



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE CÉLULAS HUMANAS MODIFICADAS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/26/04)

Título del ensayo

Ensayo clínico Fase I/IIa con células mesenquimales de nueva generación con expresión ectópica de CXCR4 e IL10 en pacientes con enfermedad injerto contra receptor corticorrefractarios y refractarios o intolerantes a ruxolitinib, del promotor Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA).

Organismo modificado genéticamente

El OMG se fabrica en el Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT) (instalación A/ES/12/I-21 y actividad A/ES/21/104) y en la Clínica Universidad de Navarra (instalación A/ES/19/I-16 y actividad A/ES/25/177).

El OMG son células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo de donantes sanos transducidas con el vector lentiviral hPGK-CXCR4-IL10-Wpre* que se produce en ViVeBiotech (instalación A/ES/22/I-09, actividad A/ES/22/24).

La expresión de CXCR4 está orientada a favorecer la migración dirigida de las células madre mesenquimales (MSC) hacia tejidos inflamados con alta expresión de la quimiocina SDF-1 (CXCL12), optimizando su homing tisular (capacidad de los linfocitos de abandonar la circulación y migrar a tejidos específicos). La expresión de IL-10 pretende incrementar la capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria de las MSC en el entorno local tras su administración.

En conjunto, el resultado perseguido es obtener MSC con mayor capacidad de localización en tejidos diana y con un perfil antiinflamatorio mejorado, sin alterar su fenotipo ni su comportamiento de seguridad respecto a las células parentales, mejorando así su potencial terapéutico.

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará por vía intravenosa. El ensayo se realizará en la Clínica Universidad de Navarra, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Evaluación del riesgo

-Ausencia de partículas de virus competentes para la replicación en el producto terminado.

Método de detección de RCL en el vector lentiviral

La detección de RCL se realiza sobre el sobrenadante del vector lentiviral utilizado para la transducción celular.

El ensayo fue llevado a cabo mediante un método validado basado en amplificación biológica en una línea celular permisiva. Previamente al inicio del ensayo se realizó un estudio de toxicidad para confirmar la ausencia de efectos citotóxicos de la muestra sobre la línea celular utilizada.

El ensayo consiste en la infección de las células con la muestra de vector, seguida de pases seriados con el fin de permitir la amplificación de cualquier lentivirus replicativo potencialmente presente. Finalizado el periodo de incubación se analiza el sobrenadante mediante cuantificación de la proteína p24 por un ensayo ELISA. El límite de detección del ensayo se definió como el valor de densidad



óptica correspondiente al punto más bajo de la curva estándar de p24 del ensayo ELISA. El criterio de aceptación empleado fue la ausencia de señal de p24 detectable por encima del límite de detección tras el periodo de amplificación celular. Como resultado, no se detectaron partículas virales competentes para la replicación (RCL no detectado).

Como medida adicional de seguridad, se evaluó la posible presencia de partículas lentivirales residuales en el producto celular final mediante la cuantificación de la proteína p24 en el medio de cultivo de las células estromales mesenquimales tras la transducción y durante la expansión celular, mediante la cuantificación de la proteína p24 por ELISA.

El criterio de aceptación establecido es la ausencia de señal detectable de p24 (no reactivo) por encima del límite de detección del ensayo. Como resultado no se detectó señal de p24 en ninguna de los 6 lotes de CXCR4/IL10-MSCs analizado

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

Para verificar la ausencia de partículas virales infecciosas en el producto final, se evaluó la posible presencia de partículas lentivirales residuales en el medio de cultivo de las células estromales mesenquimales modificadas genéticamente (CXCR4/IL10-MSCs) tras la transducción y durante su expansión.

Para llevar a cabo este análisis, se empleó un ensayo validado de cuantificación de la proteína p24 mediante ELISA, que detecta la presencia de partículas virales residuales.

El criterio de aceptación se define como ausencia de señal detectable de p24 por encima de este límite de detección del ensayo.

