



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/24)

Título del ensayo clínico

Estudio CALiPSO-1: Estudio de CNTY-101, un producto de linfocitos iNK-CAR dirigidos a CD19, en participantes con enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos B resistentes al tratamiento, del promotor Century Therapeutics, Inc.

Organismo modificado genéticamente

El OMG CNTY-101 consiste en una población de células Natural Killer que expresan un CAR anti-CD19, el antígeno leucocitario humano (HLA)-E, la interleucina 15 (IL-15) secretable y una variante corta del receptor del factor de crecimiento epidérmico (sEGFR) que contiene el epítipo de unión al cetuximab.

El proceso de desarrollo de la línea celular CNTY-101 consistió en la edición del genoma *ex vivo* de una línea iPSC (células madre pluripotentes inducidas), derivada originalmente de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de un donante.

Las modificaciones genéticas se realizaron mediante tecnología CRISPR por reparación dirigida por homología (HDR). Durante la HDR, se realizaron tres rondas consecutivas de transfección y electroporación con el ADN plasmídico purificado y las ribonucleoproteínas (RNP) recombinantes Cpf1 ultra/gRNA específicas de un único locus diana (CIITA, sitio de integración del virus adenoasociado 1 [AAVS1] o $\beta 2M$).

Los pasos secuenciales de edición del genoma implican dos eliminaciones de genes y tres inserciones de transgenes. El objetivo es minimizar la alorreactividad (eliminar la expresión de HLA clase I (HLA-I) mediante la eliminación de $\beta 2M$, eliminar la expresión de HLA clase II (HLA-II) mediante la eliminación de CIITA KO e introducir HLA-E para mitigar la destrucción por parte de las células NK del paciente), proporcionar actividad celular anti-CD19+ dirigida y mejorar la persistencia (por la IL-15) y permitir la eliminación de las células, si fuera necesario (por la sEGFR).

Características del ensayo

El producto en investigación se administrará por vía intravenosa. El ensayo se realizará en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

El transporte de CNTY-101 dentro del centro clínico se realiza en envases debidamente etiquetados, cerrados y a prueba de fugas y siguiendo las medidas de bioseguridad de las instalaciones.

El personal del centro que manipule el producto en investigación clínica (PEI) recibirá instrucciones para tomar las precauciones de seguridad adecuadas, incluido el uso de protección personal, y en conformidad con las instrucciones incluidas en el Manual de manipulación del producto CNTY-101. Los monos, las batas o los uniformes de laboratorio deben usarse en todo momento para trabajar en los lugares donde se manipulará el producto en investigación y las muestras de los pacientes. Deberán utilizarse guantes adecuados para todos los procedimientos que puedan implicar el contacto directo o



accidental con sangre, líquidos corporales y otros materiales que puedan entrar en contacto con el producto en investigación. Después de su uso, los guantes deben quitarse de forma aséptica para luego lavarse las manos.

Las muestras de los participantes del estudio que puedan contener el organismo modificado genéticamente administrado, se transportarán (*in situ*) en un recipiente adecuadamente etiquetado, cerrado y a prueba de fugas.

Las superficies de trabajo deben descontaminarse después de cualquier vertido de material potencialmente peligroso.

Todos los materiales que entren en contacto con el producto CNTY-101 (p. ej., viales del producto CNTY-101 usados, componentes del kit de administración de CNTY-101 usados [jeringas, adaptadores, agujas], vías de infusión y puertos, equipo de protección individual desechable) deben desecharse en conformidad con los procedimientos de bioseguridad institucionales y los requisitos de las directrices locales/nacionales, y utilizando precauciones universales para riesgos biológicos.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

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

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 24 de octubre de 2025