

# Drawing conclusions: the future of the animal health and biotechnology partnership

A.A. MacKenzie, H.P.S. Kochhar, D.L. Hutchings, P. Moreau & B. Bilmer

Canadian Food Inspection Agency, 159 Cleopatra Drive, Ottawa, Ontario K1A 0Y9, Canada

Advances in biotechnology (the term biotechnology is being used generally in this review but includes modern techniques of genetic engineering and genetic modification) have led to improved research approaches in areas such as increased disease resistance, improved livestock production, and increasingly refined diagnostic techniques, all of which have the potential to significantly improve overall animal health. New applications of animal biotechnology may soon be commercialised, but they must be of benefit to society and acceptable to the public.

This issue of the OIE *Scientific and Technical Review* is devoted to the application of biotechnology to livestock and fish and to products that benefit animal health. It contains a comprehensive collection of reviews that discuss various techniques of modern biotechnology and significant animal health-related topics. It is difficult to overstate the progress that biotechnology may make in the field of animal health as new applications are expected to bring ever-increasing possibilities. This *Review* describes the status of the science, the application of available biotechnology techniques, and the opportunities that are arising as applied biotechnology opens new doors in the animal health field.

## Animal production/research and public health

In early science-based agricultural production, animals with superior traits were bred in an effort to improve livestock genetics. Now, as these practices have progressed, assisted reproductive technologies (ARTs) play a vital role. The theme of 'breeding the best', as captured in the review by Basur and King, outlines the progression from selective breeding to marker assisted selection. They identify that breeding techniques have been delicately blended with techniques, such as fluorescent *in situ* hybridisation technology (FISH), that diagnose defects associated with

ARTs, e.g. chromosomal aberrations (FISH is just one example of the multiple ways to pinpoint errors or additions to the modified genome). The review of ARTs in cattle by Mapletoft and Hassler also gives a historical perspective of events, from artificial insemination to somatic cell nuclear transfer cloning. Greve and Callesen identify how embryo technology is expected to improve cattle fertility, while Niemann *et al.* and Wells provide insight into the methodologies of transgenic and cloned animal production, respectively. Since the 1970s when transgenics were first developed, there has been a refinement in the production scheme with the use of lentiviral vectors and short interfering ribonucleic acid technology. It is predicted that the transgenic approach, combined with cloning technology, will be instrumental in meeting challenges in agricultural production in the future, including the problem of disease-resistant cattle. The use of technologies that include marker assisted selection and selection of animals based on molecular characterisation is projected to be a means of achieving disease resistance.

## Key concepts and considerations

Advances in biotechnology continue to emerge at an ever-accelerating pace, enhancing the potential for new applications. As the commercialisation of farm animals that have been developed through biotechnology will soon be a reality, there is a pressing need to develop standardised risk analysis guidelines. Risk analyses pertaining to biotechnology-derived animals involve risk assessment, risk management and risk communication (throughout the entire regulatory process). The process must take into account potential hazards and uncertainties in those areas which are of most concern when dealing with biotechnology-derived animals, i.e. food safety, animal health, and the environment. Scientific and regulatory analysts alike must have the means to adequately and

objectively conduct their respective risk analyses so as to ensure a comprehensive, acceptable assessment process for genetically engineered animals. The international scientific community needs to group together and combine its expertise to develop the tools and methodology to assess risks. Identification of potential unknown hazards is the most challenging task that scientists face, but the regulatory community more generally must also address matters related to economics, ethics, societal concerns, and animal welfare. In addition, the regulatory community will need to be mindful of public perception, the importance of public confidence in the regulatory process, the differences in the approaches required between plant and animal biotechnology, and the recognition of the importance of animal health and welfare issues.

Both Einsiedel and McCrea explicitly address the issue of public perception. Einsiedel demonstrates how public understanding and perception of animal biotechnology not only vary geographically, between the European Union and North America for example, but also depend on the proposed end-use, e.g. pharmaceutical production as opposed to food. McCrea's paper expands on the theme of risk communication and describes how previous instances of less-than-ideal risk communication by regulatory authorities have altered people's perception and diminished the public trust. Both authors emphasise the need for policy-makers and regulators to acknowledge the importance of public perception. Moreau and Jordan continue this message in their paper, reiterating the need for any regulatory decision-making process to exhibit 'impartiality, integrity and transparency'.

The articles by Kelly and by Moreau and Jordan deal with the general processes involved in assessing the risks posed by biotechnology in two areas in particular, namely, food safety and animal health. The two are linked, as Kelly explicitly states in her discussion of phenotypic analysis. To some degree, neither the environmental assessment nor the human health (food safety) assessment can be completed without an assessment of the risks to animal health posed by the 'novel' traits of biotechnology-derived animals. Kelly notes that it is likely that transgenic animals and clones exhibiting grossly undesirable effects would be eliminated during commercial development and that risk analysts and others would therefore need to focus on more subtle changes that may have implications for animal health, human health, and the environment.

## Biotechnology-derived vaccines: how beneficial?

Biotechnology-derived vaccines offer advantages and disadvantages in the protection of animal health. On the

one hand, they may be more effective than conventional attenuated vaccines in stimulating protective immune responses, as biotechnology allows for the selection and optimal presentation of specific antigens. In some diseases, mucosal antibodies may be necessary for protection, whereas in other diseases, cellular immunity may be more important. The selection of the route of inoculation and the type of vector or adjuvant used with these vaccines can stimulate certain types of immune response. On the other hand, although they could offer safety-related advantages, biotechnology-derived vaccines may be more expensive to manufacture than conventional vaccines and have lower efficacy than conventional avirulent live vaccines for certain diseases.

