



Organisation
Mondiale
de la Santé
Animale

World
Organisation
for Animal
Health

Organización
Mundial
de Sanidad
Animal

Original: inglés
Septiembre de 2007

INFORME DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS BIOLÓGICAS DE LA OIE

París, 25–27 de septiembre de 2007

La Comisión de Normas Biológicas de la OIE se reunió en la sede de la organización, del 25 al 27 de septiembre de 2007. El Dr. Gideon Brückner, jefe del Departamento Científico y Técnico, dio la bienvenida a los miembros de la Comisión en nombre de Bernard Vallat, director general de la OIE, así como al profesor Steven Edwards, presidente de la Comisión; a la Dra. Beverly Schmitt, vicepresidenta; al Dr. Mehdi El Harrak, secretario general; al Dr. Santanu K. Bandhopadhyay, miembro de la Comisión; y al otro experto participante, el Dr. Peter Wright, de Canadá. El Dr. James Pearson, redactor asesor del *Manual Terrestre*, participó asimismo en la reunión para presentar y debatir las últimas modificaciones de dicho manual, cuya publicación está prevista para 2008.

El Dr. Vallat se reunió posteriormente con la Comisión y subrayó que el éxito de los primeros proyectos de hermanamiento sería determinante para alentar la participación de otros interesados. El objetivo del proyecto es mejorar la capacidad de los laboratorios en los países en desarrollo y no se espera necesariamente que todos los candidatos alcancen plenamente el estatus de laboratorio de referencia. Al aceptar las solicitudes, habrá que mantener un equilibrio en términos de regiones y enfermedades.

El temario y la lista de participantes figuran, respectivamente, en los [Anexos I](#) y [II](#).

1. Laboratorios de referencia y centros colaboradores de la OIE

1.1. Nuevas candidaturas a centro colaborador y laboratorio de referencia

La Comisión pasó revista a las siguientes candidaturas al estatus de centro colaborador de la OIE:

La Comisión recomendó que se aceptase la Ecole Inter-Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires (EISMV) de Dakar, SENEGAL, como *Centro colaborador de la OIE para la formación de veterinarios oficiales, el diagnóstico de epizootias infecciosas y zoonosis en África Tropical*.

Tel.: (+221) 865.10.08 - Fax: (+221) 825.42.83 - E-mail: tekoagbo2001@yahoo.fr

La Comisión acordó, en principio, recomendar el Centre d'Etudes et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques (CERVA) de Ukkel, BÉLGICA, como centro colaborador de la OIE, pero sugirió que el cambio de 'epizoóticas' por 'vesiculares' en el nombre reflejaría más adecuadamente el conjunto de enfermedades que entran en el ámbito de este centro. El nombre propuesto es por lo tanto *Centro colaborador de la OIE para la validación y el aseguramiento y control de la calidad de los ensayos de diagnóstico y las pruebas de vacunas para enfermedades vesiculares porcinas en Europa*.

Tel.: (+32-2) 379.04.00 - Fax: (+32-2) 379.06.66 - E-mail: kris.de.clercq@var.fgov.be. Esta propuesta se someterá a la Comisión Administrativa.

Por otra parte, la Comisión recomendó que se aceptasen las siguientes candidaturas a laboratorio de referencia de la OIE:

Laboratorio de referencia de la OIE para la leucosis bovina enzoótica

National Veterinary Research Institute, POLONIA

Tel.: (+48-81) 886.30.51 - Fax: (+48-81) 886.25.95 - E-mail: jkuzmak@piwet.pulawy.pl

Experto designado: Dr. Jacek Kuzmak

Laboratorio de referencia de la OIE para la loque americana

Laboratorio de Loque Americana de la Unidad de Bacteriología del Centro de Investigaciones en Fitopatología (CIDEFI), ARGENTINA

Tel.: (+54-221) 4236758 ext. 423 ; Fax : (+54-221) 425 2346 ; E-mail: amalippi@netverk.com.ar

alippi@biol.unlp.edu.ar

Experto designado: Dr. Adriana M. Alippi

Laboratorio de referencia de la OIE para la fiebre aftosa

Onderstepoort Veterinary Institute, Exotic Diseases Division, SUDÁFRICA

Tel.: (+27-12) 529.95.92 - Fax: (+27-12) 529.92.49 - E-mail: vosloow@arc.agric.za

Experto designado: Dr. Wilna Vosloo

Laboratorio de referencia de la OIE para la diarrea bovina viral

Elizabeth Macarthur Agriculture Institute (EMAI), AUSTRALIA

Tel.: (+61-2) 46.40.63.31 - Fax: (+61-2) 46.40.64.29 - E-mail: peter.kirkland@dpi.nsw.gov.au

Experto designado: Dr. Peter D. Kirkland

Otras candidaturas recibidas o bien necesitaban aclaraciones, o bien se estimó que no cumplían los requisitos de un laboratorio de referencia de la OIE. La Comisión determinó que la designación como laboratorio de referencia debería limitarse normalmente a las enfermedades de la lista de la OIE, salvo en uno o dos casos especializados, en los que dependería del tema. La Comisión confirmó asimismo que el nombre correcto debería ser “Laboratorio de referencia de la OIE para [nombre de la enfermedad]”.

1.2. Actualización de la lista de laboratorios de referencia

Han sido notificadas a la OIE las siguientes modificaciones en la lista de expertos de los laboratorios de referencia. La Comisión recomienda que sean aceptadas:

Leucosis bovina enzoótica

El Dr. Thomas Vahlenkamp reemplaza a Dagmar Beier en el Friedrich-Loeffler-Institute, Wusterhausen/Dosse, ALEMANIA.

Encefalopatía espongiiforme bovina y prurigo lumbar

La Dra. Marion Simmons reemplaza al Dr. Danny Matthews en el VLA Weybridge, REINO UNIDO.

Metritis equina contagiosa

Dr. Paul Todd reemplaza al Dr. Peter Heath en el VLA Bury St Edmunds, REINO UNIDO.

1.3. Actualización sobre el hermanamiento – Examen del ‘manual sobre el hermanamiento’

El Dr. Keith Hamilton presentó un proyecto de manual sobre el hermanamiento de laboratorios. Se debatieron los objetivos del proyecto, que consisten en potenciar la capacidad de los laboratorios en los países en desarrollo, así como multiplicar la presencia de laboratorios de referencia en esos países. Es importante que los laboratorios candidatos puedan probar su sostenibilidad y su credibilidad. El manual sobre el hermanamiento se someterá por vía electrónica a los miembros de la Comisión para que presenten sus comentarios. Además, se enviará a la Comisión de Normas Sanitarias para los Animales Acuáticos para asegurarse de que los laboratorios que tratan enfermedades de animales acuáticos se hallen adecuadamente cubiertos. Los centros colaboradores podrán presentar su candidatura para un proyecto de hermanamiento si se hallan en un laboratorio con la debida calidad.

1.4. Examen de las candidaturas de hermanamiento

Se ha recibido una candidatura de hermanamiento entre el Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe), ITALIA, y el Centro Zoonosario Federal Ruso (FGI-ARRIAH), RUSIA, para la influenza aviar y la enfermedad de Newcastle. La Comisión recomendó que se aceptase esta candidatura y remitió el expediente al director general de la OIE para la aprobación del presupuesto.

2. Normalización internacional de las pruebas de diagnóstico y las vacunas

2.1. Programas de normalización de la OIE para las pruebas de diagnóstico

Influenza aviar altamente patógena – Coordinador: Dr. P. Selleck, Australian Animal Health Laboratory (AAHL), Geelong, Victoria, Australia

El Dr. Selleck informó a la Comisión de que la preparación del suero de referencia internacional de la OIE para la prueba AGID¹ para la influenza aviar está muy avanzada. La Comisión alentó al Dr. Selleck a continuar sus esfuerzos.

PCR² para la leucosis bovina enzoótica

Tras haber abandonado el laboratorio sueco el estatus de laboratorio de referencia de la OIE, se pedirá al nuevo experto designado en Alemania y al experto del nuevo laboratorio de referencia propuesto en Polonia que sigan adelante con el proyecto de desarrollo de un protocolo estándar para esta prueba.

Brucelosis ovina y caprina – Coordinadora: Dña. J. Stack, VLA Weybridge, Reino Unido

Dña. J. Stack informó de que se está progresando en el desarrollo de un suero candidato. La Comisión alentó a Dña. J. a proseguir este importante trabajo.

Brucelosis porcina – Coordinador: Dr. K. Nielsen, Canadian Food Inspection Agency, Nepean, Canadá

El Dr. Nielsen informó a la Comisión de que este proyecto seguía progresando. La Comisión animó a los laboratorios participantes a enviar sus resultados al Dr. Nielsen.

2.2. Normalización de la producción de tuberculina

La Comisión tomó nota de la iniciativa emprendida por laboratorios sudamericanos con el fin de intentar normalizar la producción de tuberculina entre ellos. La Comisión considera que esta cuestión es demasiado compleja como para intentar una normalización mundial por ahora, pero anima a los países de Sudamérica a perseverar en sus esfuerzos.

3. Lista de pruebas prescritas y de sustitución

3.1. Necesidad de una PCR para diferenciar la peste equina africana de los virus de la encefalosis equina

La Comisión recibió un informe del Onderstepoort Veterinary Institute que demostraba la reactividad cruzada entre la peste equina africana y los virus de la encefalosis equina en la PCR semianidada para la peste equina africana. Por ende, quedó patente la necesidad de desarrollar pruebas capaces de diferenciar estos dos virus. Tras consulta sometida a la Comisión del Código, la Comisión de Normas Biológicas acordó escribir a los científicos para agradecerles esta información y sugerirles que debatiesen con su delegado de la OIE si sería pertinente realizar una solicitud para incluir la encefalosis equina en la lista de la OIE, dado que esta enfermedad no aparece actualmente dicha lista.

3.2. Una nueva CFT³ para la durina

La Comisión recibió un expediente sobre un nuevo método de CFT para la durina de la Asociación Veterinaria Nacional de Criadores de Caballos y Camellos de Kazajistán. Se solicitará al laboratorio de referencia de la OIE que dé su opinión al respecto. Entre tanto, se pedirá a los responsables de desarrollar la prueba que proporcionen información sobre la sensibilidad y especificidad de diagnóstico de la prueba.

3.3. Revisión de la lista de pruebas prescritas y de sustitución

La Comisión revisó la lista actual de pruebas prescritas y de sustitución a la luz de los nuevos capítulos del *Código Terrestre* adoptados o propuestos.

1 AGID: inmunodifusión en gel de agar

2 PCR: reacción en cadena de la polimerasa

3 CFT: prueba de fijación del complemento

Para la peste equina africana, será necesario validar pruebas para la identificación del agente, de forma que existan herramientas disponibles en previsión de cualquier nuevo requisito que se incluya en el *Código Terrestre*.

En cuanto a la fiebre del Nilo Occidental, la Comisión de Normas Biológicas discutió con la Comisión del Código el requisito propuesto de someter a prueba a patos y gansos con el fin de comercializarlos. Aunque existe una PCR validada para el diagnóstico en caballos, aún no se ha adaptado o validado una PCR para patos y gansos, que son las especies que tienen más probabilidades de verse implicadas en la transmisión.

3.4. Seguimiento desde la última reunión – ELISA para la rabia⁴

El Dr. F. Cliquet informó a la OIE de que la comparación entre laboratorios que utilizaban el kit ELISA para la rabia inscrito en el registro de la OIE no había arrojado aún resultados completos. Los estudios siguen en curso, y la Comisión reiteró su interés en ver una comparación completa entre laboratorios que utilizaran todos los kits disponibles.

4. Grupos *ad hoc*

4.1. Grupo *ad hoc* encargado de la biotecnología

El Dr. Tomoko Ishibashi puso al día a la comisión del trabajo del grupo *ad hoc* encargado de la biotecnología. El informe de esa reunión se incluye en el anexo III. Este grupo *ad hoc* ha desarrollado directrices para el trasplante de núcleos celulares somáticos (véase el Anexo III del informe del grupo *ad hoc*), que se han presentado para su eventual inclusión en el *Código terrestre*. Se ha pedido a los Países Miembros que envíen sus comentarios a este proyecto hasta finales de diciembre de 2007 para que sean examinados tanto por la Comisión de Normas Biológicas como por la Comisión del Código. El grupo *ad hoc* también ha elaborado un proyecto de directrices para vacunas veterinarias de plásmidos de ADN (véase el Anexo IV del informe del grupo *ad hoc*), que deberían someterse a consideración para su inclusión en el *Código Terrestre*. Se acordó que los animales modificados genéticamente deberían quedar dentro del mandato de este grupo *ad hoc*, pero, para los aspectos relacionados con la trazabilidad, el grupo debería colaborar con el grupo *ad hoc* encargado de la trazabilidad. La Comisión sugirió que un experto del grupo *ad hoc* encargado de la biotecnología participase en la próxima reunión del grupo *ad hoc* encargado de la trazabilidad. La Comisión de Normas Biológicas aceptó las propuestas del grupo *ad hoc* encargado de la biotecnología con objeto de producir una serie de artículos de información, tal y como se especifica en su informe (apartado 13, 2º párrafo). La información sobre los calendarios de las vacunas se incluirá en los otros temas. La Comisión pidió, además, un documento de información sobre la nanotecnología. La Comisión aceptó asimismo la propuesta para elaborar nuevos capítulos del *Manual Terrestre* (apartado 13, 3º párrafo). El tema relativo a las vacunas DIVA⁵ y las pruebas asociadas no debería constituir un capítulo aparte, sino ser incorporado, en su caso, en los capítulos individuales de cada enfermedad.

4.2. Actualización sobre resistencia antimicrobiana

El Dr. Ishibashi informó a la Comisión de la próxima celebración en Roma, Italia, en el transcurso del mes de noviembre, de una reunión sobre antimicrobianos de extrema importancia, en la que participarán la OIE, la OMS⁶ y la FAO⁷. Las tres organizaciones han elegido a quince expertos para acudir a esta reunión, cuya finalidad es que las tres organizaciones acuerden una política relativa a las dos listas de antimicrobianos de extrema importancia (para humanos y para animales).

5. Revisión de las directrices de la OIE

Se revisó y completó la versión actualizada de la publicación "Normas de calidad y directrices de la OIE para laboratorios veterinarios". La publicación de esta segunda edición está prevista para este mismo año.

4 ELISA: método inmunozimático

5 DIVA: vacunas y pruebas compañeras que permiten la diferenciación de animales vacunados e infectados

6 WHO: Organización Mundial de la Salud

7 FAO: Organización de Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas

6. Manual de pruebas de diagnóstico y vacunas para los animales terrestres (mamíferos, aves y abejas)

Para tratar este punto, se unió a la Comisión el Dr. James Pearson, redactor asesor.

El Comité Internacional adoptó la sexta edición en mayo de este año, con la reserva de que los Países Miembros pudiesen aportar cambios de última hora. El Dr. Pearson ha examinado los comentarios de los Países Miembros a la mayor parte de los capítulos y ha modificado éstos últimos en consecuencia; quedan tan sólo unos pocos capítulos que examinar. Una vez enmendados, los capítulos se devuelven a sus autores para revisión final y corrección y para que pueda tratarse cualquier cuestión pendiente. Se espera poder publicar la próxima edición en el primer trimestre de 2008. El Dr. Pearson ha seleccionado un cierto número de capítulos que han recibido numerosos comentarios por parte de los Países Miembros y ha pedido el asesoramiento de la Comisión sobre las cuestiones a las que hacían referencia.

El Dr. François Diaz informó a la Comisión de que la traducción francesa de la edición 2005 del *Manual Terrestre* está ya disponible en el sitio web de la OIE. La versión española estará también disponible en breve. En cuanto a la edición 2008, se espera que las traducciones francesa y española estén disponibles de seis a ocho meses después de la publicación de la versión inglesa.

7. Registro de pruebas de diagnóstico de la OIE validadas y certificadas

7.1. Procedimiento de la OIE – Informe(s) final(es) de evaluación remitidos a la Comisión para que ésta exprese su opinión

La Comisión aceptó el informe presentado por los expertos que han examinado el expediente sobre el kit Prionics® Check Western Blot para la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y recomendó que el dicho kit se aprobase como prueba para la EEB en las tres categorías para las que se había solicitado. Si el Comité Internacional así lo aprueba, este kit será incluido en el registro de la OIE.