Se analizaron seis lotes de CXCR4/IL10-MSCs. Todos los controles negativos y muestras de los lotes resultaron no reactivos, mientras que los controles positivos fueron reactivos, confirmando la validez del ensayo.

Estos resultados confirman que no se detectan partículas virales infecciosas en el producto final.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El OMG se almacena en condiciones criogénicas adecuadas en las unidades responsables de su custodia.

Cuando se solicita la administración del producto, este se traslada internamente hasta la planta de hospitalización utilizando sistemas de triple contención, que incluyen envases cerrados y etiquetados, colocados en bandejas o gradillas adecuadas dentro de contenedores estancos o tanques criogénicos validados (por ejemplo, tanques de nitrógeno en fase gas o contenedores rígidos de transporte). Estos contenedores incorporan material absorbente capaz de retener posibles derrames y garantizan tanto la integridad térmica del producto como la biocontención necesaria.

El contenedor exterior debe permanecer estanco, íntegro y libre de suciedad, evitando introducir documentación en su interior.

Todos los contenedores utilizados para el transporte llevan etiqueta de riesgo biológico y, cuando procede, sistemas de control de temperatura.

Todo el transporte es realizado exclusivamente por personal autorizado y debidamente formado.



Todas las actividades relacionadas con la manipulación y administración del OMG se realizarán conforme a las normas de bioseguridad de nivel 2 (BSL-2), aplicables a productos de terapia avanzada derivados de células humanas modificadas genéticamente.

El personal implicado recibirá información específica sobre las características del producto, los riesgos potenciales y las medidas de protección necesarias.

El personal utilizará un equipo de protección individual (EPI): bata o uniforme desechable resistente a fluidos, guantes de un solo uso (doble guante si procede) y mascarilla quirúrgica o FFP2 durante la preparación y administración del producto.

Las superficies de trabajo y los equipos utilizados durante la manipulación o preparación del producto serán limpiados con desinfectantes de uso hospitalario como las soluciones basadas en hipoclorito sódico (lejía) o alcohol al 70%.

Al concluir el ensayo clínico, cualquier material que haya estado en contacto con el producto terminado, incluyendo bolsas de criopreservación, material de infusión, tubos, jeringas, guantes y superficies potencialmente contaminadas, se manejará de la siguiente forma:

- Material desechable: Se depositará en contenedores de residuos biológicos, que serán posteriormente incinerados por un gestor autorizado, garantizando la destrucción completa de las células y del material genético residual.
- Material reutilizable y superficies: los equipos y superficies que hayan estado en contacto con el producto se desinfectarán con soluciones adecuadas, como hipoclorito sódico o alcohol al 70%, siguiendo los protocolos internos de limpieza del hospital.
- Muestras de laboratorio: Cualquier muestra sobrante de los pacientes o de las células modificadas se destruirá o inactivará según procedimientos internos validados, garantizando que no queden células viables.
- Gestión de residuos líquidos y derrames: Los líquidos o medios que hayan contenido el producto se tratarán con desinfectantes químicos antes de su eliminación. En caso de derrames, se aplicará un protocolo de limpieza con desinfectante hospitalario y se eliminarán los residuos sólidos y líquidos como residuos biológicos por un gestor.

Todo el material que entre en contacto con el producto (jeringas, agujas, bolsas, gasas, etc.) se gestionarán como residuos con riesgo biológico, conforme a los protocolos de bioseguridad de cada centro hospitalario.

Las muestras biológicas obtenidas en el entorno hospitalario, incluidas aquellas procedentes de pacientes que han recibido el OMG, se gestionan en todo momento como material potencialmente infeccioso.

Todo el personal implicado en su transporte y manipulación debe seguir los procedimientos internos establecidos para la gestión segura de muestras biológicas de riesgo.

Para su traslado a un laboratorio local, las muestras se acondicionan utilizando un sistema de doble contención, que incluye un primer envase primario (tubo o contenedor estanco) introducido en una bolsa de plástico sellada, y esta a su vez en la bolsa o contenedor de transporte de muestras debidamente identificado.



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 4 de marzo de 2026