

**COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA****PARECER TÉCNICO Nº 1776/2023/SEI-CTNBio - Membros****PARECER TÉCNICO****Setoriais Saúde Humana/Animal****Dr. Marcelo Henrique Aguiar de Freitas**

Há informação Confidencial no corpo deste Parecer ?	
	SIM
X	NÃO

Processo SEI nº: 01245.022810/2023-10.**Requerente:** Vetanco do Brasil Importação e Exportação Ltda.**CQB:** 378/14.**Endereço:** Rua Raimundo Zanella, 400-D - Distrito Industrial Flavio Baldissera - Bairro Rodeio Chato, Chapecó/SC.**Assunto:** Solicitação de Parecer para Liberação Comercial da vacina Biotech Vac COX, derivado de Microrganismo Geneticamente Modificado (MGM).**Extrato Prévio:** 9197/2023, publicado no Diário Oficial da União em 23/11/2023.**Reunião:** 268ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 01 de fevereiro de 2024.**Decisão:** DEFERIDO.**1. FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA**

A Responsável Legal da Vetanco do Brasil Importação e Exportação Ltda., Sra. Daiane Cristina de Moura Mussnich, solicita parecer para Liberação Comercial da vacina Biotech Vac COX, uma vacina de uso veterinário, derivada de MGM modificado da Classe de Risco 1 (CR-1), para uso em aves e suínos, a ser analisado de acordo com a Resolução Normativa (RN) nº 21, de 15 de junho de 2018.

Desta forma, a solicitação atende ao disposto na RN 21, Art. 4, Inciso I, devendo ter a sua Avaliação de Risco de acordo com o Anexo V:

"Art. 4º Os MGMs e seus derivados pertencentes à classe de Risco 1 que atenderem aos critérios presentes **em pelo menos um dos seguintes incisos** terá sua avaliação de risco feita segundo o **Anexo V** desta resolução normativa:

"I - consistir em um MGM com construção genética idêntica ou similar à construção genética de MGM do mesmo gênero, com parecer técnico favorável ao uso comercial no Brasil;"

Parecer favorável Nº 5331/2017 Biotec Vac Salmonella, contendo similaridades:

- a) na construção gênica do mesmo gênero com parecer favorável;
- b) no vetor de expressão; e

c) nos sítios regulatórios.

Também de acordo com a RN 21, Art. 14 da RN 21, em seu Parágrafo 2, a Proposta deverá conter apenas os itens de I a V:

"Art. 14. A requerente deverá, após aprovação da CIBio, submeter a proposta à CTNBio, acompanhada dos seguintes documentos:

I - requerimento de Liberação Comercial datado e assinado pelo responsável legal;

II - cópia do parecer técnico da CIBio sobre a proposta;

III - declaração de veracidade das informações fornecidas assinada pelo responsável legal;

IV - resumo executivo, contendo um síntese da proposta;

V - Plano de Monitoramento pós-liberação comercial;

...

§ 1º Nos casos em que a proposta se referir apenas ao derivado de MGM, deverão ser apresentados apenas os itens I a V do presente artigo, acompanhados da avaliação de risco do derivado, conforme Anexo IV desta resolução normativa.

§ 2º Nos casos em que a proposta contemplar um dos casos previstos no art. 4º desta resolução normativa, deverão ser apresentados apenas os itens previstos nos incisos I a V do presente artigo, acompanhados da avaliação de risco, conforme Anexo V desta Resolução Normativa."

A Declaração de Veracidade das informações encontra-se na página 7 do documento SEI 11527049.

A Comissão Interna de Biossegurança emitiu a seguinte conclusão (página 5 do documento SEI 11527049):

"Como finalização da reunião, reforçamos que o projeto Biotech Vac Cox foi aprovado pela CIBio Vetanco para Brasil e também foi informado que até não houve nenhuma ocorrência ou sugestões de melhorias referentes ao tema de biossegurança até o momento."

