

**MODELO 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 notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/15/13
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	16-Oct-2015
d) Título del proyecto:	Estudio aleatorizado de fase III sobre el trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico con o sin una estrategia de apoyo con linfocitos HSV-TK donados, en pacientes con leucemia aguda de alto riesgo.
e) Período propuesto para la liberación:	No menos de 5 años

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	MolMed SpA Via Olgettina 558 20132 Milano (Italy)
-------------------------------------	---

3. Definición de la OMG

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide <input type="checkbox"/> Virus ARN <input type="checkbox"/> Virus ADN <input type="checkbox"/> 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
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
b) Identidad del OMG (género y especie)	<i>Células T obtenidas de un donante haploidéntico (Género: Homo Especie: Homo Sapiens)</i>

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

El OMG es estable cuando está almacenado en vapor de nitrógeno líquido hasta 18 meses. Una vez deshelado, el OMG es estable durante dos horas a temperatura ambiente.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: Alemania, Francia, Bélgica, Italia - Número de la notificación: Alemania y Francia: No facilitado número de notificación ya que la autorización está incluida en la autorización del ensayo clínico, Italia: números de notificación: MI/IC/IMP2/01-002Rev 02 de fecha 30 de Mayo de 2013 y MO/IC/IMP2/II/001 de fecha 27 de Octubre de 2011, Bélgica: número de notificación: SBB 219 2012/0482 de fecha 27 de Agosto de 2012.	

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

La notificación presentada está relacionada con el empleo de un organismo modificado genéticamente (OMG) que consiste células T donadas modificadas para expresar el gen de suicidio HSV-TK y el  $\Delta$ LNGFR. El OMG se utiliza como tratamiento de trasplante post BM en pacientes afectados por leucemia aguda de alto riesgo y empleado en un ensayo clínico multinacional de Fase III. La célula genéticamente modificada ayudará a la reconstitución inmune de los pacientes post-trasplantados que han padecido régimen mieloablativo y en caso de urgencia de Injerto vs Enfermedad Receptora (GvHD, puedan ser eliminados por selección negativa con el uso del pro-fármaco Ganciclovir (GCV). Las células modificadas genéticamente están preparadas por transducción ex vivo con un vector retroviral del donante de células T en unas instalaciones ubicadas en Italia y autorizadas para la

fabricación de los OMG. El centro hospitalario estará únicamente encargado de la administración del OMG a los pacientes descongelando la bolsa que contiene el DP congelado y montando los aparatos de infusión. Todos los procedimientos para la administración se realizarán de un modo cerrado de forma que no ocurra ningún contacto directo entre el OMG y el personal responsable de la administración al paciente. El riesgo ambiental asociado con el empleo del OMG en el centro hospitalario puede ser considerado insignificante basado en las siguientes consideraciones:

1. El OMG no es capaz de sobrevivir fuera de los pacientes previstos o del donante haploide o bajo las condiciones específicas de la fabricación
2. El OMG es capaz de sobrevivir y proliferar únicamente en presencia de IL-2. Una vez infundido es probable que no posea ninguna ventaja de crecimiento selectiva en vivo. También, los transgenes no ofrecen ninguna ventaja o desventaja selectiva en el contexto de las condiciones ambientales
3. La aproximación terapéutica basada en una estrategia de suicidio debería limitar en principio el riesgo de cualquier crecimiento incontrolado de células transducidas, ya que se pueden eliminar con la administración GCV.
4. La administración del producto se realiza bajo estrictas condiciones asépticas y conforme a estrategias de manipulación seguras incluyendo medidas que respondan a vertidos accidentales. Por lo tanto, no se espera que se produzca la liberación en el entorno durante la administración a los pacientes. En caso sangrado accidental de los pacientes, se puede considerar insignificante el impacto medioambiental puesto que los niveles de células transducidas en la sangre de los pacientes tratados son sumamente bajos y siguen una curva que disminuye con el tiempo.
5. El OMG está principalmente concebido para ser administrado en pacientes suprimidos inmunológicamente para ayudar la reconstitución inmune. Los individuos que son completamente competentes inmunes deberían ser capaces de limpiar las células transducidas mediante un rechazo del injerto. No se permite la participación en la administración del personal del hospital que esté comprometido de forma inmune.
6. Basándonos en los datos hasta ahora obtenidos el riesgo de fuga de RCR o el vertido de partículas virales libres se considera insignificante.
7. El OMG no está planeado ni como alimento animal o producto veterinario, ni tampoco se generan subproductos/metabolitos que pudieran ser utilizados con tal propósito. La evaluación del riesgo medioambiental no indicó ningún riesgo de contacto con Zalmoxis de animales o de comida/cadena alimentaria.
8. No se transfiere ningún gen de resistencia a antibióticos con el vector retroviral a los linfocitos T. Por lo tanto, no hay ninguna indicación para cambiar ninguna práctica médica relacionada con la resistencia a los antibióticos.