7.2. Cuestiones planteadas sobre el registro de la OIE

Se ha recibido una demanda relativa a los detalles de la información de validación del kit ELISA para la rabia certificado por la OIE. La Comisión recomendó que se pidiese autorización a los fabricantes para publicar esta información de forma resumida en la ciberpágina de la organización. Con este fin, el Dr. Diaz preparará un proyecto de plantilla de resumen.

Una empresa de biotecnología ha planteado la pertinencia de un kit de PCR para la trazabilidad animal. La Comisión estimó que esto no entraba dentro del mandato del proceso de certificación, que se diseñó específicamente para evaluar métodos de prueba para el diagnóstico de enfermedades infecciosas.

7.3. Reunión en la sede de la OIE con la AEFRV (Asociación Europea de Fabricantes de Reactivos Veterinarios)

El Dr. Diaz presentó el orden del día de la reunión que iba a celebrarse el 28 de septiembre con la AEFRV a fin de discutir el procedimiento de la OIE para la validación y el registro de los ensayos diagnósticos. En su momento, se presentará un informe sobre el particular a la Comisión.

8. Seguimiento de la Sesión General

Durante la Sesión General de mayo, un País Miembro solicitó que la Comisión crease un grupo *ad hoc* encargado de examinar el diagnóstico de las enfermedades infecciosas de los dromedarios. La Comisión requirió a la OIE que se dirigiese a los países correspondientes para que éstos designasen expertos que pudiesen participar en dicho grupo, cuya misión será redactar un proyecto de términos de referencia e identificar las áreas prioritarias, las enfermedades, y la pertinencia y validación de los kits de diagnóstico disponibles para dromedarios.

La Comisión considera que, en el futuro, será necesario adoptar una estrategia similar para el diagnóstico de las enfermedades de los búfalos de agua.

9. Relaciones con las demás comisiones

Se celebró una reunión conjunta de la Comisión de Normas Biológicas y la Comisión del Código.

9.1. Rinoneumonía equina

Se convino que el nombre de la enfermedad en la lista de la OIE siguiese siendo rinoneumonía equina. Sin embargo, según la formulación del capítulo correspondiente del *Código Terrestre*, sólo las infecciones por herpesvirus de tipo 1 (EHV-1) son objeto de regulación para el comercio o los desplazamientos internacionales, mientras que el capítulo del *Manual Terrestre* cubre los signos clínicos y los procedimientos de diagnóstico para las infecciones por EHV-1 y por EHV-4. Uno de los requisitos del *Código Terrestre* es que los caballos no deberían haber manifestado “ningún signo clínico de infección por el herpesvirus de tipo 1 el día antes del embarque ni durante los 21 días anteriores al embarque.” Debería pedirse asesoramiento a los laboratorios de referencia para definir más adecuadamente esta terminología.

9.2. Propuesta para trasladar del *Código Terrestre* al *Manual Terrestre* la información relativa al análisis del riesgo de las vacunas y de los productos biológicos de uso veterinario

La Comisión aceptó anexas los textos del *Código Terrestre* relativos al análisis del riesgo de las vacunas y de los productos biológicos de uso veterinario a los capítulos de introducción del *Manual Terrestre* referentes a la producción de vacunas y a las pruebas de esterilización respectivamente.

9.3. Herramienta DVE (relativa al rendimiento de los servicios veterinarios)

La Comisión asesoró a la Comisión del Código sobre los elementos de esta herramienta que tratan de la evaluación de los laboratorios.

9.4. Tuberculosis bovina – Pruebas prescritas

Un País Miembro ha sugerido que debería considerarse la designación del interferón gama como prueba prescrita. Convendría solicitar asesoramiento a los laboratorios de referencia en función del estatus de validación de esta prueba, y se considerará la cuestión más detalladamente en la próxima reunión.

9.5. Prueba DIVA para la peste porcina clásica

Aunque la estrategia DIVA parece prometer el control de la peste porcina clásica, aún se carece de pruebas sobre su completa eficacia. Se necesita información de validación más exhaustiva antes de poder recomendar esta prueba. Las comisiones discutieron la formulación del capítulo que tratará de estas cuestiones en el *Código Terrestre*.

9.6. Rabia

Se entabló una discusión sobre las infecciones lisavíricas de murciélagos y las implicaciones de dichas infecciones para el estatus del país. La Comisión señaló que todas las infecciones lisavíricas deberían considerarse como rabia, aunque cabe reconocer que, en algunos países, existen murciélagos infectados por lisavirus y esto tiene poca o ninguna repercusión en las poblaciones de animales domésticos. La Comisión del Código considerará más detenidamente esta información a efectos de la formulación del capítulo correspondiente.

10. Asuntos varios

10.1. Actualización sobre la red OFFLU⁸

El Dr. Edwards puso al día a la Comisión sobre la red OFFLU. Se anunció que el Comité Director se reuniría en octubre para examinar el progreso de la red e identificar las prioridades para la acción futura. En noviembre, se celebrará una reunión técnica del proyecto sobre los resultados de los programas de vacunación en Indonesia y la aplicación de herramientas de análisis gráfico genético y antigénico. Se designará a un científico post-doctorado, financiado a través de la OFFLU, para un puesto en el VLA Weybridge. Por su parte, el Dr. Keith Hamilton ha sido puesto a disposición de la OIE, apoyando a la OFFLU desde la sede de la OIE en colaboración con la FAO, su trabajo también abarca los proyectos de hermanamiento entre laboratorios de la OIE.

8 OFFLU: red de la OIE y la FAO para la influenza aviar

10.2. Actualización sobre el Seminario de Biotecnología de la OIE que se celebrará conjuntamente con el Seminario de la WAVLD⁹

La Comisión tomó nota del programa final del Seminario de Biotecnología de la OIE en Australia.

10.3. Fichas de enfermedades de la Universidad del Estado de Iowa (centro colaborador de la OIE)

La Comisión tomó nota de la iniciativa consistente en sustituir las fichas de enfermedades de la OIE, muy desfasadas, por un enlace a las desarrolladas por la Universidad del Estado de Iowa. Ésta última elaboraría asimismo, en su caso, nuevas fichas de enfermedades para aquéllas incluidas actualmente en la lista de la OIE y no cubiertas por Iowa.

10.4. Bioseguridad en los laboratorios a raíz de los recientes brotes de fiebre aftosa en el Reino Unido

El delegado del Reino Unido había planteado si, a raíz de los recientes brotes de fiebre aftosa en su país, no se habían aprendido lecciones que pudieran compartirse con la comunidad internacional. La Comisión pasó revista a las actuales normas de bioseguridad y concluyó que eran apropiadas y respondían a su finalidad. Sin embargo, se apuntaron ciertos aspectos que podrían exigir mayor interés cuando se revise próximamente el capítulo:

- Todos los efluentes contaminados deberán mantenerse en condiciones de contención; las plantas de tratamiento de los efluentes deberían encontrarse lo más cerca posible de la fuente.
- La cuestión relativa a los métodos de descontaminación para el tratamiento de efluentes merece mayor atención por parte de los expertos. La Comisión esgrime que las pequeñas cantidades, derivadas, por ejemplo, de las actividades de pruebas de diagnóstico, pueden ser tratadas adecuadamente mediante métodos químicos, pero las grandes cantidades, derivadas del cultivo a gran escala de organismos como, por ejemplo, en la producción de vacunas, deberían someterse a un tratamiento térmico validado.
- Las instalaciones que generen grandes cantidades de patógenos principalmente para la producción de vacunas deben cumplir lo máximo posible las normas de contención.
- Los laboratorios y las instalaciones sometidos a un nivel de contención elevado deberán contar con controles de personas y vehículos, incluido el registro de visitantes.
- Deben existir procedimientos operativos documentados que cubran todos los aspectos de la bioseguridad. Debería designarse un agente de bioseguridad para supervisar que se cumplan los procedimientos operativos; dicho agente debería estar libre de cualquier conflicto de interés que pudiese surgir de otras responsabilidades en la instalación.
- Las autoridades nacionales o los propietarios de las instalaciones deberían ser conscientes de que los laboratorios sometidos a un nivel de contención elevado tienen costes de mantenimiento muy altos y, por ende, deberían realizar las previsiones presupuestarias pertinentes para garantizar que los procedimientos operativos pueden continuar.

10.5. Balance general de las normas de calidad y de los EEEEC

La Comisión tomó nota del informe de misión de la Srta. S. Linnane y del Dr. Diaz, relativo a una iniciativa conjunta con la OMS y la FAO para recopilar información sobre los sistemas de calidad y los esquemas de evaluación externa de la calidad (EEEC) mediante cuestionarios en línea. La encuesta se anunciará en los sitios web de todas las agencias participantes, y los cuestionarios en línea serán albergados en el sitio de recopilación de información de la OMS. Los resultados potenciales podrían plasmarse en una base de datos o en un informe, en ambos casos con información cualitativa y cuantitativa, en función del éxito de la encuesta y de los datos recopilados.

10.6. Proposición de directriz de armonización de los sistemas de etiquetado usados por los medicamentos veterinarios

Se ha recibido un proyecto de directriz de la Representación Regional de la OIE para las Américas. Aunque se trata de un concepto loable, la Comisión consideró que no sería posible llevarlo a cabo en la actualidad, por lo que no propuso que se le diera curso.

⁹ WAVLD: Asociación Mundial de Diagnosticadores de Laboratorios Veterinarios

10.7. Guía del Banco Mundial para la evaluación de laboratorios

La Comisión expresó su voluntad de respaldar al Banco Mundial, en su caso, con el desarrollo de una guía para la evaluación de laboratorios antes de la petición de financiación.

10.8. Segunda Conferencia de Laboratorios y Centros Colaboradores de la OIE

La Comisión reiteró su recomendación de que la OIE celebre una segunda conferencia, vinculada, en la medida de lo posible, a la próxima Conferencia de la WAVLD en España en 2009.

10.9. Fechas de las próximas reuniones de la Comisión de Normas Biológicas

La próxima reunión de la Comisión está prevista para los días 22 a 24 de enero de 2008 y la siguiente tendrá lugar del 23 al 25 de septiembre de 2008 en París.

.../Anexos

REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS BIOLÓGICAS DE LA OIE

París, 25–27 de septiembre de 2007

Temario

1. Laboratorios de referencia y centros colaboradores de la OIE
 2. Normalización internacional de las pruebas de diagnóstico y las vacunas
 3. Lista de pruebas prescritas y de sustitución
 4. Grupo *ad hoc*
 5. Revisión de las directrices de la OIE
 6. *Manual de pruebas de diagnóstico y vacunas para los animales terrestres (mamíferos, aves y abejas)*
 7. Registro de pruebas de diagnóstico de la OIE (validadas y certificadas)
 8. Seguimiento de la Sesión General
 9. Relaciones con las demás comisiones
 10. Asuntos varios
-

REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS BIOLÓGICAS DE LA OIE

París, 25–27 de septiembre de 2007

Lista de participantes

MIEMBROS

Prof. Steven Edwards*(Presidente)*

VLA Weybridge
New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
REINO UNIDO
Tel.: (44-1932) 34.11.11
Fax: (44-1932) 34.70.46
s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

Dra. Beverly Schmitt*(Vicepresidenta)*

National Veterinary Services
Laboratories, Diagnostic Virology
Laboratory, P.O. Box 844, Ames,
IA 50010
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
Tel.: (1-515) 663.75.51
Fax: (1-515) 663.73.48
beverly.j.schmitt@aphis.usda.gov

Dr. Mehdi El Harrak*(Secretario general)*

Chef Département Virologie, BP 4569,
Avenue Hassan II, km2, Rabat-Akkari
MARRUECOS
Tel.: (212-37) 69.04.54
Fax: (212-37) 69.36.32
elharrak_m@hotmail.com

Dr. Santanu K. Bandhopadhyay

Department of Animal Husbandry and
Dairying, Ministry of Agriculture,
Dr. Rajendra Prasad Road, Room No
234, Krishi Bhavan, New Delhi 110001
INDIA

Tel.: (91-11) 233.84.146
Fax: (91-11) 233.82.192
skbandy@email.com

Dr. Vladimir Drygin*(Invitado, pero no pudo asistir)*

Federal Service for Veterinary &
Phytopathology Surveillance, Federal
Government Institution, FGI ARRIAH,
600901 Yur'evets, Vladimir
RUSSIA

Tel.: (4922) 26 38.77/06.14/19.14
Fax: (4922) 26 38.77/06.14/19.14
vdrygin@yandex.ru

EXPERTO

Dr. Peter Wright

Fisheries and Oceans Canada,
343 University Avenue, Moncton,
New Brunswick, NB E1C 9B6
CANADÁ

Tel.: (1-506) 851.29.48
Fax: (1-506) 851.20.79
WrightPf@DFO-MPO.GC.CA

CENTRO COLABORADOR DE LA OIE

Dr. Adama Diallo*(Invitado, pero no pudo asistir)*

FAO/IAEA Centre for ELISA and
Molecular Techniques in Animal
Disease Diagnosis International Atomic
Energy Agency Wagramerstrasse 5,
P.O. Box 100, A-1400 Vienna
AUSTRIA

Tel.: (43-1) 2600.28355
Fax: (43-1) 2600.28222
a.diallo@iaea.org

REDACTOR ASESOR
DEL MANUAL TERRESTRE**Dr. James E. Pearson**

4016 Phoenix
Ames, Iowa 50014
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
Tel.: (1-515) 292.94.35
jpearson34@aol.com

OFICINA CENTRAL DE LA OIE

Dr. Bernard Vallat

Director general
OIE 12 rue de Prony
75017 Paris, FRANCE
Tel.: (33-1) 44.15.18.88
Fax: (33-1) 42.67.09.87
oie@oie.int

Dr. Gideon Brückner

Jefe del Departamento Científico
y Técnico
g.bruckner@oie.int

Dr. Tomoko Ishibashi

Jefe adjunto del Departamento
Científico y Técnico
t.ishibashi@oie.int

Ms Sara Linnane

Redactora científica
Departamento Científico y Técnico
s.linnane@oie.int

Dr. François Díaz

Secretaría para la Validación,
Certificación y Registro de Ensayos
Diagnósticos
Departamento Científico y Técnico
f.diaz@oie.int

Mr Keith Hamilton

Coordinador de la OFFLU
Departamento Científico y Técnico
k.hamilton@oie.int

INFORME DE LA REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE SOBRE BIOTECNOLOGÍA

París, 12–14 de junio de 2007

Se celebró una reunión del Grupo *ad hoc* de la OIE sobre Biotecnología en la sede de la OIE en París, del 12 al 14 de junio del 2007. El Prof. Sándor Belak presidió la reunión. El Dr. Cyril G. Gay actuó como relator. El orden del día y la lista de los participantes figuran en los Anexos I y II, respectivamente. Se convino en que la próxima reunión del Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología tendría lugar 6 meses después de esta reunión.

1. Introducción

El Dr. Gideon Brückner, Jefe del Departamento Científico y Técnico, dio la bienvenida al Grupo *ad hoc*, en nombre del Dr. Bernard Vallat, Director General de la OIE. El Dr. Brückner presentó al Dr. Belak como nuevo presidente del Grupo *ad hoc* e indicó que, como acuerdo provisional, el Profesor Paul-Pierre Pastoret le ayudaría en calidad de co-presidente.

El Dr. Brückner examinó el propósito del Grupo *ad hoc*, de tratar los aspectos científicos y técnicos de la biotecnología que repercuten en la salud animal. La OIE dispone de grupos de expertos separados, que se ocupan de las cuestiones de bienestar animal, rastreabilidad y seguridad sanitaria de los alimentos. Cuando la biotecnología animal afecta la seguridad sanitaria de los alimentos o el bienestar animal, la directrices preparadas por el Grupo *ad hoc* deberán determinar si estos problemas deben ser tratados por otros grupos de expertos de la OIE existentes.

2. Examen del Mandato

El Grupo *ad hoc* recomendó que se añadiesen al mandato las tecnologías basadas en el ARN como nuevo objetivo. Estas nuevas tecnologías están avanzando muy rápidamente y tienen aplicaciones en la lucha contra los patógenos, la lucha biológica contra los insectos, los productos bioterapéuticos y los medicamentos.

El Grupo también convino en mejorar el Mandato con una identificación clara de las diferentes categorías de biotecnologías animales (por ejemplo, transgénico o clonado) y la función biológica (somática o línea germinal/transmisión hereditaria).

