

OPS/CAIS/97.18

Original: Español

XXXII CAIS

*Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud
de la Organización Panamericana de la Salud
16-18 de julio de 1997
Washington, D.C.*

**INFORME DE LAS ACTIVIDADES DE COOPERACION DE LA OPS
A TRAVES DEL SUBPROGRAMA DE BIOTECNOLOGIA,
REVISION DESDE 1987 HASTA 1996 , Y
APOYO AL PROGRAMA ESPECIAL DE VACUNAS E INMUNIZACION**

Subcomité de Biotecnología del CAIS



Coordinación de Investigaciones
División de Salud y Desarrollo Humano
Organización Panamericana de la Salud
Oficina Sanitaria Panamericana • Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud
Washington, D.C
1997

Dra. Elsa L. Segura
Coordinadora del Subcomité de Biotecnología del CAIS
Investigadora Principal del CONICET y
Directora de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud
Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, Argentina

El presente informe consta de un resumen de actividades y resultados obtenidos, con el estímulo en la Región, de la Biotecnología aplicada a la salud, desde 1987 hasta 1996. Además se presentarán los lineamientos que el Subcomité de Biotecnología de la OPS desarrollará en apoyo al Programa Especial para vacunas e inmunizaciones de la OPS, como fue recomendado por el Director de la OPS, después de la XXXI Reunión del CAIS de 1996.

La OPS organizó el Comité Asesor de Investigación en Salud (CAIS), durante los primeros años de la década de 1950. En 1985, debido a una recomendación del CAIS se reconoció, por primera vez, la necesidad que la OPS incrementara sus actividades incorporando el campo de la Biotecnología.

Esta recomendación coincidió con una importante corriente de desarrollo en el campo de la Biotecnología observada en los países de la Región. Desde entonces hasta hoy, se ha registrado un considerable avance en la promoción de este tipo de proyectos por parte de OPS. En 1987, la OPS creó el Subcomité Asesor en Biotecnología (SAB) que, reunido en Costa Rica con sus Asesores, recomendó el "Programa Regional para el Desarrollo de la Biotecnología Aplicada a la Salud en América Latina y el Caribe". Este Programa desarrolló una actividad de promoción de la instalación de biotecnologías en los países de la Región. Siguiendo la recomendación del CAIS, la Secretaría de Investigación de la OPS inició en 1986 el proyecto "Desarrollos Tecnológicos Prioritarios: Desarrollo y Evaluación de Métodos Diagnósticos para SIDA, hepatitis B y Malaria" (DTP) .

En cuanto al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se han desarrollado cuatro proyectos, que proponían el aislamiento y caracterización del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Dos proyectos se referían a la preparación de paneles de sueros para la evaluación de reactivos para el diagnóstico de la infección por VIH. Otro proyecto proponía el desarrollo de una combinación de reactivos para el diagnóstico de la infección. El aislamiento y caracterización del virus, permitieron contar con el conocimiento necesario para establecer un mecanismo de vigilancia de la variación genética y antigénica del VIH. Los Investigadores aislaron VIH de diferentes orígenes en Argentina, Brasil, México, y Venezuela. Se obtuvieron alrededor de 30 aislamientos estabilizados. Las purificaciones virales de los aislamientos de Brasil y Argentina, ya mostraban en aquel momento, una diferencia con respecto al patrón antigénico observado en el continente. Desde la apertura del subcomité de biotecnología, se apoyó el desarrollo de diagnóstico de anticuerpos contra marcadores

serológicos de la infección por VIH. Se utilizaron como antígenos, proteínas recombinantes y reactivos preparados utilizando proteínas virales purificadas para la detección de anticuerpos, tanto para la fase de despistaje inicial, como para la fase de confirmación. Se han descrito reacciones simples, que no necesitan de infraestructura para llevarlas a la práctica, tal es el caso de la aglutinación pasiva, que puede detectar complejos anticuerpos-antígenos de VIH. A este tipo de reacción, útil para trabajar en el campo, aporta el ensayo de una reacción de aglutinación con partículas de latex, (Cambridge Bioscience, Inc.) ensayada en Venezuela, que muestra igual sensibilidad y especificidad a la hallada con una reacción inmunoenzimática de primera generación (EIA, Abbott Laboratories). Los sueros positivos fueron confirmados por Western blot. Los ensayos de sensibilidad y especificidad son preliminares.

