

PARECER TÉCNICO SETORIAIS DE SAÚDE HUMANA/ANIMAL

Processo nº: 01250.008866/2016-55

Requerente: Merial Saúde Animal Ltda

CQB: 048/98

Assunto: Liberação comercial de OGMs – Vacina vírus vivo recombinante contra a Doença de Newcastle e Boubá Aviária - TROVAC-NDV

Extrato Prévio: Nº 5507/2017, publicado em 08 de março de 2017

Reunião: 212ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 10 de maio de 2018.

Decisão: DEFERIDO

A CTNBio, após apreciação da Solicitação de Liberação Comercial de vacina viva recombinante com organismos geneticamente modificados da classe I de risco biológico, conclui 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 plenamente 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 Presidente da Comissão Interna de Biossegurança da empresa Merial Saúde Animal Ltda., Dra. Luciana Fernandes Matias Soares, solicita à CTNBio parecer técnico para Liberação Comercial Vacina vírus vivo recombinante contra a Doença de Newcastle e Boubá Aviária - TROVAC-NDV. A empresa enviou a documentação sobre a biossegurança do produto necessária ao exame pela Comissão, nos termos da Resolução Normativa Nº5 de 12 de março de 2008. O responsável declara que as informações prestadas são completas, acuradas e verdadeiras, no limite do conhecimento disponível.

1. Apresentação do produto:

O responsável legal da instituição vem requerer à CTNBio parecer técnico referente à biossegurança do produto denominado “Vacina vírus vivo recombinante contra a Doença de Newcastle e Boubá Aviária - TROVAC-NDV” com fins de liberação comercial em território nacional. A vacina TROVAC-NDV é indicada para a vacinação de pintos saudáveis de um dia por via subcutânea para auxiliar na prevenção da doença de Newcastle e da Boubá aviária.

As vacinas são fabricadas pela Merial em Gainesville, Estados Unidos. A TROVAC-NDV será importada em sua apresentação final, todas as etapas de fabricação ocorrerão nos Estados Unidos e, portanto, o produto não será manipulado no Brasil

2. Descrição do OGM

Classificação dos OGMs a serem liberados: Classe de risco I

Vacina Trovac-NDV- Vacina vírus vivo recombinante contra a doença de Newcastle e Boubá aviária

Vírus da doença de Newcastle (NDV);

Família: Paramyxoviridae;

Subfamília: Chordapoxviridae;

Gênero: Orthopoxvirus. Vírus

Aplicação do produto: importação, armazenamento, transporte e comercialização de vacina destinada a imunização de pintos de um dia como auxiliar na prevenção da doença de Newcastle e da boubá aviária.

3. Caracterização do OGM

A doença de Newcastle (DNC), também conhecida como pseudopeste aviária, pneumoencefalite aviária, desordem respiratório-nervosa e a nível internacional - Newcastle disease é uma enfermidade viral, aguda, altamente contagiosa que acomete aves silvestres e comerciais, com sinais respiratórios, frequentemente seguidos por manifestações nervosas, diarreia e edema da cabeça. A manifestação clínica e a mortalidade variam segundo a patogenicidade da amostra do vírus. Essa patogenicidade pode variar de muito alta (amostra velogênica), para intermediária (amostra mesogênica) a muito baixa (amostra lentogênica).

A Boubá Aviária é uma doença que afeta vários tipos de aves entre elas galinhas, perus, pombos e pássaros (marrecos, patos, gansos, galinhas e outras aves não as contraem), causada por um Poxvirus. Tem sido constatada desde o início da domesticação de galinhas. Em 1929, mostrou-se ser causada por um vírus. Vacinas comerciais eficazes com vírus vivo tornaram-se disponíveis durante a década de 60 e cepas suaves, seguras o suficiente para serem aplicadas em pintos de apenas um dia de vida, foram desenvolvidas em meados da década de 70. Embora a boubá aviária não seja uma doença respiratória, está incluída como tal porque causa sintomas respiratórios e asfixia. Existe apenas um sorotipo de vírus de boubá aviária, o que torna a vacinação contra boubá aviária simples e eficiente.