However, the ability to differentiate between vaccinated and infected animals is an important tool for some disease control programmes, and biotechnology-derived vaccines paired with diagnostic kits can offer this feature. In some cases, research to identify protective and safe biotechnology-derived vaccines for animal health is a preliminary step in the manufacture of similar products for the human health market. Animal disease that is caused by the same or similar microbes as those that cause human disease is a convenient natural model for this research. Ultimately, the future of biotechnology-derived vaccines for animal health will depend on the availability of products whose safety or efficacy has been improved beyond the safety or efficacy of conventional products, and on the widespread support for vaccination in international disease control programmes.

## Animal biotechnology – ethical perspective

As we look forward, it is reasonable to ask if all ethical considerations in regard to animal bio-engineering have been, or are being, considered. If one contemplates only the science, remarks made over 20 years ago at the 19th Nobel Conference are still very applicable. Dr Christian Anfinsen, who shared the Nobel Prize for Chemistry in 1972, noted that: 'the qualities that characterise and motivate a good scientist do not necessarily have any bearing on the ethical or sociological sequelae of discovery' (1). Some potential uses can not necessarily be envisioned by these scientists as their research unfolds.

While it is generally argued that it would be difficult and inadvisable to attempt to control the normal progress and application of scientific research, problems that arise in biotechnology must be dealt with by those 'who are properly experienced in the moral and legal facets of our society' (1). This then places a burden of responsibility for considering the ethical issue of bio-engineering on scientists, whether

they be researchers, practitioners, or regulators. To enable such consideration to take place, it will be necessary to analyse prospective technological advances and explore the future implications of scientific developments, i.e. to develop foresight processes whenever possible.

The concept is well explored by Hodges, who notes that one of the ethical dilemmas facing the scientist is that of 'wanting to do good but not always knowing what bad consequences may flow from use of new scientific knowledge in biology'. He states that 'many scientists tend to see biotechnology as a natural step in man's process of understanding, controlling and modifying nature' (2). Therefore, while scientists often think that new technology must be acted upon, the public raise ethical questions and wonder if action is being taken, without due consideration of the potential negative outcomes, simply because it is technically feasible.

In his paper for this *Review*, Wells indicates that anatomical, physiological and behavioural changes are possible in cloned and transgenic animals. It will be important, therefore, to develop practical ways of considering the ethical issues surrounding these animals. In his review Kaiser presents 'a practical framework for ethical assessment of genetically modified (GM)-animals', which is founded in principle-based ethics and urges that caution be exercised by assessing risk before actions are taken. A matrix is presented that develops a hypothetical case involving genetically modified fish. The matrix includes components such as small producers, consumers, treated fish, and biota, as well as the ethical concepts of dignity/autonomy, justice/fairness, avoiding doing harm, and trying to do good, thus providing an assessment tool that could prove to be very useful in incorporating ethics within a more comprehensive risk assessment framework.

Regulatory systems often address more manageable and empirically verifiable concerns, such as safety. However, it is vital that a full examination of these issues occurs in order to mitigate the public acceptance problems that have been experienced in other areas of biotechnology.

## Regulating animal biotechnology – a challenge!

While this *Review* identifies national, regional and international policies, institutions and regulatory frameworks (see papers by De Simone, Moulin, Yamanouchi, Kochhar *et al.* and Sendashong *et al.*), it is important to remember that the primary challenge is to carefully provide safeguards against the risks associated with these new technologies and address other issues that may arise. While potential harm can be predicted, its likelihood can be

minimised through systematic scientific research, regulation, and institutional support. As we debate the science behind the technology, our regulations must be built on sound science. Countries need to implement their own national policies that seek to maximise the benefits and minimise the risks associated with the technology. Sound policies are needed to ensure that animal biotechnology is a tool for development, not for exploitation.

There is also an acute need to recognise the value and importance of public perception and its effect on public confidence in the regulatory process. Recognition of the importance of ethical issues and animal health and welfare issues is not currently an intrinsic part of the regulatory framework, yet such recognition is important to the public. There is a need for any regulatory decision-making process to exhibit 'impartiality, integrity and transparency', as noted in the paper by Moreau and Jordan.

## The future of the partnership

Biotechnology and the animal health field are partners in the global efforts to improve the health of farmed animals, to increase the production and quality of food products, and to have environmentally friendly and sustainable agricultural practices. Given the global risks associated with decreasing natural resources and with the fragile balance of ecosystems, as well as the ever-increasing threat of diseases, biotechnology may provide an alternative strategy to take better control of the situation. As advances are made in disease control and diagnostic scenarios, there is hope that positive changes will be attained, from developmental stages through to the farm gate, and, finally, to the consumer.

In the future we may face a global crisis as a result of epidemics and emerging diseases, but we now have the opportunity to evaluate the risk and use sound scientific judgement to decide how to prepare for such an event and how to optimise the use of all the tools and technologies at our disposal, including biotechnology.

## References

1. Anfinson Ch.B. (1983). – Bioengineering: short term optimism and long term risk. Paper presented at the 19th Nobel Conference, 4-5 October, Gustavus Adolphus College. Christian Anfinson papers. 1939-1999. Modern Manuscripts Collection, History of Medicine Division, National Library of Medicine, Bethesda, MD, 11 pp.
2. Hodges J. (2003). – Livestock, ethics and quality of life. *J. Anim. Sci.*, **81** (11), 2887-2894.

