

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E  
COMUNICAÇÕES

## **PARECER TÉCNICO Nº 5836/2018**

**Restrição no Processo: Possui Informações Confidenciais**

**Há informação confidencial nesse parecer: NÃO**

**Processo:** 01250.006303/2016-22

**Requerente:** Merck Sharp & Dohme Saúde Animal Ltda.

**Assunto:** Liberação Comercial de OGM

**CQB:** 013/97

**Descrição do OGM:** INNOVAX ND-IBD – Vacina recombinante viva, contra as doenças de Marek, Newcastle e Gumboro.

**Extrato Prévio:** Extrato Prévio: 5444/17 publicado em 18/01/17

**Reunião:** 210ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 08 de março de 2018.

**Decisão:** DEFERIDO

A CTNBio, após apreciação da Solicitação de parecer a CTNBio defere o pedido para liberação comercial da Vacina recombinante viva, contra as doenças de Marek, Newcastle e Gumboro, nos termos deste Parecer Técnico.

No âmbito das competências dispostas na Lei 11.105/05 e seu decreto 5.591/05, a Comissão concluiu que o presente pedido atende às normas da CTNBio e à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal.

### **RESUMO DO PROCESSO**

A Merck Sharp & Dohme Saúde Animal Ltda. solicitou à CTNBio parecer técnico para as atividades de importação e comercialização do produto biológico de uso veterinário INNOVAX® ND-IBD – Vacina recombinante viva, contra as doenças de Marek, Newcastle e Gumboro. As etapas de produção, envase e liberação serão realizadas fora do Brasil pela empresa **INTERVET INTERNATIONAL B.V.** As etapas de produção e envase serão realizadas na empresa situada à Ambachtstraat 2, 4, 5ª – 3732CN – De Bilt – Holanda e a liberação será realizada na empresa situada à Wim de Körverstraat 35 – 5831AN – Boxmeer – Holanda. O produto é uma vacina recombinante viva para uso em aves e que visa a proteção destas contra o Herpesvírus de Peru (HVT), Vírus da Doença de Newcastle (ND) e Vírus da Doença de Gumboro (IBD) em aves. Foi encaminhada à CTNBio a documentação necessária pertinente a este pleito.

### **1. Informações Gerais:**

A Merck Sharp & Dohme Saúde Animal Ltda., CQB N°248, solicitou parecer técnico para as atividades de importação e comercialização do produto contendo organismo geneticamente modificado - INNOVAX® ND-IBD (Vacina recombinante viva, contra as doenças de Marek, Newcastle e Gumboro das aves).

A doença de Marek (MD) é uma doença linfo-proliferativa causada pelo herpesvírus de peru (HVT) pertencente à família *Herpesviridae* e caracterizada pela infiltração celular mononuclear nos nervos periféricos e vários órgãos e tecidos. A doença de Marek é causada pelo vírus da Doença de Marek (MDV), classificado como MDV não oncogênico, sorotipo 3. O herpesvírus de peru (HVT) é um vírus que tem sido usado comercialmente na indústria avícola há mais de 35 anos para vacinação contra Doença de Marek. O HVT não é patogênico e não infecta nenhuma outra espécie além das aves. O herpesvírus de perus é um vírus cujo genoma é DNA de dupla fita com um genoma de cerca de 160 kb que tem sido usado comercialmente para vacinação contra Doença de Marek desde 1972. A cepa utilizada é a FC-126 do HVT, isolado de um plantel comercial de perus. O HVT é um vírus não patogênico e seus hospedeiros são limitados às espécies aviárias. O HVT não causa doença clínica em galinhas e a disseminação por contato raramente acontece.

A Doença de Newcastle (ND) também é uma enfermidade viral que acomete aves, altamente contagiosa e de grande importância econômica. O vírus da doença de Newcastle (NDV) foi classificado como um membro da família do vírus *Paramyxoviridae*, gênero *Rubulavirus*. A partícula de vírus é constituída por um nucleocapsídeo envelopado com projeções como espícula composta das glicoproteínas do vírus (a proteína de fusão (F) e proteína hemaglutinina-neuraminidase (HN)). Além de outros fatores tais como idade e manejo, as manifestações clínicas dependem em grande parte do patótipo e virulência do NDV causador e podem variar de 100% de mortalidade para apenas uma leve infecção respiratória das galinhas.

