

**Si,adMODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA
LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE
DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL
ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE**

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la España notificación:	
b) Número de la notificación:	B/ES/26/05
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	06/02/2026
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico abierto de fase Ib/IIa para evaluar la seguridad y tolerabilidad de dos dosis ascendentes de TET-101, un producto de terapia génica administrado por vía intracisternal en pacientes con demencia moderada debida a la enfermedad de Alzheimer
e) Período propuesto para la liberación:	Del 15 de Junio de 2026 al 12 de Abril de 2031

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Tetraneuron SL
-------------------------------------	----------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input type="checkbox"/>
	- insectos <input type="checkbox"/>

- peces <input type="checkbox"/>
- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)
b) Identidad del OMG (género y especie): Dependoparvovirus; Virus adenoasociado recombinante, serotipo 9 (AAV9)
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: TET-101 es un vector recombinante de virus adenoasociado (AAV9) que es incompetente para la replicación. Todas las secuencias codificantes virales han sido eliminadas y sustituidas por el casete del transgén terapéutico, conservándose únicamente las repeticiones terminales invertidas (ITR). Como resultado, el vector carece de los elementos genéticos necesarios para la replicación o la producción de partículas virales infecciosas, incluso en presencia de virus auxiliares. Tras la administración, el genoma del vector persiste predominantemente como ADN episomal, sin integración ni replicación.

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país:	

5. Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

6. Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación:	
- Número de la notificación:	

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG

TET-101 es un organismo modificado genéticamente no replicativo que se manipula y administra en condiciones controladas por personal hospitalario debidamente

capacitado, de conformidad con los procedimientos hospitalarios establecidos. En consecuencia, el riesgo de liberación no intencionada al medio ambiente se considera mínimo.

Una posible vía de exposición ambiental es la eliminación del vector tras su administración. No obstante, dado que TET-101 se administra a través de la cisterna magna y no por vía intravenosa, la probabilidad y la magnitud de la diseminación sistémica y de la posterior eliminación del vector se reducen significativamente.

Un estudio de eliminación del vector en primates no humanos demostró que el ADN del vector TET-101 era detectable en saliva, orina y heces a los 3 días tras la administración, pero dejó de ser detectable a partir del día 14. El material detectado estaba presente en niveles muy bajos y no mostró evidencia de replicación.

Estos hallazgos, junto con los datos de Fleischmann et al. (2023)¹, que demuestran la rápida degradación del rAAV en aguas residuales y lodos activados, indican que la probabilidad de diseminación de TET-101 a otros seres humanos, animales o al medio ambiente es considerada insignificante. Cualquier exposición incidental de personas distintas de los sujetos tratados, incluida la exposición a través de vías ambientales, sería insuficiente para suponer un riesgo para la salud humana o el medio ambiente.

¹Tobias Fleischmann. Assessing the environmental fate of rAAV in activated sludge and water: Implications for environmental risk assessments and GMO regulatory frameworks. *Journal of Environmental Management*, Volume 345, 2023, 118754. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2023.118754>.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): **no procede**

ii) Género: **Dependoparvovirus (Virus adenoasociado)**

iii) Especie: **Virus adenoasociado**

iv) Subespecie: **Serotipo 9 (AAV9)**

v) Cepa: **No aplicable (vector recombinante)**

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): **No aplicable**

vii) Nombre vulgar: **Virus adenoasociado (AAV)**

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí

No

No se sabe

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí

No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>
----	--

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): los hospedadores específicos incluyen a los humanos y a los primates no humanos.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No aplicable	

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR)

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR)

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
El AAV cumple con la definición de un agente biológico del Grupo de Riesgo 1 según la Directiva 2000/54/CE («un agente biológico que es poco probable que cause enfermedad en los seres humanos») y está clasificado en el Nivel de Bioseguridad 1 (BSL-1)	

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input type="checkbox"/>	

animales	<input type="checkbox"/>
plantas	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

No aplicable

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: La replicación del AAV de tipo salvaje depende de un virus ayudante.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No aplicable

c) Modo de reproducción

	Sexual	Asexual
No aplicable		

d) Factores que afectan a la reproducción:

La reproducción del virus AAV de tipo salvaje (**wtAAV9**) depende de la coinfección con un virus auxiliar (p. ej., adenovirus o herpesvirus), siendo esta condición necesaria para una replicación eficiente. Este virus auxiliar le aporta varias regiones génicas funcionales:

- E1A, transactiva genes celulares y virales necesarios para la reproducción del virus AAV.
- E1B, mantiene la célula viva para la producción viral.
- E2A, codifica para una proteína de unión a ssADN que facilita la estabilidad y replicación del genoma viral monocatenario.
- E4, facilita el procesamiento y exportación nuclear de transcritos virales y la eficiencia de la replicación del virus AAV.
- VA RNA, inhibe la respuesta antiviral celular y permite la traducción eficiente de proteínas virales.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

i)	endosporas	<input type="checkbox"/>
ii)	quistes	<input type="checkbox"/>

- | | | |
|-------|--|--------------------------|
| iii) | esclerocios | <input type="checkbox"/> |
| iv) | esporas asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| v) | esporas sexuales (hongos) | <input type="checkbox"/> |
| vi) | huevos | <input type="checkbox"/> |
| vii) | pupas | <input type="checkbox"/> |
| viii) | larvas | <input type="checkbox"/> |
| ix) | otras (especificuense): <input checked="" type="checkbox"/> : No aplicable | |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia: Estudios extensos sobre vectores AAV han demostrado que la exposición al calor, a la radiación UV o a pH extremos puede inactivar las partículas del vector recombinante. El AAV de tipo salvaje es susceptible a desinfectantes virucidas adecuados, como lejía al 10 %, ácido peracético >0,25 % o hipoclorito de sodio/lejía al 10 % (durante al menos 30 minutos)

10. a) Vías de diseminación

10.a) Vías de diseminación

Los virus adenoasociados (AAV) de tipo salvaje pueden transmitirse entre individuos a través del contacto con secreciones biológicas, incluyendo la exposición a gotículas respiratorias, contacto con mucosas o vía parenteral, generalmente en presencia de coinfección con un virus helper como adenovirus o herpesvirus.

Por tanto, la diseminación de los virus adenoasociados de tipo natural o salvaje puede producirse por inhalación de gotículas en aerosol, contacto con las mucosas, inyección parenteral o ingestión y coinfección con un virus auxiliar.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que influyen en la diseminación incluyen la dosis emitida, la generación de aerosoles y la proximidad o intimidad del contacto

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

No procede

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

i) Inserción de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Eliminación de material genético	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El vector viral se diseña mediante la sustitución de todas las secuencias codificantes endógenas por el casete de expresión hE2F4DN que codifica para la forma dominante negativa (DN) del factor de transcripción humano E2F4 con la mutación T248A/T250A que previene su fosforilación por la quinasa p38MAPK, activada en respuesta al estrés celular. Esto mantiene la función homeostática de E2F4 en presencia de p38MAPK activa. La cápside AAV9 proporciona un tropismo específico por el sistema nervioso central (SNC), lo que garantiza una administración neuronal dirigida; la expresión del transgén específica de neuronas se restringe aún más mediante la inclusión del promotor humano de la sinapsina 1 (hSyn1) dentro del casete. Tras la entrada nuclear, el genoma del vector persiste como un episoma no integrado en el genoma de la célula hospedadora, lo que permite una expresión sostenida a largo plazo. Debido a la eliminación de los genes nativos rep y cap, el vector es intrínsecamente incompetente para la replicación

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5.	