# En guise de conclusion : l'avenir du partenariat entre la santé animale et les biotechnologies

A.A. MacKenzie, H.P.S. Kochhar, D.L. Hutchings, P. Moreau & B. Bilmer

Agence canadienne d'inspection des aliments, 159 Promenade Cleopatra, Ottawa, Ontario K1A 0Y9, Canada

Les progrès accomplis dans le domaine des biotechnologies (dans cet ouvrage ce terme est employé dans son acception générale tout en incluant les techniques modernes de génie et de manipulation génétiques) ont ouvert de nouvelles voies pour la recherche dans des domaines tels que le renforcement de la résistance vis-à-vis des maladies, l'amélioration de la production animale, l'élaboration de techniques de diagnostic de plus en plus sophistiquées... autant d'avancées qui signifient une amélioration significative pour la santé animale dans son ensemble. Nombre de nouvelles applications biotechnologiques seront probablement mises sur le marché dans un futur proche, mais au préalable leur utilité pour la société devra être démontrée et acceptée par l'opinion publique.

Ce numéro de la *Revue scientifique et technique* de l'OIE traite des biotechnologies appliquées aux animaux d'élevage, aux poissons ainsi qu'aux produits vétérinaires. Les articles réunis dans ce recueil examinent les techniques de la biotechnologie moderne et discutent divers aspects de leur pertinence en santé animale. Il paraît difficile de surestimer l'apport des biotechnologies à la médecine vétérinaire, tant les nouvelles applications offrent de possibilités toujours plus prometteuses. Cet ouvrage dresse le bilan de l'état actuel de la science, des applications biotechnologiques actuellement disponibles ainsi que des nouvelles possibilités que celles-ci ouvrent dans le domaine de la santé animale.

## Production animale, recherche et santé publique

La production animale fondée sur la science classique utilisait des reproducteurs sélectionnés pour leurs caractéristiques zootechniques afin d'améliorer à terme la qualité génétique du troupeau. De nos jours, avec les progrès scientifiques, les technologies de reproduction assistée jouent un rôle déterminant. La « sélection de

l'excellence », pour reprendre l'expression de Basrur et King, est illustrée par le passage d'un élevage sélectif à une sélection assistée par des marqueurs. À ces techniques d'élevage se sont subtilement mêlées d'autres, telles que l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) qui permet de détecter les erreurs associées à la reproduction assistée, par exemple les aberrations chromosomiques (le système FISH est l'une des nombreuses techniques capables de détecter une erreur ou un ajout sur le génome modifié). Mapletoft et Hassler offrent une perspective historique de cette évolution depuis l'insémination artificielle jusqu'au clonage par transfert de noyaux de cellules somatiques. Greve et Callesen expliquent le potentiel des technologies embryonnaires pour améliorer la fécondité du bétail, tandis que Niemann et coll., d'une part, et Wells, d'autre part, apportent des éclaircissements sur les applications de la transgénèse et du clonage en production animale. Depuis les premières expérimentations transgéniques des années 70, le protocole de production a connu de remarquables avancées, notamment grâce à l'utilisation de lentivirus comme vecteurs et à la technique de séquences courtes à interférence ARN (acide ribonucléique) (siARN). Il est espéré que l'utilisation combinée des techniques transgéniques et du clonage permettra de répondre aux défis de l'agriculture de demain, afin notamment de produire des animaux résistants aux maladies. Cette résistance devrait être obtenue grâce aux techniques de sélection assistée par des marqueurs et à la sélection animale basée sur les caractéristiques moléculaires.

## Concepts et considérations clés

Le rythme de plus en plus soutenu des nouvelles découvertes biotechnologiques laisse présager un potentiel croissant de nouvelles applications. La commercialisation d'animaux obtenus à partir de techniques biotechnologiques étant en passe de devenir une réalité, il apparaît urgent de mettre au point des lignes directrices normalisées en matière d'analyse du risque. L'analyse du

risque applicable aux animaux dérivés des biotechnologies fait intervenir, tout au long du processus réglementaire, l'évaluation du risque, la gestion du risque et la communication sur le risque. Ce processus doit prendre en compte toute éventualité de danger ou d'incertitude dans les domaines les plus sensibles s'agissant d'animaux dérivés des biotechnologies, à savoir la sécurité sanitaire des aliments, la santé animale et l'environnement. Les scientifiques et les responsables de la réglementation doivent être en mesure de mener à bien leurs analyses du risque respectives afin de garantir un processus d'évaluation exhaustif et acceptable des risques liés aux animaux issus du génie génétique. Il importe que la communauté scientifique internationale s'unisse et mobilise ses expertises pour mettre au point des outils et des méthodologies appropriés d'évaluation du risque. Si la détection de dangers potentiels inconnus constitue le principal enjeu que les chercheurs ont à affronter, les autorités en charge de la réglementation ont à traiter, en outre, de problèmes plus généraux d'ordre économique, éthique, sociétal et de bien-être animal. De surcroît, le législateur doit également s'intéresser à la manière dont ces questions sont perçues par l'opinion publique, appréhender le degré de confiance du public dans le processus réglementaire, discerner les différences d'approche entre les applications animales et végétales des biotechnologies et enfin reconnaître l'importance des questions liées à la santé et au bien-être des animaux.

