

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E
COMUNICAÇÕES

**PARECER TÉCNICO CTNBio N°
5997/18**

O Relator declara ter incluído Informação Confidencial no corpo deste Parecer?	
<input type="checkbox"/>	SIM
<input checked="" type="checkbox"/>	NÃO
<input type="checkbox"/>	

Processo SEI nº: 01200.708044/2016-63

Requerente: Ceva Saúde Animal Ltda.

CQB: 256/08

Assunto: Solicitação de Liberação Comercial de OGM

Extrato Prévio: 5545/17 publicado em 29/03/17

Reunião: 214ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 2 de agosto de 2018

Decisão: DEFERIDO

A CTNBio, após apreciação do processo de pedido de Parecer Técnico referente à biossegurança de produto para liberação comercial, concluiu pelo deferimento, 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.

PARECER TÉCNICO

EMENTA: A Ceva Saúde Animal Ltda. requereu à CTNBio parecer técnico referente à biossegurança do produto “Vacina Recombinante Aviária Código 1062.R0” para fins de liberação comercial em território nacional, incluindo autorização para importação, armazenagem e transporte. A vacina recombinante é fabricada por Biomune Company (Ceva — Biomune), 8906 Rosehill Rd. Lenexa, Kansas 66215 — EUA.

A Ceva Saúde Animal Ltda. afirma que dispõe de infraestrutura adequada e pessoal técnico competente para desenvolver com segurança as atividades propostas. Foi encaminhada à CTNBio toda documentação referente a essa solicitação.

1. Informações Gerais:

Inicialmente o processo foi protocolado com informações confidenciais, entretanto, em resposta ao ofício nº 4546712016/SEI-MCTIC, a CIBio da requerente, por meio da Carta datada de 07/03/2017, comunicou a esta Comissão que não tem mais interesse pela confidencialidade do processo supracitado.

O OGM (Organismo Geneticamente Modificado) é baseado num vírus da Doença de Marek recombinante denominado HVT FC-126, um sorotipo não

patogênico de herpes vírus de peru comumente usado como cepa vacinal. A Doença de Marek é uma enfermidade aviária linfoproliferativa que afeta economicamente sistemas de produção avícola de muitos países ao redor do mundo.

O gene HA do vírus da Influenza aviária, AIV, foi inserido juntamente com o promotor CMV em uma região intergênica não codificante do genoma de HVT. O vírus da Influenza aviária é um importante agente de enfermidade respiratória em aves domésticas.

O vírus HVT recombinante não apresentou alteração de tropismo tecidual no hospedeiro susceptível. A expressão deste gene e produção desta proteína viral não causaram qualquer doença clínica, de acordo com estudos previamente realizados. A cepa vacinal foi considerada genotipicamente estável em 5 passagens em pintos.

A disseminação e/ou estabelecimento no meio ambiente não é relatada para a cepa de campo original do HVT. A cepa original FC-126 do HVT usada nas vacinas vivas de HVT para a vacinação de aves comerciais é licenciada no USDA e no Brasil. Assume-se que a cepa original do HVT está distribuída mundialmente.

Os mamíferos são refratários à infecção pelo HVT, portanto não há risco para a saúde pública.

A vacina será apresentada congelada em ampolas de vidro contendo uma suspensão de meio proveniente de cultura de tecido com células infectadas pelo vírus HVT recombinante.

1. Descrição do OGM:

Designação do OGM: Vacina Recombinante Aviária Código 1062.R0

Microrganismo receptor: Herpes vírus de peru (HVT) cepa FC-126, sendo considerada como a cepa de origem da maioria das vacinas HVT vivas licenciadas pelo USDA. Estas vacinas têm sido comercialmente utilizadas para vacinação de galinhas contra a Doença de Marek desde 1972.

Microrganismo doador: Vírus RNA da Influenza Aviária (AIV), pertencente à família *Orthomyxoviridae*, gênero *influenza A*, subtipo 5; cepa A/swan/HU/4999/2006. O gene HA do AIV, subtipo H5, inserido no genoma do vetor HVT, codifica para a proteína HA, a qual é responsável por estimulação do sistema imune das aves e produção de anticorpos neutralizadores das vacinas de Influenza Aviária.