En este grupo de proyectos apoyados por la OPS, se hallaba uno propuesto por Cuba, sobre la validación de un reactivo para el diagnóstico de la infección por HIV, preparado con una combinación de antígenos recombinantes, una proteína de la envoltura viral (env) gp41 y otra del core, (gag)p24. Esta validación quedó finalizada y el reactivo se encuentra en la etapa de comercialización. Otro proyecto, correspondiente al desarrollo completo de un kit diagnóstico para HIV y fue realizado por cuatro (4) grupos de trabajo, de Argentina, Brasil, y México. Los resultados obtenidos del proyecto Multi-centrico, son los siguientes: Se desarrolló una capacidad instalada para la producción de péptidos en los Laboratorios del INTEBBIO, Santa Fe, Argentina, y en el de la UNAM, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Biomédicas, México; se desarrolló un suero anti IgG, marcado con Peroxidasa, de perspectiva comercial, en el Instituto Butantán de São Paulo, Brasil. Finalmente, se desarrolló un Kit para el diagnóstico de la infección por HIV, revelado por una reacción inmunoenzimática, utilizando cinco péptidos seleccionados, proteínas 17, 24 y glicoproteínas 36, 41 y 120 y producidos en los laboratorios mencionados. Los ensayos del Kit se realizaron en el Instituto Oswaldo Cruz de Rio de Janeiro, Brasil.

Esta y otras iniciativas, demostraron que se hacía necesario contar en cada laboratorio con un sistema de control de calidad del diagnóstico. Por ello, la OPS consideró que, para mejorar la calidad del diagnóstico, era necesario facilitar el acceso oportuno a un banco seguro de sueros de referencia para los laboratorios de la Región. Se apoyó un proyecto de Brasil y otro de Argentina, como contribución de los proyectos DTP, estimulados por la OPS, que tuvieron por objetivo obtener paneles de sueros bien definidos de pacientes no infectados y de otros con HIV, que cursaran diferentes formas clínicas. La existencia de estos sueros constituye un servicio para el ensayo de nuevas proteínas nativas o recombinantes, así como sondas de DNA u otro

elemento del VIH, para el diagnóstico, así como para evaluar productos en desarrollo. Existen 83 muestras de plasma obtenidas en Brasil, de las cuales 14 son reactivos por inmunoblotting, las personas de las que fueron obtenidas no presentan igual estadio clínico de la infección por VIH. Los volúmenes existentes son mayores de 60ml. El otro banco de plasmas cuenta con 277 muestras de más de 130ml cada una, obtenidas siguiendo las recomendaciones técnicas de la Convención de Helsinki, provenientes de las ciudades de mayor prevalencia de VIH de Argentina. De las 277, 256 corresponden a pacientes asintomáticos, de los cuales casi un treinta por ciento presenta serología positiva para VIH. Los pacientes correspondieron a donantes de sangre y a personas de diferentes grupos de riesgo. En los 277 plasmas se ensayaron anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*, 17 resultaron positivos. Están así, a disposición de la Región, estos más de 300 sueros de referencia en el CDCL, de Canadá, donde se depositaron bajo el compromiso de conservarlos y suplementarlos a los laboratorios, según su necesidad.

