

Le génie génétique appliqué à la santé et à la production animales*

J.J. CALLIS**

Résumé : Le génie génétique a été rendu possible à la suite de la découverte de la structure moléculaire de l'ADN, de l'accumulation des connaissances disponibles sur E. coli et les enzymes de restriction qui permettent la coupure de l'ADN à des endroits prédéterminés.

Les gènes sont découpés par les enzymes et transplantés dans des plasmides spécialisés des bactéries. Après réinsertion dans les bactéries et multiplication de celles-ci, les plasmides reconstruits obligent les bactéries à fabriquer les produits du gène introduit.

Les gènes d'hormones de croissance de plusieurs espèces ont été isolés, introduits dans les plasmides bactériens où ils ont pu s'exprimer. Leur intérêt est en cours d'appréciation chez l'homme, les bovins et les volailles.

Ces nouvelles technologies seront employées de plus en plus pour produire des vaccins, pour améliorer la valeur nutritive des aliments du bétail, pour accroître la production laitière, pour fabriquer des antitoxines et d'autres produits.

D'autres découvertes en immunologie ont permis de mettre au point la technique des hybridomes utilisés pour la production des molécules d'anticorps spécifiques.

INTRODUCTION

J'ai connu, au cours de ma vie, au moins quatre importantes révolutions techniques différentes : 1) l'utilisation du tracteur à la place des animaux de trait pour le labourage des sols, 2) la découverte et l'utilisation universelle du radar, de la télévision et des autres matériels électroniques, 3) l'ordinateur et, maintenant, 4) le génie génétique qui est réputé être la technologie de pointe des années 1980.

Ces révolutions techniques ont eu une influence profonde sur notre façon de travailler et je crois que le génie génétique changera non seulement bien

* Rapport présenté à la 6^e Conférence de la Commission régionale de l'O.I.E. pour les Amériques, Mexico, 22 septembre 1983. Traduction du rapport original intitulé : « Genetic engineering : Animal health and production ».

** Plum Island Animal Disease Center, Agriculture Research Service, U.S. Department of Agriculture, Greenport, New York (Etats-Unis).

des formes de notre activité, mais aussi les procédés de fabrication de nombreux produits d'utilisation courante.

Génie génétique et ADN recombinant sont des mots dont nous entendons de plus en plus parler dans les revues scientifiques et dans la grande presse. Quelle signification ont-ils ? Pourquoi ont-ils soulevé autant d'attention et d'intérêt ? Quelles conséquences peuvent-ils avoir ?

L'homme a pu modifier la structure génétique des plantes et des animaux pendant des années. Ces modifications ont été limitées et se sont produites lentement. Quand l'homme sélectionnait les graines de semence qui engendraient les plus belles récoltes ou les meilleures céréales et quand il conservait les animaux les plus vigoureux et les plus gras à des fins de reproduction, on peut dire que le génie génétique était déjà appliqué sur une petite échelle.

Les techniques sophistiquées actuelles de sélection des lignées animales ou végétales permettent d'obtenir rapidement des hauts rendements ou une forte production mais nos progrès sont limités car ils dépendent des mécanismes naturels de la reproduction (1).

Le génie génétique est en train de modifier complètement les méthodes de conception des nouvelles plantes, des nouveaux animaux et d'autres éléments biologiques. Nous sommes en train de devenir capables de prendre des cellules vivantes et d'y introduire les gènes d'organismes différents pour créer de nouvelles espèces d'êtres vivants. Cela a déjà été entrepris pour les êtres biologiques élémentaires. Beaucoup de recherches supplémentaires doivent être menées pour que ces expériences puissent être transférées des bactéries à d'autres êtres biologiques. Les progrès accomplis dans la production de nouvelles espèces végétales ou animales sont encourageants mais encore insuffisants.

En matière de génie génétique, les nouvelles découvertes ne peuvent pas se produire du jour au lendemain, leur avènement est long à venir. L'événement princeps en la matière fut la publication de l'article de Watson et Crick sur la structure moléculaire de l'ADN. Leur explication nous a permis de mieux comprendre les bases chimiques des gènes qui se trouvent dans tous les êtres biologiques, depuis les virus les plus simples constitués par un ou des brins d'ADN ou d'ARN dans une enveloppe protéique, jusqu'aux êtres les plus complexes et les plus grands comme l'homme, les baleines et les arbres.