A requerente informa sobre a aprovação do produto em outros países:

"Informamos ainda que a Vacina BIOTECH VAC COX já está registrada e em utilização na Argentina desde fevereiro de 2020 e, em processo de registro em outros países da América Latina, sendo que, até o momento, o sistema de Farmacovigilância da Vetanco S.A não registrou nenhuma ocorrência ou reclamação referente às vacinas comercializadas."

Informações Gerais:

BIOTECH VAC COX é uma vacina por subunidade (TUBSUB1), inativada e de administração por via oral, que fornece proteção contra Eimeria (distintas espécies de Coccídeos) em aves e suínos.

BIOTECH VAC Cox possui em sua composição um derivado de OGM (antígeno vacinal - subunidade proteica TUBSUB1) que é produzido pelo microrganismo *Bacillus subtilis*, sendo este inativado antes de seu uso na elaboração da vacina.

Desta forma, a BIOTECH VAC COX não possuiu microrganismos viáveis em sua composição.

Classe de Risco:

Classe de Risco 1.

Avaliação de Risco

I – Resumo executivo das avaliações de risco do MGM com construções genéticas idênticas ou similares, com parecer técnico favorável;

A BIOTECH VAC COX é uma vacina de uso oral para animais constituída por um derivado de OGM, sendo o evento de transformação genética consistido na amplificação do gene TUBSUB1 da *Eimeria* (Figura 1) inserido por ligação direta no plasmídeo de expressão pHT01 (Figura 2 e 3 - páginas 17 a 23 do documento SEI 11527049) do *Bacillus subtilis*. O objetivo do *Bacillus subtilis* modificado é a expressão da subunidade proteica TUBSUB1, responsável pelo efeito imunológico da vacina.

Este processo de modificação genética é similar ao processo da vacina **BIOTECH VAC SALMONELLA** que obteve parecer favorável nº 5331/2017 pela CTNBio (Processo CTNBio N°: 01200.000992/2016-57 - Extrato de Parecer e Parecer às página 29 a 44 do documento SEI 11527049), onde a expressão também é dada pelo *Bacillus subtilis*, um microrganismo reconhecido como seguro (GRAS) e, ambas as vacinas possuem o mesmo processo de produção e inativação sua constituição.

A diferença principal entre ambas é que a vacina Biotech Vac Salmonella tem como antígeno a proteína TolB de *Salmonella spp*, enquanto a vacina Biotech Vac Cox utiliza como antígeno a proteína TUBSUB1, que tem função essencial para a integridade da micronema dos parasitas do gênero *Eimeria*.

Tanto a construção gênica como o vetor de expressão e os sítios de ligação são os mesmos em ambas as vacinas, já sendo observada sua segurança tanto para os animais quanto para humanos e meio ambiente.

É importante reforçar que em ambas as vacinas o microrganismo produtor do antígeno vacinal é inativado antes da formulação comercial, não havendo a possibilidade de dispersão do mesmo no meio ambiente ou outras formas de disseminação do mesmo.

II - A identificação do evento de transformação genética, objetivo e utilização do MGM e seus derivados, fornecendo, quando aplicável, informações relacionadas ao número de cópias inseridas, localização do inserto no genoma e sequências flanqueadoras do gene.

A) O Evento De Transformação Genética:

A BIOTECH VAC COX é uma vacina para animais constituída por um derivado de MGM e, o evento de transformação genética consiste na amplificação do gene TUBSUB1 da *Eimeria* (Figura 1 - páginas 16 e 17 do documento SEI 11527049) inserido por ligação direta no plasmídeo de expressão pHT01 (Figura 2 e 3 - Páginas 17 a 23 do documento SEI 11527049) do *Bacillus subtilis*.

B) O Objetivo:

O objetivo do *Bacillus subtilis* modificado é a expressão da subunidade proteica TUBSUB1, responsável pelo efeito imunológico da vacina.

O processo de obtenção do plasmídeo ocorre quando o gene TUBSUB1 é colocado sob controle do promotor indutível (P) contido no plasmídeo de expressão e inserido dentro dos sítios de clonagem múltipla (BamHI/XbaI) do plasmídeo de expressão no marco de leitura 3' (ORF - 3). O plasmídeo de expressão foi então transferido dentro da célula de *E.coli* TOPO 1 para confirmação do gene inserido e a multiplicação do mesmo.

