



**EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE
DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE
(Notificación B/ES/06/40)**

Título del ensayo:

" Comprobación de la seguridad de la vacuna basada en la cepa 6918VP60 en conejas gestantes y valoración de la duración de la inmunidad".

Características del ensayo:

Laboratorios SYVA S.A, presenta una solicitud para realizar una prueba con el fin de comprobar la seguridad de la vacuna basada en la cepa 6918VP60, contra la Mixomatosis y la Enfermedad Vírica Hemorrágica, en conejas gestantes y determinar la duración de la inmunidad.

La cepa recombinante del virus de la mixomatosis 6918VP60 es capaz de expresar la proteína VP60 mayoritaria del virus de la Enfermedad Vírica Hemorrágica del conejo, consiguiendo inmunizar a los conejos frente a ambas enfermedades. Tanto la mixomatosis como la enfermedad vírica hemorrágica afectan gravemente a las poblaciones de conejos, lo que está repercutiendo en la supervivencia de sus depredadores habituales, como son las rapaces y los linces ibéricos, en el caso de España.

En la prueba de seguridad de conejas gestantes se tiene previsto administrar 10 dosis vacunales por individuo en conejas preñadas y en momentos diferentes de la gestación. Inicialmente se vacunarán 10 conejas gestantes (a los 9 días de gestación) con la cepa objeto de este estudio, y a otras 5 conejas también gestantes se les inoculará una solución estéril como placebo. Pasados 7 días (16 de gestación), se vacunarán otras 10 conejas y otras 5 serán inoculadas con el placebo. Una semana después (23 días de gestación) se procederá de la misma forma con 15 conejas. En total se obtendrán 6 grupos de conejas, a las que se les hará un seguimiento diario hasta el parto y, más tarde, se medirán parámetros relativos a la función reproductora, número de gazapos nacidos, peso de los mismos, supervivencia a la semana, etc. Después de este período se procederá a una segunda gestación (que será seguida de la misma manera) y, finalmente, las conejas y los gazapos serán sometidos a eutanasia.

A cada coneja se le inoculará con 10^4 UFP del virus recombinante, por lo que al final se utilizarán 3×10^5 UFP del virus en la administración a las conejas gestantes.

En el caso de la prueba de duración de la inmunidad, se vacunarán unos 100 conejos silvestres de 8 semanas de vida. En intervalos de 3 meses, grupos de 20 individuos se trasladarán al animalario de la Universidad de León para ser desafiados, la mitad frente a la mixomatosis y la otra mitad frente a la enfermedad vírica hemorrágica, incluyendo conejos no vacunados como control del desafío. Pasados 28 días tras los desafíos los conejos que sobrevivan serán sometidos a eutanasia.

En esta prueba se inoculará con 10^3 UFP del virus recombinante, por lo que al final se utilizarán 3×10^5 UFP del virus en la administración a los conejos.



Se tiene previsto que las pruebas de seguridad en gestantes duren 68 días aproximadamente, mientras que la prueba de duración de la inmunidad se desarrollará durante un periodo de un año.

El manejo de los conejos será llevado a cabo por parte de personal de Laboratorios SYVA y personal de la propia instalación, que se encuentra dentro de la explotación denominada “Cinegética Monteagudo” (Barro-Pontevedra). El personal que acceda a la nave llevará siempre batas y calzas, que se cambiarán a diario.

La nave en la que se va a llevar a cabo el ensayo mide unos 68 m², aunque se encuentra dentro de una finca vallada de unos 1800 m². Las conejas se alojarán en jaulas individuales, sin contacto entre si y sin presencia de vectores. En general la instalación cumple con una serie de medidas que hacen muy improbable el escape de alguno de los conejos.

El día 6 de abril se procedió a la visita de inspección a la instalación objeto de esta notificación, por parte de varios miembros de la Comisión Nacional de Bioseguridad. Se hicieron a algunas observaciones que el notificador ya se ha comprometido a cambiar, emitiéndose un informe favorable.

Cabe destacar que este expediente se enmarca dentro de un conjunto de notificaciones de Laboratorios SYVA para evaluar la seguridad de esta vacuna. Inicialmente se presentó la notificación A/ES/04/I-01, relativa a una instalación de utilización confinada, para realizar pruebas de estabilidad, seguridad y eficacia del principio activo de esta vacuna. Más adelante se notificó el animalario de la Universidad de León (expediente A/ES/05/I-02) para la realización de las pruebas en conejos con esta vacuna. Posteriormente se estudió la notificación B/ES/05/26, relativa a la valoración de los efectos en aves rapaces y linceas asociados a la ingestión de conejos inoculados con la vacuna basada en la cepa 6918VP60. Tras el estudio en diversas reuniones por parte de la CNB y la realización de las visitas de inspección pertinentes, todas estas notificaciones recibieron en su momento la aprobación por parte del Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente.