**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	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
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"/>
<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Género: Homo
iii) Especie: Homo Sapiens
iv) Subespecie:
v) Cepa:
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: Células humanas

3. Distribución geográfica del organismo: No Relevante

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

Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: i) Sí <input type="checkbox"/> En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: Atlántico <input type="checkbox"/> Mediterráneo <input type="checkbox"/> Boreal <input type="checkbox"/> Alpino <input type="checkbox"/> Continental <input type="checkbox"/> Macaronésico <input type="checkbox"/> ii) No <input checked="" type="checkbox"/> NR iii) No se sabe <input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo: Las células T son células sanguíneas, por lo que el hábitat natural del OMG es el cuerpo humano.

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):
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No Relevante

5.a) Técnicas de detección

Detección de marcadores superficiales específicos FACS
--

5.b) Técnicas de identificación

Las células T son caracterizadas por la expresión del marcador CD3 en la membrana celular.
--

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"/>
En caso afirmativo, especifíquese: Nivel de Bioseguridad 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.		

8. Información sobre reproducción: No relevante. El OMG no se puede reproducir.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:

9. Capacidad de supervivencia: No relevante para este producto ya que la supervivencia de las células ocurre únicamente en el cuerpo humano o en condiciones de cultivo específicas.

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 type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia No Aplicable. El OGM no puede sobrevivir en otros entornos distintos a las condiciones de cultivo.

10.a) Vías de diseminación

No Aplicable. El OGM no es para liberación deliberada al Medio Ambiente.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

No Aplicable.

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)

**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 type="checkbox"/>
iii) Sustitución de una base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusión celular	<input type="checkbox"/>
v) Otro (especifíquese)	<input type="checkbox"/>

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La modificación genética permite al OMG final, definido como células T transductoras, expresar el gen de suicidio HSV-TK y el gen marcador  $\Delta$ LNGFR

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input 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 checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector: SFCMM-3 Mut2 #48. Vector retroviral recombinante: familia Retroviridae, género: Gammaretrovirus, Especie: retrovirus murino relacionado con leucemia	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Espectro anfotrófico capaz de transducir células humanas.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense): Forma truncada endocitoplasmática del Receptor del Factor de Crecimiento del Nervio Bajo ( $\Delta$ LNGFR)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector: (referencia en adjuntos 1 y 2 para mapa de restricción y secuencia del vector)	
a. Genes estructurales: fragmento de 700 pb de gen gag,	
b. Gen $\Delta$ LNGFR	
c. Gen HSV-Tk	
d. Repeticiones Terminales Largas	
e. Promotor SV40	
f) Método de introducción del vector en el organismo receptor	
i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>

iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input checked="" type="checkbox"/>
vi) otros, (especifíquense)	

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, (especifíquense)	