O plasmídeo confirmado multiplicado, foi isolado, concentrado e transferido para dentro do vetor *Bacillus subtilis* 1A6. O vetor completo, com o plasmídeo de expressão, é usado para amplificar a subunidade proteína TUBSUB1 para seu uso como antígeno da vacina de uso oral. É importante ressaltar que após a produção do antígeno pelo MGM (*Bacillus subtilis*), o mesmo é inativado. Isso ocorre previamente à elaboração da vacina BIOTECH VAC COX, sendo que o produto contém apenas um componente derivado de MGM (antígeno vacinal – subunidade proteica TUBSUB1).

Conforme comentado, o gene introduzido foi o TUBSUB1 que codifica a proteína hipotética de translocação TUBSUB1 presente na micronema da *Eimeria* (ver detalhamento na Figura 1 - páginas 16 e 17 do documento SEI 11527049), desta forma, informa-se que o organismo de origem é a *Eimeria spp*. Este gene tem função essencial para a integridade da micronema, uma estrutura chave que permite a entrada dos coccídeos nas células do hospedeiro, portanto, para a infecção e sobrevivência do micro-organismo.

Para esta amplificação do gene de TUBSUB1 de *Eimeria* (Figura 1), foi inserida por ligação direta no plasmídeo de expressão pHT01 (Figura 2 e 3) do *Bacillus subtilis*, este gene foi colocado sob o controle do promotor induzível (P) contido no plasmídeo de expressão e inserido nos sítios de clonagem múltiplas (BamHI/XbaI) do plasmídeo de expressão no quadro de leitura 3' (ORF-3).

O plasmídeo de expressão foi então transferido para dentro da célula de *Escherichia coli* TOPO 1, para confirmação do gene inserido e multiplicação do mesmo. O plasmídeo multiplicado confirmado foi então isolado, concentrado e transferido para o vetor *Bacillus subtilis* 1A6. O vetor completo com o plasmídeo de expressão é utilizado para amplificar a subunidade proteica TUBSUB1 para sua utilização como antígeno da vacina de uso oral.

C) informações relacionadas ao número de cópias inseridas, localização do inserto no genoma e sequências flanqueadoras do gene:

Informa-se que o número de cópias inseridas foi apenas 1 plasmídeo. Quanto à localização do inserto no genoma informamos que o gene não é inserido no genoma, estando apenas em um plasmídeo de expressão.

Referente às sequências flanqueadoras do gene, reforçamos que o gene foi inserido no plasmídeo de expressão e introduzido nos sítios de clonagens múltiplas (BamHI/XbaI) do plasmídeo de expressão no marco de leitura 3' (ORF - 3). Estas sequências não são sequências móveis que permitam a integração do gene no genoma do *Bacillus*.

III – As diferenças existentes nas construções genéticas utilizadas para a obtenção do MGM em relação às construções genéticas do MGM com parecer técnico favorável ao Uso Comercial, nos casos de MGMs com construção similar;

A Vacina Biotech Vac Cox a qual apresenta-se nesta oportunidade, possui o processo de obtenção do MGM similar ao processo com parecer favorável nº 5331/2017 deste órgão para Biotech Vac Salmonella, (Processo CTNBio N°:01200.000992/2016-57). O processo de clonagem das 2 vacinas são similares tanto:

- a) na construção genética;
- b) no vetor de expressão; e
- c) nos sítios regulatórios.

