollo de cierto tipo de experimentos

de recombinación de material genético. En Gran Bretaña las dos organizaciones más afectadas fueron la de Medicina (Consejo de Investigaciones Médicas) y la de Agricultura (Consejo de Investigaciones Agrícolas). Mi colega médico (Sir John Gray) y yo tuvimos que decidir acerca de la acción a tomar habiendo sido nuestra respuesta formar un Grupo de Trabajo para valorar los peligros potenciales y recomendar como limitarlos. Esto a su vez llevó al establecimiento del Grupo Asesor de Manipulación Genética el que tuvo la responsabilidad de vigilar toda la investigación en recombinación de DNA, sentando normas y determinando el grado de limitación apropiado para cada experimento.

Luego de retirarme fui nombrado Presidente de ese Grupo, destino que realmente no podría objetar y en esa posición se dió la singular oportunidad de mantenerse al día con el desarrollo de esta nueva ciencia, lo que consecuentemente me dió el status de experto sin haber nunca llevado a cabo un solo experimento. Luego de ejercer ese puesto durante dos años me he conectado con la nueva compañía británica en combinación genética, Celltech, de la que soy actualmente un miembro del Consejo de Directores siendo también Consultor de la Fundación Wellcome en materia de fiebre aftosa.

No es por lo tanto necesario explicar que uno de los asuntos de mayor importancia e interés para mí es la posibilidad de producción de una vacuna antiaftosa por aplicación de la investigación en recombinación genética.

¿Qué significa esto? Es preciso transcribir el RNA viral en el DNA, seleccionar la porción correcta de DNA que codifica la proteína antigénica y los nucleótidos esenciales para la iniciación y control de la expresión posterior de la proteína, incorporar esta nueva secuencia en un plásmido apropiado, insertarlo en una cepa seleccionada de un bacterio tal como **E. coli**, cultivar el bacterio así transformado y con tan alto nivel de expresión como sea posible del antígeno viral, su extracción, purificación, estabilización y formulación en una vacuna.

Esta es una meta a la cual están tratando de llegar muchos grupos. He estado observando con gran interés los progresos que están realizándose aquí en Buenos Aires por los científicos en el CEVAN. Todos debemos haber aplaudido el éxito de la colaboración entre el Centro de Enfermedades Animales de Plum Island y Genentech, la que dió como resultado que se hayan superado todas esas etapas, si bien no en grado óptimo. Hay también grupos trabajando en Alemania, Brasil, Inglaterra, Suiza y en otros países.

En vista del tamaño del esfuerzo el progreso puede ser rápido. Sin embargo para valorar esto sería prudente identificar las características específicas que hacen atractiva la idea de una vacuna genéticamente manipulada y especular acerca de la perspectiva de lograrla y en qué lapso. No vale la pena seguir con esta investigación a menos que haya perspectivas de producir una vacuna que sea por lo menos tan buena, aunque no sea mucho mejor, como las ahora disponibles. Las vacu-

nas actuales no son tan malas y después de todo y a raíz de su uso en la lucha contra la fiebre aftosa, ha sido posible controlar la enfermedad en Europa occidental y alguno de los países gozar prolongados períodos de indemnidad de varios años. Debemos notar con mucha satisfacción el comienzo de una tendencia similar en Sud América con la erradicación de la fiebre aftosa en Chile, tendencia que está apareciendo en otros países de otros Continentes, por ejemplo en Bostwana en Africa y en Indonesia en el Lejano Oriente. En algunos comentarios que haré luego intentaré colocar en perspectiva el papel de la vacunación.

¿CUAL ES LA ESPECIFICACION DE UNA VACUNA IDEAL?

En el caso de la vacuna contra la fiebre aftosa esto debe ser discutido solamente en el contexto de las complejidades del virus y de la enfermedad.

POTENCIA

La potencia de una vacuna inactivada está directamente relacionada a la cantidad de antígeno contenido en cada dosis. Esta relación puede hacerse más favorable por el uso de adyuvantes. Hasta hace muy poco la valoración de la masa antigénica podía solamente hacerse por medio de la titulación del contenido en virus infeccioso del material de partida antes de la inactivación. Un progreso reciente que actualmente se está utilizando rutinariamente en muchos de los laboratorios Wellcome, consiste en la determinación de la concentración de partículas 140 S en el antígeno inactivo. La relación

entre la masa de partículas 140 S y la inmunogenicidad varía de cepa a cepa pero en general es del orden de 0.04 a 0.25 microgramos por 1 D P 50. De los resultados publicados hasta ahora por el grupo Plum Island-Genentech la cantidad de proteína VP 1 expresada para estimular la misma respuesta en anticuerpo parecería ser de alrededor de 1.000 veces mayor sobre la base de peso. Esto no tiene en consideración sin embargo, la posibilidad de mejorar la configuración de la proteína ni tampoco la de mejorar la formulación de la vacuna por el uso por ejemplo, de mejores coadyuvantes.

DURACION DEL EFECTO

La duración de la inmunidad en fiebre aftosa es dependiente del nivel de anticuerpo circulante el que debe ser suficiente para impedir el establecimiento del virus en los lugares de entrada de la infección, y que en esta enfermedad son muy superficiales. Hasta el momento se han utilizado dos maneras, solamente, en las tentativas de mejorar la duración del efecto de una vacuna antiaftosa inactivada. Ellas han sido por aumento de contenido del antígeno o por formulación, como por ejemplo el uso de un adyuvante oleoso. La disponibilidad de la proteína VP 1 expresada por *E. coli* transformada presenta nuevas posibilidades. La adición y reordenamiento de las bases nucleótidas son ilimitadas lo cual puede dar la posibilidad de construir un antígeno para su incorporación en una formulación de lenta liberación de lo cual estan habiendo nuevos ejemplos, posiblemente de alta potencialidad.