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Genes estructurales: fragmento de 700 pb de gen gag,</li> <li>b. Gen <math>\Delta</math>LNGFR: El fragment se ha insertado en el sitio de restricción Hind III(5')/NaeI del vector</li> <li>c. Gen HSV-Tk: El fragmento se ha insertado en el sitio de restricción único Upa del vector</li> <li>d. Repeticiones Terminales Largas</li> <li>e. Promotor SV40</li> </ul>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Fragmento de 700 pb de gen gag: MoMSV</li> <li>b. Gen <math>\Delta</math>LNGFR: Homo Sapiens</li> <li>c. HSV-Tk Mut2: Virus Herpes Simplex tipo I cadena CL101</li> <li>d. LTR: virus de la leucemia murina de Moloney</li> <li>e. Promotor SV40: Virus de simio 40</li> </ul>

<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>a. <i>Fragmento de 700 pb de gen gag: codon ATG inicial modificado en un codon de parada TAG para que no se pueda generar transcripción funcional</i></p> <p>b. <i>Gen <math>\Delta</math>LNGFR: el gen es expresado como molécula de superficie en la membrana celular y así funciona como gen marcador para células de transducción positiva reconocido por el análisis FACS. El truncamiento de la cola endocitoplasmática afecta secuencia abajo a la señalización sobre la unión de anticuerpos</i></p> <p>c. <i>Gen HSV-Tk: La proteína es usada como marcador de selección negativo para eliminar por vía de mecanismo de suicidio células transducidas positivamente en presencia de ganciclovir. Una mutación silenciosa T <math>\rightarrow</math> C se introdujo en la posición 1996 del tipo de gen salvaje para evitar el fenómeno de unión por inactivación del sitio de unión del donante y así minimizar la resistencia a GCV (Garin M et al, Blood 97:122, 2001).</i></p> <p>d. <i>LTR: element regulador para el gen HSV-Tk</i></p> <p>e. <i>Promotor SV40: elemento regulador para el gen <math>\Delta</math>LNGFR</i></p>	
<p>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense): <input checked="" type="checkbox"/></p>	
<p>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>	

**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 checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input 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):
Otros ( especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Virus
ii) Familia (plantas): Retroviridae
iii) Género: Retrovirus $\gamma$
iv) Especie: Virus de leucemia murina
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

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

animales	<input checked="" type="checkbox"/>
plantas	<input type="checkbox"/>
otros	<input type="checkbox"/>
(b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
No se sabe <input type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:	

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese: Nivel 2	

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

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

### E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>



Análisis de la expresión de los genes insertados
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Expresión constitutiva de los transgenes

**F. Información sobre la liberación**

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

Realización de un ensayo clínico de Fase III
--

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese:	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Complejo Hospitalario de Navarra – Departamento de Hematología (antiguo hospital de Navarra) Irunlarrea, 3 31008 - Pamplona España
b) Área del lugar (m <sup>2</sup> ): (i) lugar real de la liberación (m <sup>2</sup> ): (ii) área de liberación más amplia (m <sup>2</sup> ):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No relevante. No hay proximidad a áreas protegidas o biotopos
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No relevante. El OMG es manipulado únicamente en áreas restringidas con medidas específicas para evitar diseminación, por lo que no es posible la interacción con la flora o la fauna

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Concentración de OMG en cultivo: 5-20x10<sup>6</sup> cels/ml</p>
<p>b) Duración de la operación: Los procesos que implican la manipulación del OMG constan de 10 días</p>
<p>(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Para reducir al mínimo la posibilidad del contacto entre Zalmoxis y el entorno se deberán tomar las siguientes medidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El personal del hospital es instruido apropiadamente en las prácticas adecuadas del manejo del producto antes y durante la infusión, y sobre la gestión de residuos.</li> <li>• Se prohíbe comer, beber, fumar, maquillarse y la manipulación de lentes de contacto.</li> <li>• Lavado de manos antes y después de la administración bien con jabón y agua corriente o bien con un apropiado limpiador de manos antiséptico.</li> <li>• Se utilizarán bata, guantes, máscara y gafas de seguridad para la administración.</li> </ul>

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

Clima Mediterráneo
--------------------

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

El OMG se ha manipulado en el centro desde 1998 (fecha de primera notificación MI/IC/OP.IIA798-03). No hay que mencionar impactos potenciales en el Medio Ambiente y en la Salud Humana
---

**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 objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens

v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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

El OMG (células Tk+ transducidas) tiene el objetivo de ayuda a la inmunoreconstitución de pacientes inmunosupresores con actividad adicional GvL. En caso de GvHD, Tk+ cíclicos pueden eliminarse por administración de GCV. El OMG final no tiene órgano diana, por lo que no hay interacción aplicable.