O organismo parental é composto pelo vírus da boubá aviária (FPV); Família Poxviridae, Subfamília Chordapoxviridae, Gênero Avipox. O FPV é um vírus de DNA de fita dupla, envelopado, que causa infecções produtivas unicamente em espécies aviárias. O organismo parental da vacina TROVAC-NDV FP-1 é uma cepa vacinal atenuada do FPV originalmente isolada de pústula de boubá em galinha na França (vírus-semente denominado TROVAC).

Foram introduzidos cassetes de expressão dos genes F e HN oriundos do vírus da doença de Newcastle sob um promotor do vírus Vaccínia. O Vírus da doença de Newcastle (NDV), Família Paramyxoviridae, é um vírus envelopado que contém um genoma de RNA de fita simples, polaridade negativa e não segmentado.

O Vírus Vaccínia (Família Poxviridae, Subfamília Chordapoxviridae, Gênero - Orthopoxvirus) é um vírus envelopado contendo um genoma grande com DNA de fita dupla de tamanho aproximado de 187 kbp. Foi demonstrado que tanto o gene F como o HN são responsáveis pela indução de anticorpos vírus-neutralizantes e fornecem imunidade protetora.

Clones de cDNA para o cassete HN/F do NDV foram derivados de NDV velogênico, cepa Texas. Os plasmídeos com os clones de cDNA dos genes F e HN foram obtidos da Rhone Merieux, Lyon, França. Um plasmídeo doador, pJCA024, foi construído de forma que os genes F e HN sob o promotor de vírus vaccínia foram inseridos entre braços flanqueadores do FPV. A recombinação in vitro entre sequências do FPV no pJCA024 e no vírus parental direcionou a substituição das sequências do F8 entre as posições 779 e 1926 pelo

cassete de expressão dos genes F e HN do NDV. O promotor H6 do vírus vaccínia foi ligado à montante tanto ao CDNA-HN como ao CDNA-F para formar os cassetes de CDNA-HN-H6 e CDNA-F-H6, respectivamente. A orientação dos genes no cassete de expressão é de tal ordem, que as extremidades 3' são adjacentes. O locus de inserção definido pela Virogenetics como F8 é uma sequência de leitura aberta (ORF) contida em um fragmento Pvu II-EC RV do par de bases 3659. A sequência de leitura aberta se inicia na posição 495 e termina na posição 1887. O local de inserção foi criado com a deleção da posição 779 para a posição 1926. A posição da ORF F8 no genoma do FPV que representa o mapa Hind 111 do genoma da boubá aviária. A ORF F8 é de aproximadamente 118 kbp a partir da fração terminal direita do genoma viral, conforme determinado por análise de restrição enzimática. A estabilidade genética do Vírus-Semente TROVAC-NDV e do maior nível de passagem X+5 foi demonstrada por hibridização em placa, com o uso de sondas específicas para F/NDV e HN/NDV.

A estabilidade fenotípica in vitro (expressão tanto do gene HN/NDV como do F/NDV) do MSV + 5 foi demonstrada por análise de imunotriagem em placa. A expressão do gene HN/NDV in vivo demonstrou ser instável após cinco retropassagens em galinhas. A expressão do gene F/NDV demonstrou ser estável após dez retropassagens em galinhas. A cepa vacinal parental a partir da qual esta vacina experimental foi derivada vem sendo utilizada como vacina comercial desde 1975, sem quaisquer efeitos adversos ou riscos para a saúde pública. Os riscos de segurança para meio ambiente são baixos. A capacidade de propagação/excreção da vacina experimental é limitada. A especificidade de hospedeiro/leque de hospedeiros deste vírus vacinal aparentemente não foi alterada a partir da cepa vacinal parental. Não há relato sobre a demonstração de cepas vacinais da boubá aviária no meio ambiente. Estudos para avaliação da capacidade de sobrevivência do vírus vacinal experimental sob várias condições adversas indicam que é sensível à temperatura, pH e secagem. Não são conhecidos organismos biológicos, fatores físico-químicos ou substâncias químicas tóxicas que contribuiriam para a demonstração do vírus vacinal no meio ambiente. Pela própria característica do OGM, isto é, um vírus, a possibilidade de produção de esporos é inexistente. Não se conhece a ocorrência de transferência horizontal de genes entre diferentes vírus do gênero Avipox (por exemplo, boubá aviária, boubá dos canários, boubá dos pombos e boubá dos perus) ou outros vírus (ou seja, vírus da boubá em geral). Não são previstos efeitos adversos associados ao uso desta vacina no meio ambiente.