O receptor (HVT) e o doador (AIV) foram considerados pela empresa requerente, como pertencente à classe de risco 1. No entanto, AIV é considerado classe de risco 2, mas o gene HA é não tóxico, não patogênico e isoladamente, sua inserção no HVT, um organismo da classe de risco 1, vai resultar em um OGM de classe de risco 1.

Descrição do Produto: As vacinas são produzidas a partir de cultivos de Fibroblastos de embrião de galinha (FEG) infectados com os vírus HVT-AIV. As células infectadas são acondicionadas em uma mistura de 2 crioprotetores: 1) meio de crescimento com soro bovino, gentamicina e anfotericina, e 2) meio de crescimento com DMSO, gentamicina e anfotericina. As vacinas são congeladas em ampolas de 2 mL com 1000, 2000 ou 4000 doses.

Biossegurança do Produto:

Análise do OGM conforme Resolução Normativa Nº 5, de 12 de março de 2008 Anexo III

Aspectos relacionados à saúde humana e animal

A vacina Código 1062.R0 - Vacina Recombinante Aviária inoculada em pintos de 1 dia em uma dose 10x maior que a dose recomendada demonstrou ser completamente apatogênica, não apresentou nenhuma reação adversa, sinais clínicos de Doença de Marek ou Influenza, lesões vacinais ou perda de peso.

As seguintes Provas de segurança foram realizadas: a) Sobredose em pintos de 1 dia; b) Sobredose em ovos embrionados de 18 dias; c) Sobredose em diferentes espécies aviárias (faisão, codornas, perus e pombos); d) Em espécies não aviárias (mamíferos, embrião de rato albino, rim de porco, e rim canino Madin-Darby); e) Avaliação de tropismo tecidual; f) Associada à transferência horizontal de genes; g) Estabilidade ambiental em maravalha e swabs); h) Retropassagem (assegurar ausência de reversão à virulência). Não houve diferença nas propriedades do rHVT/AI-H5 quando comparado com cepa parental do herpesvírus de peru com relação às provas de segurança.

A cepa FC-126 do HVT não é considerada virulenta para frangos e o gene do vírus da Influenza inserido e seus produtos não têm propriedades patogênicas ou tóxicas conhecidas. A cepa vacinal recombinante não apresentou propriedades diferentes em suas características biológicas em comparação com a cepa HVT original.

Não se observou replicação do HVT em mamíferos como hamsters recém-nascidos, macacos rhesus e saguis. A replicação viral do HVT em cultura primária de células de mamíferos (camundongos, cães, suínos) ou de linhagens estabelecidas não foi obtida. Não se espera que o vírus recombinante seja um problema de segurança para as espécies não alvo.

Não há relatos de infecção causada por HVT em qualquer espécie que não a aviária e não há relato de infecção humana; Não são esperados riscos para saúde pública.

A exposição humana será limitada ao pessoal que administra a vacina e conduz os estudos de campo; a cepa de HVT tem sido usada no mundo inteiro como vacina comercial para frangos sem nenhum relato de efeitos adversos ou riscos para saúde pública.

Aspectos relacionados ao meio ambiente

Foi avaliada a capacidade de disseminação/propagação da vacina rHVT/AI-H5.

Aves foram vacinadas *in ovo* com uma dose 10 vezes maior de vacina ou cepa HVT parental. Após o nascimento, para cada vacina, um grupo de aves não vacinadas foi colocado na mesma unidade de isolamento para observar o potencial de disseminação/propagação da vacina. Aos 10, 14 e 21 dias de idade, foi avaliado o reisolamento do vírus a partir do sangue de todos os grupos de tratamento. O vírus foi reisolado dos grupos vacinados, enquanto que não foi reisolado de nenhum dos grupos de controle de contato. Baseado nestes resultados, conclui-se que a capacidade de transmissão do rHVT/AI-H5 foi similar a da cepa HVT parental e ambos não foram transmissíveis. Assim, o rHVT/AI-H5 é seguro para uso em aves e não apresenta risco para o meio ambiente.

