

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/17/19
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	20/11/2017
d) Título del proyecto:	“Estudio Fase IIb, doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico para evaluar la seguridad, tolerabilidad, eficacia e inmunogenicidad de dos dosis y tres regímenes de dosificación de V160 (vacuna de Citomegalovirus [CMV] en mujeres sanas seronegativas, de 16 a 35 años de edad ”
e) Período propuesto para la liberación:	Desde 15/03/2018 hasta 15/09/2018

2. Notificador

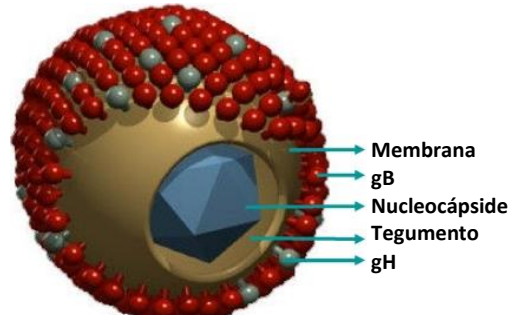
Nombre de la institución o empresa:	Lourdes López Bravo Clinical Research Director Merck Sharp&Dohme de España S.A. Calle Josefa Valcárcel nº38, 28027, Madrid
-------------------------------------	---

3. Definición de la OMG

V160 es una vacuna que se está desarrollando para prevenir la infección congénita por el citomegalovirus humano (CMVH) y, por extensión, de la enfermedad congénita por el CMVH, en lactantes nacidos de mujeres. La infección congénita por el CMVH es una causa frecuente y, no obstante, significativamente infravalorada de enfermedad en los recién nacidos y niños pequeños, lo que incluye ser la causa no genética más frecuente de hipoacusia permanente en los niños de los países desarrollados.

V160 es una vacuna de virus enteros compuesta por CMVH purificado que expresa el complejo pentamérico glucoproteína H (gH) (gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131). Se ha demostrado que el complejo pentamérico gH es importante para generar anticuerpos neutralizantes potentes. V160 se diseñó a partir de la cepa AD169 atenuada, la cual fue evaluada como vacuna de virus vivos en el decenio de 1970. El genoma de V160 posee la misma delección genómica de aproximadamente 15 kb presente en AD169. Además, V160 se diseñó para que mostrara una replicación defectuosa condicionada mediante la fusión de un “dominio de

desestabilización” (ddFKBP) a dos proteínas víricas no estructurales esenciales (IE1/2 y UL51). La replicación de V160 depende de la presencia de una molécula sintética denominada Shield-1, que debe añadirse al medio de cultivo durante la producción. Durante la purificación de la vacuna, la concentración de Shield-1 se reduce por debajo del nivel necesario para favorecer una replicación productiva del virus. Como cabía esperar, en el estudio clínico de fase 1 no se detectaron indicios de diseminación de V160. A tenor de los datos disponibles, V160 se clasifica como un organismo BSL-1. Se considera que V160 debe manejarse bajo las medidas de bioseguridad tipo 1. El virus parental AD169 demostró no ser patogénico en los dos ensayos clínicos realizados en humanos, y se ha clasificado como organismo de bioseguridad 2, BSL-2 por la American Type Culture Collection (ATCC).

<p>a) Indíquese si el OMG es:</p>	<p>Viroide <input type="checkbox"/></p> <p>Virus ARN <input type="checkbox"/></p> <p>Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Bacteria <input type="checkbox"/></p> <p>Hongo <input type="checkbox"/></p> <p>Animal <input type="checkbox"/></p> <p>- mamíferos <input type="checkbox"/></p> <p>- insectos <input type="checkbox"/></p> <p>- peces <input type="checkbox"/></p> <p>- otro animal <input type="checkbox"/></p>	<p><input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase</p>
<p>Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)</p>		
<p>b) Identidad del OMG (género y especie)</p>		
<p>El nombre del OMG es V160, también denominado ddIE1/2-ddUL51 (Wang y cols., Sci Transl Med 2016). El OMG se modificó a partir de una cepa de laboratorio atenuada de CMVH, AD169, que ya había sido evaluada en estudios clínicos. V160 pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae y género Cytomegalovirus.</p>		
<p>V160 es un CMVH con un genoma en torno a 231 kb que incluye la delección de aproximadamente 15 kb presente en el virus parental, AD169. Los viriones constan de un genoma de ADN lineal bicatenario empaquetado en una nucleocápside icosaédrica rodeada de un tegumento proteináceo. Este tegumento está envuelto por una bicapa lipídica que contiene diversas glucoproteínas víricas. Los viriones tienen un diámetro aproximado de 200 nm.</p>		
<div style="text-align: center;">  </div>		

Estructura tridimensional de los viriones de CMVH (Crough y Khanna, Clin Microbiol Rev. 2009)

Los citomegalovirus son virus antiguos, cada uno de los cuales ha evolucionado conjuntamente con su respectiva especie hospedadora durante millones de años (McGeoch y cols., Virus Research 2006). Cada especie animal tiene su propio citomegalovirus y la barrera interespecífica impide que el CMV infecte de manera productiva a otras especies animales (McGeoch y cols., Virus Research 2006). Por ejemplo, incluso entre los macacos de la India y de Java estrechamente emparentados que comparten rasgos genéticos considerables (< 1 % diferentes en una secuencia de copia única (Rogers, Nat Rev Genet 2014)), así como una elevada homología genética de cada CMV (en torno al 89 % a nivel nucleotídico), no es posible una infección interespecífica (Marsh y cols., J. Virol 2011). Debido a la barrera interespecífica, no se conocen bien las funciones de la mayoría de los genes del CMVH, especialmente en lo que respecta a su intervención en la patogenia del virus en el ser humano. La replicación del virus *in vitro* se encuentra estrictamente regulada de forma temporal, con expresión de diferentes conjuntos de genes víricos en distintas fases cinéticas.

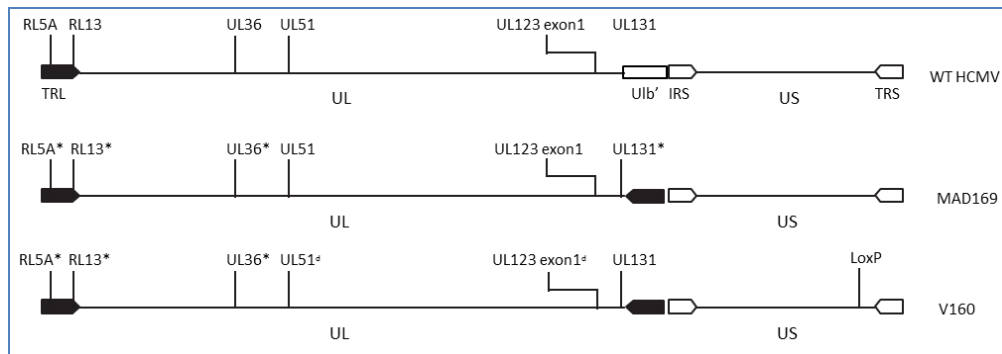
Diversas células humanas, como células epiteliales y endoteliales, células musculares, fibroblastos, leucocitos y células de estirpe mieloide, son vulnerables a la infección por el CMVH *in vitro*. La entrada del CMVH requiere varios complejos glucoproteicos víricos. La glucoproteína B (gB) es una proteína de fusión de clase III (Burke y Heldwein, PLoS Path 2005). Su actividad fusogénica se desencadena por la interacción con complejos que contienen glucoproteínas H (gH) y L (gL). El complejo pentamérico gH, formado por gH/gL unido a pUL128, pUL130 y pUL131, permite que el CMVH infecte a las células epiteliales, células endoteliales y leucocitos, muy probablemente por una vía de endocitosis mediada por receptor (Wang y Shenk, 2005; Ryckman y cols., 2008).

