



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/26/09)

Título del ensayo

Ensayo clínico Fase IIa, de un solo brazo, unicéntrico, abierto y de prueba de concepto, que evalúa el aumento de la frecuencia de dosificación de zabilugene almadenorepvec (VCN-01) en combinación con gemcitabina y nab-paclitaxel (GnP), en pacientes con cáncer de páncreas metastásico de nuevo diagnóstico (VIRAGE2)", del promotor Theriva™ Biologics, SL.

Organismo modificado genéticamente

El organismo modificado genéticamente, VCN-01, es un adenovirus oncolítico derivado de HAd5 diseñado para el tratamiento de tumores desmóticos. Su genoma contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales, lo que resulta en una potente capacidad de eliminación de tumores humanos. Las cuatro modificaciones genéticas respecto a la cepa salvaje HAd5 son:

- 1) La inserción de un promotor tumor-específico que inhibe la expresión de proteínas virales en células normales.
- 2) La mutación en $\Delta 24$ del gen E1A que impide que el virus replique en células normales.
- 3) La sustitución de un dominio de la proteína de la fibra del adenovirus para reducir la llegada del virus al hígado.
- 4) Inclusión de una unidad de expresión para el gen de la hialuronidasa de esperma humano (PH20), enzima degradadora de matriz que hace aumentar la diseminación intratumoral del efecto oncolítico dentro del tumor. La hialuronidasa es una enzima degradadora de ácido hialurónico; y éste, uno de los principales componentes de la matriz extracelular que envuelve las células tumorales *in vivo*. La expresión de hialuronidasa por el virus (en color rosa en el esquema) favorece la diseminación intratumoral del virus, y la extravasación de fármacos que se administren en combinación con el virus.

La ausencia de elementos no deseados en el virus final se evalúa tanto en los plásmidos intermedios generados para la obtención de VCN-01, como en los distintos lotes de virus intermedios hasta la generación del lote clínico final a inyectar en los pacientes. La comprobación de la secuencia de los diferentes constructos se realiza mediante 2 técnicas:

- por secuenciación con oligonucleótidos específicos de las regiones a evaluar y comparación con la secuencia teórica.
- por mapa de restricción (digestión del genoma completo con enzimas de restricción y comparación con el patrón de bandas teórico).

Características del ensayo

El OMG se administrará a los pacientes por infusión endovenosa.

El ensayo se realizará en el Hospital 12 de Octubre.



Una vez VCN-01 infecta una célula tumoral, el virus reconoce si la célula expresa niveles altos del factor de transcripción E2F-1 (característico de este tipo de células) y en caso de que así sea, el virus activa su maquinaria replicativa. Con ello acabará eliminando la célula tumoral infectada y generará aproximadamente 10.000 copias de sí mismo que infectarán las células circundantes, donde nuevamente reconocerán si éstas son tumorales o normales. Adicionalmente la expresión de hialuronidasa por parte de VCN-01 favorecerá la diseminación de la progenie viral, y, en caso de administrarse el virus con quimioterapia, mejoraría también la difusión intratumoral de la gemcitabina y nab-paclitaxel. Globalmente, el mecanismo terapéutico de VCN-01 se explica como la combinación del efecto lítico del virus, su capacidad de modificación de la matriz extracelular y la consiguiente quimiosensibilización.

La excreción de genomas de VCN-01 se evaluará en sangre los días 1º, 8º y 15º de cada ciclo de tratamiento y un mes (± 1 semana) después de la última dosis de tratamiento.

Todos los controles de los niveles de virus en sangre del paciente se efectuarán mediante la técnica de qPCR para la presencia de adenovirus en el laboratorio encargado para el análisis de las muestras.

Identificación de riesgos potenciales

El OMG se ha liberado en tres ensayos: [B/ES/13/04](#), [B/ES/13/05](#) y [B/ES/22/18](#).

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Todos los centros participantes en el ensayo clínico mantendrán procedimientos y medidas de seguridad adecuados para trabajar con organismos modificados genéticamente, garantizando el pleno cumplimiento de los requisitos del promotor, la legislación aplicable, la normativa y las políticas de cada centro.

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 ni para 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 20 de abril 2026