Para a produção do antígeno em ambas é utilizado o mesmo sistema de expressão, o *Bacillus subtilis*, o vetor de expressão e os sítios regulatórios também são os mesmos. Para a produção do antígeno em ambas vacinas, é utilizado o mesmo sistema de expressão, o *Bacillus subtilis*, um microrganismo reconhecido como seguro (GRAS) e o protocolo de produção e inativação também é igual para ambas vacinas. A diferenciação no processo das vacinas é que a Biotech Vac Salmonella tem como antígeno a **proteína TolB** de *Salmonella spp*, enquanto a vacina Biotech Vac Cox utiliza como antígeno a proteína **TUBSUB1**, que tem função essencial para a integridade do micronema das Eimerias, uma estrutura chave que permite a entrada dos coccídeos nas células do hospedeiro, portanto, para a infecção e sobrevivência do microorganismo.

Reforça-se que a expressão da proteína TUBSUB1 (Biotech Vac Cox) pelo *Bacillus subtilis*, não gera nenhuma alteração no fenótipo, ou padrão de crescimento, ou consumo de nutrientes nem em nenhum outro fator relacionado com a sobrevivência do vetor de expressão utilizado na produção de ambas vacinas, quando comparado à produção da proteína TolB para a Biotech Vac Salmonella. Como mencionamos previamente, ambas vacinas são inativadas, mitigando assim os possíveis riscos de um produto MGM.

IV - Os métodos utilizados para a modificação genética;

O método utilizado para modificação genética é baseado na introdução do material genético por transformação, utilizando o plasmídeo pHT01, que não tem a capacidade de integrar-se ao genoma do *Bacillus*.

V - As técnicas de detecção gerais e específicas do MGM, apresentando metodologia pertinente;

Os métodos utilizados para detecção geral e específicas do MGM são:

PCR: Para a detecção do inserto de interesse, realiza-se uma Colony-PCR.

Resumidamente, separa-se uma colônia de cultivo de *Bacillus subtilis* transformado e ressuspendendo em 38 ul de água ultrapura. Logo se adiciona o coquetel de PCR, descrito no requerimento às páginas 25 e 26 do processo SEI 11527049.

VI - Os procedimentos de descontaminação adequados para o MGM em cada contexto no qual esse pode ser encontrado.

O MGM utilizado na produção de Biotech Vac Cox se encontra inativado na formulação final, portanto não se espera que microrganismos viáveis sejam encontrados no ambiente. Reforçamos também que se utiliza como vetor de expressão o *Bacillus subtilis*, reconhecido como microrganismo seguro (GRAS) que não representa um risco adicional para qualquer ecossistema.

Plano de Monitoramento Pós-Liberação Comercial

BIOTECH VAC Cox possui em sua composição um derivado de OGM (antígeno vacinal - subunidade proteica TUBSUB1) que é produzido pelo microrganismo *Bacillus subtilis*, sendo este inativado antes de seu uso na elaboração da vacina. Desta forma, a BIOTECH VAC COX não possui microrganismos viáveis em sua composição. Na elaboração da vacina aqui apresentada, o *Bacillus subtilis* é utilizado apenas como mecanismo para produzir a subunidade proteica, sendo inativado ao fim do processo de produção da proteína - fato que ocorre antes da formulação da BIOTECH VAC COX. Portanto, o produto final (BIOTECH VAC COX) não contém microrganismos viáveis, apenas um derivado de OGM (subunidade proteica TUBSUB1).

Devido a BIOTECH VAC COX ser uma vacina inativada, o controle de sua segurança dever ser focado no processo de inativação da mesma. A BIOTECH VAC COX é inativada através da adição de formaldeído. Esta inativação é confirmada em laboratório por cultivo, incubando à 37 °C e comprovando a ausência de colônias bacterianas nas placas de cultivo, de acordo com as técnicas microbiológicas recomendadas pelas Farmacopeias.

Para monitoramento no campo, tanto do uso da vacina BIOTECH VAC COX quanto de qualquer evento relacionado ao uso de seus produtos, a VETANCO DO BRASIL possui plenamente implementados procedimentos que fazem parte de seu Sistema de Gestão Qualidade. Nestes procedimentos são previstas inúmeras ações preventivas, de investigação e contenção de riscos referentes ao uso de seus produtos.