La question de la perception de ces problèmes dans l'opinion publique est clairement traitée par Einsiedel et par McCrea. L'article d'Einsiedel montre que la manière dont les biotechnologies animales sont perçues par le public varie, non seulement d'une région à l'autre (par exemple entre l'Union européenne et l'Amérique du Nord), mais aussi en fonction de la destination finale du produit (par exemple, l'industrie pharmaceutique ou l'alimentation). Dans son article sur la communication sur le risque, McCrea explique la dégradation de cette perception et la détérioration de la confiance du public par certaines déficiences de la communication sur le risque mise en œuvre par les autorités réglementaires dans le passé. Ces deux auteurs soulignent l'impératif pour les décideurs publics et les responsables de la réglementation de reconnaître la manière dont le public appréhende ces questions. L'article de Moreau et Jordan se fait l'écho de ce message en insistant sur les qualités « d'impartialité, d'intégrité et de transparence » qui doivent caractériser les processus de décision politique en matière de réglementation.

L'article de Kelly et celui de Moreau et Jordan traitent des processus globaux mis à l'œuvre dans l'évaluation des risques associés aux biotechnologies dans deux domaines particuliers, à savoir la sécurité sanitaire des aliments et la santé animale. Comme le souligne explicitement Kelly dans son examen de l'analyse des phénotypes, ces deux

problématiques sont liées. Jusqu'à un certain point, il est impossible de mener à bien une évaluation complète des risques pour l'environnement comme pour la santé publique (sécurité sanitaire des aliments) sans avoir préalablement évalué les risques que les caractéristiques « inédites » des animaux issus des biotechnologies peuvent représenter pour la santé animale. Kelly observe que les animaux transgéniques et clonés possédant des caractéristiques indésirables flagrantes seront probablement éliminés lors des procédures d'autorisation de mise sur le marché, de sorte que l'attention des analystes du risque et des autres responsables devra surtout se porter sur d'autres mutations, plus difficiles à cerner mais pouvant néanmoins avoir des conséquences sur la santé animale, la santé publique et l'environnement.

## Les vaccins produits par les biotechnologies : quels en sont les avantages ?

En termes de protection de la santé animale, les vaccins issus des biotechnologies présentent des avantages mais aussi des inconvénients. D'un côté, leur capacité de déclencher une réponse immunitaire protectrice pourrait dépasser celle des vaccins classiques à virus atténué, dans la mesure où la biotechnologie permet de sélectionner et d'optimiser l'intervention d'antigènes spécifiques. Pour certaines maladies il convient de privilégier les anticorps des muqueuses, tandis que pour d'autres, l'immunité à médiation cellulaire est plus intéressante. Le choix des voies d'inoculation et le type de vecteur ou d'adjuvant utilisés pour ces vaccins peuvent favoriser certaines formes de réponse immunitaire. D'un autre côté, et en dépit des garanties d'innocuité offertes par ces vaccins issus des biotechnologies, leur coût de fabrication risque d'être plus élevé que celui des vaccins classiques, tandis que leur efficacité vis-à-vis de certaines maladies pourrait être moindre que celle des vaccins classiques à virus vivant inactivé.

La possibilité de différencier les animaux vaccinés des animaux infectés représente un enjeu important pour les programmes de lutte contre les maladies animales. Or, l'utilisation combinée de vaccins dérivés des biotechnologies et d'un kit de diagnostic approprié permet cette différenciation. Dans certains cas, le développement de vaccins vétérinaires issus de la biotechnologie et offrant toutes les garanties de protection et de sécurité est une étape préalable à la diffusion de produits similaires en médecine humaine. Une maladie animale causée par un agent pathogène identique ou similaire à celui qui affecte l'être humain constitue un modèle naturel approprié pour ce type de recherche. En dernière instance, l'avenir des vaccins vétérinaires dérivés des biotechnologies dépendra,

d'une part, de la mise au point de produits dont l'innocuité et l'efficacité auront été perfectionnées au point de surpasser celles des produits classiques et, d'autre part, de l'appui dont bénéficiera la vaccination dans les programmes internationaux de lutte contre les maladies animales.

## Biotechnologie animale – le point de vue éthique

À ce point de l'analyse, il paraît fondé de se demander si toutes les considérations éthiques suscitées par la bioingénierie animale ont été prises en compte jusqu'à présent. Pour ne parler que de la science, les remarques énoncées il y a plus de vingt ans lors de la 19<sup>e</sup> Conférence des prix Nobel restent parfaitement actuelles. Christian Anfinsen, l'un des lauréats du prix Nobel de chimie en 1972 observait que « les valeurs qui distinguent et motivent un bon chercheur ne s'attachent pas nécessairement aux conséquences éthiques ou sociologiques des découvertes » (1). Pendant le processus d'investigation, les chercheurs ne sont pas nécessairement conscients des applications potentielles qui en découlent.

Si l'on considère généralement qu'il serait difficile et malvenu d'essayer de contrôler le cheminement normal de la recherche scientifique et de ses applications, en revanche il appartient à « ceux qui ont de l'expérience dans le domaine des valeurs morales et des lois » (1) d'aborder les problèmes suscités par la biotechnologie. De ce fait, les hommes de science, qu'ils soient chercheurs, praticiens ou législateurs ont à porter le fardeau des considérations éthiques liées à la biotechnologie. Pour qu'une telle prise en compte devienne effective, il sera nécessaire d'analyser les avancées technologiques escomptées et d'anticiper les conséquences futures du progrès scientifique, c'est-à-dire de développer, autant que possible, des processus d'analyse prospective.

