



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS HUMANAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/26/02)

### **Título del ensayo**

Células CD5CAR-CBNK listas para usar para la enfermedad invasiva refractaria causada por moho: ensayo clínico de fase I, del promotor Fundació de Recerca Clínic Barcelona- Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

### **Características del ensayo**

El medicamento en investigación se administrará a los pacientes por vía intravenosa.

El ensayo se realizará en el Hospital Clínic de Barcelona.

### **Organismo modificado genéticamente**

CD5CAR-CBNK consiste en células natural killer (NK) alogénicas procedentes de unidades de sangre de cordón umbilical de donante transducidos con un vector lentiviral para expresar el receptor de antígeno quimérico CAR específico para  $\beta$ -glucano.

El vector lentiviral, basado en el lentivirus HIV-1 al cual se le han eliminado los genes accesorios y también alguno regulador, es de tercera generación mejorado (contiene secuencias que mejoran su expresión) y autoinactivante (deleciones en la LTR por lo que una vez integradas no son activas). Además, está pseudotipado con la envuelta del virus de la estomatitis vesicular (VSV).

Este vector se produce mediante cotransfección de cuatro plásmidos en células HEK293T: vector de transferencia (CAR CD5-LV), vectores empaquetadores (que codifican para rev y gag-pol) y el vector que contiene la envuelta VSV.

### **Evaluación del riesgo**

#### **-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado RCL**

Los lentivirus utilizados son infectivos, pero no replicativos. Una vez han infectado las células no son capaces de producir más partículas infectivas y por tanto, no podrían generar nuevos OMG. Además, para incrementar el nivel de seguridad, la información para generar partículas lentivirales ha sido fragmentada en diferentes vectores, por ello se requieren 4 vectores. Por otro lado, en la línea celular de producción utilizada se ha testado la ausencia de HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, SIV u otros lentivirus relevantes que puedan conducir a la complementación y/o recombinación del vector lentiviral.

Para demostrar la ausencia de RCL se analiza el producto final mediante PCR cuantitativa utilizando primers específicos para el gen de la envuelta de VSV.

El ensayo se ha validado estableciéndose el límite de detección y se ha establecido el criterio de aceptación, como no detectable, para la liberación de los lotes.

#### **-Cantidades insignificantes de partículas infecciosas residuales del vector viral en el producto terminado.**

Para demostrar que las partículas retrovirales/lentivirales residuales infecciosas se han reducido a concentraciones insignificantes se calcula la "tasa de reducción" que permite pasar de un nivel de bioseguridad BSL-2 a BSL-1 de acuerdo a lo recogido en el ["Documento de buenas prácticas en la"](#)



[evaluación de aspectos relacionados con OMG en el contexto de ensayos clínicos con células humanas modificadas genéticamente](#)”, siendo ésta superior a 100.

Antes de proceder a la liberación del producto se debe constatar que cumple con las especificaciones estipuladas a priori; entre las cuales figuran los siguientes parámetros: esterilidad, endotoxinas, presencia de 16s y 18s por PCR, virus adventicios, micoplasma y número de copias CAR-T por genoma. De esta manera, se confirma que la presencia de partículas lentivirales cumple los criterios de concentración insignificante.

### **Manipulación, control y tratamiento de residuos**

El OMG se transportará empaquetado y embalado para preservar al máximo las condiciones óptimas del Producto final. El traslado interno de dosis desde el lugar de su almacenamiento hasta el lugar de la infusión se realizará conforme a procedimientos específicos del centro teniendo en cuenta que el transporte debe realizarse en contenedores cerrados y resistentes para evitar derrames accidentales.

El transporte interno de las muestras procedentes de pacientes tratados con el OMG desde el punto de obtención hasta el laboratorio donde se analizarán se debe realizar conforme a procedimientos específicos del centro teniendo en cuenta que se trata de muestras que deben transportarse en contenedores cerrados y resistentes para evitar derrames accidentales.

El personal sanitario implicado en el manejo y la administración del producto llevará pijama de un solo uso, guantes y calzado de sala.

El material biológico y todo el material en contacto con dicho material son “Residuos sanitarios específicos o de riesgo” (categoría III).

**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 6 de abril de 2026