A vacina TROVAC-ND consiste em um vírus da boubá aviária que atua como vetor de dois genes que codificam as porções não infectantes do vírus da doença de Newcastle. Ela foi submetida a teste de segurança em duas espécies de mamíferos (camundongos e gatos) que são hospedeiros restritos para infecção pelo vírus da boubá aviária. Foram utilizadas espécies aviárias não-alvo, inclusive pombos, periquitos, patos, codornizes e perus, para avaliar a segurança da vacina TROVAC-ND. Não foram observados sinais de doença clínica nem outras reações adversas.

Portanto, a inserção dos cassetes do CDNA-HN-H6 e do CDNA-F-H6 do vírus da Doença de Newcastle no genoma viral de TROVAC deve resultar apenas na expressão de ambas as proteínas F e HN pelo organismo recombinante. Considerando que:

1. A classificação de risco é do tipo risco 1 (baixo risco individual e baixo risco para a coletividade);
2. Os dados apresentados mostram que esta vacina não implica em riscos adicionais a saúde humana, ao meio ambiente e a produção animal.

É de se esperar que a vacina TROVAC-NDV destinada à imunização ativa de pintos contra a Doença de Newcastle e Boubá Aviária não seja potencialmente causadora de degradação ao meio ambiente ou prejudicial à saúde humana, animal e das plantas.

PARECER FINAL:

Concluimos que a liberação comercial da Vacina vírus vivo recombinante contra a Doença de Newcastle e Boubá Aviária - TROVAC-NDV não representa risco para a saúde humana, animal, vegetais ou o meio ambiente.

BIBLIOGRAFIA:

1. <http://adapec.to.gov.br/animal/sanidade-animal/doenca-de-newcastle/#sthash.7jOI8x3A.dpuf>
2. Campbell, Ballard C. ed. American Disasters: 201 Calamities That Shook the Nation. 2008: 131–32.
3. Copper I., Steiner-Iryor A, Scotti F., DeLong I. On the nature of polioliavirus genetic recombinants. J Gen Virol. 1974 Apr;23(1):41-7.
4. Edbauer et al., (1990) Virology 179: 901-904].
5. Khatchikian D, Orlicli M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 285 ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. Nature- 1989 Jul 13; 0(6229):136-7
6. Lai MM- RNA recombination in animal and plant viruses. Microbiol Rev. 1992 Mar:56(1):61-70.
7. Sheehan, J. P. et al. (1987) Virology 161: 603-606.
8. Tartaglia J. Cox WI, Taylor J. Perkus M, Riviere M, Meiecr B. Paoletti E. Highly attenuated poxvirts vectors. AIDS Res Hum Retroviruses. 1992 Aug;8(8):1445-9.
9. Taylor et al., (1990) J. Virai. 64: 1441-1450;
10. Tripathy, Deoki. Pox. Em *Diseases of Poultry* (Ed. Calnek, B.W.) Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1991, pp. 583-596.

Em 04/05/2018

Dra. Maria Aparecida Nagai

Dr. Carlos Henrique Coelho de Campos

Membros da CTNBio

De acordo,

Dr. Edivaldo Domingues Velini
Presidente da CTNBio

Assessor Técnico da CTNBio: Rubens José