Ce concept est mis en lumière par Hodges, qui observe que l'un des dilemmes éthiques qui se pose aux scientifiques est que ceux-ci « veulent faire le bien mais ignorent le plus souvent quelles conséquences néfastes peuvent résulter des nouvelles connaissances scientifiques en biologie ». Il ajoute que « nombre de scientifiques considèrent la biotechnologie comme une étape naturelle dans le cheminement de l'homme vers la connaissance, la maîtrise et la transformation de la nature » (2). Ainsi, contrairement aux scientifiques qui estiment souvent qu'une nouvelle technologie a pour vocation d'être mise en œuvre, le public se pose des questions éthiques et se demande si une telle mise en œuvre n'est pas entreprise, avant tout examen approfondi de ses conséquences néfastes potentielles, uniquement parce qu'elle est techniquement possible.

Dans son article, Wells signale que le clonage et la transgénèse sont susceptibles d'entraîner des mutations anatomiques, physiologiques et comportementales. Par conséquent, il conviendra de concevoir un cadre permettant d'aborder concrètement les questions éthiques posées par ces animaux. Kaiser propose un tel cadre pratique, fondé sur des principes éthiques, pour évaluer les animaux génétiquement modifiés et recommande vivement d'évaluer les risques avant toute mise en œuvre. À partir d'un cas d'école utilisant des poissons génétiquement modifiés, il présente une matrice d'analyse qui intègre des composantes aussi diverses que : les petits producteurs, les consommateurs, les poissons traités, le biote ; les concepts éthiques de dignité et d'autonomie, de justice et d'équité ; les moyens d'éviter de faire le mal et de s'efforcer de faire le bien. L'outil d'évaluation ainsi obtenu peut s'avérer très utile pour intégrer l'éthique dans le cadre plus exhaustif de l'évaluation du risque.

Les problèmes pris en compte par les systèmes de réglementation sont souvent plus faciles à gérer et à vérifier empiriquement ; c'est le cas par exemple de la sécurité. Toutefois, il est de la plus haute importance que ces questions soient examinées à fond afin de tempérer les réserves que l'opinion publique pourrait manifester à leur égard, en écho à d'autres aspects de la biotechnologie.

## La réglementation de la biotechnologie appliquée aux animaux : un véritable défi !

Plusieurs auteurs décrivent les politiques, les institutions et les cadres réglementaires intervenant aux niveaux national, régional et international (voir les contributions de De Simone, de Moulin, de Yamanouchi, de Kochhar et coll. et de Sendashong et coll.). Néanmoins, il est important de rappeler que le principal objectif est de se prémunir contre les risques associés à ces nouvelles technologies et d'être en mesure de répondre à tout problème pouvant se présenter. Grâce à la recherche scientifique systématique, à la réglementation et au soutien institutionnel, la possibilité d'anticiper un événement nocif se double d'une capacité accrue de limiter la probabilité qu'il se produise. De même que nous soupesons la consistance scientifique de la technologie, nous devons baser nos réglementations sur des principes scientifiques établis. Les politiques nationales doivent aspirer à tirer le plus grand bénéfice possible des technologies tout en limitant autant que possible les risques pouvant leur être associés. Il nous faut des politiques rationnelles pour veiller à ce que les biotechnologies appliquées aux animaux restent un outil de développement et non d'exploitation.

Il est également crucial de reconnaître la valeur et l'importance de la perception de ces questions dans l'opinion publique et de la confiance du public dans le processus de réglementation. À l'heure actuelle, la reconnaissance des questions éthiques, de santé animale et de bien-être des animaux n'est pas prise en compte dans le cadre réglementaire, alors qu'elle est importante aux yeux du public. Comme le rappellent Moreau et Jordan, en matière de réglementation, les processus de prise de décision doivent faire preuve « d'impartialité, d'intégrité et de transparence ».

## L'avenir du partenariat

La biotechnologie et la santé animale sont des partenaires dans la poursuite mondiale d'une meilleure santé des animaux d'élevage, l'amélioration de la quantité et de la qualité des aliments et de pratiques agricoles écologiquement fondées et durables. Face aux risques planétaires liés à la raréfaction des ressources naturelles dans des écosystèmes de plus en plus vulnérables, et aux menaces toujours croissantes de maladies, les biotechnologies peuvent servir une stratégie visant à mieux maîtriser la situation. Il y a bon espoir que les progrès réalisés dans les scénarios de lutte et de diagnostic des maladies s'accompagneront d'évolutions positives perceptibles depuis le laboratoire jusqu'au consommateur, en passant par les exploitations agricoles.

L'avenir nous réserve peut-être une crise planétaire due aux épidémies et aux maladies émergentes, mais nous avons dès à présent la possibilité d'évaluer ces risques et de recourir à l'analyse scientifique pour décider comment nous préparer à une telle éventualité et comment optimiser l'utilisation des outils et des technologies dont nous disposons, y compris les biotechnologies.