Les molécules d'ADN ou d'ARN sont minces mais très longues et étroitement repliées. On estime que l'ADN d'une cellule humaine a un mètre de long. Ces chaînes d'acide nucléique portent le code — ou le plan — de l'organisme tout entier et de ses fonctions. Elles pourraient être assimilées à un calque et, si nous pouvions les lire, nous pourrions fabriquer le bois, le sang, les os, les muscles et toutes les autres substances vivantes. Il faudra attendre longtemps avant de disposer de ces capacités.

De plus, ce système d'information programme les fonctions immunitaires chez les animaux et la photosynthèse chez les plantes. De longues recherches

devront être entreprises avant de savoir comment toutes ces informations sont exprimées (1).

Les scientifiques sont très optimistes. En effet, ils ont programmé des bactéries et d'autres micro-organismes pour produire certaines substances telles que l'hormone de croissance chez l'homme et chez le bovin, l'insuline, ainsi que les polypeptides qui immuniseront contre le virus aphteux et d'autres agents pathogènes.

Nous devons, cependant, replacer ces découvertes dans leur contexte. L'homme possède en réalité des milliers de gènes différents et nous ne connaissons pas encore le mode d'action de la plupart d'entre eux. L'information génétique de quelques virus a été déchiffrée, mais ils ne possèdent que 10 à 30 gènes comparés aux milliers qui existent chez l'homme. Dans la perspective de l'étude des gènes, les méthodes de recombinaison de l'ADN sont utilisées comme une sorte de photocopieur biologique fabriquant des gènes en quantité suffisante pour la recherche. Les gènes sont reproduits en les insérant dans les bactéries et en faisant se multiplier rapidement ces micro-organismes pour reproduire des milliards de clones, copies absolument parfaites des gènes d'origine : c'est ce qu'on appelle le clonage des gènes (1).

Le second progrès nécessaire à la réalisation du génie génétique a concerné les plasmides, c'est-à-dire l'ADN contenu dans la bactérie, en dehors des chromosomes. Ces plasmides accomplissent plusieurs fonctions utiles à la bactérie. Ils peuvent être également enlevés, coupés à l'aide d'enzymes, et un autre ADN peut leur être greffé. Finalement, ils peuvent être réintroduits dans les bactéries. Les plasmides d'*E. coli* sont devenus le cheval de bataille du génie génétique et il est satisfaisant que l'on dispose d'une grande somme de connaissances sur *E. coli* et les plasmides. *E. coli* est un des germes qui ont été les plus étudiés dans le monde (2).

La troisième grande découverte qui a été décisive pour le génie génétique a été celle des enzymes qui coupent les brins d'ADN à des endroits prédéterminés. Ces enzymes sont appelées « enzymes de restriction ». Elles permettent de séparer le gène adéquat et de l'insérer dans un plasmide. Ces plasmides sont alors mis en présence d'autres enzymes dénommées ligases qui ferment le plasmide. Les bactéries contenant les plasmides reconstruits peuvent alors être mises en culture pour leur multiplication; si la reconstruction génétique a été faite convenablement, une substance peut être produite, par exemple une protéine vaccinale (3) (voir Figure 1).

INQUIÉTUDE DU PUBLIC A L'ÉGARD DU GÉNIE GÉNÉTIQUE

Quand le grand public a été informé des projets des scientifiques en matière de génie génétique, il a manifesté une certaine inquiétude.