3. Informe sobre el resultado de la 75ª Sesión General – *Manual para los Animales Terrestres adoptado*

Los Países Miembros no hicieron preguntas ni plantearon cuestiones específicas relativas a la biotecnología durante la Sesión General, y se aprobó el informe del Presidente de la Comisión de Normas Biológicas que abarca las actividades del Grupo *ad hoc*.

4. Informe de la reunión del Grupo de Trabajo *ad hoc* Intergubernamental del Código sobre los Alimentos derivados de la Biotecnología

Se facilitó un informe de la reunión del Grupo de Trabajo *ad hoc* Intergubernamental del Código sobre los Alimentos derivados de la Biotecnología, que se celebró en Chiba (Japón) en el 2006. Los puntos clave examinados incluían: 1) el tipo de animales que deberán incluirse en el Código y si deberá examinarse la cuestión del bienestar animal; 2) la seguridad sanitaria del ganado que no se destina a otro uso que no sea los alimentos; 3) los peligros de alergia; 4) el uso de genes marcadores de resistencia a los antibióticos para la selección (el consenso fue que no deberían usarse los genes de resistencia a los antibióticos); 5) cuestiones relativas a la clonación de genes en la línea germinal.

Se indicó que las cuestiones examinadas por este Grupo de Trabajo *ad hoc* Intergubernamental del Códex tratan el tema de los animales transgénicos (animales que llevan ADN recombinante). El Grupo *ad hoc* se ha centrado hasta ahora únicamente en los clones animales. También se señaló que la Consulta de Expertos de la FAO¹/OMS² sugirió durante su reunión, que se celebró de febrero a marzo del 2007, que la OIE tratase las cuestiones técnicas y de seguridad asociadas a los animales transgénicos.

5. La clonación con respecto a la salud animal

5.1. Carta a los Estados Unidos de América (EE.UU.)

El Grupo tomó nota de una copia de una carta del Dr. Vallat al Secretario de los Servicios Sanitarios y Humanos de los Estados Unidos de América, que confirma que la OIE está intrínsecamente implicada en todos los aspectos de la biotecnología que afectan a la salud animal y en la que describe el trabajo del Grupo *ad hoc*, incluidas las directrices que el Grupo ha publicado sobre las tecnologías de Transferencia Nuclear de Células Somáticas³ para los clones animales (véase el [Anexo III](#)). Esta carta aclara el importante papel del Grupo *ad hoc*, e indica, específicamente, que la seguridad para el consumo humano de productos derivados de la TNCS y de su progenie está bajo el mandato del Comité del Códex Alimentarius.

Se subrayó que el Grupo de Trabajo *ad hoc* Intergubernamental del Códex sobre los Alimentos derivados de la Biotecnología no trata la cuestión de la seguridad sanitaria de los alimentos derivados de los clones animales, y se espera que la OIE trate esta cuestión por medio de sus pertinentes Comisiones de Especialistas. Se señaló, no obstante, que esto no está actualmente bajo el mandato de la OIE.

5.2. Discusión general

El Grupo fue informado de la existencia de una directriz titulada “Consulta de Expertos de la FAO/OMS sobre la Evaluación de la Seguridad de los Alimentos Derivados de Animales con ADN Recombinante”, que se preparó durante la reunión celebrada del 28 de febrero al 2 de marzo del 2007, en Ginebra, Suiza, e hizo las siguientes recomendaciones:

1. En el resumen ejecutivo del informe se menciona que “un lugar apropiado para elaborar directrices para el uso seguro de los vectores derivados de virus en los animales con ADN recombinante” sería la OIE.
2. En la sección sobre el alcance, se menciona que la OIE debería tratar las cuestiones relativas a los efectos sobre la salud y el bienestar de los animales con ADN recombinante mediante aplicaciones de genes marcadores e indicadores y construcciones genéticas no heredables.
3. En las secciones de recomendaciones, se recomienda que “las cuestiones de sanidad animal deberían servir de base para elaborar directrices sobre la salud de los animales con ADN recombinante similares a la que la OIE está elaborando para los clones animales”.

6. Discusión sobre el Proyecto de Directrices para la Transferencia Nuclear de Células Somáticas en el Ganado y los Caballos de cría

La Dra. Tomoko Ishibashi, Directora Adjunta del Departamento Científico y Técnico de la OIE, expuso a grandes rasgos los procedimientos futuros para este proyecto de directrices. Una vez que se decida si deben publicarse en el *Código Sanitario para los Animales Terrestres (Código para los Animales Terrestres)* o en el *Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres (Manual para los Animales Terrestres)*, se volverá a formatear, según convenga. La Dra. Tomoko Ishibashi solicitó que el Grupo *ad hoc* finalizara las directrices sobre la TNCS.

El Grupo preguntó si existía un formato estándar de la OIE para las directrices, ya que éste podría tener un impacto sobre las cuestiones tratadas por el Grupo *ad hoc*, así como sobre la información técnica proporcionada en las directrices definitivas, y presentó ejemplos que demuestran que el *Código para los Animales Terrestres* proporciona una información general, mientras que el *Manual para los Animales Terrestres* facilita una información técnica detallada. Se decidió que sería más apropiado incluir el Proyecto de Directrices para la TNCS en el Ganado y los Caballos de cría en el *Código para los Animales Terrestres*, ya que proporcionan una información más general.

¹ FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

² OMS: Organización Mundial de la Salud

³ TNCS: Transferencia Nuclear de Células Somáticas

Se elaboró una lista con las siguientes cuestiones en el proyecto de directrices que deben ser tratadas por el Grupo *ad hoc*:

1. Generación de animales (¿debería aclararse el término “animales”?). Se decidió que las directrices deberían limitarse, de momento, al ganado y los caballos, pero que las aves de corral, los peces y los insectos deberán tratarse en el futuro, cuando progrese la clonación de estas especies.
2. Sobre la cuestión de si el diagrama elaborado para las directrices reflejaba la discusión y aportación del Grupo *ad hoc*, se convino en que, efectivamente, sí reflejaba la óptica del Grupo.
3. ¿Podría incluirse una referencia al documento detallado de la IETS⁴ titulado “Evaluación sanitaria y cuidado de los animales implicados en el proceso de clonación”, para poner el proyecto de directrices en el contexto del cuidado de los animales? El Dr. Kochhar es actualmente el Presidente del Grupo de Trabajo de la IETS que preparó este documento y éste se asemeja a las directrices preparadas por el Grupo *ad hoc*, es decir, nodos de desarrollo basados en el ciclo de la vida. El Grupo *ad hoc* solicitó más tiempo para examinar el documento. Se recomendó que, como con otros documentos oficiales de la OIE que se refieren a la IETS, las directrices citasen el documento de la IETS como referencia. Además, todas las referencias se eliminarán de las directrices, ya que éstas seguirán el formato del *Código para los Animales Terrestres*.
4. Respecto a la cuestión de la reclonación, se decidió reemplazar la declaración “falta de información” por “la información sobre la reclonación sólo está empezando a aparecer.”

También se recomendó que el Proyecto de Directrices sobre la TNCS en el Ganado y los Caballos de cría se presentase a la Comisión de Normas Sanitarias para los Animales Terrestres, para que considere la posibilidad de incluirle en el *Código para los Animales Terrestres*. El Grupo *ad hoc* aprobó esta recomendación.

7. Actualización de las directrices sobre las vacunas derivadas de la biotecnología

El Grupo *ad hoc* convino unánimemente en recomendar al Director General que el Profesor Paul-Pierre Pastoret continúe siendo miembro del Grupo. Su pericia en los campos de la investigación y de los requisitos regulatorios en vacunología seguirán siendo vitales para el trabajo del Grupo *ad hoc*, conforme vaya elaborando capítulos sobre las nuevas tecnologías de vacunas.

La OIE publicará la sexta edición del *Manual para los Animales Terrestres* en el 2008. Se ha solicitado una revisión, por la vía rápida, de las directrices sobre las vacunas derivadas de la biotecnología. Deberán presentarse los documentos antes de diciembre de 2007 para que puedan examinarse cuando se reúna la Comisión en enero del 2008.

7.1. Examen de las secciones relativas a las vacunas derivadas de la biotecnología en el capítulo 1.1.7 del *Manual para los Animales Terrestres* sobre los Principios de la Producción de Vacunas Veterinarias

El Grupo *ad hoc* examinó las instrucciones proporcionadas por la OIE y unánimemente convino en que se necesitaban instrucciones más precisas para que el Grupo terminase sus tareas. Se convino en que las secciones relativas a las vacunas derivadas de la biotecnología del capítulo 1.1.7 tenían un alcance muy general y, aunque eran suficientes cuando se prepararon, podría ser útil añadir información adicional, especialmente en los campos de la clasificación de las tres categorías de vacunas derivadas de la biotecnología y la puesta en circulación de productos vivos con ADN recombinante.

Se presentan las siguientes recomendaciones para que la Comisión las examine:

1. Se convino en que el Grupo *ad hoc* podría actualizar las secciones pertinentes relativas a las vacunas derivadas de la biotecnología del capítulo 1.1.7.
2. El Grupo también convino en que varias tecnologías nuevas han aparecido, o se están investigando o elaborando actualmente, desde que se redactaron las secciones relativas a las vacunas derivadas de la biotecnología; por lo tanto, se necesitan nuevos capítulos sobre las nuevas tendencias de las vacunas derivadas de la biotecnología y la puesta en circulación en el medio ambiente de estos productos.
3. Además, deberán redactarse capítulos detallados específicos sobre las tecnologías nuevas y emergentes, tales como capítulos sobre las vacunas con ADN, la genética inversa, los clones de ADNc y las vacunas basadas en plantas, para facilitar el desarrollo de estas nuevas tecnologías.

⁴ IETS: International Embryo Transfer Society (Sociedad Internacional de Transferencia de Embriones)

El Grupo convino en examinar el proyecto de directrices para las vacunas con ADN y presentarlo a la Comisión para que lo examine en su reunión de septiembre de 2007 (véase Anexo IV).

7.2. Elaboración de un proyecto de directrices para las vacunas con ADN y los antígenos expresados en plantas

Proyecto de Directrices sobre las Vacunas con ADN

El Grupo convino en limitar el alcance de las directrices a las vacunas con ADN plasmídico, que no puede amplificarse en las células eucarióticas.

Se recomendó que se haga referencia a artículos científicos, siempre que sea posible, para apoyar las recomendaciones.

El Grupo *ad hoc* examinó, modificó y aprobó unánimemente el proyecto de documento, que figura en el Anexo IV.

La próxima etapa será presentar el proyecto final a la Comisión de Normas Biológicas.

Proyecto de Directrices sobre las Vacunas basadas en Plantas

El Grupo *ad hoc* manifestó que se había dado un tiempo insuficiente para elaborar un capítulo específico sobre las vacunas basadas en plantas, y que éste se preparará para futuras reuniones a fin de que se incorpore en un nuevo capítulo sobre la evaluación del riesgo relativo a la puesta en circulación de vacunas derivadas de la biotecnología (véase el punto 13.3 a continuación).

8. Seguimiento de las recomendaciones del Grupo *ad hoc* en la reunión de octubre del 2006 sobre la nanotecnología y la salud animal

La Dra. Anne MacKenzie no pudo asistir a la reunión y, por lo tanto, no se pudo facilitar un informe sobre esta reunión.

El Grupo *ad hoc* está de acuerdo en que el término “nanotecnología” es muy amplio y en que no todas las nanotecnologías tienen algo que ver con la salud animal. El Grupo convino en que las aplicaciones más pertinentes en el campo de la salud animal de la nanotecnología, hasta la fecha, han sido en el campo del descubrimiento de diagnósticos. Por lo tanto, el Grupo decidió centrar su futuro trabajo en las nanotecnologías específicas que tienen que ver con la salud animal, tales como las nuevas plataformas de diagnóstico y el sistema de aplicación de medicamentos. El Grupo también convino en tratar las cuestiones de seguridad pertinentes, tales como la toxicología.

9. Identificación y rastreo de los animales y de los productos derivados de los animales que provengan de una intervención biotecnológica – Cooperación con el Grupo *ad hoc* de la OIE sobre la rastreabilidad

El Dr. Kochhar redactó un proyecto de artículo titulado “Opciones actuales para la rastreabilidad de los animales destinados a la producción de alimentos”, y lo presentó para que sea examinado por el Grupo *ad hoc*. El Grupo *ad hoc* convino en que el artículo es un buen punto de partida para una discusión y elogió al Dr. Kochhar por su trabajo proactivo respecto a la rastreabilidad de los animales. Debido a limitaciones de tiempo, el Grupo *ad hoc* no pudo examinar detenidamente el artículo, pero éste se examinará para futuras discusiones que tendrán lugar en reuniones posteriores.

La Dra. Ishibashi declaró que el artículo es muy informativo y debería ser remitido al Grupo *ad hoc* sobre la Rastreabilidad de los Animales. Solicitó que el Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología identificase objetivos pertinentes a la rastreabilidad de los animales derivados de intervenciones biotecnológicas para su examen por el Grupo *ad hoc* sobre la Rastreabilidad de los Animales. Este último deberá, entonces, preparar un proyecto para su examen por el Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología.

También se recomendó que se invite al Presidente del Grupo *ad hoc* sobre la Rastreabilidad de los Animales para que presente lo que se espera del Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología.

El Grupo convino en evaluar en el futuro las herramientas eficaces, rentables y basadas en la genómica que podrían usarse para la rastreabilidad de los animales, en lo relacionado con la salud animal y la lucha contra las enfermedades. Estas herramientas también pueden usarse para analizar su capacidad para detectar los animales clonados, modificados genéticamente/transgénicos y transgénicos somáticos.

10. Seguimiento de la discusión sobre la esfera de acción de la OIE y la definición del término biotecnología

El Grupo *ad hoc* aprobó la siguiente esfera de acción y definición:

Esfera de acción

La biotecnología recurre a varias disciplinas científicas, como la genética, la biología molecular, la bioquímica, la microbiología, la bioinformática, la embriología y la biología celular, que, a su vez, están relacionadas con aplicaciones prácticas, como, por ejemplo, la clonación de animales, la transgénesis, el diagnóstico, las vacunas, la bioterapéutica y la nanotecnología. Para los fines del trabajo del Grupo *ad hoc*, se convino unánimemente en centrarse en la biotecnología en tanto que técnicas de laboratorio elaboradas en el ámbito de la investigación biológica, como, por ejemplo, el ADN recombinante o los procesos basados en el cultivo de células, en relación con la salud animal, pero también en definir el término en un sentido más amplio para describir toda la gama de métodos, bien sean convencionales o actuales, usados para producir organismos con miras a mejorar la salud y la producción animal.

Definición

“La biotecnología es cualquier uso tecnológico de sistemas biológicos, organismos vivos o derivados de los mismos, para elaborar o modificar productos o procesos para determinados fines. En el contexto de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la biotecnología se refiere a las tecnologías pertinentes a la salud y producción de animales.”

11. Actualización sobre la organización del Simposio Internacional “Genómica Animal para la Sanidad Animal”

Se proporcionó una actualización sobre la organización del Simposio Internacional “Genómica Animal para la Sanidad Animal”.

Se revisaron el programa científico y la lista de los conferenciantes invitados. La invitación a presentar resúmenes, cuyo plazo se terminó en mayo de 2007, fue puesta en práctica con éxito, ya que se recibieron 108 resúmenes de 26 países. Se seleccionaron quince resúmenes para una presentación oral, además de los 19 conferenciantes que ya habían sido invitados por el Comité Científico. El programa científico puede consultarse en el espacio Web del simposio: <http://www.ars.usda.gov/meetings/AGAH2007/>. La mayoría de los otros resúmenes se seleccionarán para presentaciones en póster.

Se solicitarán los manuscritos de los artículos seleccionados para una presentación oral y para su publicación. Se determinó la importancia de asegurar que hubiese resultados concretos del simposio, tales como las próximas etapas, las recomendaciones clave, y los puntos clave que deben reflejarse en las actas. Por ello, la discusión de mesa redonda al final del programa servirá de foro para lograr estos resultados. El Grupo *ad hoc* recomendó los siguientes temas clave para su examen durante la discusión de la mesa redonda del simposio:

1. ¿Qué rasgos deberán seleccionarse?
2. La definición fenotípica de las enfermedades y la identificación de genes asociados con variaciones en la susceptibilidad/resistencia a la enfermedad;
3. Biodiversidad de las especies domésticas;
4. Colaboración con el sector privado;
5. Medicina legal veterinaria y rastreabilidad;
6. Diagnóstico de los defectos genéticos de los animales y medicina predictiva;
7. Impacto sobre la educación veterinaria.

