



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA VIVA ATENUADA CONTRA LA PLEURONEUMONIA PORCINA, DENOMINADA PB-35 (B/ES/13/21)

Características del ensayo:

Laboratorios Hipra S.A. presenta una solicitud para realizar un ensayo clínico con la vacuna viva PB-35, en el control de la Pleuroneumonía porcina. El organismo modificado genéticamente recibe el nombre de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, cepa HP-1967. Esta cepa se caracteriza por presentar dos deleciones en un segmento del gen A que codifica un dominio transmembrana de las exotoxinas ApxI y ApxII respectivamente, y carece de actividad hemolítica manteniendo la capacidad inmunoprotectora inalterada, por tanto es de utilidad para el desarrollo una vacuna viva atenuada contra la Pleuroneumonía porcina.

El objetivo de este ensayo es la evaluación de la seguridad y eficacia del OMG como vacuna frente a la Pleuroneumonía porcina, producida por el microorganismo *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Está previsto que el ensayo se lleve a cabo entre octubre de 2013 y octubre de 2015.

Los ensayos se realizarán en varias granjas localizadas en diferentes poblaciones de las provincias de Lérida, Toledo, Segovia y Valladolid.

La vacuna se administrará a un grupo de 600 cerdos mediante inyección intramuscular, a una dosis de $1,2 \times 10^8$ cfu, en dos ocasiones (día de vacunación y revacunación, 21 días después), siendo el periodo de observación de 6 meses. Por otro lado, habrá un segundo grupo de 600 animales que servirá como control, y a los que se les inoculará un placebo.

Identificación de los riesgos potenciales

a) Capacidad de transferencia del material genético:

La cepa HP-1967 de *Actinobacillus pleuropneumoniae* se multiplica de forma muy limitada en los animales inoculados por vía intramuscular. Siempre y cuando la administración del OGM se realice correctamente no se prevé ninguna liberación del mismo en el medio ambiente.

En principio, la única transmisión genética que se podría esperar es el intercambio genético por recombinación homóloga entre la cepa recombinante y cepas virulentas de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sin embargo, para que esto ocurriera ambas cepas tendrían que coinfectar el mismo tejido diana, en el mismo animal, lo cual resulta poco probable en condiciones de campo. En caso de producirse conduciría a cepas que contendrían las secuencias genéticas más completas de la cepa natural.



b) Estabilidad genética y fenotípica

La estabilidad genética de la cepa HP-1967 se ha verificado realizando pases seriados tanto en cerdos como en cultivo *in vitro* y comprobando que no se detecta ningún cambio en sus características biológicas. Además, la limitada capacidad de transmisión constituye una forma de control adicional frente al riesgo de dispersión del material genético.

c) Patogenicidad

El principal hospedador natural del *Actinobacillus pleuropneumoniae* es la especie porcina, en la que produce una enfermedad infecciosa, transmisible por vía aerógena y por contacto directo con animales portadores, y entra en el hospedador principalmente a través de las vías respiratorias altas. No es patógeno para el hombre y raramente infecta a hospedadores diferentes del hospedador habitual.

La cepa doble delecionada HP-1967 tiene una limitada capacidad de transmisión, carece de actividad hemolítica manteniendo la capacidad inmunoprotectora inalterada, y manifiesta una patogenicidad menor que la cepa natural.

Se han llevado a cabo diversos ensayos a fin de poder evaluar la seguridad del OMG en condiciones controladas de laboratorio. Los resultados de estos ensayos han confirmado la seguridad del mismo, ya que en ningún caso se han observado efectos secundarios adversos. Además, se ha demostrado que la cepa vacunal no es capaz de transmitirse a animales no vacunados alojados en contacto directo con los vacunados. La cepa vacunal tampoco muestra signos de reversión a la virulencia tras ser sometida a pases seriados en el animal diana.

d) Capacidad de supervivencia

Las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* son en general muy sensibles a las variaciones de temperatura y humedad ambiental. Además las radiaciones ultravioleta (luz solar directa) inactivan a este microorganismo en pocas horas. Estas particularidades permiten prever una baja supervivencia la cepa HP-1967 en caso de liberación accidental directa en el medio ambiente.

La cepa HP-1967 no presenta en principio ventajas competitivas con respecto a las cepas de *Actinobacillus pleuropneumoniae* naturales. Al contrario, la cepa doble delecionada no expresa dos proteínas que se hallan presentes en todas las cepas salvajes de *Actinobacillus pleuropneumoniae*, lo que *a priori* supone una desventaja competitiva. Así pues, no se espera que la cepa HP-1967 se difunda mejor en las granjas de porcino que las cepas naturales ya adaptadas a las condiciones ambientales de cada zona.



e) Efectos sobre otros organismos

No se esperan efectos sobre otros organismos. El hospedador natural de la cepa vacunal es la especie porcina. El virus vacunal se aplicará a animales de granja que serán sometidos a las condiciones adecuadas de aislamiento y control.

f) Control y tratamiento de los residuos

Los residuos que puedan generarse durante la administración del OMG (agujas, jeringas, material de envasado, etc.) serán esterilizados mediante incineración en la misma granja.

Las medidas de protección previstas durante la realización del ensayo clínico para evitar la posible diseminación de la cepa vacunal fuera de la zona del ensayo parecen adecuadas. Se consideran igualmente pertinentes las medidas previstas para llevar a cabo la administración de la vacuna, el tratamiento de los residuos y los planes de acción en caso de accidente y/o emergencia.

En caso de que los purines se vayan a utilizar como abono, aunque el riesgo medioambiental se considera prácticamente nulo, deberá esperarse al menos una semana antes de su aplicación al suelo, para facilitar la inactivación por acción del sol de los posibles virus vivos que quedarán en los mismos.

CONCLUSIÓN:

Se considera que, en el estado actual del conocimiento y en las condiciones propuestas, el ensayo clínico solicitado no supone un riesgo significativo para la salud humana y/o el medio ambiente.

Una vez concluido el ensayo clínico, deberá enviarse un informe con los resultados del mismo a la Comisión Nacional de Bioseguridad, en especial en cuanto a los posibles efectos sobre el medio ambiente y la salud humana.

Madrid, 24 de octubre de 2013