V160 se construyó sobre el esqueleto de la cepa AD169. La cepa vacunal AD169 fue descrita originalmente por Elek y Stern (Lancet 1974). Merck & Co., Inc. recibió el material del Dr. H. Stern en el pase 53 e hizo cinco pases adicionales en fibroblastos humanos WI-38. AD169 de Merck (MAD169) es una variante de pase de AD169 y, por consiguiente, presenta una constitución génica y una composición proteica similares a las del virus AD169 parental. El genoma de MAD169 se empleó para construir un clon BAC (cromosoma artificial bacteriano) infeccioso, que se utilizó en el diseño de V160.

V160 se construyó a partir del esqueleto de MAD169 con dos nuevas características: 1) restablecimiento de la expresión del complejo glucoproteico pentamérico gH/gL/pUL128-131 del CMVH, una de las dianas preferidas por los anticuerpos neutralizantes tras la infección natural por el CMVH, y 2) fusión de ddFKBP (dominio de desestabilización de la proteína de unión a FK506) a los extremos amino de las proteínas tempranas-inmediatas IE1/2 del virus y una subunidad terminasa pUL51, lo que hace que el virus muestre una replicación defectuosa condicionada (Wang y cols., Sci Transl Med 2016). El complejo terminasa es un complejo enzimático vírico específico que incluye pUL51 como una subunidad. Este complejo enzimático es responsable de la escisión de copias concatémicas del genoma vírico durante la replicación. Al igual que todos los herpesvirus, CMVH conduce su replicación genómica usando una replicación "circulo rodante" que produce un concatémico conteniendo múltiples copias del genoma vírico. El concatémico debe ser escindido por el complejo terminasa para

producir copias individuales de genoma vírico, apropiado para su empaquetamiento en la progenie vírica. En la ausencia de Shield-1, la proteína de fusión ddFKBP-pUL51 se degrada y por tanto, bloqueando la función de la terminasa. Por tanto, en la ausencia de Shield-1, el genoma vírico de V160 no puede empaquetarse en las cápsides víricas lo que previene la producción de viriones infectivos.

En la figura siguiente se muestra la estructura genómica de V160 en comparación con el CMVH natural y MAD169.



Mapa genético de V160, MAD169 y CMVH natural. Los cambios más destacables en MAD169 son la delección de UL/b' y la duplicación del fragmento RL, así como mutaciones puntuales en los genes RL5A, RL13, UL36 y UL131. Estas mutaciones se han descrito en todas las variantes derivadas de AD169 (Bradley y cols., 2009), de modo que causan un desplazamiento del marco de lectura y la terminación prematura de RL5A, RL13 y UL131, además de una mutación de sustitución en UL36, que inactiva su función. V160 se diseñó utilizando MAD169 como virus parental, en el que se reparó la mutación de cambio del marco de lectura en UL131 y se fusionó ddFKBP en el marco a los extremos amino del exón 1 de UL123 (IE1) y UL51. Se insertó una copia de la secuencia LoxP (34 nucleótidos de longitud), que no codifica ningún polipéptido, entre US28 y US29. Símbolos: * mutación, ^d ddFKBP.

Las mutaciones publicadas en RL5A, RL13 y UL36 y la delección de UL/b' (Bradley y cols., 2009) se han confirmado en la secuencia de V160.

El gen *ddFKBP* (dominio de desestabilización de la proteína de unión a FK506) codifica una proteína propensa a la degradación (Banaszynski y cols., Cell 2006). El gen *ddFKBP* se obtuvo sintéticamente a partir de la secuencia de aminoácidos conocida de la proteína ddFKBP. La secuencia de aminoácidos de ddFKBP se muestra en la figura siguiente. (Banaszynski y cols., Cell 2006).

```

MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRNKPF
KFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGRQAKLTISPDYAYGATGHPGIIPP
HATLVDFVELLKPE

```

Durante la obtención de constructos BAC autoescindidos se introdujo una secuencia LoxP, que no se expresa como polipéptido. La secuencia LoxP de 34 nucleótidos (ataactcgtatagcatacattacgaagttat) se basó en un trabajo anterior (Yu y cols., JV 2002). Su ubicación se encuentra entre US28 y US29 en el genoma de V160 y sirve como marcador genético para diferenciar entre V160 y el CMVH natural. Este fragmento se obtuvo sintéticamente solapando fragmentos de oligonucleótidos.

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

El V160 es un virus ADN bicatenario cuyo genoma tiene un tamaño aproximado de 230 kb. La polimerasa vírica posee una actividad 3' exonucleasa que contribuye a mantener la fidelidad del genoma al posibilitar la corrección de errores durante la síntesis de ADN. Hasta la fecha, los datos de secuenciación profunda han confirmado la estabilidad genética en múltiples países víricos de V160.

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

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: Estados Unidos - Número de la notificación: V160 se ha evaluado en un estudio de fase 1 en los Estados Unidos (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986010). En este estudio se demostró que la vacuna fue tolerada y no se detectó virus vacunal mediante un método de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) sensible en la orina ni la saliva de los participantes en el estudio. Los detalles se resumen en el manual del investigador.	

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

El CMVH es ubicuo en las poblaciones humanas. En torno al 50%-90% de las poblaciones adultas de todo el mundo son seropositivas para el CMVH, lo que indica que la mayoría de los adultos han estado expuestos al virus. Al igual que otros herpesvirus, el CMVH natural establece infecciones latentes, motivo por el que, en todo el mundo, más de la mitad de todos los adultos se encuentran infectados de forma latente por el CMVH natural. El CMVH no puede replicarse ni sobrevivir en el medio ambiente fuera de un hospedador humano y debe transmitirse dentro de poblaciones humanas mediante contacto personal estrecho.

V160 se desarrolló a partir del virus parental AD169, una cepa atenuada de CMVH que posee una delección de 15 kb en su genoma. V160 fue atenuado aún más mediante ingeniería genética para lograr que su replicación fuera dependiente de una molécula sintética denominada Shield-1, que no se encuentra en la naturaleza. Durante la fabricación de la vacuna se suministra Shield-1 al medio de cultivo para favorecer la replicación de V160. Durante la purificación de la vacuna, la concentración de Shield-1 se reduce por debajo del nivel necesario para favorecer una replicación productiva del virus. Como cabía esperar, en el estudio clínico de Fase I no se detectaron indicios de diseminación de V160. Junto con la estricta barrera interespecífica del citomegalovirus, la necesidad de Shield-1 para posibilitar la replicación de V160 hace que el impacto ambiental potencial sea insignificante.