Características del OGM:

Se trata del virus *Poxviridae Chordopoxvirinae Leporipoxvirus* modificado genéticamente, al que se le ha introducido el gen VP60, procedente del virus de la Enfermedad Vírica Hemorrágica del conejo, con el que se pretende inducir una respuesta inmune protectora en conejos frente a dicha enfermedad y frente a la mixomatosis.

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

La estabilidad genética de la cepa 6918VP60 ha sido comprobada anteriormente mediante diversos pases seriados en conejos y también en la línea celular RK13. En dichas pruebas no se detectó reversión a la virulencia de la cepa modificada ni de la cepa parental.



2) Patogenicidad:

La cepa recombinante 6918VP60 del virus de la mixomatosis del conejo no se considera patógena para el hombre, ni para ninguna otra especie, puesto que el virus parental afecta específicamente al conejo y no se transmite al ser humano. Por otra parte, la cepa receptora 6918 de virus de la mixomatosis del conejo se aisló del campo y está considerada atenuada de forma natural, presentando una patogenicidad muy baja.

El hecho de que el OGM exprese la proteína VP60 no le confiere mayor virulencia que la cepa receptora 6918, puesto que la proteína VP60 es inocua. Por ello se puede considerarse que el grado de virulencia del virus recombinante 6918VP60 es el mismo que el de la cepa receptora.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

La posibilidad de que se produzca transmisión del OGM a los organismos presentes en el medio es muy baja. El único organismo susceptible a la mixomatosis es el conejo, transmitiéndose mediante insectos chupadores (especialmente pulgas), y por contacto directo entre conejos. Sin embargo, parece que no hay pulgas en la explotación, además de contar con el sistema de DDD, y tampoco hay animales de granja ni salvajes en la misma. Por lo tanto, en caso de que hubiese pulgas, éstas no tendrían posibilidad de propagarse más allá de la nave al no existir otros hospedadores potenciales. Además, el enterramiento de la valla que forman las paredes laterales de la nave impide la salida de los conejos al exterior, pero también la entrada de animales al interior.

Por otra parte, la **Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que la manipulación de los conejos**, por parte del personal autorizado, **se haga siempre con la puerta de la nave cerrada para evitar un posible escape de los mismos.**

4) Efectos sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente:

La única especie susceptible al virus de la mixomatosis es el conejo, y el reservorio natural el conejo silvestre. Las características biológicas de la cepa recombinante 6918VP60 son las propias de la cepa receptora 6918, es decir, las de un virus de la mixomatosis del conejo, por lo que no se esperan efectos adversos sobre la salud humana, en organismos no diana o sobre el medio ambiente.

Las dos liberaciones previas que se realizaron con este OGM pusieron de manifiesto la ausencia de efectos adversos: notificación B/ES/99/02 (granja industrial de conejos en Armentera) y B/ES/99/13 (ensayo controlado en la Isla del Aire, Menorca). Actualmente se están llevando a la cabo los ensayos bajo el número de notificación B/ES/05/26 ("Valoración de los efectos asociados a la ingestión de conejos inoculados con la vacuna basada en la cepa 6918VP60 por aves rapaces y linceos") que permitirá obtener más información sobre la seguridad de esta vacuna.



5) Control y tratamiento de residuos.

Los residuos que está previsto que se generen durante la liberación son las deyecciones de los animales del experimento, los restos de comida y los conejos una vez sometidos a eutanasia, que están considerados como residuos biológicos.

Para recoger las deyecciones de los conejos se dispondrán bateas bajo las jaulas, que contendrán un lecho absorbente comercial. Se recogerán los residuos dos veces por semana utilizando materiales impermeables adicionados de absorbente. Las deyecciones serán colocadas en doble bolsa, y se recogerán y procesarán por empresas autorizadas.

En el procesado y manipulación de los residuos el personal llevará guantes.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata al Ministerio de Medio Ambiente.

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, los ensayos no suponen un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluidos estos ensayos de liberación controlada inoculando conejas gestantes con la vacuna recombinante, se remitirá un **informe de resultados** de los mismos a la Comisión Nacional de Bioseguridad. En dicho informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid, a 27 de abril de 2006