A capacidade de eliminação/disseminação da vacina recombinante é limitada; a especificidade de hospedeiro por faixa da vacina experimental não é alterada em relação ao HVT do tipo selvagem, que está restrita às espécies de aves. A prova de segurança em linhagens de células de mamíferos (camundongos, cães e suínos) indica total incapacidade do HVT recombinante de infectar e multiplicar-se nestas células. O potencial de transmissão do vírus recombinante é praticamente inexistente e, mesmo que esta ocorra, as propriedades biológicas do HVT não devem ser alteradas. O risco ao meio ambiente é baixo e não são esperados efeitos adversos do rHVT/ND/IBD ao meio ambiente. A exposição de animais não-alvo e disseminação da vacina no meio ambiente está restrita pelo seu uso em aviários.

É importante ressaltar que a capacidade de disseminação/propagação do MGM foi avaliada e conclui-se pela equivalência à cepa HVT parental, sendo que nem o rHVT/AI-H5 ou a cepa HVT parental foi transmissível.

A possibilidade de um evento de recombinação *in vivo* entre o rHVT/AI-H5 e a vírus de campo MDV é desconhecido devido a ocorrência de transmissão genética horizontal entre os vários sorotipos de MDV em condições de campo não ser conhecido e é considerado muito raro (Witter and Schat, 2003). Até o momento, não foi relatado eventos de recombinação natural entre nenhuma destas vacinas ou com vírus de campo.

A estabilidade ambiental da vacina, ou seja, a sobrevivência do rHVT/AIH5 em aparas de madeira e swabs de algodão estéreis a $37^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ou $25^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ foi comparada e da cepa HVT parental. Não foram observadas diferenças significativas entre o recombinante e a cepa parental. Assim o rHVT/AI-H5 foi considerado seguro para o meio ambiente.

1. Plano de Monitoramento Pós-Liberação Comercial:

Com relação ao plano de monitoramento pós-liberação comercial a CTNBio determina que sejam seguidas as instruções e executadas as ações técnicas de monitoramento constante na Resolução Normativa 09 da CTNBio, de 02 de dezembro de 2011. A Ceva Saúde Animal Ltda. propõe que o monitoramento pós liberação comercial seja realizada através de contato telefônico 0800, meio eletrônico, correio e outros, e os efeitos adversos, caso ocorram, serão reportados à CTNBio.

1. Parecer Final:

Diante destas considerações, a CTNBio conclui que a Vacina Recombinante Aviária Código 1062.R0 é tão segura quanto a sua equivalente HVT, já liberada. O presente pedido de liberação comercial atende às normas e às legislações vigentes que visam garantir a biossegurança da saúde humana e animal, sendo a Vacina Recombinante Aviária Código 1062.R0 equivalente a vacina HVT, não representa risco para a saúde humana e animal.

1.

Biggs PM. Marek's disease--the disease and its prevention by vaccination. *The British Journal of Cancer Supplement*. 1975;2:152-155.

Rajão DS, Pérez DR. Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:123. doi:10.3389/fmicb.2018.00123.

Taylor, J., Weinberg, R., Kawaoka, Y., Webster, R.G. and E. Paoletti. Protective immunity against avian influenza induced by a fowlpox virus recombinant. *Vaccine*. 6: 504-508. 1988.

Tripathy, D.N. and W.M. Schnitzlein. Expression of avian influenza virus hemagglutinin by recombinant fowlpox virus. *Avian Diseases*. 35: 186-191. 1991.

Veits, J., Wiesner, D., Fuchs, W., Hoffmann, B., Granzow, H., Starick, E., Mundt, E., Schirrmeier, H., Mebatsion, T., Mettenleiter, T.C. and A. RomerOberdorfer. Newcastle disease virus expressing H5 hemagglutinin gene protects chickens against Newcastle disease and avian influenza. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 103: 8197-8202. 2006.

Luschow, D., Werner, O., Mettenleiter, T.C. and W. Fuchs. Protection of chickens from lethal avian influenza A virus infection by live-virus vaccination with infectious laryngotracheitis virus recombinants expressing the hemagglutinin (H5) gene. *Vaccine*. 19: 4249-4259. 2001.

Witter, R. L. and K. A. Schat. Marek's Disease. In: *Diseases of Poultry*, 11th ed. Y. M. Saif, H. J. Barnes, J. R. Glisson, A. M. Fadly, L. R. McDougald and D. E. Swayne, eds. Iowa State Press, Ames, IA. pp. 407-465. 2003.

DRA. MARIA SUELI SOARES FELIPE

Presidente da CTNBio