A partir del día de selección/aleatorización, cada sujeto recibirá la primera de dos o tres dosis de la vacuna del estudio o placebo administradas los meses 0 (día 1), 2 y 6. Se vigilará estrechamente a cada sujeto en busca de acontecimientos adversos (AA) relacionados con la vacunación, así como la diseminación vírica en saliva u orina mediante qPCR durante un máximo de 36 meses después de la vacunación. De producirse diseminación vírica, se realizará una PCR secundaria para diferenciar el OMG V160 del CMVH natural.

V160 se fabrica en Estados Unidos, donde está clasificado como organismo BSL-1. El transporte y la conservación de V160 se hacen de conformidad con las normas del sector de las vacunas humanas. El producto terminado final se liofiliza y conserva a 2-8 °C. Cada dosis de V160 se presenta en dos viales, de modo que un vial contiene V160 liofilizado (100 unidades de antígeno por dosis) y el otro, el disolvente MAPA (adyuvante de fosfato de aluminio de Merck) (450 µg de aluminio por ml). Tanto el producto V160 liofilizado como el disolvente MAPA se conservan a 2-8 °C. La fecha de caducidad prevista es de tres años a partir de la fecha de fabricación. Tanto la vacuna liofilizada como el disolvente se envían a 2-8 °C. La vacuna (producto liofilizado) se reconstituye con 0,7 ml del disolvente MAPA utilizando una jeringa desechable.

La vacuna se administrará por vía intramuscular en el músculo deltoides en una dosis de 0,5 ml, en una pauta de dos o tres dosis. Cada dosis de 0,5 ml contiene 100 unidades de antígeno V160 y 225 µg de MAPA. Cada vacuna contiene aproximadamente 1×10^7 partículas víricas cuando se cultivan con Shield-1.

La aplicación clínica propuesta que se presenta en relación con esta vacuna queda limitada a cuatro centros hospitalarios de España con gran experiencia en la

realización de estudios de vacunación en seres humanos. Además, los resultados obtenidos en el estudio de Fase 1 estadounidense con el mismo producto no revelaron diseminación del virus vacunal en los 170 participantes del estudio que recibieron la vacuna activa V160. Por consiguiente, la probabilidad de que se produzcan efectos negativos se considera insignificante. No obstante, el promotor será responsable de impartir formación a los profesionales sanitarios que participen en el estudio sobre la manipulación segura de este OMG a fin de reducir al mínimo cualquier posible exposición accidental al producto, ya sea personal, por contacto con personas o en el medio ambiente.

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 | <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"/> |
| | <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase) |

Otros, (especificíquense):

V160 se diseñó utilizando el genoma de una cepa atenuada de CMVH llamada AD169. La cepa AD169 se desarrolló a partir del virus CMVH aislado de un frotis faríngeo de una niña sana de 7 años. Durante el paso ampliado en fibroblastos humanos, AD169 acumuló mutaciones atenuantes, incluida una delección del genoma de aproximadamente 15 kb. AD169 se ha evaluado en dos estudios efectuados en voluntarios sanos y se ha demostrado que es segura, bien tolerada e inmunógena para inducir anticuerpos anti-CMVH. No se detectó diseminación vírica. (Elek y Stern, Lancet 1974; Neff y cols., Proc. Soc. Prog. Bio. Med. 1979).

El CMVH natural es ubicuo en las poblaciones humanas, de modo que la mayoría de los adultos de todo el mundo son seropositivos y se encuentran infectados de manera latente. El CMVH no puede replicarse ni sobrevivir en el medio ambiente fuera de un hospedador humano. El CMVH natural se transmite entre poblaciones humanas mediante contacto personal estrecho. La primoinfección rara vez se asocia a síntomas clínicos específicos en un hospedador sano; sin embargo, la viremia puede durar varias semanas y el sujeto puede diseminar el virus a través de la saliva y la orina durante meses. El CMVH entra en un nuevo hospedador por infección de células epiteliales de las mucosas. El virus se propaga desde las células epiteliales infectadas locales a los leucocitos y células endoteliales. Los leucocitos y las células endoteliales circulantes diseminan el virus por el torrente sanguíneo, lo que da lugar a una infección vírica de células específicas de órganos y tejidos, entre ellas, células endoteliales vasculares y células epiteliales de hígado, pulmón, riñón y glándulas salivales. Los viriones de la progenie procedentes de los riñones o las glándulas salivales infectados se diseminan por la orina o la saliva, respectivamente. Los viriones que llegan a los líquidos corporales son el origen de nuevas infecciones (Mocarski y cols., Fields Virology 2013).

Comparación de los genomas de V160 y AD169 (virus parental atenuado).

Característica	AD169	V160	Observaciones
Delección de aproximadamente 15 kb de la región UL/b' del genoma	Sí	Sí	Con respecto al genoma del CMVH natural
Mutaciones en RL5A, RL13, UL36	Sí	Sí	Con respecto a las secuencias del CMVH natural
Mutación de cambio del marco de lectura en UL131	Sí	No	Reparado en V160 para restablecer la expresión del complejo pentamérico gH
Secuencias ddfKBP fusionadas a IE1/2 y UL51	No	Sí	Hace que la replicación de V160 sea dependiente de Shield-1
Secuencia LoxP	No	Sí	34 nucleótidos entre US28 y US29, no codifica ningún polipéptido

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales):
Betaherpesvirinae
ii) Género:
Cytomegalovirus
iii) Especie:
Ser humano
iv) Subespecie:
v) Cepa:
AD169
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar:
CMV

3. Distribución geográfica del organismo

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"/>
iii) No se sabe <input type="checkbox"/>

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

La cepa AD169 parental ya fue evaluada como vacuna de virus vivos en dos estudios realizados en voluntarios sanos y se demostró que es segura, bien tolerada e inmunógena para inducir anticuerpos contra el CMVH. No se detectó diseminación vírica.

El CMVH natural es prevalente en todo el mundo en todas las poblaciones humanas conocidas. El CMVH no puede replicarse ni sobrevivir en el medio ambiente fuera de un hospedador humano.

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):	
El CMVH es un virus humano obligatorio y únicamente puede infectar y propagarse en seres humanos. No se conoce ningún reservorio animal del CMVH.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
No procede.	

5.a) Técnicas de detección

La exposición al CMVH puede confirmarse mediante análisis serológicos, diseñados para detectar inmunoglobulinas específicas de antígenos víricos. Además, la diseminación del virus en orina y saliva u otro líquido corporal puede detectarse mediante cultivo de virus estéril o qPCR utilizando cebadores específicos de secuencias víricas del CMVH.
--

5.b) Técnicas de identificación

Cultivo de virus, qPCR, secuenciación del genoma vírico.

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:	
Según el RD 664/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo, los citomegalovirus se clasifican como tipo 2. El virus parental AD169 demostró no ser patógeno en los dos ensayos clínicos realizados en humanos, y se ha clasificado como organismo de bioseguridad 2, BSL-2 por la American Type Culture Collection (ATCC).	

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.

AD169 presenta una delección de 15 kb, de la región UL/b', que alberga 19 marcos de lectura abiertos, y se cree que es un marcador genético fundamental asociado a la atenuación de AD169 (Cha y cols., JV 1996). En el genoma de AD169 hay mutaciones adicionales en RL5A, RL13, UL36 y UL131. Se sabe que la mutación de UL131 es responsable de la incapacidad de AD169 de infectar a las células epiteliales (Wang y Shenk, JV 2005).