Además, se recomiendan los siguientes puntos clave para una discusión:

1. Enfermedades individuales:
 - Prioridades;
 - Animales que responden bien o mal a la vacunación.

2. Genética de las poblaciones para tratar las características de salud de los animales:
 - Pedigries;
 - Pruebas experimentales;
 - Control epigenético.
3. Empresas de cría de animales:
 - Empresas farmacéuticas;
 - Agencias regulatorias;
 - Datos experimentales sobre las vacunas (variación genética asociada a la eficacia/seguridad);
 - Datos experimentales sobre los medicamentos (variación genética asociada a la eficacia/seguridad);
 - Fármaco/vacunovigilancia;
 - Confidencialidad;
 - Contribución de los médicos veterinarios.

El Grupo *ad hoc* elogió a los Comités Directivo y Científico por su excelente trabajo en la organización de esta importante reunión. El Grupo apoya los objetivos de este simposio internacional y está de acuerdo en que los resultados específicos y las próximas etapas determinadas durante el simposio servirán de guía importante para la investigación y el trabajo futuros en el campo de la aplicación de la genómica animal al apoyo de la salud animal.

12. Actualización respecto a la organización del 8º Seminario de la OIE/WAVLD⁵ sobre la Biotecnología

El Grupo examinó el programa del próximo 8º Seminario de la OIE/WAVLD sobre Biotecnología titulado “Aplicaciones de la Biotecnología al Diagnóstico y la Patología de las Enfermedades Animales”, que se celebrará en Melbourne, Australia, el 13 de noviembre del 2007.

El Grupo *ad hoc* apoya e incita la participación en este seminario. Los expertos de la OIE invitados harán presentaciones científicas en este seminario y podrán aprovechar esta oportunidad para informar al público sobre los objetivos/iniciativas del Grupo *ad hoc*.

13. Futuro programa de trabajo/calendario

El Grupo convino en que lo siguiente deberá presentarse a la Comisión de Normas Biológicas como futuro trabajo propuesto del Grupo *ad hoc*:

1. Preparar artículos de opinión sobre nuevas tecnologías (para su publicación por la OIE), que servirán de base para que la Comisión seleccione nuevos capítulos/directrices sobre temas que faciliten el desarrollo de nuevas biotecnologías para la salud animal.
2. Se consideró que los siguientes temas merecían un artículo de opinión:
 - Tecnologías basadas en el ARN para el tratamiento de las enfermedades de los animales y la lucha contra dichas enfermedades;
 - Tecnología de los animales transgénicos;
 - Genética inversa como nueva plataforma para las vacunas;
 - Clones de ADNc como nuevo sistema de reparto de vacunas;
 - Virus quiméricos para la elaboración de vacunas;
 - Programa(s) de vacunación.
3. Se sugirió que los siguientes temas eran de gran importancia y se recomendó que se elaborasen los correspondientes capítulos/directrices:

Propuesta para su incorporación en el *Manual para los Animales Terrestres*:

- Vacunas con ADN plasmídico (terminado, véase [Anexo IV](#));
- Actualizar las categorías de vacunas derivadas de la biotecnología en las secciones relativas al capítulo 1.1.7, incluida la puesta en circulación de los productos derivados de la biotecnología;

⁵ WAVLD: Asociación Mundial de los Veterinarios Especialistas de los Laboratorios de Diagnóstico

- Un nuevo capítulo sobre la evaluación del riesgo asociado a la puesta en circulación de las vacunas derivadas de la biotecnología, incluidas las vacunas basadas en plantas;
- Vacunas DIVA⁶ y pruebas de diagnóstico asociadas.

Propuesta para su incorporación en el *Código para los Animales Terrestres*:

- Directrices para la Transferencia Nuclear de Células Somáticas en el Ganado y los Caballos de cría (terminado, véase el Anexo III).

4. Otras cuestiones

- El Grupo examinó la necesidad de elaborar directrices relativas a la evaluación del riesgo asociado a las vacunas derivadas de la biotecnología, en respuesta a las numerosas solicitudes del Grupo de Trabajo *ad hoc* Intergubernamental del Códex sobre los Alimentos Derivados de la Biotecnología.
- El presidente planteó la cuestión general de la falta de científicos veterinarios en los laboratorios de investigación y diagnóstico, actualmente y en el futuro. El Grupo examinó la cuestión y convino en que el número de veterinarios en los laboratorios de investigación y diagnóstico está disminuyendo y en que los científicos “moleculares” podrían carecer de la pericia de los científicos veterinarios en el campo de la salud y las enfermedades de los animales. El Grupo compartía esta observación y confirmó que podría aplicarse a la mayoría de las regiones del mundo. El Grupo apoya las iniciativas que la OIE ha tomado respecto a la formación veterinaria, tanto mediante un número especial de la *Revista Científica y Técnica* de la OIE sobre la formación veterinaria, como mediante la reunión propuesta de representantes de los Decanos de las Escuelas Veterinarias en todo el mundo.
- Sólo se preparará un capítulo separado/directrices separadas sobre las vacunas basadas en las plantas cuando esta nueva tecnología obtenga la prueba de concepto como sistema directo de reparto de vacunas.

14. Finalización del proyecto del informe de la reunión

La próxima reunión del Grupo *ad hoc* está programada para los días 28–30 de noviembre del 2007.

.../Anexos

⁶ DIVA: Differentiating infected from vaccinated animals (distinguir los animales infectados de los vacunados)

Anexo I

REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE SOBRE BIOTECNOLOGÍA
París, 12–14 de junio del 2007

Orden del día

1. Introducción
 2. Examen del Mandato
 3. Informe sobre el resultado de la 75ª Sesión General – *Manual para los Animales Terrestres* adoptado
 4. Informe de la reunión del Grupo de Trabajo *ad hoc* Intergubernamental del Códex sobre los Alimentos Derivados de la Biotecnología
 5. La clonación con respecto a la salud animal
 - 5.1. Carta a los Estados Unidos de América
 - 5.2. Discusión general
 6. Discusión sobre el Proyecto de Directrices para la Transferencia Nuclear de Células Somáticas en el Ganado y los Caballos de cría
 7. Actualización de las directrices sobre las vacunas derivadas de la biotecnología
 - 7.1. Examen de las secciones relativas a las vacunas derivadas de la biotecnología en el capítulo 1.1.7 del *Manual para los Animales Terrestres* sobre los Principios de la Producción de Vacunas Veterinarias
 - 7.2. Elaboración de un proyecto de directrices para las vacunas con ADN y los antígenos expresados en plantas
 8. Seguimiento de las recomendaciones del Grupo *ad hoc* en la reunión de octubre del 2006 sobre la nanotecnología y la salud animal
 9. Identificación y rastreo de los animales y de los productos derivados de los animales que provengan de una intervención biotecnológica – Cooperación con el Grupo *ad hoc* de la OIE sobre la rastreabilidad
 10. Seguimiento de la discusión sobre la esfera de acción de la OIE y la definición del término biotecnología
 11. Actualización sobre la organización del Simposio Internacional “Genómica Animal para la Sanidad Animal”
 12. Actualización respecto a la organización del 8º Seminario de la OIE/WAVLD sobre la Biotecnología
 13. Futuro programa de trabajo/calendario
 14. Finalización del proyecto de informe de la reunión
-

REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE SOBRE BIOTECNOLOGÍA

París, 12–14 de junio del 2007

Lista de los Participantes

MIEMBROS

Prof. Sándor Belak

(*Presidente*)
National Veterinary Institute and
Swedish University of Agricultural Sciences
SE - 751 89 Uppsala
SUECIA
Tel.: (46-18) 67.41.35
Fax: (46-18) 67.46.69
sandor.belak@sva.se

Dr. Bruce Whitelaw

Roslin Institute, Division of Gene Function and
Development
Midlothian EH25 9PS, Scotland
REINO UNIDO
Tel.: (44-131) 527.42.00
Fax: (44-131) 440.04.34
bruce.whitelaw@bbsrc.ac.uk

Dr. Yiseok Joo

Director of Foreign Animal Disease Division,
National Veterinary Research and Quarantine
Service (NVRQS), Ministry of Agriculture and
Forestry (MAF)
480 Anyang-6-dong, Anyang, # 430-824
COREA (REPÚBLICA DE)
Tel.: (82-31) 467-1855
Fax (82-31) 449-5882
jooy@nvrqs.go.kr

Dr. Richard Pacer

USDA/APHIS/BRS, Communication and
International Affairs
4700 River Road, Unit 146, Riverdale, MD 20737
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
Tel.: (1-301) 734.56.89
Fax: (1-301) 734.31.35
richard.e.pacer@aphis.usda.gov

Dr. Lorne A. Babiuk

(*Invitado, pero no pudo asistir*)
Director & CEO, Vaccine & Infectious Disease
Organization
120 Veterinary Road, Saskatoon, Saskatchewan
S7N 5E3 CANADÁ
Tel.: (1-306) 966.74.75
Fax: (1-306) 966.74.78
lorne.babiuk@usask.ca

Dra. Anne MacKenzie

(*Invitada, pero no pudo asistir*)
Canadian Food Inspection Agency
59 Camelot Drive, Ottawa,
Ontario K1A 0Y9
CANADÁ
Tel.: (1-613) 221.70.84
Fax: (1-613) 221.70.10
amackenzie@inspection.gc.ca

Dr. Cyril Gerard Gay

National Program Leader, USDA
5601 Sunnyside Avenue
Beltsville, MD 20705
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
Tel.: (1-301) 504.47.86
Fax: (1-301) 504.54.67
cgg@ars.usda.gov

Dr. Lino Baranao

Presidente de la Agencia Nacional de Promoción
Científica y Tecnológica
Av. Córdoba 831, 1º piso, Buenos Aires
ARGENTINA
Tel: (54.11) 43.11.96.50
Fax: (54.11) 43.11.96.50
lbaranao@agencia.secyt.gov.ar

Dr. Oscar Burrone

Head of the Molecular Immunology Laboratory,
International Centre for Genetic Engineering and
Biotechnology (ICGEB)
Padriciano 99, 34012 Trieste
ITALIA
Tel: (39-040) 375.73.14
Fax: (39-040) 22.65.55
burrone@icgeb.org

Prof. Paul-Pierre Pastoret

12, rue de Prony, 75017 Paris
FRANCIA
Tel: 33 - (0)1 44 15 18 88
Fax: 33 - (0)1 42 67 09 87
pp.pastoret@oie.int

Dr. Harpreet Kochhar

Canadian Food Inspection Agency
Senior Advisor, Animal Research
Research and Development
Science Branch
159 Cleopatra Drive
Ottawa, ON
K1A 0Y9
CANADÁ
Tel.: (1-613) 221-7313
Fax: (1-613) 221-7082
hkochhar@inspection.gc.ca

Dr. Hiroshi Yoshikura

(*Invitado, pero no pudo asistir*)
Chairman, Codex Ad Hoc Intergovernmental Task
Force on
Food Derived from Biotechnology
Food Safety Division
Ministry of Health Labour and Welfare
1-2-2 Kasumigaseki Chiyoda-ku
Tokyo 100-8916
JAPÓN
Tel: (81-3) 35.95.21.42/52.53.11.11
Fax: (81-3) 35.03.79.65
yoshikura-hiroshi@mhlw.go.jp

Prof. Michel Thibier

Senior Scientific Counsellor
Embassy of France
6, Perth Avenue
Yarralumla ACT 2600
AUSTRALIA
Tel.: (61-2) 6216.0133
Fax: (61-2) 6216.0156
michel.thibier@diplomatie.gouv.fr

OTRO EXPERTO

Dr. Eric Schoonejans

Observatoire International des Innovations du Vivant (OIIV) - INRA
83, Avenue d'Italie
75013 Paris, FRANCIA
Tel.: 06 22 39 95 66
ericschoonejans@yahoo.fr

OFICINA CENTRAL

Dr. Bernard Vallat

Director General
12 rue de Prony, 75017 Paris,
FRANCIA
Tel: 33 - (0)1 44 15 18 88
Fax: 33 - (0)1 42 67 09 87
oie@oie.int

Dr. Gideon Brückner

Jefe del Departamento Científico y Técnico
g.bruckner@oie.int

Dra. Tomoko Ishibashi

Jefa adjunta del Departamento Científico y Técnico
t.ishibashi@oie.int

Dra. Elisabeth Erlacher-Vindel

Asesora de la OIE
Departamento Científico y Técnico
e.erlacher-vindel@oie.int

Dr. Willem Droppers

Encargado de misión, Departamento de Comercio
Internacional
w.droppers@oie.int

Sra. Sara Linnane

Secretaria de Redacción Científica
Departamento Científico y Técnico
s.linnane@oie.int

Dr. François Diaz

Secretaría para la Validación, la Certificación y el
Registro de las Pruebas de Diagnóstico,
Departamento Científico y Técnico
f.diaz@oie.int

Proyecto de Directrices para la Transferencia Nuclear de Células Somáticas en el Ganado y los Caballos de cría

PREFACIO

Después de la primera reunión del Grupo ad hoc de la OIE sobre Biotecnología, que se celebró del 3 al 5 de abril del 2006, la Comisión de Normas Biológicas sugirió limitar el mandato "a elaborar directrices sobre los riesgos para la salud animal procedentes de la clonación por TNCS¹⁶ de los animales de cría, que incluyan los criterios para evaluar la salud de los embriones y de los animales derivados de este tipo de clonación." El siguiente documento es un punto de partida para identificar y caracterizar los riesgos para la salud animal asociados con la tecnología de clonación por TNCS, y para proporcionar una base para una discusión sobre este tema.

Visión general

En la primera reunión del Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología se recomendó que el Subgrupo sobre las Biotecnologías Reproductivas Animales elaborase un proyecto de directrices sobre el análisis del riesgo basado en el ciclo de la vida, para los animales derivados de la biotecnología. Se propuso como definición del término "Biotecnología Reproductiva Animal" "la generación de animales mediante el uso de ART¹⁷, que abarcan desde la inseminación artificial hasta las tecnologías que implican un componente *in vitro* importante, como, por ejemplo, la fecundación *in vitro*, la transferencia de embriones, la escisión de embriones y la reproducción asexual, tal como la transferencia nuclear". El siguiente proyecto se limita a la TNCS y se basa en un enfoque del análisis del riesgo asociado a los animales derivados de la biotecnología clasificados según el enfoque del ciclo de la vida que consiste en: i) embriones, ii) receptores, iii) descendencia, y iv) progenie de los clones animales.

Alcance

Estas directrices tratan los aspectos zoonosarios [~~y de bienestar~~] de los animales de cría derivados de algunas biotecnologías reproductivas.

Al reconocer el mandato de la OIE y la sugerencia de la Comisión de Normas Biológicas, el Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología recomienda que se determinen los parámetros del análisis de los riesgos para la salud animal y su consecuencia para la seguridad del medio ambiente y de los alimentos y piensos. Estas directrices se centrarán inicialmente en la base científica para los aspectos relativos a la evaluación de los riesgos, las medidas de prevención y los consejos para el ganado y los caballos de cría derivados de ART. Esto, sin perjuicio de añadir ulteriormente cualquier cuestión pertinente. Actualmente, estas directrices incluyen lo siguiente:

- Determinación de los riesgos sanitarios para los animales y recomendaciones para la gestión de dichos riesgos en los embriones, receptores, clones animales y progenie de los clones;
- Riesgos y medidas de prevención relacionados con la tecnología de clonación por TNCS;
- Algunas cuestiones de bienestar.

Al reconocer también que otros organismos o instrumentos han examinado o podrían tratar las siguientes cuestiones, o que la OIE podría examinarlas ulteriormente, el documento no trata:

- La seguridad y los aspectos nutritivos de los alimentos derivados de ART, por ejemplo los transgénicos (tratados por el Códex);
- Los riesgos relacionados con la puesta en circulación en el medio ambiente de clones animales;
- Los riesgos relacionados con los animales transgénicos que no han implicado la TNCS u otra tecnología de clonación;

¹⁶ TNCS: transferencia nuclear de células somáticas

¹⁷ ART: assisted reproductive technologies (tecnologías reproductivas asistidas)

- Las biotecnologías animales no reproductivas;
- Los riesgos relacionados con los animales producidos para el xenotransplante o los donantes de órganos;
- Las tecnologías relacionadas con las células madre;
- Los riesgos relacionados con la salud de los animales acuáticos, incluidos los clones de peces;
- Los riesgos relacionados con otros animales terrestres, tales como los mamíferos y otros animales salvajes, incluidos los insectos y las aves.