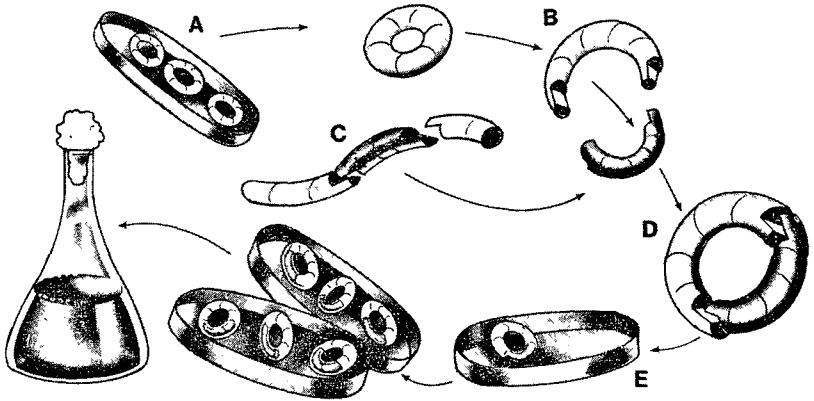


FIG. 1
Technique de production de la protéine vaccinale du virus aphteux par génie génétique

De petits éléments circulaires de gènes, appelés plasmides, sont isolés d'une bactérie très commune, *E. coli* (A). Le cercle est ouvert à l'aide d'une enzyme spécifique (B). La copie du gène codant la protéine vaccinale du virus aphteux est coupée et insérée dans le plasmide (C). Le plasmide est fermé par une autre enzyme. L'élément circulaire du gène est à nouveau fonctionnel et contient désormais un nouveau gène, celui de la protéine vaccinale du virus aphteux (D).

Ce plasmide recombinant est inséré dans *E. coli* (E). La multiplication de celui-ci, lorsqu'il est placé dans des milieux de culture, produit de grandes quantités d'antigène vaccinal en l'absence du virus infectieux lui-même.

Source : USDA, ARS, Plum Island Animal Disease Center, août 1982.

Heureusement pour la science, les scientifiques eux-mêmes étaient déjà inquiets et avaient pris la décision d'établir des règles pour leurs activités. Aux Etats-Unis, la responsabilité concernant les manipulations génétiques a été dévolue aux « National Institutes of Health » (N.I.H.; Instituts nationaux de la Santé); en conséquence, pendant les huit dernières années, il a été nécessaire de soumettre au Comité consultatif des manipulations génétiques des N.I.H. tout ce qu'on avait l'intention de faire avant d'entreprendre une étude comportant des aspects de génie génétique. Ce comité ne contrôle que les travaux exécutés avec des fonds publics, mais les scientifiques utilisant des fonds privés et les industriels ont accepté de se soumettre aux mêmes règles de conduite.

Par bonheur, aucun des événements craints initialement ne s'est concrétisé, ce qui s'est traduit par beaucoup moins d'inquiétude dans l'opinion publique bien qu'il persiste beaucoup de scepticisme.

RECHERCHES CONCERNANT LES VACCINS CONTRE LES MALADIES ANIMALES PRODUITS PAR GÉNIE GÉNÉTIQUE

Les applications potentielles du génie génétique sont grandes en ce qui concerne les maladies virales des animaux. En effet, d'une part, plusieurs virus ont été étudiés au niveau moléculaire; d'autre part, ils semblent être responsables de certaines des maladies infectieuses les plus importantes; enfin, ils sont capables de résister dans le milieu extérieur, de franchir les frontières entre les pays et de créer des entraves au commerce international (4).

VACCINS A SOUS-UNITÉS PRODUITS PAR BIOSYNTHÈSE

Il a été démontré, pour plusieurs virus et bactéries, que des protéines spécifiques, isolables à leur surface, pouvaient induire la production d'anticorps neutralisants protégeant contre une inoculation d'épreuve avec l'agent infectieux. Ces petits fragments de micro-organismes sont appelés « sous-unités ». Certaines sous-unités sont produites industriellement, par exemple celles du virus grippal qui sont utilisées pour la préparation d'un vaccin.

Les résultats obtenus avec les vaccins à sous-unités naturelles ont amené les chercheurs à tenter de placer les gènes correspondant à ces substances immunisantes dans un système d'expression tel qu'une quantité suffisante d'immunogène puisse être produite pour la fabrication de vaccins (5). Un de ces immunogènes actuellement à l'étude est un vaccin à sous-unités produit par génie génétique contre la fièvre aphteuse, qui est une des maladies les plus graves pour le bétail dans le monde (6).

