Processo: 01200.002191/2007-35
Pleito: Liberação Comercial da Vacina Inativada contra Circovirose Suína – Ingelvac Circoflex
Data de Protocolo: 11/07/2007
Requerente: Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.
CNPJ: 60.831.658.0021-10
Endereço: Av. Maria Coelho Aguiar, 215, bloco f, 3º andar, São Paulo/SP CEP 05805-000
Descrição do OGM: Liberação Comercial da Vacina Inativada contra Circovirose Suína – Ingelvac Circoflex. O componente ativo da vacina é um baculovírus derivado da cápsula proteica PCV2 ORF2, a seqüência do qual é derivado provém de uma cepa norte americana de PCV2 denominada struve 7-20-99 isolada de amostras de fígado e tonsilas de 2 suínos que apresentaram sinais clínicos de PCVAD. A vacina é pronta para uso e não requer novas diluições. O produto é classificado como uma vacina inativada. Cada dose da vacina contém antígeno inativado de circovírus suíno tipo 2 ORF2, solução carbopol 0,5% e soro fisiológico. A vacina em questão é recomendada para a vacinação de suínos saudáveis e susceptíveis com 3 semanas ou mais de idade como um auxílio na prevenção e controle de doenças associadas ao circovírus suíno, incluindo a síndrome da refugagem multisistêmica pós desmame causada por infecções por circovírus suíno tipo 2, como auxílio na redução da viremia e eliminação nasal de circovírus suíno.
Título da proposta: Liberação Comercial da Vacina Inativada contra Circovirose Suína – Ingelvac Circoflex.

1. Fundamentação Técnica da Decisão do Relator:

O Circovirus Suíno Tipo 2 (PCV-2) foi definido como o agente causador da Doença Associada ao Circovirus Suíno (PCVAD) ou Síndrome da Refugagem Multissistêmica (SEM). A PCVAD é uma doença global que afeta suínos e causa perdas econômicas significativas mundialmente. Clinicamente a doença é caracterizada por perda de peso, dispnéia, letargia, palidez e algumas vezes icterícia. O agente causador, PCV-2 é um DNA vírus fita única que é membro da família Circoviridae. A doença é diagnosticada pela detecção de corpúsculos de inclusão característicos de circovirus por imonohistoquímica, microscopia eletrônica, pela demonstração da presença de partículas virais, e isolamento do vírus em tecidos afetados.

A caracterização do vírus demonstrou que existem 7 estruturas abertas (ORFs) que codificam 2 proteinas principais.

ORF_1 que codifica a replicação viral e ORF_2, que codifica a proteção da cápsula protéica viral. A cápsula protéica viaral ORF_2 é reconhecida globalmente como a mais imunogênica e se tornou o foco da atenção para o desenvolvimento de uma vacina protetora causada pelo PCV-2.

O ingrediente ativo da vacina em questão é a cápsula protéica PCV-2 e o código seqüencial ORF_2 que foi inserido em um vetor de expressão baculovirus é originalmente derivado de um isolado do PCV-2 Norte Americano.

Testes controle com as sementes máster foram realizados de acordo com os requerimentos da US9CFR segundo a proponente e testes para a confirmação foram realizados pelo USDA confirmando que o produto estava livre da contaminação por microplasma e outras viroses como Diarréia Viral Bovina (BVD), parvovirus bovino, adenovirose bovina 315, vírus da raiva, vírus da língua azul, vírus respiratório sincial bovino (BRSV), reovirus, parvovirus suíno, adenovirus suíno, gastroenterite transmissível, circovirus suíno tipo 2, hepatite E e vírus HEV.
A pureza foi testada para a contaminação bacteriana e fúngica.

O teste de esterilidade foi conduzido com o produto sendo inoculado em meio afluído de tioglicolato a 30-35ºC e meio de caseína de soja a 20-25ºC por 14 dias. O material semeado, PCV-2 ORF_2, é testado para micoplasma antes da inativação por BEI (Etilenoamina binária).

O tempo de colheita é determinado pelo monitoramento da viabilidade das células SF_+ (células do inseto *Spodoptera furgiperda*). O momento da colheita é definido como sendo o momento em que a viabilidade é de < 10% e não há evidências microscópicas de contaminação. A colheita é filtrada através de pré-filtro de 2-7µm e depois um filtro de 0,8-1,0 µm (removem bactérias e fungos para vírus seria necessário filtro e 0,22 µm). A inativação é realizada pela adiçaão de BEI (etilenoamina binária) e agitada por 72 a 96 h, a temperatura de 37ºC ±2.

O controle é realizado de acordo com o USDA – testes com cobaias, testes de segurança com suínos e com ovelhas.

A vacina em questão não é um organismo vivo modificado, mas uma vacina de subunidade viral inativada produzida com biotecnologia e expressão em bacilovirus. Por não ser um organismo completo e capaz de replicação não existe risco de biossegurança ao ser injetado em animais e consequentemente reverter sua virulência ou ser retransmitido.

O circovirose suína é uma doença infectocontagiosa de etiologia viral ocasionada pelo circovirus suíno tipo 2 (PCV-2 – porcine circovirus type 2), classificado na família Circoviridae, gênero *Circovirus*. O PCV-2 também foi isolado a partir de leitões recém-nascidos com tremores congênitos e, em 1996 no Canadá, a infecção foi relacionada com a Síndrome da Refugagem Multissistêmica dos Suínos. Antígenos do PCV-2 também já foram identificados em associação com outros microorganismos causadores de infecções respiratórias, entéricas etc. (França e col., 2005; Pesq. Vet. Bras. 25(2),59-72,2005; Fachainger et al., 2007; Vacine Zanella, 2005).

O PCV foi identificado pela primeira vez em 1974, como um contaminante de cultivo celular que causava infecções persistentes em cultivo celular de rim suíno (PK-150. Posteriormente demonstraram que esse vírus possua um genoma composto de DNA de fita simples e circular, razão pela qual foi denominado de circovirus suíno Tischer et al.,1982; Castro et al., 2007).

O produto Ingelvac Circoflex vacina inativada contra circovirus suíno, é uma vacina produzida em baculovirus. O gene do capsídeo PCV-2 do circovirus suíno foi clonado no baculovirus. A produção foi feita em linhagens de células Sf9 (linhagem de células de insetos derivadas de ovário de *Spodoptera furgiperda*) mantida em meio de cultivar livre de soro.

A amostra do PCV-2 utilizada é originária de um isolado norteamericano infeccioso. Todavia o gene utilizado é o ORF-2 (capsídeo viral), gene conservado entre amostras do PCV-2 e alvo de neutralizantes. O clone de baculovirus contendo o gene (ORF-2) do PCV-2 originou a semente Master Baculovirus, sendo que os testes realizados mostraram que a semente não estava contaminada com agentes patogênicos conhecidos como alguns vírus e micoplasma, agentes frequentemente considerados contaminantes de cultivos. Essa semente foi aprovada USDA em 2005 para produção de vacina.

Os testes de segurança realizados com doze elevadas da vacina em leitões recém-nascidos e suscetíveis e foram aprovados.

Não há indicações de que a vacina inativada contra circovirose suína –Ingelvac Circoflex tenha efeito danoso quando usada como prevenção e controle da circovirose em suínos ou venha causar problemas para a alimentação humana.

O material é testado para microplasma antes da inativação por BEI- etelenoamina binária (etilenimina).

2. Parecer Final do Relator: somos pelo deferimento

Data:

Dr. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana
Membro da CTNBio