## Bibliographie

1. Anfinsen Ch.B. (1983). – Bioengineering: short term optimism and long term risk. Article présenté lors de la 19<sup>e</sup> Conférence des Prix Nobel, 4-5 octobre, Gustavus Adolphus College. Christian Anfinsen papers. 1939-1999. Modern Manuscripts Collection, History of Medicine Division, National Library of Medicine, Bethesda, MD, 11 pp.
2. Hodges J. (2003). – Livestock, ethics and quality of life. *J. Anim. Sci.*, **81** (11), 2887-2894.

# Conclusiones: el futuro de la asociación entre sanidad animal y biotecnología

A.A. MacKenzie, H.P.S. Kochhar, D.L. Hutchings, P. Moreau & B. Bilmer

Canadian Food Inspection Agency, 159 Cleopatra Drive, Ottawa, Ontario K1A 0Y9, Canadá

Los avances de la biotecnología (este término, aunque utilizado aquí en sentido general, comprende las modernas técnicas de ingeniería y modificación genéticas) han propiciado un salto adelante en los métodos de investigación sobre temas como la resistencia a las enfermedades, la mejora de la producción ganadera o el incesante perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico, todo lo cual puede aportar notables mejoras a la sanidad animal en su conjunto. Quizá muy pronto empiecen a comercializarse nuevas aplicaciones de la biotecnología destinadas a los animales, aunque deberán ser beneficiosas para la sociedad y aceptables por parte del gran público.

Este número de la *Revista científica y técnica* de la OIE versa sobre la aplicación de la biotecnología al ganado y los peces y sobre los productos beneficiosos para la sanidad animal que de ahí pueden derivarse. Ofrece una completa recopilación de artículos en los que se examinan diversos procedimientos técnicos de la biotecnología moderna y una serie de cuestiones importantes desde el punto de vista zoonosanitario. Resulta difícil pecar de exageración al hablar de los progresos que la biotecnología puede deparar en materia de sanidad animal, dado el universo de posibilidades que abren sus nuevas aplicaciones. En el presente volumen se describen el estado actual de la ciencia, la aplicación de las técnicas ya existentes y las posibilidades que se derivan de la biotecnología aplicada al mundo de la sanidad animal.

## Producción animal, investigación y salud pública

En los primeros sistemas de producción agropecuaria basada en métodos científicos se seleccionaban y criaban animales con características superiores para mejorar el patrimonio genético de una población. Hoy en día estos métodos han progresado, y las técnicas de reproducción asistida desempeñan un papel crucial. La idea de 'seleccionar a los mejores', desarrollada en el artículo de

Basur y King, es fiel exponente de una evolución que va de la cría selectiva a la selección mediante marcadores. Esos autores describen la sutil combinación de la selección animal con otras aplicaciones (como la hibridación fluorescente *in situ*) que permiten diagnosticar defectos ligados a la reproducción asistida, por ejemplo aberraciones cromosómicas (la hibridación fluorescente *in situ* es sólo una de las muchas formas posibles de localizar errores o adiciones en el genoma modificado). En su repaso general de las técnicas de reproducción asistida, Mapletoft y Hassler sitúan el tema en una perspectiva histórica que nos conduce desde la inseminación artificial hasta la clonación por transferencia de núcleos de células somáticas. Greve y Callesen, por su parte, explican el modo en que las técnicas de manipulación de embriones ayudarán previsiblemente a mejorar la fertilidad del ganado, mientras que Niemann y col. y Wells describen en sendos artículos los métodos de obtención de animales transgénicos y clónicos, respectivamente. Desde los primeros balbuceos de la transgénesis en los años setenta, las técnicas de producción animal se han ido perfeccionando con el uso de vectores lentivíricos y del ARN corto de interferencia. Se prevé que el uso de organismos transgénicos, combinado con los procedimientos de clonación, será determinante para superar las dificultades que tiene planteadas la producción agropecuaria de cara al futuro, entre otras la de obtener ganado resistente a las enfermedades. Ahora mismo se piensa en técnicas como la selección mediante marcadores y la selección basada en la caracterización molecular de los animales como medio de lograr una mayor resistencia a las enfermedades.

## Conceptos y consideraciones fundamentales

La biotecnología sigue progresando a un ritmo creciente y generando nuevas aplicaciones posibles. Ante la perspectiva inminente de que empiecen a comercializarse animales obtenidos por medios biotecnológicos, urge



elaborar directrices normalizadas de análisis del riesgo ligado a dichos animales, lo que comprende la determinación y gestión de los riesgos y el proceso de explicarlos a las instancias interesadas (a lo largo de toda la secuencia de elaboración de normas). En tal proceso deben tenerse en cuenta los peligros e incertidumbres que puedan existir en los terrenos más delicados en relación con este tipo de animales, a saber, la inocuidad de los alimentos, la sanidad animal y el medio ambiente. Los analistas de riesgos, tanto científicos como responsables públicos, deben contar con los medios necesarios para efectuar su labor de forma adecuada y objetiva y garantizar así un proceso exhaustivo y aceptable de determinación de los riesgos derivados los animales genéticamente modificados. Los círculos científicos internacionales tienen que agruparse y poner en común su saber técnico para elaborar herramientas y definir métodos para ello. La tarea más espinosa que aguarda a los científicos es la de detectar eventuales peligros desconocidos, pero de un modo más general las instancias normativas deben ocuparse también de temas relacionados con la economía, la ética, las preocupaciones de la sociedad y el bienestar de los animales. Deberán tener muy presentes además la percepción del público, la necesidad de infundirle confianza en el proceso normativo y los distintos planteamientos que se requieren según se aplique la biotecnología al mundo animal o al vegetal, sin olvidar la importancia que revisten las cuestiones ligadas a la sanidad y el bienestar de los animales.