GÉNIE GÉNÉTIQUE DU VACCIN ANTI-APHTEUX

La fièvre aphteuse est causée par un picornavirus. Il existe 7 types immunologiques du virus, avec de nombreux sous-types à l'intérieur de chaque type. Quelques sous-types sont assez différents pour nécessiter des vaccins homologues spécifiques. Dans certaines régions du monde, il est nécessaire d'inclure au moins 5 sous-types viraux différents dans une seule dose vaccinale.

Il se produit en permanence des variations antigéniques du virus qui obligent à modifier la formule du vaccin.

Pour reconnaître les variations antigéniques du virus, on doit exercer une surveillance continue des souches virales isolées sur le terrain, de crainte que de nouvelles souches non identifiées ne se multiplient et échappent au diagnostic par nos méthodes habituelles d'investigation.

Ce problème persistera indépendamment du type de vaccin utilisé; c'est aussi pourquoi il est nécessaire de disposer de vaccins procurant une large

couverture antigénique. Dans le cas des vaccins bio-synthétisés, l'acide nucléique des nouvelles souches doit être extrait et les gènes désirés doivent être localisés et insérés dans un vecteur d'expression pour être multipliés. Les gènes peuvent alors être classés par séquences et celles-ci comparées à celles des gènes déjà représentés dans le vaccin (7).

Les propriétés moléculaires du virus aphteux ont été bien étudiées. Un vaccin à sous-unités naturelles a été mis au point contre la fièvre aphteuse depuis plusieurs années. Le virus aphteux comprend une macromolécule d'ARN monocaténaire d'environ 8000 nucléotides. Le noyau est entouré par 4 protéines de la capside, dénommées VP₁, VP₂, VP₃ et VP₄, chacune d'entre elles étant présente en 60 exemplaires.

La protéine VP₁ (appelée VP₃ par quelques auteurs) a été identifiée comme étant la protéine immunogène. Lorsque cette protéine est séparée des trois autres et incluse dans un vaccin, elle protège les bovins et les porcins contre la maladie, quand ils sont éprouvés par un virus vivant (8).

Les études effectuées à ce jour ont montré que la quantité de VP₁ requise pour immuniser un animal doit être plus élevée que celle présente dans les vaccins inactivés à virus entier. Si on tient compte aussi du fait que, pour fabriquer le vaccin à sous-unités de VP₁ naturelles, il faut produire de grandes quantités de virus, l'isoler et le purifier, la biosynthèse (c'est-à-dire la production grâce à l'insertion du gène dans un autre micro-organisme) devient très séduisante comme source d'antigène aphteux. Selon cette méthode, le gène codant la VP₁ du virus aphteux, type A₁₂, a été isolé, cloné dans un plasmide d'expression de *E. coli*, réinséré dans *E. coli* et exprimé par multiplication des bactéries.

Le temps de multiplication de *E. coli* est de 25 minutes, ce qui permet d'obtenir une concentration élevée de bactéries en peu de temps. Chaque cellule bactérienne produit environ un million de molécules de la protéine, quantité suffisante pour fabriquer 4.000 doses de vaccin par litre de culture (9).

Dans le monde entier, au moins 17 virus aphteux différents sont utilisés pour la production vaccinale et, comme prévu, les premières observations montrent que les peptides obtenus par biosynthèse ont un spectre antigénique plutôt plus limité que les vaccins à virus entier. Récemment, plusieurs souches vaccinales du virus aphteux ont été clonées puis exprimées et l'évaluation des protéines est en cours.

Le type de réponse immunitaire obtenue chez les bovins, après utilisation de l'un de ces vaccins, est illustré dans le Tableau I. Ces vaccins ne seront pas disponibles commercialement avant les quelques années nécessaires à l'étude en profondeur de chaque souche virale vaccinale afin de déterminer la partie la plus immunogène de chaque virus. Il est également possible qu'il y ait plusieurs populations différentes de virus dans une même souche vaccinale, ce qui oblige d'associer un antigène de chaque type viral (7). La technologie mise en œuvre pour réaliser ces déterminations est fiable, mais les étapes