Antecedentes

Análisis del riesgo – principios generales

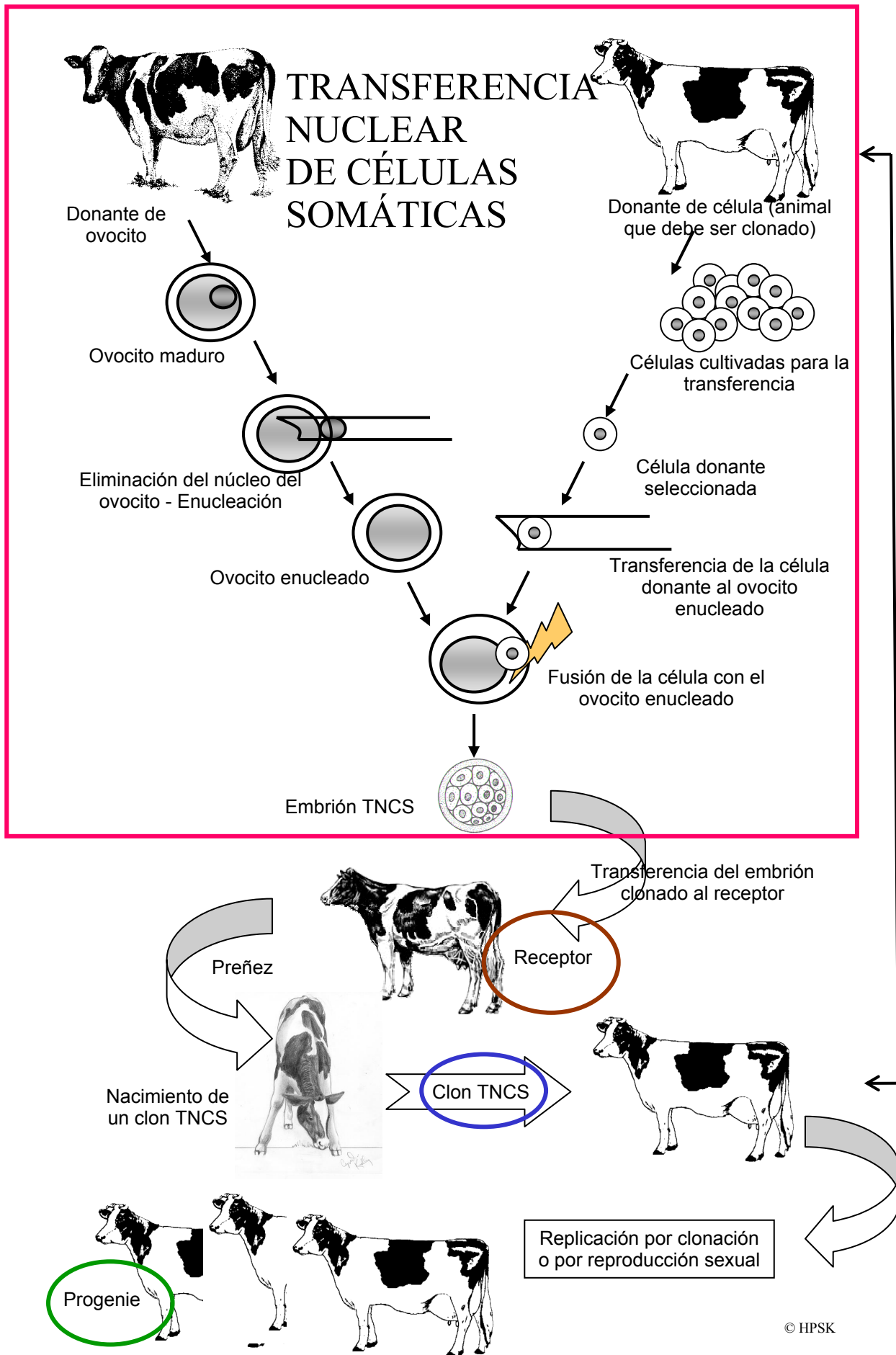
En general, el análisis del riesgo incluye la determinación de los peligros, y la evaluación, la gestión y la comunicación de los riesgos. La evaluación del riesgo es el componente del análisis que estima los riesgos asociados con un peligro (*Código Sanitario para los Animales Terrestres* de la OIE [*Código para los Animales Terrestres*], 2006, Capítulo 1.3.1). Los reguladores usan de modo rutinario estos principios cuando se toman decisiones sobre la puesta en circulación experimental o comercial. Estos análisis pueden usarse para determinar si los resultados necesitan una gestión o reglamentación. La gestión del riesgo es el proceso mediante el que los encargados de dicha gestión del riesgo evalúan las acciones o las políticas alternativas en respuesta al(a los) resultado(s) de la evaluación de los riesgos, tomando en consideración los diversos factores sociales, económicos y legales que constituyen el medio en que se desarrollan este tipo de actividades.

Para las enfermedades de los animales, en particular las que figuran en la lista del *Código para los Animales Terrestres* de la OIE, existe un amplio acuerdo respecto a los riesgos probables, que pueden ser cualitativos o cuantitativos (*Código para los Animales Terrestres* de la OIE, Capítulo 1.3.1). En las situaciones hipotéticas de enfermedad, es más probable que sólo se necesite una evaluación de los riesgos cualitativa. Las evaluaciones cualitativas no necesitan modelos matemáticos para llevar a cabo una toma de decisión rutinaria. Las evaluaciones de los riesgos cuantitativas o semi-cuantitativas atribuyen magnitudes a los riesgos en términos numéricos (por ejemplo 1/1.000.000) o verbales (elevada/media/baja).

En el marco de la clonación de animales, se consideran dos grandes categorías de evaluaciones de los riesgos: la evaluación del riesgo absoluto y las evaluaciones de los riesgos relativos. Las evaluaciones de los riesgos absolutos caracterizan el riesgo independientemente de un comparador (por ejemplo, la probabilidad de que un animal transmita una determinada enfermedad del ganado). Una evaluación del riesgo comparativo (o evaluación del riesgo relativo) sitúa el riesgo en el contexto de un comparador. Por ejemplo, el grado en que un animal, producido por una tecnología reproductiva, pueda transmitir una determinada enfermedad a otro animal de la misma especie, en comparación con el grado en que un animal similar, producido por medio de otra tecnología reproductiva, transmita la misma enfermedad a otro animal de la misma especie.

Independientemente de la metodología empleada, la determinación de los peligros es una primera etapa en todas las evaluaciones de los riesgos basadas en la ciencia. En el marco de la evaluación de los riesgos asociados con la clonación de animales (TNCS), empezando con el embrión y siguiendo a través del desarrollo del clon animal y la posterior progenie, es importante que quede claro en esta coyuntura que sólo puede completarse una evaluación semi-cuantitativa del riesgo relativo. Una evaluación sistemática, absoluta y cuantitativa de los posibles riesgos es difícil, debido al carácter relativamente novedoso de la tecnología y a la variabilidad de los resultados entre laboratorios y especies clonadas. Además, con la tecnología de la TNCS no hay peligro introducido (lo que sí podría ocurrir con la transgénesis). Por lo tanto, para analizar qué factores contribuyen a los riesgos sanitarios para los animales, debe analizarse la referencia existente.

En resumen, deben determinarse los puntos específicos en los que hay que centrar la evaluación de los riesgos. Según se ilustra en el diagrama adjunto, se trata de examinar las etapas básicas para crear un embrión, usando terminología corriente, empezando por la selección del donante del ovocito y las células, hasta llegar a la creación de un embrión mediante la metodología de clonación. La segunda fase se centrará en el receptor del clon de embrión y los factores de sanidad y cuidado de los animales. El clon de embrión real que nace como descendencia es la tercera parte del paradigma que necesita directrices claras para la evaluación, y la próxima generación, bien sea la progenie del clon animal (que es el resultado de una reproducción sexual normal) o los animales producidos por reclonación (clones de clones) es la cuarta y última etapa.



Gestión de los riesgos zoonosarios asociados a los embriones

La producción de embriones por técnicas *in vitro* se viene aplicando desde hace muchos años. Aunque las etapas adicionales implicadas en la clonación añadan una nueva dimensión a este procedimiento, muchos de los riesgos asociados con la TNCS se han determinado anteriormente para las ART establecidas (*Código para los Animales Terrestres* de la OIE, Anexo 3.3.2). Un análisis de la metodología TNCS permite clasificar los detalles de procedimiento en las siguientes categorías:

- i) Ovocitos (obtenidos directamente del matadero, recuperados mediante procedimientos trans-vaginales guiados por ultrasonidos o por procedimientos de laparotomía).
Los principales riesgos están asociados con el estado sanitario del animal del que se extraen los ovarios y la calidad de los ovocitos.
- ii) Células donantes (células obtenidas de animales elegidos para ser clonados, por biopsia, extracción en el momento del sacrificio o después de la muerte).
Actualmente, no existen riesgos nuevos específicos identificados en relación con la TNCS. Se ha sugerido la existencia de un riesgo relacionado con la activación de los retrovirus endógenos durante los procedimientos de transferencia de células; sin embargo, esto podría ser más teórico que práctico. En algunos procedimientos experimentales actuales, la célula donante podría tratarse con productos químicos para modificar su composición, por ejemplo inhibidores del ciclo celular o modificadores de la cromatina.
- iii) Cultivo *in vitro* de embriones reconstruidos (procedimiento usado para fusionar el material del donante y del receptor, y para cultivar el embrión reconstruido).
Riesgos asociados con el método empleado para fusionar las células donantes con los ovocitos receptores enucleados y con las condiciones de cultivo.

Además, el veterinario deberá asegurarse de que la preñez del clon es compatible con la raza, anatomía y fisiología de la madre de alquiler.

Ovocitos

- El laboratorio o el productor deberá establecer un historial detallado de los ovarios: su origen, salud del animal del que se obtuvieron, detalles de cualquier lesión sistémica del animal y datos adecuados del rebaño. Esto es particularmente útil cuando el hecho de unir varios ovarios puede causar contaminación cruzada del tejido ovárico.
- Los fluidos foliculares pueden contener varios agentes infecciosos como, por ejemplo, el virus de la diarrea viral bovina, y puede contaminar la mezcla de fluido folicular procedente de diferentes animales sanos. Además, la técnica para recuperar los ovocitos, tal como la aspiración, o el corte de los folículos ováricos, determina el nivel de contaminación de la sangre o de material externo. Para cada lote reunido, deberá usarse una muestra representativa para demostrar la ausencia de material biológico infeccioso.
- Los ovocitos se maduran como complejos cumulus ovocito (COCs) y luego se maduran, en la mayoría de los casos, en el medio de cultivo/maduración. Deberá tenerse cuidado y esforzarse por seleccionar y madurar cuidadosamente los ovocitos de los grupos que son buenos desde el punto de vista morfológico; también deberá analizarse la calidad de los medios usados. Deberá evitarse usar sueros o componentes proteicos provenientes de una fuente no definida o que no se haya analizado. Deberá fomentarse la incorporación de antibióticos adecuados y seguros en los medios de cultivo para luchar contra las bacterias oportunistas.
- Es de suma importancia usar procedimientos sanitarios y de desinfección adecuados, y esto deberá subrayarse en todos los laboratorios de fecundación *in vitro* (FIV). Deberá fomentarse la manipulación adecuada y el respeto de los protocolos sanitarios durante la maduración y el posterior cultivo de los embriones.

Células donantes

Con el fin de minimizar los riesgos

- Las células donantes deberán recuperarse correctamente del animal y cultivarse en condiciones sanitarias adecuadas, mediante el uso de buenas prácticas de laboratorio.
- Cuando proceda, el paso de las células usadas para el procedimiento de clonación deberá documentarse y, en diferentes etapas, podría justificarse la realización de un muestreo para examinar el componente cromosómico de las líneas celulares. De ser posible, deberán estar en funcionamiento procedimientos para el muestreo regular de las células, a fin de examinar las características morfológicas y demás.

- Las líneas celulares maestras (que se usarán para la clonación en una etapa posterior) deberán almacenarse en condiciones que sean óptimas para mantener la viabilidad. Deberá determinarse si están libres de agentes externos mediante análisis para detectar la presencia de bacterias, hongos, micoplasmas o virus, usando pruebas apropiadas (Manual de la IETS¹⁸, 1998).

Procedimientos de clonación/reconstrucción

- El procedimiento de clonación que emplea el uso de productos químicos u otros reactivos deberá evaluarse con cuidado, en términos de calidad de los embriones y de eficacia total.
- Durante la fusión del material del receptor y del donante por medios químicos o físicos se deberá tener cuidado y asegurar un control. La optimización del procedimiento basada en los protocolos de laboratorio o en informes publicados deberá determinarse para evitar muertes embrionarias precoces.
- Si se usa el co-cultivo de la célula para el procedimiento de cultivo después de la reconstrucción de los embriones, deberán controlarse las células del co-cultivo. Podrá analizarse una muestra de cada lote para detectar la presencia de componentes bacterianos, micoplásmicos, virales o de hongos.
- Los embriones deberán cultivarse y recolectarse durante un tiempo y hasta una etapa apropiados, antes de transferirlos o criopreservarlos para un uso ulterior. Deberán seguirse los procedimientos apropiados basados en las normas internacionales (Códigos de práctica de la IETS) para lavar y preservar los embriones.
- Se deberá tener cuidado al clasificar los embriones antes de la transferencia (*Código para los Animales Terrestres* de la OIE, Anexos 3.3.1 y 3.3.2).

Gestión de los riesgos zoonosarios relacionados con los receptores (madres de alquiler)

1. Riesgos zoonosarios para las madres de alquiler

Actualmente, cuando se compara con los embriones producidos *in vitro*, la TNCS tiene una tasa superior de fracaso de la preñez y, en algunas especies, de anomalías placentarias. La pérdida debida a defectos del embrión o al fracaso del implante en el útero de la madre de alquiler no plantea un peligro para la madre. La madre de alquiler simplemente reabsorbe todos los tejidos embrionarios y vuelve a sus ciclos. Los abortos espontáneos a mitad o final de la preñez pueden ser peligrosos para las madres de alquiler, si éstas son incapaces de expulsar el feto y las membranas asociadas. La mayoría de los abortos en las preñeces por servicio natural e inseminación artificial (IA) en los bovinos siguen sin diagnosticarse, debido al coste del trabajo de laboratorio y al bajo margen de beneficios tanto en la industria de carne vacuna como en la lechera. Los productores y veterinarios se preocupan cuando la tasa de abortos es superior al 3–5% en un rebaño. El mismo posible impacto de las influencias externas deberá tenerse en cuenta al evaluar las preñeces por TNCS y otras tecnologías reproductivas. La enfermedad, la falta de nutrición y las condiciones medioambientales difíciles son factores de estrés que interfieren con la fertilidad de los animales y la supervivencia de los embriones. En estas circunstancias, el riesgo para la preñez está directamente relacionado con los factores de estrés y no con la tecnología empleada.

Hasta la fecha, se ha observado un efecto específico de la especie. Las anomalías de los clones podrían deberse a una reprogramación incompleta del núcleo del donante. La reprogramación epigenética ocurre en diferentes momentos en los embriones de diferentes especies. Muchas de las anomalías detectadas en las preñeces de los bovinos y las ovejas no se han observado en cabras o en suidos con clones TNCS. La cantidad de manipulación *in vitro* de un embrión está inversamente relacionada con la probabilidad de que la preñez tenga resultados exitosos. Esto se ha observado tanto en los embriones TNCS como en los embriones fecundados producidos *in vitro*. A diferencia de otras formas de tecnologías reproductivas, las pérdidas de preñeces con TNCS aparecen en todas las etapas de la gestación en los bovinos. Se han perdido preñeces de clones durante el segundo y tercer trimestre, y estas pérdidas se han acompañado de informes de hidropesía, aumento de volumen del ombligo, y placentación anormal.

2. Riesgos zoonosarios planteados por la madre de alquiler a los embriones clonados

No se han identificado nuevos riesgos zoonosarios para el feto de clon en desarrollo procedentes de la madre de alquiler en comparación con las preñeces convencionales. Estas últimas incluyen las enfermedades transmitidas verticalmente y las anomalías debidas a un estrés metabólico o fisiológico.