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>

<p>Elemento de transposición <input type="checkbox"/></p> <p>Otros (especifíquense): neDNA: plataforma de síntesis enzimática de ADN y libre de células</p>
<p>b) Identidad del vector: TET-101 se fabrica mediante la transfección de células Pro10™ con los siguientes tres neDNA que contienen: (1) el transgén, (2) los genes rep y cap del AAV y (3) los genes auxiliares de Ad5 que codifican VA-RNA, E2A y E4</p>
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los plásmidos precursor utilizados para generar el neDNA se replicaron en <i>E. coli</i>.</p>
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos: No procede. <input type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense): No procede.</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: La kanamicina está presente únicamente en los plásmidos precursores utilizados para generar el neDNA; no está presente en el producto final de OMGfármaco</p>
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector :</p> <p>Los neDNA proporcionan los componentes necesarios para la producción de TET-101. Estos ADN sintéticos contienen el casete del transgén flanqueado por las ITR, los genes rep (necesarios para la replicación y el empaquetamiento del casete del transgén), el gen cap (necesario para la formación de la cápside) y los genes auxiliares adenovirales (E4, E2A y VA RNA)</p>
<p>f) Método de introducción del vector en el organismo receptor</p> <p>i) transformación <input type="checkbox"/></p> <p>ii) electroporación <input type="checkbox"/></p> <p>iii) macroinyección <input type="checkbox"/></p> <p>iv) microinyección <input type="checkbox"/></p> <p>v) infección <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>vi) otros, (especifíquense) Transfección. Transfección triple de la línea celular Pro10™ con neDNA: (1) ADN sintético que contiene el genoma E2F4DN con el transgén flanqueado por ITR, (2) ADN sintético para el empaquetamiento y seudotipado: genes rep y cap, y (3) ADN auxiliar sintético</p>

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifiquense):	No procede

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El casete de expresión comprende una secuencia palindrómica de cadena sencilla con los siguientes elementos:</p> <ul style="list-style-type: none">• ITRs invertidas 3' y 5' de AAV2, con una ITR adicional mutada en el centro de la secuencia palindrómica• Promotor humano de sinapsina (hSyn1)• Transgén E2F4DN• Potenciador transcripcional: WPRE3S, que contiene la secuencia de señal de poli(A)
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none">• ITRs 3' y 5' e ITR mutada: AAV2• Promotor hSyn1: humano• Transgén E2F4DN: humano• WPRE3SL: elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis del marmota mutante• Poli(A): secuencia consenso; la señal de poliadenilación AAUAAA es común en la mayoría de los transcritos de ARNm en todos los eucariotas

- c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG :
- ITRs 3' y 5': secuencias cis que actúan para la replicación y el empaquetamiento del genoma del vector
 - ITR mutada: espaciador entre las secuencias palindrómicas
 - Promotor hSyn1: impulsa la expresión del transgén
 - Transgén E2F4DN: componente terapéutico del OMG contribuyen al mantenimiento de la homeostasis neuronal. No confiere capacidad replicativa ni ventajas selectivas al organismo receptor.
 - WPRE3SL: elemento regulador post-transcripcional del virus de la hepatitis del marmota mutante, que carece de capacidad tumorigena. El casete WPRE3SL contiene la secuencia de señal de poliadenilación tardía SV40, además de un elemento potenciador de poliadenilación aguas arriba, repetido en tándem.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): El fragmento insertado descrito es recombinante y reemplaza completamente el genoma del organismo parental: AAV de tipo salvaje

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	X
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): Phylum: Chordata Clase: Mammalia
Otros (especifíquense): No procede	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Orden: Primates
ii) Familia (plantas): no aplicable
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>sapiens</i>
v) Subespecie: <i>sapiens</i>
vi) Cepa: No aplicable
vii) Cultivar/línea de reproducción: No aplicable
viii) Patovar: No aplicable
ix) Nombre vulgar: Ser humano

3. ¿Es el organismo vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

- b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

Los virus AAV recombinantes no son patógenos para humanos ni para primates no humanos, aunque pueden infectar células de humanos y primates no humanos y pueden persistir dentro de las células infectadas en forma episómica. Los virus AAV recombinantes no son tóxicos, virulentos, alergénicos ni portadores (vectores) de ningún patógeno. No se replican, no activan otros virus latentes ni colonizan otros organismos.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: El OMG puede detectarse mediante diversas técnicas de PCR con cebadores/sondas específicos para la región codificante de E2F4DN y la secuencia WPRE3SL

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Técnicas basadas en PCR que utilizan cebadores/sondas específicos para la región codificante de E2F4DN y la secuencia WPRE3SL