TABLEAU I
*Anticorps neutralisants et immunité chez des bovins vaccinés
avec le vaccin A₁₂ VP_p produit par biosynthèse*

| Microgrammes d'antigène | Semaines après la vaccination | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------|-----|-----|------------------|------------------|-----|------------------|------------------|------------------|-----|-----|------------------|
| | 2 | 8 | 12 | 15 | 17 | 21 | 30 | 32 | 34 | 38 | 42 | 45 |
| 10 | 0,9 | 0,9 | 0,9 | 1,7 ^b | 2,0 ^a | 1,7 | 1,7 ^c | | | | | |
| 50 | 1,0 | 1,2 | 1,0 | 1,8 ^b | 2,1 ^a | 1,9 | 2,0 ^c | | | | | |
| 250 | 1,1 | 1,1 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | 1,8 | 1,8 | 1,9 ^b | 2,3 ^a | 2,6 | 2,5 | 2,4 ^c |
| 1250 | 1,2 | 1,3 | 1,3 | 2,0 | 2,6 | 2,0 | 1,9 | 2,3 ^b | 1,9 ^a | 2,9 | 2,4 | 2,7 ^c |

a = Titre deux semaines après revaccination.

b = Revaccination avec des doses respectives de 10, 50, 250 ou 1250 microgrammes.

c = Epreuve d'immunité.

10 µg, 30 semaines : 5/9 immunisés

50 µg, 30 semaines : 7/9 immunisés

250 µg, 45 semaines : 8/9 immunisés

1250 µg, 45 semaines : 9/9 immunisés

D'après P.D. McKercher et coll. : « Genetically-engineered polypeptide antigen for foot and mouth disease : A dose response in cattle » (Commission européenne pour la lutte contre la fièvre aphteuse, F.A.O., Rome, avril 1983).

seront longues pour préparer et ensuite comparer les différentes séquences, ce qui conduira finalement à évaluer le pouvoir immunogène individuel et collectif des protéines.

Quelques autres virus animaux font actuellement l'objet de recherches pour la production de polypeptides par clonage génétique. Parmi ceux-ci, on peut citer les virus de la rage, de la rhinotrachéite infectieuse bovine, de la gastroentérite transmissible du porc, de la fièvre de la Vallée du Rift, de la stomatite vésiculeuse, de la maladie d'Aujeszky, de la parvovirose canine et de la fièvre catarrhale. Il a déjà été signalé plusieurs exemples de clonage et d'expression des gènes, mais les vaccins anti-viraux obtenus par cette nouvelle technologie ne sont pas encore disponibles commercialement (6).

POLYPEPTIDES SYNTHÉTISÉS PAR CHIMIE ORGANIQUE

Dans le cas de la fièvre aphteuse, le clonage des gènes a permis de déterminer d'une part la séquence des nucléotides et, ainsi, la séquence d'acides aminés de la protéine immunogène VP₁. Les séquences d'acides aminés immunogènes de plusieurs virus, parmi les 17 souches vaccinales ou plus, ont été publiées et, à partir de ces données, il est possible de prédire les sites qui sont vraisemblablement les plus antigéniques. Certaines séquences polypeptidiques courtes d'acides aminés (6 à 30 acides aminés) ont été synthétisées par chimie organique, fixées sur des porteurs et se sont révélées comme étant des vaccins potentiels. Un peptide de 20 acides aminés a été utilisé pour protéger contre l'infection aphteuse des cobayes vaccinés puis éprouvés par un virus

virulent. Ces résultats sont encourageants et prouvent que des antigènes courts obtenus par synthèse chimique peuvent également être utilisés comme vaccins (10). D'autres polypeptides produits par synthèse chimique sont ceux des virus Simien 40, de la grippe, de la leucopénie féline et de l'hépatite B (dans ce cas, appartenant à l'antigène de surface). Ces polypeptides se sont également montrés prometteurs comme vaccins (6).

GÉNIE GÉNÉTIQUE POUR LES ANTIGÈNES BACTÉRIENS

Le génie génétique a été également appliqué à la préparation de protéines vaccinales contre les maladies bactériennes.