SEGURIDAD-INOCUIDAD

La singular y muy favorable característica de una vacuna a DNA recombinante está constituida por el hecho de que debido a la separación y eliminación del virus infeccioso (virion) de la proteína inmunogénica, la vacuna debe ser absolutamente no infecciosa. Además no hay necesidad de utilizar agentes inactivantes cuya acción entraña el riesgo de causar algún deterioro en el antígeno. Un punto adicional es que una vez que se han seleccionado las fracciones de genoma, los siguientes estadios de la producción de la vacuna pueden ser llevados a cabo con completa seguridad sin utilizar ningún procedimiento destinado a contener la infecciosidad.

LA VACUNA POLIVALENTE

En la mayoría de los países en los cuales se utiliza vacuna antiaftosa, la presencia de cepas de virus inmunológicamente diferentes exige la elaboración de una vacuna polivalente que contiene frecuentemente tres componentes y ocasionalmente cuatro. La potencialidad de la tecnología de recombinación del DNA presenta la posibilidad de construir un antígeno que aunque no sea exactamente polivalente, puede ofrecer mejor cobertura de las diferencias de cepas. Esto debe constituir una alta prioridad de investigación ya que está también relacionado con la duración de la inmunidad en una situación epidemiológicamente cambiante.

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

Una de las desventajas de las vacunas actuales es que para mantener la potencia, deben ser almacenadas a una temperatura de alrededor de 4° C pero sin congelar y que esa temperatura de almacenamiento deba ser mantenida durante la distribución hasta el momento de aplicación. La proteína antigénica expresada en *E. coli* debe ser pura y si se puede extraer de la bacteria sin alterar este estado, se incrementa significativamente la posibilidad de producción de una vacuna estable que puede ser almacenada sin refrigeración.

PRODUCCION INDUSTRIAL EN GRAN ESCALA A COSTO RAZONABLE

La valoración de este factor requiere el conocimiento de los costos parciales de producción de las vacunas actuales. Para el propósito de esta presentación esa tarea es innecesaria ya que puede afirmarse con confianza que con una verdadera producción en gran escala el costo del componente antígeno es ciertamente menos del 20 %. Lo que por supuesto es de la mayor importancia es la concentración de antígeno potente que puede ser producido sin aumento en digamos, el otro 80 % de los costos. Parecería que no hubiese ninguna razón obvia para creer que el cultivo en gran escala de *E. coli*, la extracción de la proteína y su formulación no fueran del mismo orden que el del sistema actual. Durante los próximos pocos años, los costos de investigación y desarrollo han de ser altos y sería un error pensar que una nueva vacuna a lo largo de estas líneas, sería más barata que las existentes.

¿Cuáles son las perspectivas de éxito en cada una de las áreas que he descrito?

En el largo plazo tengo un punto de vista optimista pero debe reconocerse que los resultados obtenidos hasta ahora pueden ser solamente considerados como preliminares e incompletos. Creo que es prematuro decir que existe una nueva vacuna a disposición y en mi opinión y durante un período de años no habrá una nueva vacuna comercializable. Experimentos y pruebas de campo han de ocupar nuestra atención durante por lo menos los próximos dos, tres o más años. Cada cambio llevado a cabo por el biólogo molecular con vistas a construir un antígeno mejor y cada cambio en la formulación con vistas a mejorar la potencia de la vacuna, debe ser controlado en animales. Estos experimentos llevan tiempo. Debe recordarse que el éxito debe medirse por la producción de una vacuna que sea por lo menos tan buena, si no mejor, que las actuales y es aún mi preocupación que los problemas causados por la patogénesis de la enfermedad pueden ser la principal dificultad para obtener cualquier mejora considerable.

He tratado de ser objetivo en esta evaluación pero repito que soy optimista y urjo a que se proporcione todo tipo de aliento y ayuda a nuestros jóvenes científicos que trabajan en estas nuevas áreas de investigación.

No puedo concluir esta disertación sin llamar la atención hacia los **cuatro puntos cardinales para el control de la fiebre aftosa:**

1. Una campaña de campo bien planeada, bien organizada y bien financiada basada en los resultados de estudios de los sistemas utilizados en la producción animal, en la escala y amplitud del movimiento de ganado y en la epidemiología de la enfermedad, todo ello en la situación local.
2. Un equipo humano bien entrenado y bien equipado, adecuado en disciplinas y en cantidad, incluyendo los miembros del laboratorio de diagnóstico y de control de productos biológicos con las mismas calificaciones en cuanto a cantidad y disciplinas.
3. Si se ha de utilizar la vacunación, las vacunas deben ser de la más alta calidad.
4. Buena colaboración internacional con programas que se desarrollen paralelamente dentro de áreas epidemiológicas.

Es evidente que la mayor parte de esta conferencia ha sido dedicada al asunto vacunas.

Espero sin embargo que estos últimos puntos acerca de todos los requerimientos para una campaña efectiva, harán posible apreciar que una vacuna potente no es más que un componente del todo.

Estoy convencido que debo reforzar este aspecto y muchos de Uds. me han oído decirlo anteriormente.

Muchas gracias por vuestra amable atención.