La cepa AD169 parental ya fue evaluada como vacuna de virus vivos en dos estudios realizados en voluntarios sanos y se demostró que es segura, bien tolerada e inmunógena para inducir anticuerpos contra el CMVH. No se detectó diseminación vírica.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

AD169 es una cepa de laboratorio atenuada de CMVH que no se encuentra en la naturaleza y los datos disponibles indican que este virus no es capaz de replicarse en la naturaleza. AD169 se ha evaluado en dos estudios efectuados en voluntarios sanos y se ha demostrado que es segura y bien tolerada. No se detectó diseminación vírica. (Elek y Stern, Lancet 1974; Neff y cols., Proc. Soc. Prog. Bio. Med. 1979).

El CMVH *in vitro* tarda 48-72 horas en completar su ciclo vital. Sin embargo, no se ha determinado definitivamente el tiempo de generación del CMVH en un hospedador humano. En un estudio de exposición humana en el que se administró a voluntarios sanos una cepa patógena de CMVH no aparecieron síntomas leves ni anomalías analíticas hasta 5-6 semanas después de la inoculación (Plotkin y cols., JID 1989).

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

AD169 es una cepa de laboratorio atenuada de CMVH que no se encuentra en la naturaleza. AD169 se ha evaluado en dos estudios efectuados en voluntarios sanos y se ha demostrado que es segura y bien tolerada. No se detectó diseminación vírica. (Elek y Stern, Lancet 1974; Neff y cols., Proc. Soc. Prog. Bio. Med. 1979). Los datos disponibles indican que AD169 no es capaz de replicarse en seres humanos.

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

AD169 es una cepa de laboratorio adaptada para que crezca en fibroblastos humanos. AD169 presenta una delección grande, de 15 kb, de la región UL/b', que alberga 19 marcos de lectura abiertos y se cree que es un marcador genético fundamental asociado a la atenuación de AD169 (Cha y cols., JV 1996). En el genoma de AD169 hay mutaciones adicionales en RL5A, RL13, UL36 y UL131.

Se sabe que la mutación de UL131 es responsable de la falta de expresión del complejo pentamérico gH y, en consecuencia, de la incapacidad de AD169 de infectar a las células epiteliales (Wang y Shenk, JV 2005).

9. Capacidad de supervivencia

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

- (i) endosporas
- (ii) quistes
- (iii) esclerocios
- (iv) esporas asexuales(hongos)
- (v) esporas sexuales (hongos)
- (vi) huevos
- (vii) pupas
- (viii) larvas
- (ix) otras (especifíquense)

no es capaz de sobrevivir ni de mostrar letargo fuera de un hospedador humano

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Al igual que el CMVH natural, la cepa de laboratorio AD169 requiere células humanas para su replicación y se ha comprobado que su capacidad de supervivencia fuera de células humanas es limitada. A fin de evaluar el tiempo de supervivencia, se diluyó virus AD169 vivo con saliva y solución salina tamponada con fosfato (10^5 partículas infecciosas/ml) y, acto seguido, se aplicó en manos humanas. Se recuperó virus AD169 vivo de 18 de las 20 manos después de un minuto, pero de tan solo 4 de las 20 manos al cabo de 15 minutos. A fin de evaluar la capacidad de supervivencia y transferibilidad, se aplicó virus AD169 a manos humanas, con las que a continuación se tocó plástico, metal, vidrio, madera, goma, tela de algodón, galletas saladas o la superficie de la otra mano. Se recuperó virus AD169 viable del plástico a los 15 minutos, de las galletas saladas y el vidrio a los 5 minutos, del metal al minuto y de la tela al cabo de menos de un minuto. No se recuperó virus viable en ningún momento de la madera, la goma ni otra mano. A fin de evaluar la eficacia de los métodos de limpieza de manos para eliminar el CMVH, se aplicó virus AD169 a la superficie de manos antes de limpiarlas con agua, jabón antibacteriano o desinfectante de manos (alcohol etílico al 65%). No se recuperó virus viable de las manos después de aplicar todos estos tratamientos (Stowell, 2014).

Al igual que otros virus, el CMVH puede inactivarse eficazmente mediante: (1) autoclave, (2) luz UV, (3) disolventes lipídicos, (4) lejía al 1 %-10 %, etanol al 70 %, glutaraldehído al 2 % y fenol al 2,5 %.

10.a) Vías de diseminación

En ninguno de los dos estudios realizados en voluntarios sanos se detectó diseminación vírica de AD169. (Elek y Stern, Lancet 1974; Neff y cols., Proc. Soc. Prog. Bio. Med. 1979). Por consiguiente, los datos disponibles indican que el virus AD169 parental no es capaz de replicarse en seres humanos ni de diseminarse.

Se sabe que el CMVH natural se disemina en contacto con los líquidos corporales de un ser humano infectado. Otros modos de transmisión del CMVH natural son el trasplante de órganos de donantes seropositivos para el CMVH, la transmisión maternofetal y la transfusión de sangre de donantes seropositivos para el CMVH.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

AD169 es una cepa de laboratorio adaptada para que crezca en fibroblastos humanos. AD169 presenta una delección grande, de 15 kb, de la región UL/b', que alberga 19 marcos de lectura abiertos y se cree que es un marcador genético fundamental asociado a la atenuación de AD169 (Cha y cols., JV 1996). En el genoma de AD169 hay mutaciones adicionales en RL5A, RL13, UL36 y UL131. Se sabe que la mutación de UL131 es responsable de la falta de expresión del complejo pentamérico gH y, en consecuencia, de la incapacidad de AD169 de infectar a las células epiteliales (Wang y Shenk, JV 2005).

El CMVH natural puede diseminarse por una práctica higiénica deficiente, como compartir alimentos y bebidas, besarse con intercambio de saliva o contacto personal estrecho con personas que presentan diseminación activa del virus.

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 (virus parental, AD169, no era un OMG).

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)

En AD169 (en comparación con el CMVH natural) existen múltiples cambios genéticos tras realizar pases ampliados en fibroblastos humanos para intentar generar una vacuna de virus vivos atenuados. Además, se introdujo una modificación genética en la cepa AD169 de Merck (MAD169) para generar V160. A continuación se resume el historial genético de V160:

- MAD169 es una variante de pase de AD169 y un virus atenuado que contiene cambios genéticos con diversas mutaciones, como RL5A, RL13, UL36 y la delección de aproximadamente 15 Kb UL/b' (Bradley y cols., JGV 2009).
- El virus MAD169 posee una mutación de cambio del marco de lectura en UL131, lo que da lugar a una expresión defectuosa del complejo pentamérico gH (gH/gL/pUL128-131) necesario para la infección de células endoteliales y epiteliales (Wang y Shenk, JV 2005). El CMVH natural expresa este complejo pentamérico gH que contiene antígenos esenciales para que se produzca una respuesta potente de anticuerpos neutralizantes. La mutación de cambio del marco de lectura en UL131 presente en MAD169 se reparó en V160 eliminando un nucleótido de adenosina, con lo que se corrigió el marco de lectura. Esta reparación genética permite que V160 induzca anticuerpos neutralizantes más potentes que MAD169 (Wang y cols., Sci Transl Med 2016).
- En dos puntos del genoma de MAD169 se insertaron dos secuencias modificadas de ddFKBP basadas en una secuencia FKBP humana. Por diseño, la secuencia ddFKBP modificada es inestable tras su expresión y se degrada rápidamente a menos que sea rescatada por una pequeña molécula denominada Shield-1 (peso molecular, 750). Este sistema se ha utilizado para regular la función proteínica al fusionar la proteína de interés a ddFKBP (Banaszynski y cols., Cell 2006). En V160, la secuencia ddFKBP se fusiona a dos genes víricos esenciales. En consecuencia, dos proteínas víricas no estructurales (IE1/2 y UL51) se degradan tras su expresión, a menos que se proporcione Shield-1. Esta modificación origina una cepa vacunal que no puede replicarse de forma productiva a menos que se proporcione Shield-1.