¹⁸ IETS: International Embryo Transfer Society (Sociedad Internacional de Transferencia de Embriones)

Con respecto a los riesgos zoonosarios asociados con la madre de alquiler, es difícil documentar la frecuencia relativa de las pérdidas en las etapas precoces de los embriones TNCS en comparación con las pérdidas en las etapas precoces de otras preñeces, ya que estos abortos no suelen diagnosticarse con otras tecnologías reproductivas. Además, los factores de estrés externos repercutirán de modo similar en las preñeces TNCS.

Los veterinarios deberán controlar el progreso de la preñez, dado que las anomalías de gestación comunes observadas con otras tecnologías reproductivas asistidas podrían manifestarse y diagnosticarse durante el examen físico. Una base de datos de los problemas que se dan comúnmente en las preñeces de clones podría ser útil si se pusiera a disposición de los expertos en sanidad animal.

- Deberá tenerse cuidado de evaluar la salud general de la madre receptora antes de la selección para llevar embriones clones. El estado general de salud de la receptora deberá determinarse en términos de ausencia de infección y enfermedad, vacunación y seguimiento adecuados y, si procede, pruebas de preñeces anteriores sin incidentes, ausencia de problemas de parto y recuperación post-preñez apropiada.
- La pérdida de la preñez es mayor con los embriones TNCS antes de 60 días de gestación en los bovinos. Esto es similar a lo observado con otras tecnologías reproductivas. Sin embargo, en los clones, muchas pérdidas de la preñez durante este período de formación placentaria (entre 45 y 60 días) sugieren que la muerte embrionaria podría ser consecuencia de una placentación defectuosa. Una placentación anormal podría conducir a una acumulación de residuos en el feto y las membranas asociadas, o a una transferencia insuficiente de las sustancias nutritivas y del oxígeno de la madre al feto. Se deberá velar por controlar a la madre receptora durante la preñez. Una vez que la preñez esté establecida y confirmada, sería deseable llevar a cabo evaluaciones veterinarias regulares y un monitoreo del estado sanitario del animal hasta el nacimiento de la descendencia.
- Para asegurarse de que el receptor está preñado y garantizar un monitoreo de su salud durante el primer trimestre, es útil realizar evaluaciones ultrasonográficas, determinar los perfiles hormonales y evaluar los parámetros fisiológicos generales. Basándose en estos perfiles, deberá prestarse la atención adecuada para ayudar al establecimiento correcto de la preñez, proporcionando condiciones de cría y una nutrición apropiadas.
- Los animales deberán observarse minuciosamente para detectar los signos de parto cuando se acerque el momento del nacimiento. En algunas especies, uno de los problemas más comunes es la inercia uterina y la ausencia de contracciones. La ausencia de contracciones puede provocar preñeces prolongadas, con las correspondientes secuelas, que pueden requerir ayuda durante los partos.
- Para un animal próximo al término de la preñez, deberá ser factible la eventualidad de intervención quirúrgica, y deberá tomarse la decisión de recurrir a ella si la situación lo justifica. Habrá que emplear los procedimientos apropiados para precisar la manipulación adecuada de la descendencia y de la madre de alquiler.
- Pueden plantearse preocupaciones sanitarias a raíz de las intervenciones quirúrgicas, de una tracción excesiva, u otras complicaciones, tales como la retención de membranas fetales. En estos casos podría ser necesario un cuidado posparto.

Gestión de los riesgos zoonosarios de los clones animales

Los problemas de salud de los diferentes clones pueden observarse *in utero* y posparto. Parecen ser los mismos que los observados con otras ART, pero podrían ser más frecuentes en los clones. Es importante determinar si las anomalías son de origen genético o epigenético. El LOS¹⁹ y las anomalías placentarias se observan particularmente en las ovejas y los bovinos.

- Las prácticas de cría apropiadas son importantes para la salud de los clones animales. Se deberá velar por proporcionar colostro y un ambiente limpio e higiénico, y deberá establecerse una vigilancia durante las primeras semanas después del nacimiento.
- Los clones animales deberán examinarse de manera rutinaria para detectar la eventual presencia de las anomalías fenotípicas más comunes, como, por ejemplo, la atresia anal, la hernia umbilical, las contracciones del músculo flexor, la insuficiencia respiratoria o cardíaca y la imposibilidad de mamar. Esto permitirá el tratamiento y cuidado apropiados del recién nacido, y aumentará la supervivencia del animal joven.

¹⁹ LOS: large offspring syndrome (síndrome de la cría grande)

- Para consolidar los conocimientos actuales respecto al estado de salud de los clones animales, deberá efectuarse un examen veterinario completo para controlar el progreso del clon, ya que se han declarado muertes inexplicadas o debidas a complicaciones sistémicas. Se alienta a seguir el perfil sanitario de los animales hasta, por lo menos, la etapa de madurez reproductiva, y a registrar la capacidad de reproducción (índice de fertilidad).
- Las preocupaciones relativas al bienestar animal, que van del LOS a las anomalías serias, se destacan en los debates sobre la tecnología de clonación. Deberán generarse datos procedentes de una investigación apropiada y examinados por pares. Los clones animales deberán someterse a evaluaciones básicas del bienestar, específicas de las diferentes especies. Si se detectan preocupaciones relativas al bienestar en el examen inicial, se realizará una caracterización más exhaustiva de ese fenotipo para documentar las preocupaciones relativas al bienestar animal.
- Para tratar y validar el potencial genómico de los clones animales, es indispensable realizar un monitoreo apropiado de la población animal en diferentes etapas de la vida, desde el nacimiento hasta la pubertad, y documentar dicho monitoreo.

Gestión de los riesgos zoonosarios relativos a la progenie reproducida sexualmente de clones

Actualmente no existen pruebas de que exista un riesgo sanitario superior si se usa la reproducción sexual para obtener progenie. Algunos datos indican que los errores de reprogramación durante el proceso de clonación podrían ser corregidos durante el apareamiento natural y el proceso de reproducción.

- La caracterización del perfil sanitario, incluidos el estado sanitario y datos sobre el bienestar animal, consolidarían los conocimientos sobre la progenie reproducida sexualmente.
- El monitoreo del rendimiento reproductor de la progenie de clones reproducida sexualmente sería útil para evaluar su capacidad reproductora en comparación con sus homólogos convencionales.

Gestión de los riesgos zoonosarios asociados con la reclonación/clones de clones

~~[Hay una falta de información sobre la reclonación.]~~ La información sobre la reclonación está sólo empezando a aparecer. Por lo tanto, es necesario seguir el siguiente enfoque:

- El perfil sanitario (estado sanitario y datos sobre el bienestar de los animales) deberá caracterizarse para consolidar los conocimientos.
- El rendimiento reproductor de los clones de clones deberá ser controlado, para evaluar la capacidad para reproducirse de estos animales, en comparación con sus homólogos convencionales.

Los regímenes de cría deberán tomar en consideración los efectos de la diversidad genética en relación con el uso deseado de la tecnología TNCS.

Examen de las directrices

El propósito de estas directrices es proporcionar una base científica y recomendaciones respecto a los riesgos para la salud y el bienestar de los animales implicados en la clonación por TNCS en comparación con otras ART. Estas directrices se centrarán inicialmente en la base científica de los aspectos relativos a la evaluación de los riesgos, de las medidas de prevención y de los consejos para el ganado y los caballos de cría derivados de ART, y deberá revisarse a la luz de la nueva información científica.

Glosario:

Peligro: (según lo define la OIE)

El término peligro designa la presencia de un agente biológico, químico o físico en un animal o en un producto de origen animal, o estado de un animal o de un producto de origen animal que puede provocar efectos adversos en la salud.

Un peligro es un elemento o un acontecimiento que podría ser perjudicial; un acontecimiento o un resultado adverso. Se determina un peligro mediante la descripción de lo que podría salir mal y cómo podría suceder [2]. Covello y Merkhofer [44] definieron un peligro como una (posible) fuente de riesgo que no produce necesariamente un riesgo. Un peligro produce un riesgo sólo si existe una vía de exposición y si la exposición crea esa posibilidad de que surjan consecuencias adversas. La determinación del peligro es el proceso que consiste en identificar nuevos agentes en las fuentes de riesgo. Las fuentes de riesgo pueden liberar agentes de riesgo en el medio ambiente.

Riesgo:

El término riesgo designa la probabilidad de manifestación y la magnitud probable, durante un período determinado, de las consecuencias de un incidente perjudicial para la salud de las personas o de los animales debido a la presencia de un peligro.

La probabilidad de manifestación y la magnitud de las consecuencias de un incidente perjudicial; una medida de la probabilidad de perjuicio y la gravedad del impacto de un peligro. Una medida objetiva y la repetibilidad científica son sellos característicos del riesgo. En los estudios de los riesgos es común, especialmente en la comunicación oral, usar el término “riesgo” como sinónimo de probabilidad (o frecuencia) de manifestación de un incidente peligroso. En estos casos, se supone que la magnitud del incidente es significativa [(2-4)]

Análisis del riesgo:

El término análisis del riesgo designa el proceso que comprende la identificación del peligro, la evaluación del riesgo, la gestión del riesgo y la información sobre el riesgo.

El proceso de análisis del riesgo incluye la evaluación del riesgo, la gestión del riesgo y la información sobre el riesgo [(44,4)].

Evaluación del riesgo:

El término evaluación del riesgo designa el proceso que consiste en estimar la probabilidad y las consecuencias biológicas y económicas de la entrada, radicación o propagación de un agente patógeno.

El proceso de identificar un peligro y evaluar el riesgo asociado a un peligro determinado, bien sea en términos absolutos o relativos. El proceso de evaluación del riesgo comprende cuatro etapas de evaluación interrelacionadas: evaluación de la puesta en circulación, evaluación de la exposición, evaluación de las consecuencias y estimación del riesgo. Esto incluye estimaciones de la incertidumbre en el proceso, y es un proceso científico objetivo y repetible. La evaluación cuantitativa del riesgo caracteriza el riesgo en representaciones numéricas [(2,4)]. La evaluación cualitativa del riesgo caracteriza los resultados sobre la probabilidad del resultado o la magnitud de las consecuencias en términos cualitativos, tales como “elevada”, “media”, “baja” o “insignificante” [(47)].

Proyecto de directrices para las Vacunas Veterinarias con ADN Plasmídico

Prefacio

El siguiente documento es una recopilación de la pericia científica y de la experiencia en el ámbito de la reglamentación que han seguido el descubrimiento de que el ADN desnudo puede inducir una respuesta inmunitaria protectora. Gary Rhodes de Vical Inc., San Diego, informó a principios de los años 1990s que, en ratones, la inoculación con una construcción de ADN de plásmido desnudo que contenía el gen de la hemaglutinina del virus de la gripe producía una respuesta inmunitaria humoral específica de un antígeno (x, x). Aunque este nuevo descubrimiento parecía muy prometedor en el laboratorio y una posible medida nueva para prevenir algunas de las enfermedades emergentes más desafiantes del siglo 20 (SIDA¹, influenza, malaria), hasta la fecha, ni una sola vacuna humana ha llegado al mercado. En previsión de avances significativos en esta nueva tecnología, la comunidad médica elaboró un proyecto de las primeras directrices regulatorias en el 1996 (x). Sin embargo, estas directrices se redactaron antes de que se dispusiera de información científica significativa sobre los mecanismos de acción y la seguridad. Con los progresos realizados por la investigación, se han redactado, desde entonces, otras directrices (x, x, x) para facilitar el desarrollo de esta tecnología prometedora. No obstante, estas directrices se redactaron antes de cualquier adelanto significativo en la determinación de la eficacia en las especies animales pertinentes que no fueran los ratones, o de la puesta en práctica por la industria de planes completos de elaboración de vacunas. Esta situación ha cambiado recientemente con el descubrimiento y la reciente elaboración de vacunas con ADN con aplicaciones veterinarias, la primera contra el virus West Nile, para su uso en caballos, que se autorizó en los EE.UU. el 13 de julio del 2005.

Este documento proporciona el punto de partida para examinar la elaboración de las directrices de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) para las vacunas con ADN, que se benefician del gran trabajo finalizado hasta la fecha por varios grupos de expertos, y también de la experiencia en el campo de la salud animal y los descubrimientos científicos y regulatorios recientes, que han facilitado el análisis y la comercialización con éxito de las primeras vacunas con ADN. Estas directrices observan el mandato y resultado esperados definidos por el Dr. Bernard Vallat el 3 de abril del 2006, para el Grupo *ad hoc* de la OIE sobre Biotecnología, que incluyen directrices para facilitar el desarrollo de nuevas tecnologías que probablemente beneficien a la comunidad de sanidad animal. El Subgrupo 2 encargado de las Vacunas del Grupo *ad hoc* sobre Biotecnología presenta respetuosamente el siguiente proyecto de directrices para su examen por la Comisión de Normas Biológicas de la OIE.

I. Introducción

El uso de ADN de plásmido como plataforma para la distribución de vacunas veterinarias ha progresado significativamente en los últimos años y se han autorizado dos productos en los EE.UU. (el 13 de julio del 2005, para la Vacuna contra el Virus West Nile de Fort Dodge Animal Health y el 22 de marzo del 2007 para la Vacuna contra el Melanoma Canino de Meril's [Condicional]) y varios ensayos clínicos terminados o en curso (x, x, x). La vacunación con ADN implica la inoculación de un gen (o varios genes) que codifica(n) un inmunógeno pertinente contra el que se desea una respuesta inmunitaria, bajo el control de un promotor que permitirá su expresión en el animal vacunado. Esta construcción de gen está contenida, para su manipulación y para fines de fabricación, en una molécula de ADN plasmídico bacteriano. Este tipo de vacuna tiene posibles ventajas importantes en comparación con los enfoques más tradicionales, incluidas la estimulación de respuestas de las células B y T, una mejor estabilidad de la vacuna, la ausencia de agentes infecciosos, la capacidad de expresar un inmunógeno que no puede producirse por métodos convencionales (por ejemplo, cultivo de células), la ausencia de una respuesta inmunitaria contra el esqueleto que se observa, a veces, con las vacunas recombinantes portadas por vectores y la relativa facilidad de fabricación a gran escala. También puede tener ventajas en materia de seguridad, en comparación con las cepas de vacunas vivas atenuadas, al eliminar las preocupaciones relativas a la reversión hacia formas virulentas o a la inactivación inadecuada de preparaciones de vacunas matadas. Además, podría ser más sencillo elaborar el dossier analítico de una vacuna con ADN plasmídico, porque al conocerse los componentes responsables de la inmunogenicidad, no es necesario cambiar las prácticas de fabricación cuando el transgén se reemplaza por un inmunógeno alternativo, y se espera que el propio ADN sea muy estable en una formulación final en comparación con microorganismos completos o preparaciones de subunidades de microorganismos.

¹ SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

II. Ámbito del documento

Este documento incluye una serie de consejos destinados a los fabricantes que deseen desarrollar vacunas con ADN para su uso en animales, cuando la vacuna consiste en un plásmido de ADN bacteriano. Se aplica a las vacunas que contengan ADN plasmídico, que no pueda ampliarse en las células eucarióticas. Los nuevos adelantos relativos al ADN plasmídico distribuido por vectores vivos o capaz de ser ampliado en los animales vacunados por cualquier mecanismo no entran en el ámbito de este documento.

Dado que las vacunas con ADN formuladas finales pueden componerse de una mezcla de plásmidos que codifican diferentes inmunógenos aislados de un solo patógeno (virus, bacteria o parásito) o de diferentes patógenos (vacunas con ADN mono- y multivalentes), la Vacuna Formulada Final, según se define en este documento, deberá considerarse como un solo plásmido o una gama de plásmidos destinados a ser usados en una especie determinada para inducir una respuesta inmunitaria. Algunas vacunas pueden llevar un gen (o varios) que codifica(n) moléculas que no son antigénicas con actividades biológicas, tales como las citoquinas, para aumentar su eficacia.

Las vacunas con ADN no se desarrollan sólo para la profilaxis, sino también para un uso terapéutico, contra enfermedades infecciosas o para otros fines, como, por ejemplo, los trastornos metabólicos y el cáncer. Está claro que la fabricación y el control de calidad del ADN plasmídico para cualquiera de las anteriores indicaciones serán fundamentalmente idénticos y, por lo tanto, estas directrices pueden aplicarse a las vacunas con ADN para uso terapéutico, así como profiláctico.