Los marcadores específicos del virus de la Hepatitis B (HVB), se conocen desde el descubrimiento del Antígeno Australia y su relación con la clínica de la Hepatitis B. El antígeno HBsAg se produce en cantidades apreciables durante la etapa aguda y crónica de la infección. Por otra parte, en un pequeño número de pacientes infectados por el HBV no es posible dosar HBsAg, en cuyo caso, el único marcador serológico es el anti-proteína del core del HBV. Más allá del extenso conocimiento desarrollado sobre los marcadores de la infección por HBV, está el interés preventivo de determinarlos en donadores de sangre. Se ha demostrado que se minimiza el riesgo de Hepatitis B post-trasfusional si los donadores son voluntarios y se controla en ellos la presencia de HBsAg. El aporte de la detección de HBsAg a la disminución del riesgo de la infección se debe a la utilización de reacciones de tercera generación. La OPS estimuló el desarrollo de reactivos para el diagnóstico de hepatitis B. Los investigadores de Argentina, habían preparado anticuerpos policlonales con antígenos empleados para vacunar y un purificado viral cedido por el Dr. Akira Homma (Brasil). El equipo desarrollado, EIA MIC, se probó junto a HBsAg subtipos "ad" y "av" de referencia y se comparó con diferentes pruebas inmunoenzimáticas comerciales. El EIA MIC presentó 98% de especificidad, debido a la aparición del 2% de los sueros positivos entre los verdaderos negativos por reactivos comerciales probados. En el aspecto del diagnóstico de las hepatitis, se debería estimular el desarrollo del diagnóstico de la infección por el virus de Hepatitis C (HCV).

Plasmodium vivax y *Plasmodium falciparum*, producen la enfermedad tropical de mayor importancia sanitaria con una incidencia anual de 300 millones de casos y una mortalidad del 1%. Se estima que la Región de las Américas aporta el 10% de la

incidencia mundial. Solamente en Brasil, en 1989, se reportó un millón de nuevos casos. Además de las medidas de control químico del vector, el diagnóstico de la infección forma parte del programa de vigilancia de la transmisión debido a la posibilidad de detectar nuevos casos en poblaciones bajo vigilancia entomológica. Además, la detección del parásito confirma una presunción clínica de Malaria y establece la evolución en relación al tratamiento. El diagnóstico parasitológico más difundido es la observación microscópica de gota gruesa de sangre, que generalmente se practica en personas febriles o en muestreos a pobladores del área endémica, con fines de vigilancia epidemiológica. El sistema es de gran utilidad, si bien debe ser mejorado debido a que su sensibilidad, en casos tratados o en casos de pacientes inmunocompetentes, no es suficiente. De cualquier manera, es el método de mayor sensibilidad y frente al cual, todos los nuevos métodos son ensayados.

La OPS ha financiado dos proyectos, uno de la Universidad del Estado de São Paulo y otro de la Universidad Nacional Autónoma de México, los que proponen la detección de antígenos de *P.falsiparum* en la sangre u orina de personas expuestas y de pacientes. Se estudió, también, la posibilidad de detectar antígenos de *P.vivax* y de *P.falsiparum* en sueros, sangre y orina, utilizando como sonda, MAb de orígenes diferentes.

Además del llamado anual para la presentación de proyectos para subvenciones de investigación en Biotecnología, durante 1994, la OPS realizó un llamado a los países de la Región para presentar proyectos conjuntos con investigadores americanos en el campo del desarrollo de vacunas contra enfermedades de interés sanitario en la Región. Se aprobaron seis (6) proyectos que han sido financiados por la OPS y de el NIH.

Los acuerdos de la OPS con UNESCO/PNUD/ONUDI, continuaron hasta 1995, con la organización de cursos de interés común en el marco de la recomendación del Subcomité durante su III Reunión en Noviembre de 1992. Los cursos financiados, o a financiar conjuntamente en el periodo, fueron aprobados en base a criterios de excelencia científica, localización geográfica y temática. La duración de los mismos fue como mínimo de dos semanas. Los alumnos fueron seleccionados previamente, recibieron ayuda económica para asistir al curso y fueron evaluados al finalizar el mismo. Los informes detallados de los cursos, se hallan en los registros de la Secretaría de Investigación de la OPS. Con estos cursos, la OPS contribuye al entrenamiento de jóvenes en las diferentes tecnologías y en la programación de su uso en los proyectos de investigación y desarrollo que emprendan en sus países. Se ha tratado de nivelar positivamente la accesibilidad a tecnologías que ayuden al desarrollo y la utilización

de servicios y biomarcadores que aporten al diagnóstico, seguimiento clínico-terapéutico del paciente y desarrollo de vacunas contra patógenos de interés sanitario en la Región. Sigue siendo una necesidad, la formación de científicos en disciplinas como la Epidemiología Molecular y la Entomología Molecular.