Tanto Einsiedel como McCrea abordan de forma expresa el tema de la opinión pública. Einsiedel demuestra que el modo en que el público percibe y entiende la aplicación de la biotecnología a los animales no sólo difiere geográficamente, entre la Unión Europea y América del Norte por ejemplo, sino que depende también de los fines que se persigan (la producción farmacéutica frente a la alimentaria, por ejemplo). McCrea se detiene en el proceso de comunicación sobre el riesgo y refiere casos en los que una comunicación deficiente por parte de los organismos de reglamentación ha alterado la idea que el público se hace de un tema y erosionado con ello su confianza. Ambos autores insisten en que los responsables de planificación y reglamentación deben entender la importancia que reviste la percepción del público. Moreau y Jordan recogen esta idea en su artículo y reiteran que todo proceso de adopción de decisiones normativas debe ser impecable desde el punto de vista de su 'imparcialidad, integridad y transparencia'.

En sus respectivos artículos, Kelly por un lado y Moreau y Jordan por el otro examinan los procesos generales vinculados a la evaluación de los riesgos propios de la biotecnología en dos ámbitos en particular: la inocuidad de los alimentos y la sanidad animal. Ambos están relacionados, como afirma explícitamente Kelly en su estudio del análisis fenotípico. Hasta cierto punto, ninguna

evaluación relativa a los efectos ambientales o a la salud humana (inocuidad de los alimentos) estará completa si no se han valorado los riesgos zoonosarios que entrañan las características 'novedosas' de los animales obtenidos por medios biotecnológicos. Kelly observa que todo clon o animal transgénico que presente rasgos a todas luces indeseables resultará seguramente eliminado en la fase de desarrollo comercial, y que por ello los analistas y demás profesionales deben concentrarse en cambios más sutiles que puedan tener repercusiones en la salud humana o animal o en el medio ambiente.

## ¿Cuán beneficiosas son las vacunas obtenidas por biotecnología?

En lo que concierne a la protección de la salud animal, las vacunas obtenidas por medios biotecnológicos presentan ventajas e inconvenientes. Por un lado, pueden ser más eficaces que las tradicionales vacunas atenuadas a la hora de inducir una respuesta inmunitaria protectora, por cuanto la biotecnología permite seleccionar antígenos específicos y vehicularlos de forma idónea. La protección contra determinadas enfermedades requiere la presencia de anticuerpos de mucosas, mientras que en otros casos será más importante la inmunidad celular. La elección de una vía de administración y de cierta clase de vector o adyuvante puede estimular uno u otro tipo de respuesta inmunitaria. Por otro lado, pese a las ventajas que puedan ofrecer en materia de inocuidad, las vacunas obtenidas por biotecnología pueden resultar más caras y, para tratar determinadas enfermedades, menos eficaces que las convencionales elaboradas con microorganismos vivos no virulentos.

Sin embargo, la posibilidad de distinguir entre animales vacunados e infectados es una baza muy importante en ciertos programas de control zoonosario, y las vacunas obtenidas por biotecnología, utilizadas en combinación con estuches de diagnóstico, ofrecen esa posibilidad. En algunos casos, la investigación en biotecnología para encontrar vacunas que confieran protección y a la vez sean inocuas para el animal, es un paso previo a la fabricación de productos similares destinados al mercado de la salud humana. Una enfermedad animal causada por microbios idénticos o parecidos a los agentes de una patología humana constituye un modelo natural adecuado para este tipo de investigaciones. En última instancia, el futuro de las vacunas animales obtenidas por biotecnología dependerá de que ofrezcan un nivel de inocuidad o eficacia mayor que el de los productos convencionales y de que los programas internacionales de control zoonosario apuesten de forma generalizada por la vacunación.

## Aspectos éticos de la biotecnología aplicada a los animales

Al mirar hacia el futuro, es razonable preguntarse si se tienen o han tenido en cuenta todas las consideraciones éticas que suscita la aplicación de la ingeniería biológica al mundo animal. Si nos atenemos únicamente a la ciencia, las observaciones formuladas hace más de veinte años en la 19ª Conferencia de los Nobel siguen teniendo plena vigencia. El Dr. Christian Anfinsen, que compartió el Premio Nobel de Química en 1972, observó a la sazón que: 'las virtudes que animan y caracterizan a un buen científico no tienen por qué influir necesariamente en las consecuencias éticas o sociológicas de sus hallazgos' (1). Mientras investiga, el científico tal vez no prevea los usos a los que pueda destinarse el fruto de su trabajo.

Aunque suele decirse que resultaría difícil y poco recomendable tratar de controlar el proceso normal de avance y aplicación de las investigaciones científicas, los problemas que surgen en el terreno de la biotecnología son de la incumbencia de 'quienes estén versados en las cuestiones morales y jurídicas de nuestra sociedad' (1). Ello carga a los científicos, ya se trate de investigadores, técnicos o responsables de la reglamentación, con la responsabilidad de examinar los aspectos éticos de la ingeniería biológica, para lo cual es preciso analizar los adelantos técnicos que haya en perspectiva y estudiar las consecuencias de la evolución de la ciencia, o dicho de otro modo: instituir procesos de prospectiva siempre que sea posible.