Para praticar este monitoramento a Vetanco possui uma equipe de suporte técnico própria composta por 26 profissionais experientes, sendo 24 deles médicos veterinários que visitam regularmente seus clientes, auxiliando-os nos principais desafios da produção a campo e investigando as principais causas de problemas. A equipe de suporte técnico auxilia os seus clientes através da realização de monitorias que compreendem análise de dados, necropsias e envio de materiais para exames laboratoriais. Com isso, nossos profissionais atualizam um banco de dados com informações sobre os eventos de sanidade de cada estabelecimento/cliente visitado, definindo assim um mapa sanitário utilizado tanto para detecção quanto para colaborar no controle de riscos dos estabelecimentos atendidos pelo suporte técnico da Vetanco.

Este monitoramento realizado a campo se complementa com os procedimentos definidos pelo Sistema de Gestão da Qualidade da Vetanco, tais como as Reclamações de Mercado e SAC implementados tanto pela Garantia da Qualidade da Vetanco do Brasil, como pelo fabricante, a Vetanco S.A.

A Vetanco do Brasil conjuntamente com a Vetanco S.A. registra reclamações, informação, perguntas e comentários de clientes, dando sequência aos processos de investigações para todas as ocorrências. Tais

ações estão descritas nos POPs - Procedimentos Operacionais Padrão de Gestão de Reclamações (GQ- 011 Vetanco do Brasil, e AC- 007 Vetanco S.A.). É importante ressaltar que a Vetanco do Brasil disponibiliza em seus rótulos um número de telefone para contato direto de seus clientes, para tratar de reclamações e desvios de qualidade que possam ocorrer.

Apesar de a vacina BIOTECH VAC COX não apresentar riscos aos animais, seres humanos e ambiente, caso o monitoramento próprio detecte ou haja reclamação de clientes, a Vetanco do Brasil aplicará uma classificação de gravidade ao acontecimento. Sendo evidenciada alguma ocorrência de média a alta gravidade referente ao uso do produto BIOTECH VAC COX, será iniciada uma série de ações para mitigar riscos e possíveis problemas, tais como a realização de uma investigação aprofundada, rastreabilidade de vendas/lote dos produtos, notificação às autoridades sanitárias competentes e até mesmo o recolhimento e retirada dos produtos do mercado, sempre seguindo os procedimentos de boas práticas vigentes no sistema de qualidade (POPs Recolhimento de produto, GQ-013 –Vetanco do Brasil e AC-005-Vetanco Argentina).

Ressalta-se que a Vetanco possui um sólido Sistema de Qualidade e de Assistência Técnica a campo com inúmeras ferramentas para monitorar e agir em casos eventuais, reforçando sempre seu compromisso de qualidade e segurança com os clientes.

2. PARECER:

A requerente Vetanco do Brasil Importação e Exportação Ltda. solicita Liberação Comercial da vacina Biotech Vac COX, uma vacina de uso veterinário, derivada de MGM da CR-1, inativada e de administração por via oral, que fornece proteção contra Eimeria (distintas espécies de Coccídeos) em aves e suínos.

Os documentos encaminhados pela requerente **atendem** à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal, disposta na Lei 11.108/05 e seu Decreto 5.591/05 e na RN-21 da CTNBio. Assim, atendidas as condições descritas no processo e neste parecer técnico, essa atividade **não é potencialmente causadora** de significativa degradação do meio ambiente ou saúde humana e animal.

As análises da solicitação, tomadas em conjunto com as demais informações apresentadas anteriormente para a vacina Biotech Vac Salmonella, indicam que a vacina Biotech Vac COX não apresentam riscos para a saúde humana, animal ou ao meio ambiente. Portanto, sou pelo **deferimento** da solicitação de Liberação Comercial da vacina Biotech Vac COX.

Dr. Marcelo Henrique Aguiar de Freitas
Membro CTNBio



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Henrique Aguiar de Freitas, Membro da CTNBio, representante do Ministério das Relações Exteriores**, em 29/01/2024, às 17:25 (horário oficial de Brasília), com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.mcti.gov.br/verifica.html>, informando o código verificador **11628165** e o código CRC **0D6DD334**.