Le colibacille entérotoxique, responsable de diarrhées chez les jeunes animaux, présente sur sa surface des pili composés de protéines. Des souches, immunologiquement distinctes, ont été isolées chez les porcs et les veaux; les gènes codant pour les protéines des pili ont été clonés et exprimés dans d'autres bactéries. Des vaccins ont été préparés à partir de ces protéines et ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché dans quelques pays européens et aux Etats-Unis (6).

UTILISATION DES VIRUS COMME VECTEURS DE SUBSTANCES IMMUNOGÈNES

Le virus de la vaccine a été manipulé génétiquement pour servir de vecteur de clonage et d'expression de gènes d'autres virus en culture cellulaire et *in vivo*. Les cellules infectées par ce virus, vecteurs des gènes de l'antigène de surface de l'hépatite B, expriment la protéine immunisante contre le virus de l'hépatite B. Les mêmes résultats ont été obtenus sur les lapins inoculés avec un virus identique.

D'autres virus peuvent également être utilisés comme vecteurs et être plus largement acceptés que le virus de la vaccine qui n'est utilisé en routine par aucun laboratoire du monde. L'utilisation de la vaccine comme vecteur d'un autre virus peut ne pas recevoir l'appui enthousiaste des fonctionnaires responsables de la santé humaine et de la santé animale; cependant, les avantages apportés par un tel produit peuvent l'emporter sur ses risques éventuels (11).

INTERFÉRONS POUR ANIMAUX

Les interférons constituent un groupe hétérogène de protéines, divisé en trois classes, alpha, bêta et gamma. On a montré qu'ils interviennent dans plusieurs réactions immunologiques, notamment dans la production d'anticorps. Ils sont synthétisés dans diverses cellules et peuvent être induits par de nombreuses substances telles que : produits chimiques et bactériens, virus, antigènes, complexes antigène-anticorps, etc. Récemment, des méthodes de

production d'interférons à grande échelle ont été mises au point sur certains systèmes de cultures cellulaires, ce qui assure une production suffisante pour les travaux de recherche.

Plus récemment encore, l'interféron a été produit, par la méthode de recombinaison sur *E. coli*, en quantité suffisante pour des expérimentations cliniques portant sur les néoplasmes, les maladies immunitaires et infectieuses. Il reste encore beaucoup à apprendre sur leur mode d'action et leur effet thérapeutique. La médecine vétérinaire devrait bénéficier de ces recherches pour le traitement des animaux de rente et de compagnie dont la valeur génétique est élevée (6).

ANTICORPS MONOCLONAUX

Certaines lignées cellulaires, habituellement d'origine cancéreuse, ont le pouvoir de se multiplier indéfiniment. Elles peuvent être fusionnées avec d'autres cellules orientées vers la production d'un anticorps. De telles cellules peuvent produire des anticorps appelés « monoclonaux », car ils constituent une population homogène de molécules identiques, produites par un hybridome. Ce dernier résulte en général de la fusion d'une cellule productrice de l'anticorps avec une cellule cancéreuse. Toutes les utilisations possibles de tels anticorps ne sont pas encore entièrement explorées, mais elles comportent la purification des antigènes, l'analyse des sites antigéniques des bactéries et virus, ainsi que le diagnostic et le traitement des maladies. Ils sont utilisés spécialement pour établir la cartographie des antigènes des micro-organismes.

Dès à présent, les anticorps monoclonaux sont utilisés pour analyser les sites antigéniques dans les souches vaccinales des virus de la grippe, de la rage, de la poliomyélite, de la fièvre aphteuse, de la fièvre catarrhale et des infections herpétiques (12).

Une de leurs utilisations les plus prometteuses sera peut-être la mise au point de vaccins à anticorps anti-idiotype. De tels anticorps possèdent des sites qui sont les répliques des sites antigéniques existant dans les antigènes d'origine : ils ont donc des potentialités vaccinales, spécialement après multiplication dans les hybridomes ou après clonage et expression dans des hôtes unicellulaires (13). Un produit composé d'anticorps monoclonaux a été agréé aux Etats-Unis et au Canada pour le traitement de la diarrhée des veaux. Ce produit est administré par voie orale juste après la naissance; ainsi, il potentialise ou complète les anticorps naturels fournis par le colostrum (14).