Hodges estudia detenidamente la idea en su artículo y señala que uno de los dilemas éticos que afronta el científico es el de 'querer hacer el bien pero ignorar a veces las consecuencias negativas que puede entrañar el uso de los nuevos conocimientos científicos en biología'. Hodges afirma que 'muchos hombres de ciencia tienden a percibir la biotecnología como una etapa natural en el camino del hombre para entender, controlar y modificar la naturaleza' (2). Por ello, mientras los científicos suelen pensar que las nuevas tecnologías están ahí para obrar en consecuencia, la opinión pública plantea interrogantes éticos y teme que se esté actuando sin prestar la debida atención a los posibles resultados negativos, sencillamente porque es factible desde el punto de vista técnico.

En su artículo, Wells señala que en animales clonados y transgénicos pueden producirse cambios anatómicos, fisiológicos y etológicos. De ahí la importancia de definir métodos prácticos para examinar las cuestiones éticas ligadas a esos animales. Kaiser, por su parte, presenta 'un sistema práctico para evaluar la ingeniería genética aplicada a los animales desde el punto de vista de la ética',

sistema que reposa en una serie de principios éticos, y pide que se actúe con prudencia y se evalúen los riesgos antes de pasar a la acción. El mismo autor presenta una matriz y la aplica en el caso hipotético de peces modificados genéticamente. En ella se tienen en cuenta elementos como los pequeños productores, los consumidores, los peces tratados o la biota, además de los conceptos éticos de dignidad-autonomía, justicia-ecuanimidad, no cometer actos dañinos e intentar hacer el bien, todo lo cual ofrece una herramienta de evaluación que podría resultar muy útil para integrar la ética dentro de un sistema más general de evaluación de riesgos.

Aunque los ordenamientos normativos suelen atender a parámetros más manejables y empíricamente tangibles, por ejemplo la inocuidad, es fundamental que se lleve a cabo un estudio completo de esas cuestiones para reducir los problemas de aceptación pública que ya han surgido en otras áreas de la biotecnología.

## La ardua tarea de regular la biotecnología aplicada a los animales

En este número de la *Revista* se describen políticas, instituciones y regímenes normativos de ámbito nacional, regional e internacional (véanse los artículos de De Simone, Moulin, Yamanouchi, Kochhar y col. y Sendashong y col.), pero es importante recordar que la primera de las obligaciones consiste en instituir concienzudas medidas de protección contra los riesgos derivados de las nuevas técnicas y ocuparse de otros problemas que puedan surgir. Cabe la posibilidad de anticipar eventuales efectos dañinos, y en este sentido la investigación científica sistemática, la reglamentación y el apoyo institucional pueden reducir al mínimo las probabilidades de que esos riesgos lleguen a materializarse. Puesto que el debate se refiere a la ciencia subyacente a la tecnología, nuestras reglamentaciones deben reposar en sólidas bases científicas. Los países tienen que implantar sus propias políticas nacionales para extraer el máximo beneficio de la biotecnología y reducir al mínimo los riesgos que la acompañan. Se requieren políticas coherentes para que la biotecnología aplicada a los animales constituya un instrumento al servicio del desarrollo y no de la explotación.

Urge también entender el interés y la importancia de la percepción pública del tema y sus efectos sobre la confianza que el proceso normativo inspira en el gran público. Actualmente, los regímenes normativos no integran plenamente la trascendencia de las cuestiones de orden ético o ligadas a la sanidad y el bienestar de los

animales, extremo que en cambio es importante para el gran público. Como observan en su artículo Moreau y Jordan, es preciso que todo proceso de adopción de decisiones normativas brille por su 'imparcialidad, integridad y transparencia'.

## El futuro de la asociación

La biotecnología y la sanidad animal son socios en el empeño general de mejorar las condiciones zoonositarias en las granjas, elevar la cantidad y calidad de la producción alimentaria e instituir procedimientos agropecuarios sostenibles y respetuosos con el medio ambiente. Ante los riesgos a escala mundial que entrañan el empobrecimiento del capital de recursos naturales y el frágil equilibrio de los ecosistemas, junto con la creciente amenaza que suponen las enfermedades, la biotecnología puede ofrecer una estrategia alternativa para que la situación no escape a nuestro control. El progreso en la lucha contra las enfermedades y las posibilidades de diagnóstico traen consigo la esperanza de que se operen cambios positivos en todos los niveles, desde las etapas de desarrollo hasta el plato del consumidor, pasando por las explotaciones agropecuarias.

Es posible que en el futuro afrontemos una crisis de dimensiones planetaria a consecuencia de epidemias y de enfermedades emergentes, pero ahora mismo tenemos la oportunidad de evaluar el riesgo y aplicar sólidos criterios científicos para decidir el modo en que vamos a prepararnos para tal eventualidad y a extraer el máximo provecho de todas las herramientas y técnicas que tenemos a nuestro alcance, comprendida la biotecnología. ■

## Referencias

1. Anfinsen Ch.B. (1983). – Bioengineering: short term optimism and long term risk. Ponencia presentada en la 19ª Conferencia de los Nobel, 4 y 5 de octubre, Gustavus Adolphus College. Christian Anfinsen papers. 1939-1999. Colección de manuscritos modernos, División de Historia de la Medicina, Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland, 11 págs.
2. Hodges J. (2003). – Livestock, ethics and quality of life. *J. Anim. Sci.*, **81** (11), 2887-2894. ■