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

El propósito de la liberación es llevar a cabo el ensayo clínico identificado como TET-101-A-01 en el centro clínico designado. La expresión de E2F4DN tiene como objetivo alterar la progresión de la enfermedad en pacientes con demencia moderada por la enfermedad de Alzheimer y favorecer la recuperación funcional neuronal. Este planteamiento terapéutico busca no solo frenar sino también revertir el deterioro fisiopatológico subyacente y mejorar la función cognitiva, representando una estrategia innovadora en el desarrollo de terapias génicas para enfermedades neurodegenerativas complejas. La liberación estará estrictamente limitada a este centro (hospital) y se utilizará bajo condiciones controladas. No se esperan beneficios ambientales significativos de esta liberación, ya que está limitada en alcance y escala. Todos los procedimientos de manipulación, administración y eliminación están diseñados para prevenir impactos ambientales

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: TET-101 se administrará directamente en la cisterna magna de participantes adultos con enfermedad de Alzheimer moderada, dentro del entorno controlado de un ensayo clínico en el hospital del participante (sitio clínico). Esta administración se realiza bajo estricta supervisión clínica y no ocurre en el hábitat natural ni en el ecosistema típico donde normalmente se encontraría el vector viral o su organismo parental	

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital HM Puerta del Sur Av. Carlos V, 70 28938 Móstoles · Madrid · España
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): No aplicable ii) área de liberación más amplia (m ²): No aplicable
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: TET-101 se administrará mediante una inyección única en la cisterna magna en un entorno hospitalario. No hay áreas protegidas o sensibles en las cercanías, y no se espera que la administración entre en contacto con ningún biotopo o área protegida de este tipo
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: TET-101 se administrará como una única inyección intracisterna magna en un entorno hospitalario, bajo condiciones clínicas controladas. No se prevé ninguna interacción con fauna local o migratoria, ganado o cultivos, dado que la administración se realiza dentro de un entorno médico contenido.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Se incluirán nueve pacientes en un único centro en España. Tres pacientes recibirán la cohorte de dosis baja en administración única. Los siguientes tres pacientes recibirán la cohorte de dosis alta en administración única.
--

Un Comité de Seguridad independiente recomendará si los tres pacientes finales planificados deben recibir la dosis alta o la baja, basándose en los datos acumulados.

b. Duración de la operación: Se espera que el procedimiento completo de administración no dure más de 1 hora. Se espera que la dosis preparada se administre dentro de las 8 horas posteriores a su preparación

c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

TET-101 se suministrará a la farmacia del centro en viales. El personal debidamente capacitado será responsable de preparar la dosis de cada paciente en la farmacia del centro. Después de preparar la dosis final, la jeringa sellada se etiquetará adecuadamente (indicando material OMG y se transportará al quirófano en un contenedor de transporte adecuado a temperatura ambiente, de acuerdo con los procedimientos de transporte del centro.

La jeringa se abrirá y el OMG se administrará en el quirófano durante el procedimiento quirúrgico, siguiendo los protocolos médicos y de esterilización estándar. La liberación del OMG se limitará a la administración en la cisterna magna del sujeto. Todos los materiales contaminados utilizados durante la preparación y administración de la dosis se eliminarán adecuadamente como residuos biopeligrosos, conforme a la legislación aplicable y a los procedimientos del centro.

Todo el personal médico habrá sido informado previamente sobre la presencia de un OMGen todas las muestras biológicas y habrá recibido capacitación sobre su manejo adecuado. El personal médico seguirá los procedimientos del centro respecto al uso de equipo de protección personal (EPP), incluyendo mascarillas y guantes. El centro clínico utilizará equipos y materiales desechables para el proceso de administración del fármaco del estudio. En caso de un derrame, se seguirán los procedimientos del centro para la limpieza y desinfección de las superficies afectadas. Todos los residuos se eliminarán como residuos biopeligrosos conforme a la legislación aplicable y a los procedimientos del centro. Las agujas se recogerán en contenedores para objetos punzocortantes para prevenir lesiones accidentales por pinchazos.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)

La administración del OMG se llevará a cabo únicamente dentro de un entorno hospitalario controlado y a temperatura ambiente

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

No aplicable

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo diana (si procede): No procede.
El OMG no está diseñado para interactuar con organismos diana ambientales, sino para la transducción de neuronas humanas en un contexto clínico confinado.