Los miembros del Subcomité de Biotecnología del CAIS - OPS se reunieron en Buenos Aires, entre los días 16 y 19 de abril de 1996, para preparar una propuesta de un plan de cooperación técnica para el desarrollo de la biotecnología en el área salud para el período 1996-1999. En la elaboración de este segundo Plan de Acción de las actividades sobre Biotecnología que realiza la OPS, se tomó en cuenta que el espectro de las enfermedades infecciosas está cambiando en la Región. Por una parte, debido al impacto de las actividades de control que se realizan de acuerdo a los planes de inmunización y a las Iniciativas de Eliminación de la Transmisión (Asamblea Panamericana de La Salud, 1991). Por otra parte, se registran cambios sociales y del ambiente, con impacto en el mundo, debido a las migraciones humanas y a la expansión de la pobreza, que han determinado la reemergencia de algunas infecciones ya controladas (TBC, Cólera), y la emergencia de enfermedades nuevas en el mundo o en algunas regiones (SPH por Hantavirus, Dengue). El Plan 1996-1999 fue presentado a la Reunión XXXI del CAIS.

Después de la XXXI reunión del CAIS, el Director de la OPS, Dr. George Alleyne, recomendó al Subcomité de Biotecnología que trabajara apoyando al SVI. Esta recomendación coincide con los objetivos del SAB y forma parte de la programación presentada por el SAB al CAIS en 1996. Dado que la Región cuenta con importantes grupos de investigación sobre Biología Molecular, Bioquímica, e Ingeniería de Sistemas que constituyen la base de las biotecnologías; que estas tecnologías están instaladas en la Región, a lo cual ha contribuido también la OPS; y que existe la necesidad de desarrollar nuevas vacunas, o de adecuar la administración de otras o su investigación, parece oportuno que el SAB dirija su actividad de asesoría hacia el apoyo de las actividades del SVI y de su plan maestro, la Iniciativa Regional para Vacunas.

Por una parte, las vacunas constituyen el camino más apropiado para prevenir las infecciones que aquejan a nuestras poblaciones y, en muchos casos, es necesario contar con vacunas para complementar el final de los programas de control de las enfermedades transmitidas por insectos entre otras.

*XXXII REUNION DEL COMITE ASESOR DE INVESTIGACIONES EN SALUD (CAIS)
Washington, D.C., 16 al 18 de julio de 1997*

Por otra parte, la investigación y el desarrollo de nuevas vacunas, y la introducción en los países del uso de otras, es la estrategia actual más directa para extender la equidad en salud en los países de la Región.

Existen nuevas vacunas, como la de Rotavirus de Pneumococo Conjugada, constituida por 10 serotipos bacterianos, y las vacunas en investigación y desarrollo, como la vacuna contra Malaria, Leishmaniasis, enfermedad de Chagas, Schistosomiasis y otras.

Al campo de la aplicación se han incorporado la vacuna Triple Viral (Sarampión, Paperas y Rubeola), la vacuna de la Hepatitis B y la de *Haemóphylus influenzae* B. Otras vacunas se han incorporado solamente en el caso de epidemias, tal es el caso de Meningitis pneumococcica, serotipo A y C y del Subgrupo B.

Sería extremadamente provechosa la incorporación que una estrategia integrada sobre vacunas, como tiene el SVI, se incorporara a un componente del área de la Biotecnología. En unión con el Dr. Ciro de Quadros, responsable del SVI, y con el Dr. Akira Homma, se están coordinando las actividades de inserción del SAB, para el mejor aprovechamiento de su actividad.