A Doença de Gumboro (IBD) também é uma doença que acomete aves e é causada por um vírus RNA de cadeia dupla que tem um genoma bissegmentado e pertence ao gênero *Avibirnavirus* da família *Birnaviridae*. Este é um vírus não envelopado com um capsídeo composto de trómeros da proteína VP2 que forma espículas que se projetam radialmente para o capsídeo. A proteína do capsídeo VP2 produz anticorpos neutralizantes e constitui a base molecular para a antigenicidade. A Doença de Gumboro é uma doença economicamente importante; o Vírus da Doença de Gumboro (IBDV) tem como alvo a Bursa de Fabricius, um órgão importante no sistema imunológico das galinhas e a infecção resulta em imunossupressão, causando aumento da suscetibilidade a outras doenças e interferência negativa na eficácia de vacinações contra outras doenças. As cepas muito virulentas do IBDV podem resultar em um nível elevado de mortalidade. A vacinação das aves com vacinas recombinantes possui a vantagem de não interferência dos anticorpos maternos, podendo a vacinação ser realizada *in ovo* ou com um dia de idade.

## **2. Descrição do OGM:**

Para a produção da vacina recombinante foi utilizado como organismo vetor (parental) o Herpesvírus de peru (HVT), cepa FC-126, não patogênica, que é utilizada como vacina há mais de três décadas, sendo o mesmo já utilizado na vacina Innovax ILT (CTNBio, Parecer Técnico nº2872/2011). Como vacina, tem como característica importante a grande contenção biológica, devido a sua natureza de não disseminação e de não infecção para outras espécies animais, além de aves.

O genoma da cepa HVT FC-126 do Herpesvírus de peru foi geneticamente modificado através da integração dos genes da proteína F (fusão) do vírus da doença de Newcastle (NDV) e da proteína VP2 do vírus da doença de Gumboro (IBDV), contendo as respectivas regiões reguladoras. Esse processo foi feito por meio da recombinação homóloga de sobreposição de fragmentos

de DNA dando origem a cepa HVP360. A informação sobre esta construção é considerada confidencial. A única diferença entre a amostra HVP360 recombinante e a amostra HVT FC-126 parental é a inserção do fragmento que contém os genes F e VP2. Não estão presentes no vírus recombinante sequências de plasmídeos ou de marcadores.

### **3. Biossegurança do Produto:**

Estudos sobre o efeito da cepa vacinal em espécies não alvo, sobre a distribuição do vírus nas espécies alvo e sobre a disseminação e a replicação do vírus demonstraram que a cepa HVP360 não se comporta de forma diferente do que a cepa HVT FC-126. Para avaliar a estabilidade genética foi realizado um estudo onde após cinco passagens em galinhas, não foram observadas lesões específicas para a Doença de Marek. Estudos de imunofluorescência demonstraram que após 5 passagens em galinhas a expressão da proteína F do NDV e VP2 do IBVD permaneciam estáveis. A estabilidade genética foi confirmada por determinação da sequência da região da inserção após cinco passagens quando a sequência obtida foi idêntica à sequência original, portanto pode-se concluir que os genes F e VP2 são estáveis no genoma do vírus HVP360 e que não ocorreu perda, nem rearranjo de genes.

A vacina INNOVAX ND-IBD é indicada para ser administrada em embriões de 18 dias de idade através da vacinação via ovo ou em pintos de 1 dia de idade através da vacinação via subcutânea, para a proteção contra as Doenças de Marek, Newcastle e Gumboro. Vários estudos foram realizados com o objetivo de observar se o comportamento do vírus recombinante difere da cepa vacinal parental. Todos os parâmetros avaliados mostraram que as características biológicas do HVP360 não são diferentes das características biológicas do vírus parental, em termos de replicação *in vivo* e de tropismo tecidual.

### **4. Plano de Monitoramento Pós-Liberação Comercial:**

Ainda deverá ser apresentado.

### **5. Conclusão Final:**

Considerando que:

1. A classificação de risco do organismo geneticamente modificado presente na vacina é a classe de risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade);
2. A análise dos dados apresentados e da literatura científica mostram que a vacina não implica em riscos adicionais ao meio ambiente e à produção animal;
3. Essa nova vacina é similar a outras vacinas com a mesma finalidade já aprovadas e consideradas seguras pela CTNBio;
4. Não há evidências de que o uso dessa cepa vacinal ofereça riscos à saúde humana, aos animais vacinados ou ao meio ambiente.
5. No âmbito das competências dispostas na Lei 11.105/05 e seu decreto 5.591/05, o presente pedido atende às normas da CTNBio e à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal.

Sendo assim, recomendamos que a solicitação seja deferida no que se refere à Liberação Comercial.

**Dr. Edivaldo Domingues Velini**

**Presidente da CTNBio**