HORMONES DE CROISSANCE D'ORIGINE ANIMALE

Le gène des hormones de croissance sécrétées par les bovins et les poulets a été cloné dans *E. coli* et ces hormones ont été produites en quantités suffisantes pour étudier leur efficacité chez les espèces animales d'origine.

Ces études sont en cours chez les bovins de races bouchères et laitières, ainsi que chez les volailles, mais on ignore encore comment elles pourraient être utilisées (15).

Cependant, l'hormone de croissance humaine a été également produite par génie génétique et les essais cliniques chez l'homme montrent son utilité dans le traitement du nanisme de certains enfants. On espère qu'elle trouvera d'autres indications, par exemple dans la cicatrisation des brûlures.

AVANTAGES DES VACCINS PRÉPARÉS PAR GÉNIE GÉNÉTIQUE

Il est généralement admis que l'antigène, dans un vaccin, représente 20% du coût total du produit. Les 80% restants servent à payer les autres constituants du vaccin, la mise en flacon, l'étiquetage, les contrôles de stérilité et d'activité, ainsi que le transport et le stockage.

Pour ces raisons, certains producteurs considèrent qu'on a exagéré les avantages des vaccins synthétiques. Ce débat continuera jusqu'à ce que plusieurs de ces produits soient commercialisés et qu'on puisse comparer les prix sur une base plus solide qu'actuellement.

On peut prévoir que ces vaccins présenteront des avantages spécifiques, pas nécessairement liés au prix de revient. Le plus important d'entre eux concernera peut-être leur innocuité.

Etant donné que l'agent étiologique, viral ou bactérien, n'est pas nécessaire pour produire les substances immunogènes, on ne doit pas craindre la fuite du laboratoire de production d'un agent pathogène car on n'utilise qu'une petite partie du germe pour le clonage du gène. De plus, l'inactivation des antigènes n'est plus un problème. Ce sont des avantages importants, notamment dans le cas de la fièvre aphteuse. Dans certains pays produisant des vaccins anti-aphteux, des foyers se sont déclarés après une fuite du virus à partir d'un laboratoire de production. Dans d'autres cas, des foyers ont éclaté à la suite d'une inactivation incomplète du virus.

Enfin, les produits obtenus par génie génétique ne doivent pas être conservés dans un réfrigérateur, ce qui constitue un avantage certain dans les zones tropicales et les pays défavorisés.

L'utilisation de bactéries, levures ou cultures cellulaires programmées génétiquement constitue une voie très prometteuse pour les méthodes futures de fabrication des vaccins, non seulement sous l'angle de leur innocuité, mais aussi en termes d'efficacité et de rentabilité par rapport à ceux produits actuellement. Par ailleurs, elle permet de produire de nouveaux vaccins contre des maladies pour lesquelles aucun n'existe actuellement (15).

GENETIC ENGINEERING : ANIMAL HEALTH AND PRODUCTION. — J.J. Callis.

Summary : Genetic engineering became possible following discovery of the molecular structure of DNA, the information which was available on E. coli, and information of restriction enzymes which allow DNA to be cut at predetermined places.

Genes are cut with enzymes and are transplanted into specialized plasmids of bacteria. When reinserted into bacteria which are then propagated, the engineered plasmids cause the bacteria to produce the product of the inserted gene.

Genes for growth hormones of several species have been isolated, spliced into bacterial plasmids and expressed. Their usefulness is being evaluated in man, cattle and poultry.

These developments will be employed increasingly for the production of vaccines, increasing nutritive value of animal feeds, increasing milk production, production of antitoxins and other products.

Other developments in immunology have been responsible for development of hybridoma technology in which specific antibody molecules are produced.

*
* *

LA INGENIERÍA GENÉTICA APLICADA A LA SALUD Y PRODUCCIÓN ANIMALES. — J.J. Callis.

Resumen : La ingeniería genética se hizo posible con el descubrimiento de la estructura molecular del ADN, la acumulación de los conocimientos disponibles sobre E. coli y las enzimas de restricción que permiten romper el ADN en lugares predeterminados.

Los genes son cortados por las enzimas y trasplantados a plásmidos especializados de las bacterias. Previa reinserción en las bacterias y multiplicación de las mismas, los plásmidos reconstruidos obligan a las bacterias a fabricar los productos del gen introducido.