Se inserta una secuencia LoxP (34 nucleótidos de longitud) entre los marcos de lectura abierta (ORF) US28 y US29.

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

Vacunas experimentales previas, como las vacunas AD169 y Towne, carecían del complejo pentamérico gH en comparación con el CMVH natural. Estos virus, aunque capaces de modificar la evolución de la enfermedad, fueron incapaces de prevenir la infección por el CMVH. El restablecimiento de la expresión del complejo pentamérico gH en V160 mejoró la inmunogenicidad de la vacuna en estudios preclínicos.

Debido a la fusión de dos proteínas víricas no estructurales esenciales (IE1/2 y UL51) a ddFKBP, se evita la replicación productiva del virus a menos que se

proporcione Shield-1 en el cultivo de virus. (Wang y cols., Sci Transl Med 2016).

La secuencia LoxP de V160 no codifica nada, pero sirve como marcador genético de la diferenciación de V160 en comparación con el CMVH natural.

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 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"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector:	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	

e) Fragmentos constituyentes del vector

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

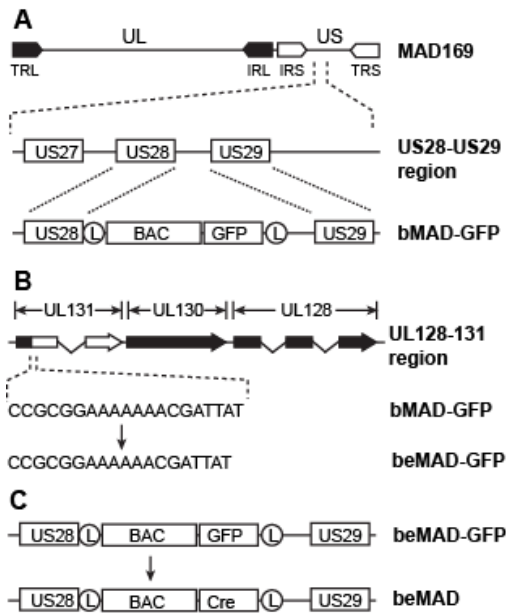
- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros, (especifíquense)

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

La tecnología de cromosomas artificiales bacterianos (BAC) posibilitó la construcción genética de V160. El genoma vírico completo de MAD169 se clonó con un fragmento de ADN que contenía un elemento BAC junto con marcadores de selección y cribado; este fragmento insertado entre los ORF US28 y US29 en el genoma vírico permitió posteriormente preservar y propagar el genoma vírico completo en una única copia en *E. coli*. También posibilitó la manipulación genética del genoma vírico en *E. coli*. BACmid se considera un vector, que, tras su inserción en un genoma vírico, posibilitaría la propagación y preservación del ADN vírico en *E. coli*.

En la figura siguiente se describe la estrategia de modificación.



Esquema de la estrategia de construcción de la cepa AD169 con tropismo epitelial. (A) Generación del clon BAC infeccioso de CMVH de MAD169. Se integró un fragmento de ADN que contenía el elemento BAC y un casete de expresión GFP flanqueado por dos sitios *LoxP* en el genoma de MAD169 entre los ORF US28 y US29 mediante recombinación homóloga para generar el clon BAC infeccioso bMAD-GFP. (B) Rescate del tropismo epitelial de bMAD-GFP. Se eliminó un nucleótido de adenina del primer exón de UL131 en bMAD-GFP para reparar la mutación de cambio del marco de lectura de UL131, lo que generó un clon BAC infeccioso beMAD-GFP. (C) Construcción de BAC autoescindible. El ORF GFP presente en beMAD-GFP se sustituyó posteriormente por un ORF Cre recombinasa para generar el clon BAC infeccioso beMAD. El clon BAC infeccioso beMAD se utilizó para obtener mutantes ddfkbp, incluido V160.

Utilizando el clon BAC autoescindible de beMAD, se fusionó ddfkbp a un conjunto de genes víricos seleccionados necesarios para la replicación del virus (Wang y cols., *Sci Transl Med*, 2016). Estos genes esenciales se seleccionaron en gran medida basándose en el hecho de que no pueden detectarse en los viriones de CMVH mediante Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) (Varnum y cols., *JV* 2004). En el caso de V160, se fusionó ddfkbp a dos proteínas víricas esenciales, IE1/2 y UL51. Dado que las proteínas IE1 e IE2 víricas se expresaron a partir de los principales transcritos inmediatos-tempranos obtenidos por corte y empalme alternativo que comparten los tres primeros exones y difieren en sus exones 3', tal como se ha diseñado, las proteínas IE1 y IE2 se producen como una proteína de fusión ddfkbp. Los clones BAC recombinantes fueron introducidos mediante electroporación en células ARPE-19 y se cultivaron en un medio que contenía 2 μ M de Shield-1 para rescatar el virus infeccioso. Los viriones de la progenie se purificaron en placa y la secuencia de la inserción del gen ddfkbp se confirmó mediante un análisis de secuenciación.

6. Información sobre el fragmento de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <ul style="list-style-type: none">• V160 posee dos fragmentos insertados ddFKBP idénticos fusionados en el marco al extremo 5' del exón 1 de UL123 (IE1) y al ORF 5' UL51 para crear proteínas de fusión entre ddFKBP e IE1/2 y entre ddFKBP y pUL51.. A continuación se muestra la secuencia de aminoácidos de ddFKBP. <p>MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDRN KPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGRQAKLTISPDYAYGATGH PGIIPPHATLVFDVELLKPE</p> <p>Esta secuencia de inserción representa una secuencia FKBP humana modificada seleccionada en función de su capacidad para desestabilizar la proteína de fusión expresada (Banaszynski y cols., Cell 2006).</p> <ul style="list-style-type: none">• Durante el proceso de ingeniería genética se insertó una copia de una secuencia LoxP (ataactcgtatagcatacattatacgaagtat) entre US28 y US29. Esta secuencia LoxP no codifica ningún polipéptido.
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>ddFKBP: proteína humana FKBP12 modificada genéticamente utilizando codones artificiales, referenciados en Banaszynski y cols., Cell 2006. LoxP: referenciada en Yu y cols., JV, 2002.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>ddFKBP: codifica una proteína ddFKBP que está destinada a una degradación rápida a menos que sea rescatada por Shield-1. LoxP: sin capacidad de codificación y sin función.</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 type="checkbox"/></p> <p>- Otros especifíquense): insertado en el genoma vírico V160 en un lugar específico.</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 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):
Otros (especifíquense)	
<p>El fragmento de inserción se modificó a partir de un gen humano que codifica una proteína llamada proteína de unión a FK506 12. Se han descrito las modificaciones del gen humano, consistentes en (1) profundización del bolsillo de unión (F36V), lo que mejoró su especificidad por Shield-1 respecto a FK506 (Clarkson y cols., PNAS 1999) y (2) cambios en la secuencia de aminoácidos que hicieron que la proteína fuera más inestable sin Shield-1 (Banaszynski y cols., Cell 2006).</p>	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primate
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:

vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano

3. ¿Es el organismo 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, especifíquese		
(a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input 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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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?