Muchos aspectos de estas directrices podrían aplicarse a las vacunas basadas en ARN, aunque es probable que se apliquen requisitos diferentes, especialmente para comprobar la seguridad de este tipo de vacunas. Las vacunas con ADN plasmídico para la terapia génica, las vacunas con ADN derivadas en células eucarióticas, las vacunas en las que una célula bacteriana sirve de portador para un ADN plasmídico que codifica un inmunógeno pertinente y las vacunas con ácidos nucleicos totalmente fabricadas por medios químicos, tales como los oligonucleótidos sintéticos, quedan fuera del ámbito de este documento.

Este documento deberá leerse junto con otros capítulos relacionados del *Manual para los Animales Terrestres* de la OIE u otras directrices especializadas, ya que todos los requisitos estándar apropiados para las vacunas veterinarias también se aplican a los productos abarcados en este documento. La producción de otros productos biológicos puede proporcionar la experiencia necesaria sobre la que basarse para controlar un producto biológico con ADN plasmídico. Por lo tanto, estas directrices se centrarán en determinados aspectos pertinentes para esta nueva forma de vacunación, análisis de la elaboración y control de las vacunas con ADN, teniendo presente que cada vacuna deberá examinarse caso por caso. Su propósito es dar consejos para ayudar a que los fabricantes definan estudios y pruebas, para llevar a cabo la elaboración de vacunas veterinarias con ADN. Las autoridades normativas podrían desear servirse de este documento para elaborar sus propias directrices para las vacunas con ADN.

III. Cuestiones especiales

Una de las cuestiones centrales para las vacunas con ADN es la fuente del ADN incorporado en el vector, incluidos los promotores y los potenciadores eucarióticos, los sitios de terminación y de poliadenilación, los marcadores de resistencia a los antibióticos y otros marcadores de selección. A fin de minimizar el riesgo de integración cromosómica, deberá examinarse y evaluarse la homología de las secuencias del ADN plasmídico con las secuencias conocidas del genoma de la especie animal diana. En este contexto, los conocimientos actuales relativos a la recombinación son limitados y la decisión de excluir secuencias deberá evaluarse experimentalmente. Los promotores virales y las señales de terminación y poliadenilación de mamíferos y virus se usan frecuentemente; no obstante, los resultados de la expresión y de los estudios sobre la seguridad deberán dictar la elección de las secuencias reguladoras de control usadas en la vacuna con ADN plasmídico.

Las cuatro cuestiones siguientes deberán tratarse antes de realizar estudios de campo sobre la seguridad:

1. El ADN plasmídico internalizado por las células del animal vacunado puede integrarse en su(s) cromosoma(s) y alterar la homeostasis celular normal, lo que puede causar enfermedades como el cáncer. Después de inyectar ADN a un animal, una pequeña proporción de las moléculas de ADN entra en las células, mientras que las demás se quedan en los espacios intersticiales y son destruidas. Los estudios de distribución en los tejidos indican que la secuencia plasmídica puede detectarse por amplificación por PCR² del ADN purificado a partir de los órganos internos y los tejidos periféricos, pero en casi todos los casos, la señal disminuye hasta niveles no detectables en unas semanas en todos los

² PCR: Polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

sitios, menos en el de la inoculación. La probabilidad de que una molécula de ADN plasmídico internalizada se integre en el cromosoma también es baja y, dado que la oncogénesis y otros procesos patológicos son acontecimientos multifactoriales, el riesgo de mutagénesis por inserción es extremadamente bajo. Hasta la fecha, no se ha observado la integración de ADN plasmídico en el ADN cromosómico de un animal vacunado. Sin embargo, la probabilidad de que ocurra un acontecimiento de integración puede variar en función de la secuencia de ADN de la vacuna con ADN plasmídico, de la especie animal, del tipo de tejido, de la vía de administración, de la cantidad de plásmido administrada y de la edad del animal vacunado.

2. Las vacunas con ADN plasmídico pueden provocar reacciones inmunitarias no deseadas:

El mecanismo de la respuesta inmunitaria a un inmunógeno que se expresa debido al ADN inyectado se conoce mal. Esto plantea preocupaciones respecto a los posibles efectos adversos sobre el sistema inmunitario, incluidas las reacciones autoinmunes.

Aunque el ADN puede tener un potencial inmunogénico muy bajo, se sabe que algunas secuencias de ADN bacteriano tienen un efecto mitogénico o inmunoestimulador (x). Esta propiedad puede ser ventajosa en algunas vacunas con ADN y se está investigando activamente. Por el momento, las pruebas realizadas con vacunas con ADN en los seres humanos no han demostrado la inducción de respuestas inmunitarias contra el ADN bicatenario.

3. El uso adicional de genes que codifican citoquinas o moléculas co-estimuladoras puede plantear riesgos adicionales:

Hay un gran interés por la co-administración de un gen que codifique una citoquina para inducir un determinado tipo de respuesta inmunitaria. Sin embargo, esto podría tener efectos perjudiciales, especialmente si la citoquina se ha introducido en un plásmido de expresión cuya expresión no puede ser terminada. Además, será importante evitar inducir una respuesta inmunitaria contra una citoquina codificada, que podría tener consecuencias desfavorables y no deseables para el receptor de la vacuna.

4. El inmunógeno expresado puede él mismo tener una actividad biológica no deseable:

Un inmunógeno codificado puede manifestar una actividad biológica no deseable y, de ser éste el caso, deberán tomarse las medidas apropiadas, como, por ejemplo, una mutagénesis por delección, para eliminar la actividad biológica no deseable a la vez que se conserva la capacidad para inducir la respuesta inmunitaria deseada. El hecho de que el producto expresado del gen no tenga efectos perjudiciales cuando se administra como proteína recombinante no elimina necesariamente el riesgo de toxicidad asociado con el transgén expresado, porque la expresión de la vacuna con ADN plasmídico es intracelular.

IV. Puntos que deben tratarse para una vacuna con ADN plasmídico

Como se indica anteriormente, los requisitos de datos estándar para las vacunas veterinarias también deben tratarse cuando se elabora una vacuna con ADN plasmídico. La información debe presentarse de acuerdo con el formato establecido en el país en el que debe comercializarse la vacuna con ADN plasmídico. Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar el nivel de detalle y los diferentes puntos que deben tratarse en un dossier de registro.

A. Sección analítica:

Deberá proporcionarse una descripción detallada de la elaboración del plásmido de la vacuna. Ésta deberá incluir los detalles relativos al gen que codifica la proteína contra la que se desea una respuesta inmunitaria, información sobre la construcción del plásmido entero y la célula bacteriana huésped. Deberá describirse detalladamente el origen del gen en cuestión, tal como el nombre del microorganismo o de la célula del o de la que proviene, el origen de la fuente, su especie, su historial de pases, el subtipo y la estrategia usada para aislarlo. Las razones para usar el (o los) gen(es) deberán examinarse y se proporcionará la secuencia del gen de tipo salvaje, así como las propiedades inmunogénicas de la proteína codificada en su estado natural.

Las etapas de la construcción del plásmido de la vacuna entero deberán describirse, incluida la fuente del (de los) plásmido(s) usados y los subclones generados durante el proceso de clonación. Los componentes funcionales, como las secuencias reguladoras (orígenes de replicación, promotores virales/eucarióticos, intrones, secuencias de terminación) y los marcadores de selección deberán indicarse claramente y deberá proporcionarse la información sobre la fuente y función de estos elementos. Los datos de secuencia del plásmido entero, incluido un mapa informativo de los sitios de las enzimas de restricción, deberán facilitarse y el uso de todas las regiones o todos los elementos específicos del ADN deberá justificarse. Deberán efectuarse controles de la homología de la secuencia de ADN de la vacuna con ADN plasmídico con todos los datos publicados relativos a la secuencia de ADN de la especie animal diana, y dichos controles

deberán documentarse en el dossier de solicitud. Deberá prestarse especial atención al tipo de los marcadores de selección. El uso de ciertos marcadores de selección como, por ejemplo, la resistencia a los productos terapéuticos, así como ciertas secuencias, como las repeticiones terminales largas de tipo retroviral (LTR, long terminal repeat) y los oncogenes, deberán evitarse. Las razones de la elección de la célula bacteriana huésped usada para la producción del plásmido deberán proporcionarse, con una descripción de su fuente, fenotipo y genotipo. Deberá demostrarse que la célula huésped no está contaminada por virus bacteriófagos, ni por otros agentes de contaminación adventicios.

La identidad del plásmido de la vacuna después de la transfección en la célula bacteriana que se usará para la producción, y el fenotipo de la célula transfectada deberán confirmarse. Como los reordenamientos del plásmido no son aceptables, deberán facilitarse datos sobre la estabilidad del plásmido dentro de la célula bacteriana. La expresión de los genes procarióticos, tales como los marcadores de selección, en la línea celular eucariótica deberá investigarse.

a) Bancos de células maestras

La producción de vacunas con ADN plasmídico deberá basarse en un sistema de BCM³ y BCT⁴ bien definido. Los procedimientos de clonación y cultivo usados para el establecimiento del BCM deberán describirse. El origen, la forma, el almacenamiento, el uso y la duración esperada al ritmo de uso previsto deberán describirse de forma completa para todos los bancos de células. Los BCM deberán caracterizarse detalladamente y deberán describirse las características fenotípicas específicas que sirven de base para la identificación. La secuencia completa de la vacuna con ADN plasmídico deberá establecerse en la etapa del BCM. Los BCT deberán caracterizarse de modo adecuado y cumplir con los criterios establecidos para su aprobación. La viabilidad del sistema huésped-plásmido en los BCM y BCT en condiciones de almacenamiento y recuperación deberá determinarse. Deberá demostrarse que los BCM y BCT no tienen agentes microbianos externos.

b) Fabricación, validación y análisis durante el proceso

Deberá considerarse que las vacunas con ADN plasmídico son similares a las vacunas bacterianas y virales producidas por métodos tradicionales, para las cuales un control adecuado del material de partida y del proceso de fabricación es tan importante como el del producto. Deberán subrayarse los controles “durante el proceso” para asegurar la inocuidad y eficacia de la vacuna, así como una caracterización completa de la propia vacuna. Deberá prestarse la atención apropiada a la calidad de todos los reactivos usados para la producción, incluidos los componentes de los medios de fermentación. Muchos de los requisitos generales para el control de calidad de los productos biológicos, tales como las pruebas para determinar la potencia, la presencia de endotoxinas, la estabilidad y la esterilidad, también se aplican a las vacunas con ADN.

Los cambios efectuados en la composición del producto (adyuvante, conservantes) o la fabricación (proceso, sitio o escala), durante la elaboración de los lotes de fabricación clínicos o post-aprobación, pueden tener consecuencias importantes sobre la calidad, seguridad y/o eficacia. Si se efectúa cualquier cambio en la producción de una vacuna con ADN plasmídico, el fabricante tiene la responsabilidad de demostrar que el producto es equivalente al usado en los estudios preclínicos o en las pruebas clínicas en etapas anteriores. Los cambios de este tipo deberán evaluarse caso por caso para determinar qué datos justificativos deberán proporcionarse para demostrar que la versión modificada es comparable a la anterior.

Los procedimientos y materiales usados durante la fermentación y la colecta deberán describirse detalladamente. Deberán presentarse los datos sobre la reproducibilidad de las condiciones de fermentación y de colecta, el crecimiento del cultivo y la producción de plásmido. Deberán identificarse los controles pertinentes durante el proceso y establecerse los criterios de rechazo durante la fermentación y la colecta.

El nivel mínimo y máximo de crecimiento celular y de la escala que se permitirán durante la producción deberán especificarse, basándose en información sobre la estabilidad del sistema célula huésped/plásmido hasta y más allá del nivel de fermentación usado para la producción, antes de solicitar la autorización de comercialización. Las características huésped-plásmido al final de la fermentación deberán investigarse. Esto incluirá, como mínimo, el número de copias del plásmido y el mapa de las enzimas de restricción, así como la producción de células huésped y de vacuna con ADN plasmídico.

³ BCM: Banco de células maestras

⁴ BCT: Banco de células de trabajo

Todos los métodos usados para extraer la vacuna con ADN plasmídico y eliminar y/o reducir la concentración del material no deseado deberán describirse detalladamente y deberá explicarse y validarse el proceso.

La capacidad de depuración para la eliminación de contaminantes deberá establecerse para el proceso de purificación mediante la medida de la diferencia entre los niveles contaminantes antes y después de cada etapa de purificación. La aceptación de un lote deberá determinarse basándose en su cumplimiento con los límites superiores de aceptación definidos para cada contaminante. Se deberá prestar especial atención a la eliminación del ADN genómico bacteriano y de las endotoxinas.

Habrá que elaborar controles validados durante el proceso para todos los posibles contaminantes preocupantes y establecer los límites superiores de aceptación para las pruebas de rutina de los lotes, basándose en los datos provenientes de pruebas que muestren la inocuidad de esa concentración.

c) Control de rutina de la vacuna a granel y del producto terminado

Identidad

Cada lote deberá someterse a una gama apropiada de diferentes pruebas que se usan para caracterizar la vacuna con ADN plasmídico purificada, para confirmar su identidad. Sin embargo, las pruebas específicas que caracterizan adecuadamente cualquier determinada vacuna con ADN plasmídico, lote por lote, pueden depender del tipo de vacuna con ADN plasmídico y de su método de producción y purificación. Normalmente, la secuencia completa de la vacuna con ADN plasmídico deberá determinarse y el principal enfoque para confirmar la identidad deberá ser un análisis de restricción; no obstante, también deberán tenerse en cuenta la expresión *in vitro* o *in vivo* de la vacuna con ADN plasmídico acompañada por la confirmación de la identidad del inmunógeno expresado.

Según el método de purificación y producción, podrán necesitarse otras pruebas.

Actividad biológica

Las vacunas con ADN plasmídico pueden contener también genes en el mismo plásmido, o en otros, que codifiquen moléculas que no sean el inmunógeno seleccionado, tales como citoquinas.

Para las vacunas con ADN plasmídico que incluyen este tipo de moléculas biológicamente activas, dichas moléculas también deberán expresarse *in vitro* y se evaluará su expresión con un bioensayo apropiado. La actividad biológica de cada lote deberá determinarse mediante una prueba adecuada y bien caracterizada, junto con una preparación interna de referencia apropiada. La molécula biológicamente activa deberá expresarse *in vitro* por transfección de una línea celular adecuada, y deberá caracterizarse la proteína expresada, por ejemplo, por inmunofluorescencia o por Western blot. Deberá demostrarse que la prueba *in vitro* presenta una correlación con la actividad biológica o la eficacia en la especie animal diana.

Contenido en ADN

La cuantificación de la vacuna con ADN plasmídico suele efectuarse usando la absorbancia a 260 nm. Una prueba cuantitativa para medir el contenido total en ADN por ml o por dosis deberá llevarse a cabo para cada lote de producto terminado.

Prueba para detectar la presencia de contaminantes

Habrá que evaluar la pureza de cada lote de vacuna y el nivel de contaminantes deberá estar dentro de los límites especificados que se establezcan para todos los contaminantes identificados que provengan de células bacterianas. Cada lote de producto también deberá analizarse para detectar la presencia de endotoxinas, menos si se demuestra que el huésped bacteriano está libre de endotoxinas y que no se ha detectado la presencia de endotoxinas en tres lotes sucesivos, o, si se han detectado, que están dentro del límite que se considera seguro para el producto. El grado de contaminación con ADN cromosómico, ARN y proteínas deberá evaluarse, y se establecerán los límites; también deberán establecerse y especificarse los criterios de rechazo. Se deberá examinar la posibilidad de llevar a cabo pruebas adicionales, según el proceso de producción usado y los resultados obtenidos en los estudios de purificación, validación e inocuidad en el huésped diana.

Integridad

Deberá determinarse la integridad estructural de la vacuna con ADN plasmídico con la que se demuestre la eficacia; por ejemplo, la vacuna con ADN plasmídico se evaluará mediante la medida de la proporción de ADN desnaturalizado y de ADN superenrollado en un gel de electroforesis o en una prueba equivalente, y se determinará el porcentaje de ADN circular, ya que la aparición de mellas disminuye de modo importante la probabilidad de captación celular y, por lo tanto, la inmunogenicidad. Se determinará y especificará el límite de aceptación, y éste deberá ser coherente con la preparación usada para determinar la eficacia.

Estabilidad

La estabilidad genotípica y fenotípica se evalúa mediante un análisis de la secuencia y de la expresión del BCM y el paso más elevado usado en la producción.