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

Ninguna. El pro-virus integrado no puede interaccionar 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

El OMG no es adecuado para colonizar ni sobrevivir en ningún ecosistema.

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:  
 En caso de liberación accidental de OMG la probabilidad de diseminación en el entorno e infección de cualquier otra especie tiende a cero. En ausencia de condiciones específicas experimentales, las partículas retrovirales SFCMM-3 Mut2 finalmente asociadas con el OMG o producidas por las células transducidas tiene una infectividad potencial insignificante.

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo: No puede ocurrir ninguna transferencia génica ni del OMG a otros organismos ni viceversa ya que la infectividad y supervivencia del OMG en el medio ambiente es insignificante.

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: No se espera ningún intercambio
b) De otros organismos al OMG: No se espera ningún intercambio
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No se espera ningún intercambio

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.):

Se han realizado estudios Fase I/II y los resultados se han reportado en Ciceri et al. Lancet Oncology 2009, 10(5): 489

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

No se conocen o predicen ninguna interacción en los procesos biogeoquímicos o cualquier otra interacción potencial con el posible entorno.

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

Expresión constitutiva de los transgenes

### 2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

Análisis de los genes insertados

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

Expresión constitutiva de los transgenes

### 4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)

No relevante. El objeto de empleo del producto es para pacientes específicos, únicamente en dependencias hospitalarias.

### 5. Duración del seguimiento

No relevante

### 6. Frecuencia del seguimiento

En caso necesario, el ecosistema puede ser monitorizado por los análisis de los genes insertados.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Las áreas y el equipo donde la manipulación ocurre se limpian tras la manipulación con agentes desinfectantes y descontaminantes.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Desechos sólidos y líquidos.

3(b) Tratamiento de residuos

Todos los desechos sólidos que hayan estado en contacto con Zalmoxis deberían ser manejados y eliminados como desechos bio-peligrosos según los procedimientos locales del hospital.  
Los desechos líquidos que contengan Zalmoxis puede ser inactivados con blanqueador de cloro 1/50 (concentración final del 2 %) durante 2 minutos y luego desechado por el fregadero.  
Las agujas se deberían recoger y eliminar según los procedimientos locales del hospital para agujas contaminadas. Utilizar contenedores de agujas para las agujas.

**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

El OMG debe ser manipulado únicamente en área restringida y bajo procedimientos específicos. En vista de ello, la diseminación del OMG en el entorno es un acontecimiento muy improbable y no se han establecido planes de emergencia.

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

En caso de derrame accidental sobre superficies:

- Continuar llevando el equipo protector personal.
- Colocarse un segundo par de guantes.
- Cubrir la superficie con toallas de papel absorbentes.
- Rocíar/enjabonar con desinfectante.
- Quitar tras sumergir un tiempo de 30 minutos. Utilizar pinzas si se han producido pinchazos y eliminar las agujas en un contenedor de agujas. Desechar las toallas de papel y los guantes en cubo de basura.
- Desechar toda la basura, incluidos los guantes, como desechos médicos potencialmente infecciosos.
- Desinfectar y lavar las manos con agua y jabón.

En caso de derrame accidental sobre la ropa:

- Quitar toda la ropa contaminada y ponerla en la lavandería.
- Desinfectar superficies de la piel potencialmente en contacto.
- Quitar guantes y descartar como desechos médicos potencialmente infecciosos.
- Vestirse de nuevo con ropa limpia.
- Cerrar el contenedor con la ropa contaminada y seguir el procedimiento de lavado del hospital para ropa potencialmente contaminada con material biológico infeccioso.

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

No aplicable

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

No aplicable