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
ii) Familia (plantas):	No aplicable
iii) Género:	<i>Homo</i>
iv) Especie:	<i>sapiens</i>
v) Subespecies:	<i>sapiens</i>
vi) Cepa:	No aplicable
vii) Cultivar/Línea de reproducción:	No aplicable
viii) Patovar:	No aplicable
ix) Nombre vulgar:	Ser humano

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)

E2F4DN se administrará mediante una única administración intracisternal de TET-101. Está diseñado para lograr una expresión estable y potencialmente permanente de la proteína activa E2F4DN en las neuronas

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente

No se anticipan interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor un carácter más invasivo, etc.?

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
Especifíquese:		

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

Las modificaciones genéticas no afectan su supervivencia fuera del huésped ni su probable modo de diseminación. La excreción del vector AAV se ha monitorizado

tanto en humanos como en animales; la excreción es transitoria y ocurre a niveles bajos. No se espera que el OMGI se establezca en ningún ecosistema conocido

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG:

No procede.

No se identifican organismos no diana que puedan verse afectados, dado que la liberación se realiza en un entorno clínico confinado.

i) Orden y taxón superior (animales): No aplicable
ii) Familia (plantas): No aplicable
iii) Género: No aplicable
iv) Especie: No aplicable
v) Subespecie: No aplicable
vi) Cepa: No aplicable
vii) Cultivar/línea de reproducción: No aplicable
viii) Patovar No aplicable
ix) Nombre vulgar: No aplicable

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Las modificaciones genéticas presentes en TET-101 no afectan a su huésped natural ni a su tropismo tisular. Una vez administrado a una persona, se espera que TET-101, al igual que su AAV parental de tipo salvaje (wtAAV), transduzca diversos tejidos en los que puede distribuirse. Sin embargo, TET-101 se administra intencionalmente de forma directa en el sistema nervioso central, en parte para limitar la biodistribución sistémica; el uso de la vía de la cisterna magna tiene como objetivo dirigir predominantemente la transducción del tejido neural. No se prevé ninguna transferencia de material genético entre el organismo modificado genéticamente y otros organismos
b) De otros organismos al OMG: Ver 7 a)
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No aplicable

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

No se han realizado estudios específicos sobre la transmisión del organismo modificado genéticamente entre humanos o animales, ni sobre el impacto ecológico del vector en entornos naturales simulados. Fleischmann (2023) indica que las partículas de virus adenoasociado recombinante (rAAV) no son estables ni solubles al ingresar en una planta típica de tratamiento de aguas residuales y, por lo tanto, no representan una amenaza para el medio ambiente natural. En consecuencia, el posible impacto ambiental a través de la liberación en aguas residuales se considera mínimo y despreciable en términos de relevancia ecológica.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)

No se conocen ni se anticipan. El AAV no participa en ningún proceso biogeoquímico. No respira ni contribuye a procesos importantes de producción o descomposición. En su forma de virión, no presenta actividad metabólica.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La eliminación del vector por cada sujeto se monitorizará en distintos puntos temporales (día 7 y meses 1 y 2 tras la administración). Se analizarán muestras de orina, saliva, heces, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) para la detección y cuantificación del transgén mediante una qPCR específica.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Se considera que la posibilidad de efectos sobre el ecosistema es despreciable, por lo que no se ha planificado ningún monitoreo.

3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos

No aplica; no se anticipa la transferencia de material genético donado por el paciente a otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No aplicable.

5. Duración del seguimiento

Dos meses. Se recogerán muestras para la detección de liberación viral a los 7 días y a los 1 y 2 meses después de la administración.

6. Frecuencia del seguimiento

Durante el primer mes tras la administración, se recogerán muestras el día 7 y al mes 1. Se debe recoger una muestra adicional al mes 2.

I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todos los materiales desechables que entren en contacto con TET-101 y con los fluidos biológicos de los sujetos se desecharán de acuerdo con las prácticas y políticas del centro para la manipulación y descontaminación de desechos biopeligrosos. En general, los materiales desechables se eliminarán en contenedores para objetos punzocortantes o bolsas de riesgo biológico y se descontaminarán mediante autoclave, incineración o ambos métodos. Los materiales no desechables se descontaminarán según las prácticas y procedimientos del centro, por ejemplo, mediante tratamiento con un desinfectante adecuado o autoclave.