Se han aislado los genes de hormonas de crecimiento de varias especies, introducidos en los plásmidos bacterianos donde pudieron expresarse. Se está estimando su interés en el hombre, bovinos y aves.

Cada vez se emplearán más estas nuevas tecnologías para producir vacunas, para mejorar el valor nutritivo de los alimentos del ganado, para incrementar la producción lechera, para fabricar antitoxinas y otros productos.

Otros descubrimientos de inmunología permitieron elaborar la técnica de los hibridomas usados en la producción de las moléculas de anticuerpos específicos.

*
* *

BIBLIOGRAPHIE

1. CSIRO (1979). — Genetic engineering : working with recombinant DNA. *Rural Res. (CSIRO Quarterly)*, Dickson, A.C.T. (Australie), **102**, 11-19.
 2. GILBERT W. et VILLA-KOMAROFF C. (1980). — Useful proteins from recombinant bacteria. *Sci. Am.*, **242**, 74-94.
 3. SINGER M.F. (1979). — Genetic engineering. Principles and Methods. Vol. 1, J.K. Setlow and A. Hollaender, Plenum Press, New York, 1-13.
 4. HENDERSON W.H. (1982). — Advances in vaccines against FMD. Prospects for the use of vaccines by genetic engineering techniques. Actes de la 16^e Conférence de la Commission pour l'étude de la Fièvre aphteuse. O.I.E., Paris, Vol. 1, 399-408.
 5. REED D.E. (1980). — A subunit approach to veterinary viral vaccines. *Proc. 84th U.S. Anim. Health Assoc.*, 94-97.
 6. BACHRACH H.L. (1982). — Recombinant DNA technology for the preparation of subunit vaccines. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **181**, 992-999.
 7. ROWLANDS D.J., CLARKE B.E., CARROLL A.R., BROWN F., NICHOLSON B.H., BITTLE J.L., HOUGHTON R.A. et LERNER R.A. (1983). — Modern approaches to vaccines. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.
 8. BACHRACH H.L., MORGAN D.O. et MOORE D.M. (1979). — Foot and mouth disease immunogenic capsid protein VP₁ N-terminal sequences and immunogenic peptides obtained by CNBr and tryptic cleavage. *Interviol.*, **12**, 65-72.
 9. KLEID D.G., YANSURA D., SMALL B., DOWBENKO D., MOORE D.M., GRUBMAN M.J., MCKERCHER P.D., MORGAN D.O., ROBERTSON B.H. et BACHRACH H.L. (1981). — Cloned viral protein vaccine for foot and mouth disease : Responses in cattle and swine. *Science*, **214**, 1125-1129.
 10. BITTLE J.L., HOUGHTON R.A., ALEXANDER H., SHINNICK T.M., SUTCLIFFE J.G. et LERNER R.A. (1982). — Protection against foot and mouth disease by immunization with a chemically synthesized peptide predicted from the viral nucleotide sequence. *Nature*, **298**, 30-33.
 11. SMITH G.L., HACKETT M. et MOSS B. (1983). — Recombinant virus vaccine created by NIAID scientists. *Trop. Med. and Hyg. Newsl.*, **32**, 15-16.
 12. GOLDSTEIN G. et SANDERS M. (1983). — Monoclonal antibodies in clinical medicine. *Clin. Immunol. Newsl.*, **4**, 69-71.
 13. AUGUSTIN A.A., SIM G.K. et BONA C.A. (1983). — Internal images of antigens within the immune network. *Surv. Immunol. Res.*, **2**, 78-87.
 14. SHERMAN D.M., ACRES S.D., SADOWSKI P.L., SPRINGER J.A., BRAY B., RAYBOULD T.J.G. et MUSCOPLAT C.C. (1983). — Protection of calves against fatal enteric colibacillosis by orally administered *Escherichia coli* K99-specific monoclonal antibody. *Infect. Immun.*, **42**, 653-658.
 15. FARAS A.J. et MUSCOPLAT C.C. (1984). — Applying genetic engineering to animal health and production. *Agri-Practice*, **5**, 13-19.
-