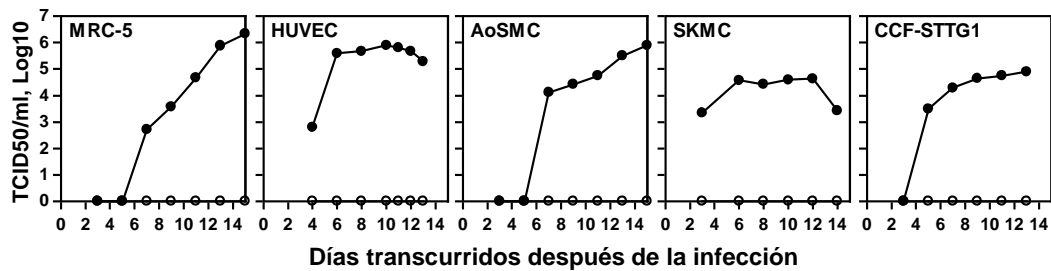
Sí

No

No se sabe

Especifíquese

V160 tendrá una capacidad de supervivencia *disminuida* con respecto al CMVH natural (o a AD169 parental) porque V160 muestra una replicación defectuosa condicionada y no puede replicarse de forma productiva sin Shield-1. Shield-1 es una molécula artificial que no se encuentra en la naturaleza, por lo que la capacidad de supervivencia *in vivo* o en el medio ambiente natural es insignificante. Los resultados siguientes demuestran la dependencia de la replicación de V160 de la presencia de Shield-1 utilizando cinco tipos diferentes de células humanas.



Se infectaron cultivos celulares, procedentes de tipos de células humanas como fibroblastos (MRC-5), células endoteliales (HUVEC), células musculares lisas y esqueléticas (AoSMC y SKMC) o células neuronales (CCF-STTG1), con el virus V160 a una multiplicidad de 0,1 UFP/célula, excepto CCF-STTG1 (5 UFP/célula). Al cabo de una hora, las células se lavaron dos veces con medio fresco y se incubaron en ausencia (○) o presencia (●) de 2 μ M de Shield-1. Se recogió virus sin células en los momentos indicados después de la infección y se cuantificó la unidad de virus infeccioso mediante análisis TCID50 en células ARPE-19 en un medio que contenía 2 μ M de Shield-1.

Además, la mutación de cambio del marco de lectura presente en UL131 de MAD169 se reparó en el genoma de V160 eliminando un nucleótido de adenosina para corregir el marco de lectura. Esta reparación del marco de lectura permite que V160 exprese el complejo pentamérico gH (ausente de MAD169) y, en consecuencia, que induzca anticuerpos neutralizantes más potentes que MAD169 (Wang y cols., *Sci Transl Med* 2016). El CMVH natural expresa este complejo pentamérico que es necesario para la infección de las células epiteliales y endoteliales.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

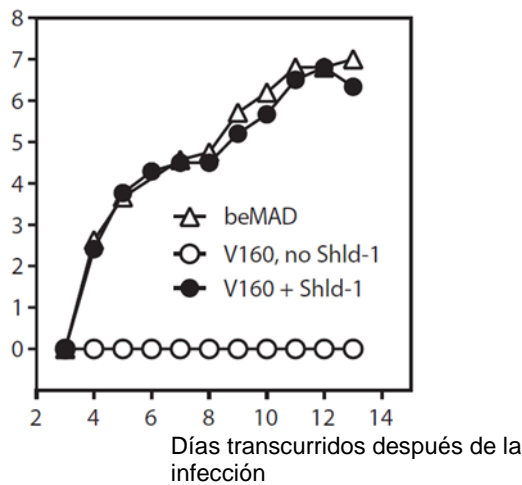
Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

Al no expresar el complejo pentamérico gH, el virus MAD169 parental no puede infectar a las células epiteliales ni endoteliales. La reparación de la mutación de cambio del marco de lectura presente en UL131 posibilita que V160 infecte a las células epiteliales y endoteliales, siempre que haya Shield-1 presente. En la figura siguiente se muestra que, en presencia de Shield-1, V160 se replica a una velocidad similar a la de “beMAD”, que es un virus obtenido mediante reparación de la mutación de cambio del marco de lectura UL131 presente en MAD169. El virus beMAD no es dependiente de Shield-1 y solo se utilizó en este experimento a efectos de comparación con V160.



Efecto de Shield-1 sobre la replicación de V160 en comparación con el virus beMAD, un virus MD169 parental pero con restablecimiento de la expresión del complejo pentamérico. Se infectaron células ARPE-19 con V160 a una multiplicidad de infección (MDI) de 0,01 UFP por célula y se incubaron en ausencia (○) o presencia (●) de 2 μM de Shield-1. Se incluyeron como control (Δ) células infectadas por beMAD a una MDI de 0,01 UFP/célula. El virus de la progenie se recogió en los momentos indicados después de la infección y se cuantificó mediante un análisis de TCID50 en células ARPE-19 suplementadas con 2 μM de Shield-1.

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?
Sí No No se sabe

Especifíquese:

V160 no es capaz de replicarse de forma productiva en ausencia de Shield-1 y, por tanto, no puede diseminarse de un ser humano a otro. En los receptores de la vacuna, V160 no es capaz de diseminarse desde el lugar de aplicación de la vacuna (músculo deltoides) porque no hay Shield-1 presente en el cuerpo humano. En consonancia con ello, en el estudio clínico de Fase 1 no se detectaron indicios de diseminación de V160.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?
Sí No No se sabe

Especifíquese:

V160 es incapaz de replicarse sin Shield-1, por lo que no cabe esperar que cause ninguna enfermedad. Esta evaluación está respaldada por los datos de seguridad de la Fase 1.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El CMVH es un virus ADN bicatenario cuyo genoma tiene un tamaño aproximado de 230 kb. La polimerasa vírica posee una actividad 3' exonucleasa que contribuye a mantener la fidelidad del genoma al posibilitar la corrección de errores durante la síntesis de ADN. Hasta la fecha, los datos de secuenciación profunda han confirmado la estabilidad genética en múltiples pases víricos de V160.

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier 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 II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

La diseminación del virus es un indicio virológico de replicación vírica activa en un hospedador humano. Con la ausencia de replicación vírica activa prevista para V160 debido a la falta de Shield-1, existe una probabilidad mínima de detectar V160 en líquidos corporales.