Prueba de potencia del lote

Se necesitará una prueba apropiada para analizar la potencia de la vacuna con ADN plasmídico. El enfoque más apropiado variará en función de la composición de la vacuna, el tipo de enfermedad, el (o los) inmunógeno(s) expresado(s) y la respuesta inmunitaria deseada. Se fomentarán las pruebas que midan los marcadores biológicos pertinentes y establezcan una correlación con la eficacia, pero la concepción de la prueba de potencia deberá evaluarse caso por caso. Sea cual fuere la prueba, deberá exigirse una preparación interna de referencia aprobada, que se establecerá a partir de un lote de vacuna adecuadamente caracterizado. Deberá efectuarse la cuantificación de la expresión del inmunógeno correcto *in vitro* usando métodos de análisis cualitativos y cuantitativos tales como el ELISA⁵.

Las pruebas de expresión *in vitro* completamente validadas deberán considerarse suficientes para establecer la potencia de un lote y tendrán preferencia para evitar el uso de animales para el análisis de lotes, siempre y cuando se haya establecido una correlación para la preparación de referencia entre la expresión del inmunógeno *in vitro* y la potencia en la especie animal huésped diana.

Pruebas de inocuidad de los lotes

Las pruebas de rutina de inocuidad de los lotes deberán llevarse a cabo con un mínimo de 10 dosis de producto administradas a una especie de animal de laboratorio adecuada.

B. Análisis de la seguridad

Las pruebas de seguridad deberán efectuarse de acuerdo con las normas de la OIE para las vacunas. En estos estudios deberán usarse los lotes con un contenido máximo de ADN y una potencia máxima. Las siguientes categorías identifican puntos específicos que deberán tratarse.

a) Estudios de sobredosis

Los estudios de sobredosis deberán realizarse usando un mínimo de 10 veces la dosis recomendada de producto terminado en animales de laboratorio y en la especie animal huésped diana para la que se recomienda el producto.

b) Estudios de biodistribución

Deberán obtenerse datos relativos a la distribución en los tejidos en la especie animal diana para las vacunas con ADN plasmídico. Los datos de distribución obtenidos con un tipo de plásmido deberían ser aplicables a todos los demás plásmidos que compartan el mismo esqueleto y cuya única diferencia sea el gen clonado que codifica el inmunógeno, a condición de que los Insertos Genéticos Foráneos sean aproximadamente del mismo tamaño.

La cantidad de vacuna con ADN plasmídico administrada y la vía de inoculación del ADN pueden influenciar la distribución del ADN en la especie animal diana. Los estudios de localización deberán incluir, por lo tanto, un lote de producción con la potencia máxima y ser concebidos para determinar la distribución del ADN después de la administración por la vía indicada en la etiqueta del producto. Mediante el uso de los métodos más sensibles de que se disponga, el grado de distribución del ADN y de captación celular por el tejido diana y los tejidos vecinos, incluidos los ganglios linfáticos drenantes,

⁵ ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (Método inmunoenzimático)

deberán analizarse en diferentes momentos (por ejemplo, Día 1, Día 7, y 1 mes después de la vacunación). La cadencia del muestreo deberá tener en cuenta la información relativa a la duración de la expresión del gen y a la persistencia del ADN en el cuerpo del animal vacunado.

c) Eliminación de los residuos

La persistencia de la vacuna con ADN plasmídico deberá estar dentro de los límites aceptables para el producto o ≤ 30 copias de plásmido por 10^5 células huéspedes que persistan en el lugar de la inyección después de 60 días.

d) Recombinación

Deberá evitarse la integración de la vacuna con ADN plasmídico en el (o los) cromosoma(s) de la especie animal diana.

Deberá evaluarse la recombinación de los productos que codifican factores de virulencia “no atenuados” con las cepas de tipo salvaje y las de vacuna del (o de los) patógeno(s) diana.

e) Integración y tumorigénesis

Estos estudios deberán llevarse a cabo usando la Vacuna Formulada Final y, en el caso de las vacunas multivalentes, no con cada vacuna con ADN plasmídico cuando se combina más de una fracción de ADN en el producto final.

Deberá llevarse a cabo un análisis, etapa por etapa. La primera etapa deberá ser un análisis para detectar la persistencia del ADN plasmídico en el tejido diana y el (o los) ganglio(s) linfático(s) drenante(s). Si se detecta la presencia de ADN plasmídico, deberán usarse los métodos más sensibles de que se disponga para investigar su integración. Para los plásmidos con ADN con esqueletos similares a los anteriormente analizados, los estudios de integración no suelen ser necesarios si los estudios de distribución en los tejidos muestran que los niveles de plásmido en los tejidos periféricos son similares. Si se detecta o sospecha una integración, se efectuarán pruebas de tumorigénesis en un sistema de animal de laboratorio susceptible. Se procederá a un monitoreo de la incidencia de tumores en la especie animal diana, particularmente en el lugar de la inyección y el tejido diana, y dicha incidencia deberá registrarse al final de cada experimento en los estudios de seguridad y eficacia.

Deberá considerarse la posibilidad de incluir evaluaciones de la tumorigénesis en los estudios de duración de la inmunidad (véase los estudios de eficacia citados más adelante). Deberá señalarse cualquier aumento de las mutaciones insercionales o del desarrollo de tumores. Los tumores deberán examinarse para detectar la presencia de ADN plasmídico.

Como la integración de las vacunas con ADN plasmídico podrían perturbar cualquier actividad génica, deberá realizarse un monitoreo post-vacunación para detectar la aparición de cualquier signo clínico de enfermedad en la especie animal diana, y estos se registrarán como parte de la vacunovigilancia.

f) Toxicidad reproductiva

Deberán llevarse a cabo estudios estándar del impacto sobre el rendimiento reproductivo para las vacunas con ADN plasmídico, como para otros tipos de vacunas.

Deberá evaluarse la posibilidad de migración del ADN a los tejidos gonadales y la posible transferencia de ADN a las células de la línea germinal de los animales machos y hembras vacunados. Los estudios de distribución examinados anteriormente deberán extenderse para proporcionar los datos necesarios.

g) Examen de las funciones inmunológicas

Deberán llevarse a cabo estudios específicos para examinar la posibilidad de aparición de efectos adversos para el sistema inmunitario, especialmente si se usan genes de las citoquinas como adyuvantes moleculares.

h) Estudios de campo de seguridad

Deberán llevarse a cabo estudios de campo de seguridad en la especie animal diana. El número de acontecimientos adversos observados deberá ser registrado por personal que no esté al corriente de la asignación a los grupos de tratamiento y afiliación a un grupo. Deberá examinarse la posibilidad de intentar identificar la presencia de ADN plasmídico en las lesiones asociadas con la aparición de enfermedad como consecuencia de la vacunación. Se deberán examinar todos los tumores para detectar la presencia de ADN plasmídico.

C. Estudios de eficacia

Deberán realizarse estudios de eficacia de acuerdo con las directrices de la OIE para las vacunas veterinarias.

Los requisitos estándar para el análisis de la eficacia de las vacunas veterinarias son aplicables a las vacunas con ADN plasmídico. Las pruebas deberán llevarse a cabo en lotes con una potencia y un contenido en ADN mínimos. Deberán llevarse a cabo estudios dosis-respuesta para determinar una dosis protectora mínima. Deberá establecerse una correlación entre las pruebas de potencia y la eficacia en el animal huésped en el momento de las pruebas de eficacia. Se realizarán estudios para determinar la correlación entre los parámetros inmunológicos o biomarcadores y la eficacia en la especie animal diana. Se deberá proporcionar información sobre la duración de la protección. Los datos generados deberán usarse para determinar el programa de vacunación recomendado en la etiqueta.

D. Evaluación del riesgo

La determinación de la necesidad de realizar una evaluación del riesgo medioambiental para una vacuna con ADN plasmídico deberá estimarse caso por caso, y éste podría no ser necesario si se tiene en cuenta que las vacunas con ADN plasmídico no se replican en las células eucarióticas. Sin embargo, podría ser necesario evaluar el potencial de recombinación que puede conducir a un incidente nocivo en el huésped o a cambios en el genotipo/fenotipo del patógeno diana. Los procedimientos para la evaluación deberán seguir la orientación proporcionada en las secciones relativas a las vacunas derivadas de la biotecnología del capítulo 1.1.7 del *Manual para los Animales Terrestres*.

V. Definiciones

Las definiciones que figuran a continuación sólo se aplican a los términos según se usan en estas directrices. Pueden tener significados diferentes en otros contextos.

Vacuna con ADN plasmídico

Un plásmido es un elemento de ADN bacteriano extra cromosómico, circular, que pasa por una replicación autónoma en las células bacterianas. Suele contener unos cuantos genes, algunos de los cuales confieren resistencia a varios antibióticos; esta resistencia se usa frecuentemente para diferenciar los organismos que puedan contener el plásmido de los que no lo contengan. El ADN plasmídico puede encontrarse en varios estados físicos, incluidos el superenrollado, mellado, de control relajado o lineal.

Para los fines de este documento, las vacunas con ADN plasmídico se definen como preparados purificados de ADN plasmídico, concebidos para contener un gen, o varios, para el inmunógeno deseado para la vacuna, así como genes incorporados en la construcción para permitir su producción en un sistema huésped adecuado. Para los fines de este documento, la vacuna consiste en un ADN de plásmido que no puede amplificarse en las células eucarióticas.

Inserto genético foráneo

Este término designa a los genes insertados, que pueden incluir genes que codifican inmunógenos protectores y adyuvantes moleculares que inducirán una respuesta inmunitaria protectora en el animal huésped diana.

Célula bacteriana huésped

La célula bacteriana huésped es la bacteria que deberá usarse para la amplificación del plásmido. No contiene el plásmido.

Banco de Células Maestras (BCM)

Se trata de una suspensión homogénea de células bacterianas, ya transformadas por la vacuna con ADN plasmídico, repartida en partes alícuotas en recipientes individuales para su almacenamiento.

Todos los recipientes se tratan de modo idéntico durante el almacenamiento y, una vez sacados y usados, ya no se pueden considerar que formen parte del BCM.

Banco de Células de Trabajo (BCT)

Se trata de una suspensión homogénea de células bacterianas derivadas de un solo tubo del banco de células maestras, repartida en partes alícuotas en recipientes individuales para su almacenamiento. Todos los recipientes se tratan de forma idéntica y, una vez sacados del almacenamiento no se devuelven al BCT.

Normalmente, se usa una sola parte alícuota o un número definido de ellas para fabricar un lote de vacuna. En algunos casos, puede no establecerse un BCT y los fabricantes de vacunas pueden servirse directamente de una parte alícuota del BCM.

Plásmido purificado a granel

El plásmido purificado a granel es una vacuna con ADN plasmídico purificada antes de su formulación final. Se obtiene a partir de una o varias colectas a granel, y se guarda en uno o varios recipientes designados como un lote de producción único y homogéneo, y usa para la preparación de la forma de dosis final.

Vacuna Formulada Final

El producto terminado de vacuna formulada puede contener un solo plásmido o una gama de ellos formulados en la forma final. La vacuna con ADN puede liofilizarse y/o contener excipientes y/o adyuvantes.

Referencias

1. BUREAU M.F., NAIMI S., TORERO IBAD R., SEGUIN J., GEORGER C., ARNOULD E., MATON L., BLANCHE F., DELAERE P. & SCHERMAN D. (2004). Intramuscular plasmid DNA electrotransfer: biodistribution and degradation. *Biochim. Biophys. Acta*, **1676**, 138–148.
2. COHEN J. (1993). Naked DNA points way to vaccines. *Science*, **259** (5102), 1745–1749.
3. EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS (EMA) (1998). Note for Guidance: DNA Vaccines Non-Amplifiable in Eukaryotic Cells for Veterinary Use. CVMP/IWP/07/98-Final EMA, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, United Kingdom
4. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (1996). Points to Consider on Plasmid DNA Vaccines for Preventive Infectious Disease Indications. DOCKET No. 96N-0400. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) HFM-630), 1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448, United States of America.
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2005). Draft Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance (HFM-40), 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448, United States of America.
6. KIM B.M., LEE D.S., CHOI J.H., KIM C.Y., SON M., SUH Y.S., BAEK K.H., PARK K.S., SUNG Y.C., KIM W.B. (2003). *In vivo* kinetics and biodistribution of a HIV-1 DNA vaccine after administration in mice. *Arch. Pharm. Res.*, **26**, 493–498.
7. LEDWITH B.J., MANAM S., TROILO P.J., BARNUM A.B., PAULEY C.J., GRIFFITHS T.G. 2ND, HARPER L.B., BEARE C.M., BAGDON W.J. & NICHOLS W.W. (2000). Plasmid DNA vaccines: investigation of integration into host cellular DNA following intramuscular injection in mice. *Intervirology*, **43**, 258–272.
8. LEDWITH B.J., MANAM S., TROILO P.J., BARNUM A.B., PAULEY C.J., GRIFFITHS T.G. 2ND, HARPER L.B., SCHOCK H.B., ZHANG H., FARIS J.E., WAY P.A., BEARE C.M., BAGDON W.J. & NICHOLS W.W. (2000). Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Dev. Biol. (Basel)*, **104**, 33–43.
9. PILLING A.M., HARMAN R.M., JONES S.A., MCCORMACK N.A., LAVENDER D. & HAWORTH R. (2002). The assessment of local tolerance, acute toxicity, and DNA biodistribution following particle-mediated delivery of a DNA vaccine to minipigs. *Toxicol. Pathol.*, **30**, 298–305.
10. RHODES G.H., ABAI A.M., MARGALITH M., KUWAHARA-RUNDELL A., MORROW J., PARKER S.E. & DWARKI V.J. (1994). Characterization of humoral immunity after DNA injection. *Dev Biol Stand.*, **82**, 229–236.

11. ULMER J.B., DONNELLY J.J., DECK R.R., DEWITT C.M. & LIU M.A. (1995). Immunization against viral proteins with naked DNA. *Ann. NY Acad. Sci.*, **772**, 117–125.
 12. ULMER J.B., DONNELLY J.J., PARKER S.E., RHODES G.H., FELGNER P.L., DWARKI V.J., GROMKOWSKI S.H., DECK R.R., DEWITT C.M. & FRIEDMAN A. (1993). Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science*, **259** (5102), 1691–1692.
 13. UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (2007). Veterinary Services Memorandum Draft No. 266: General Licensing Considerations – DNA Vaccines. Center for Veterinary Biologics (CVB), USDA.
 14. WANG Z., TROILO P.J., WANG X., GRIFFITHS T.G., PACCHIONE S.J., BARNUM A.B., HARPER L.B., PAULEY C.J., NIU Z., DENISOVA L., FOLLMER T.T., RIZZUTO G., CILIBERTO G., FATTORI E., MONICA N.L., MANAM S. & LEDWITH B.J. (2004). Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. *Gene Ther*, **11**, 711–721.
 15. WORLD HEALTH ORGANIZATIONS (2005). Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines, Annex 1. Fifty-sixth meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). WHO Technical Report Series. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
 16. WORLD HEALTH ORGANIZATIONS (1998). Guidelines for assuring the quality of DNA vaccines, Annex 3. Forty-seventh meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS). WHO Technical Report Series, No. 878. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
-

© **Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), 2007**

El presente documento fue preparado por especialistas a solicitud de la OIE. Excepto en el caso de su adopción por el Comité Internacional de la OIE, lo expresado refleja únicamente las opiniones de dichos especialistas. Este documento no podrá ser reproducido, bajo ninguna forma, sin la autorización previa y por escrito de la OIE.

Todas las publicaciones de la OIE (Organización mundial de sanidad animal) están protegidas por un Copyright internacional. Extractos pueden copiarse, reproducirse, adaptarse o publicarse en publicaciones periódicas, documentos, libros o medios electrónicos, y en cualquier otro medio destinado al público, con intención informativa, didáctica o comercial, siempre y cuando se obtenga previamente una autorización escrita por parte de la OIE.

Las designaciones y nombres utilizados y la presentación de los datos que figuran en esta publicación no constituyen de ningún modo el reflejo de cualquier opinión por parte de la OIE sobre el estatuto legal de los países, territorios, ciudades o zonas ni de sus autoridades, fronteras o limitaciones territoriales.

La responsabilidad de las opiniones profesadas en los artículos firmados incumbe exclusivamente a sus autores. La mención de empresas particulares o de productos manufacturados, sean o no patentados, no implica de ningún modo que éstos se beneficien del apoyo o de la recomendación de la OIE, en comparación con otros similares que no hayan sido mencionados.