Los viales de TET-101, tanto usados como no usados, se conservarán en el centro del ensayo clínico hasta que la persona designada haya completado la contabilidad del fármaco del estudio. Todos los viales no usados se almacenarán bajo las

condiciones requeridas (≤ -60 °C). Los viales no usados, usados o parcialmente usados podrán desecharse como desechos biopeligrosos en el sitio, cumpliendo únicamente con los requisitos locales, y únicamente después de que se haya completado la contabilidad. Los viales no usados se devolverán al promotor cumpliendo con la normativa aplicable que regula los organismos genéticamente modificados.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todos los desechos generados (materiales que hayan estado en contacto con el organismo modificado genéticamente durante la preparación y administración del Producto de Investigación) y otros elementos que puedan haber estado expuestos al OMG se eliminarán de acuerdo con la normativa local y los procedimientos del sitio, cumpliendo con las normas o leyes sobre desechos biopeligrosos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

TET-101 se administrará mediante una única inyección en la cisterna magna. Los desechos generados durante la preparación y administración de TET-101 pueden incluir viales, tubos, jeringas, agujas, guantes, batas, contenedores utilizados durante la preparación de la dosis y materiales empleados durante la administración.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los materiales desechables (incluidos guantes, mascarillas, jeringas, agujas y tubos) que entren en contacto con TET-101 durante la preparación de la dosis, la administración o la recolección de muestras biológicas se desecharán de acuerdo con las prácticas y políticas del centro. Por ejemplo, los materiales se eliminarán en contenedores para objetos punzocortantes o bolsas de riesgo biológico y se descontaminarán mediante autoclave, incineración o ambos métodos. Los desechos líquidos se descontaminarán y se desecharán como residuos biopeligrosos siguiendo las prácticas del centro.

El equipo quirúrgico no desechable se limpiará con un desinfectante químico con actividad virucida demostrada (por ejemplo, una solución de hipoclorito de sodio al 10%) y posteriormente se esterilizará en autoclave de acuerdo con las prácticas estándar del centro.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

TET-101 será administrado por profesionales médicos a sujetos que cumplan con los criterios de elegibilidad del ensayo. Estos profesionales recibirán la capacitación adecuada y se garantizará el acceso restringido al quirófano. Todo el personal médico habrá sido informado previamente sobre la presencia de un organismo modificado genéticamente en todas las muestras biológicas y habrá recibido instrucciones sobre su manejo seguro.

Se considera altamente improbable la diseminación de TET-101 y, en el caso improbable de que ocurra, se limitaría a casos aislados en ubicaciones geográficas concretas. El riesgo de infección generalizada se considera despreciable.

En caso de una inyección accidental con material que contenga el OMG, la zona debe lavarse cuidadosamente con agua y jabón, seguida de un enjuague abundante con agua. El incidente se gestionará de acuerdo con las políticas existentes del hospital para emergencias agudas. Si un profesional de la salud sufre una lesión por pinchazo con aguja, el incidente se reportará a salud ocupacional y a la dirección, conforme a los procedimientos establecidos del sitio para terapias génicas y celulares.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas

En caso de un derrame del producto de investigación durante su transporte o en el sitio, el derrame debe ser contenido y la zona descontaminada con una solución de lejía al 10%. La solución de lejía debe permanecer en contacto con la superficie durante al menos 20 minutos.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

La administración de TET-101 se llevará a cabo en un entorno hospitalario controlado. La eliminación de materiales contaminados seguirá las normas locales y los procedimientos del centro. No se espera que el OMG entre en contacto con plantas, animales o suelo.

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable

En el contexto del ensayo clínico, y en el caso de que se detecte algún efecto adverso imprevisto asociado con el organismo modificado genéticamente, se activarán de inmediato los planes de gestión de riesgos establecidos, con el objetivo de proteger la salud de los participantes, del personal involucrado y del medio ambiente.

Estas medidas incluyen la evaluación inmediata del riesgo, la suspensión temporal o permanente del ensayo cuando sea apropiado, la implementación de medidas de contención y control del OMG, la gestión segura de los desechos, la retirada o neutralización del organismo cuando sea necesario, y la notificación inmediata a las autoridades competentes. Además, se llevará a cabo un monitoreo continuo y se adoptarán medidas correctivas adicionales para prevenir impactos adicionales y garantizar el cumplimiento de la normativa ambiental y de salud vigente.