La detección de diseminación vírica mediante qPCR es el patrón de campo a tenor de su rendimiento, precisión y facilidad de manipulación de las muestras. Se han desarrollado análisis de qPCR en tiempo real (RT-qPCR) de elevada sensibilidad y especificidad para evaluar la diseminación del CMVH natural (WT, del inglés *wild-*

type) y la cepa vacunal V160 en muestras de saliva y orina. El análisis de RT-qPCR detecta UL54, que está presente y se encuentra sumamente conservado en todos los CMVH, incluidos los virus natural y de la cepa vacunal. Las muestras positivas para virus natural se someten a un análisis de qPCR específico de la cepa vacunal, en el que se miden dianas víricas adicionales, incluidas las exclusivas de V160, en un análisis multiplexado. Los análisis de qPCR han demostrado ser sensibles y específicos, con un límite de detección determinado de 200 copias/ml, y son capaces de distinguir el virus vacunal y otros CMVH, incluidas cepas naturales y de laboratorio.

La qPCR específica de la cepa vacunal se validó utilizando virus incorporados a matrices de saliva y orina humanas. Las características del ensayo, tales como límite de detección, especificidad analítica y precisión, se determinaron en un estudio formal de validación. El límite de detección fue de al menos 100 copias/ml. La especificidad del ensayo es elevada para el V160 frente al CMVH natural y otros herpesvirus. Se ha demostrado un rendimiento analítico aceptable (informe interno).

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

qPCR con cebadores específicos de la cepa vacunal V160

F. Información sobre la liberación

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

El OMG V160 se investigará como vacuna experimental para prevenir la infección por el CMVH en seres humanos. Hay varios ensayos clínicos previstos para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna.

La transmisión del virus vacunal parece representar un riesgo mínimo, ya que es un virus con replicación defectuosa condicionada que depende de Shield-1, que no se encuentra en la naturaleza.

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

No

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):

- Hospital de Santiago de Compostela, Dr. Martín. Servicio de Pediatría.
- Ciudad: Santiago de Compostela
- Hospital 12 de octubre, Dr Blázquez. Servicio de Pediatría-Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Ciudad: Madrid
- Hospital Clinic, Dra. Aldea. Servicio de medicina preventiva y epidemiología. Ciudad: Barcelona
- Hospital La Paz, Dra. Mellado. UCICEC (Unidad Central de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos) de IdiPaz. Ciudad: Madrid

b) Área del lugar (m²):

(i) lugar real de la liberación (m²):

(ii) área de liberación más amplia (m²):

La liberación de la vacuna se realiza en instalaciones hospitalarias localizadas en entorno urbano. Las áreas en donde la vacuna se prepara y libera son áreas de acceso restringido. Los miembros del estudio que potencialmente pudieran recibir una administración accidental serán entrenados apropiadamente para evitar esta posibilidad.

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

Los hospitales en los que se liberará la vacuna se encuentran ubicados en un entorno urbano. No están localizados cerca de biotopos, áreas protegidas ni suministros de agua potable importantes

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

Esta sección no es aplicable ya que la vacuna se liberará en hospitales ubicados en un entorno urbano.

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

V160 se fabrica en un centro estadounidense y se clasifica como un organismo BSL-1. La vacuna (producto liofilizado) se reconstituye con el disolvente adjunto (MAPA) utilizando una jeringa desechable hasta un volumen final de 0,7 ml. V160 reconstituida se administrará por vía intramuscular en el músculo deltoides en una dosis de 0,5 ml, en una pauta de dos o tres dosis. Cada dosis de 0,5 ml contiene 100 unidades de antígeno V160 (antígeno HCMV en partículas V160. El “antígeno V160” se mide por técnica ELISA usando anticuerpos monoclonales específicos) y 225 µg de MAPA. En España se aleatorizará a 127 pacientes. Un tercio recibirá la pauta de tres dosis y otro tercio, la de dos dosis.

La liberación total de vacunas en España será de 215 vacunas en un período de 6 meses.

b) Duración de la operación:

Se estima que la duración del estudio será de 36-42 meses. El estudio comenzará con el primer sujeto reclutado en el centro clínico que cuente con el consentimiento informado firmado y se cerrará con el último sujeto que complete la visita del mes 36 o cuando el estudio alcance el momento final predefinido, lo que antes ocurra. Tras su inclusión en el estudio, cada sujeto recibirá dos o tres dosis de inyección de la vacuna del estudio o placebo en los meses 0, 2 y 6, respectivamente. La vacuna se administrará mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. A todos los sujetos se les administrará la vacuna del estudio o placebo en forma de una inyección intramuscular de 0,5 ml en el músculo deltoides, en un ángulo de 90° hasta el tejido muscular, utilizando para ello una aguja de longitud suficiente para garantizar el depósito intramuscular de la vacuna del estudio o placebo. La vacunación se hará mediante inyección intramuscular y su duración no será superior a un minuto. Todos los sujetos permanecerán en observación durante 30 minutos después de la vacunación para detectar posibles signos de reacciones de hipersensibilidad u otros acontecimientos adversos. Se vigilará la seguridad y la diseminación vírica en cada sujeto durante un máximo de 36 meses.

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

La transmisión del virus vacunal parece representar un riesgo mínimo. V160 se elaboró a partir del esqueleto del virus AD169, una vacuna atenuada que se demostró segura en estudios realizados en seres humanos sin indicios de diseminación vírica. Además, V160 se construye como un virus con replicación defectuosa condicionada que no puede replicarse de forma productiva en ausencia de Shield-1. Los resultados de un estudio de fase 1 efectuado en los Estados Unidos confirmaron que V160 fue incapaz de replicarse en los participantes en el estudio y no se detectó virus vacunal en muestras de orina o saliva durante el período de estudio de 18 meses. Los datos de seguridad se resumen en el manual del investigador (IB).

La inyección intramuscular está diseñada para reducir al mínimo el vertido o la diseminación accidental del OMG V160. La vacuna del estudio o placebo deberá conservarse en una zona de acceso limitado. Todo el personal implicado deberá aplicar prácticas de bioseguridad adecuadas para un organismo BSL-1 durante el transporte, antes y después de su administración y eliminación. Las jeringas y agujas utilizadas y los viales de vacuna y disolvente vacíos o parcialmente vacíos se desecharán como residuos biológicos conforme a la normativa local.

Se facilitará a los centros clínicos instrucciones sobre el manejo de la vacuna. Al igual que con otras vacunas de virus vivos, los vacunados no podrán donar sangre ni plasma en los 30 días siguientes a cada vacunación. Hay que tener precaución de evitar el contacto directo con la sangre, por ejemplo, por compartir agujas o cuchillas de afeitar, todo esto se indica en la Hoja de Instrucciones para el Paciente.

Además del entrenamiento en el centro sobre la recogida de las muestras de orina y saliva, que realizará el médico, el sujeto recibirá unas instrucciones escritas sobre estos procedimientos de obtención de muestras de orina y saliva, que podrá llevarse a casa como referencia. Estas instrucciones son establecidas por el promotor. Los participantes podrán

contactar con el centro para cualquier duda que tengan en referencia a la toma de muestras. Se contactará con los participantes mensualmente para recordarles que deben recoger las muestras y enviarlas al centro. La recepción de las muestras será monitorizada en tiempo real por los centros. El centro contactará y reentrenará a los participantes en caso de que sea necesario.

Desde el laboratorio central se enviarán unos kits, ya comercializados y validados, para la toma de muestras por parte de los participantes de orina y saliva a los centros participantes. Una vez que el participante se le ha randomizado en el estudio, los centros darán a los participantes unas instrucciones escritas y verbales de manera comprensiva sobre como tomar las muestras y manejarlas de una manera segura. Los kits se distribuirán a los participantes y deberán de ser guardados a temperatura ambiente.

Los participantes tomaran las muestras de saliva y orina por ellos mismos de manera mensual. Una vez completada la toma de muestra de saliva, el participante deberá quitar el embudo y asegurar la tapa para cerrar la muestra. Una vez completada la toma de muestra de orina, el participante asegurará la muestra cerrando la tapa fuertemente. Una vez terminado y asegurado las muestras, el participante deberá completar el formulario de pedido del laboratorio y enviarlos por correo usando el embalaje seguro que se le proporcionó. Las muestras se enviarán a temperatura ambiente, bajo las normas locales regulatorias, desde el domicilio del participante a los centros. Debido a que los participantes del estudio son mujeres sanas, no hay razón para considerar que hay más riesgo de presencia de virus CMVH en las muestras de estas mujeres en comparación con muestras que se envíen por correo para otros propósitos (por ejemplo, estudios de genotipo para determinación ancestral).

Una vez que las muestras se reciben en los centros, el coordinador del estudio comprobara el pedido, registrará la información del pedido en la base de datos del estudio, y almacenara las muestras a -20°C. Las muestras se enviarán más tarde dos veces por semana desde el centro al laboratorio central en hielo seco donde el laboratorio central dará de alta las muestras en la base de datos del laboratorio central. La reconciliación de muestras entre la base de datos del Promotor y el laboratorio central será constante durante toda la vida del estudio.

Únicamente los participantes incluidos en el estudio podrán recibir el tratamiento del estudio y solo el personal autorizado del centro podrá suministrar o administrar el tratamiento del estudio. Todos los tratamientos del estudio deberán conservarse en una zona segura, controlada ambientalmente y vigilada (manual o automáticamente) de acuerdo con las condiciones de conservación indicadas en la etiqueta del producto, con acceso limitado al investigador y al personal autorizado del centro.

El investigador, el centro o el director del centro médico (si procede) será responsable de la contabilidad, del cotejo y de llevar registros del tratamiento del estudio (es decir, registros de recepción, cotejo y eliminación final).

En todos los centros del ensayo, el personal local del promotor o su representante facilitará la documentación pertinente que habrá de cumplimentarse para fines de contabilidad y devolución de la medicación o para su eliminación y destrucción local según proceda. En caso de eliminación y destrucción local, el promotor deberá de informar al centro de cómo llevar a cabo estas actuaciones y el investigador deberá asegurarse de que quede documentado.

El centro del ensayo será responsable de registrar el número de lote, el fabricante y la fecha de caducidad de todos los productos adquiridos localmente conforme a las normas locales a menos que el promotor dé otras instrucciones.

El investigador asumirá la responsabilidad y tomará todas las medidas oportunas para llevar registros adecuados y garantizar el correcto suministro, conservación, manipulación, distribución y utilización de los tratamientos del ensayo, de conformidad con el protocolo y con las leyes y reglamentos aplicables.

La vacuna de OMG V160 se enviará y conservará a una temperatura de entre 2 y 8°C, protegida de la luz.

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

El tratamiento se realizará en el hospital, en una sala independiente, en condiciones ambientales controladas para la inyección intramuscular en el músculo deltoides y en sujetos sanos. El medio ambiente receptor de posibles partículas de V160 diseminadas es, con toda probabilidad, aguas residuales y 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

V160 se evaluó en un estudio de Fase 1 en seres humanos en los Estados Unidos, en el que se inocularon tres dosis en cantidades variables de vacuna activa V160 a 170 sujetos, incluidos voluntarios seropositivos y seronegativos para el CMVH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986010>). Los sujetos fueron vacunados tres veces el día 1, el mes 1 y el mes 6 y fueron objeto de seguimiento en cuanto a diseminación vírica durante un máximo de 18 meses. No se detectó virus V160 en las muestras de orina ni de saliva de estos participantes en el estudio mediante un método de qPCR sensible. Los detalles de estos estudios se resumen en el manual del investigador (MI).

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):

Primate

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

Homo
iv) Especie:
Homo sapiens
v) Subespecies:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:
Ser humano

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

V160 está concebido como vacuna humana y se encuentra en fase de desarrollo para prevenir la discapacidad neonatal causada por una infección congénita por CMV. Cabe esperar que la vacunación con V160 induzca respuestas inmunitarias en el organismo diana, es decir, seres humanos, lo que puede proteger a estos receptores de la vacuna y a sus hijos frente a una futura infección por el CMVH.
--

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

Ninguna prevista.

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:		
No probable. V160 es incapaz de proliferar en la naturaleza porque es un patógeno intracelular obligatorio y solo puede replicarse en células humanas en condiciones de cultivo específicas, es decir, con Shield-1. Shield-1 es una molécula artificial que no se encuentra en el medio ambiente ni en el cuerpo humano.		

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

Ninguno. V160 no podría sobrevivir en ningún ecosistema, incluido el hospedador humano, ya que no hay Shield-1 disponible para favorecer su replicación. Incluso en el supuesto más desfavorable en que V160 se diseminara en la orina de los receptores de la vacuna y se liberara a aguas residuales, no hay motivo para que las partículas de V160 vayan a ser más estables que el CMVH natural presente en las aguas residuales.

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

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:
Ninguno

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:
Ninguno previsto. Hasta ahora no se ha descrito ningún intercambio genético entre herpesvirus y otros microorganismos.
b) De otros organismos al OMG:
Ninguno previsto

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Con esta transferencia génica no cabría esperar ninguna ventaja para el OMG.

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.)

Ninguno disponible. Cabe esperar que la vacuna V160 sea degradada tras su administración a seres humanos por vías catabólicas endógenas de proteínas y ADN. No cabe esperar liberación del OMG a partir de los receptores de la vacuna.

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

Ninguna

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

El ensayo clínico internacional con comienzo previsto a principios de 2018 se llevará a cabo en diferentes países, como Estados Unidos, Canadá, Finlandia y España; en España, el ensayo se realizará en:

- Hospital de Santiago de Compostela, Dr. Martínón. Ciudad: Santiago de Compostela
- Hospital 12 de octubre, Dra. Blázquez. Ciudad: Madrid
- Hospital Clinic, Dra. Aldea. Ciudad: Barcelona
- Hospital La Paz, Dr Mellado. Ciudad: Madrid.

El promotor estima que se tardará unos 36-42 meses en completar el ensayo en España, comenzando con el consentimiento informado firmado por el primer sujeto y finalizando con la última llamada telefónica o visita relacionada con el estudio del último sujeto.

La gestión de la vacuna durante el ensayo clínico se centra principalmente en tres fases:

(1) Cada dosis de V160 se presenta en dos viales, de modo que un vial contiene V160 liofilizado (100 unidades de antígeno por dosis) y el otro, el disolvente MAPA (adyuvante de fosfato de aluminio de Merck). Tanto la vacuna liofilizada como el disolvente se transportan a 2-8 °C de conformidad con normas internacionales, mientras que el producto V160 liofilizado y el disolvente MAPA se conservan a 2-8 °C en una zona de acceso restringido con un dispositivo de control

de la temperatura.

(2) La vacuna (producto liofilizado) se reconstituye con 0,7 ml del disolvente MAPA utilizando una jeringa desechable. Se cargará un volumen final de 0,5 ml en una jeringa lista para su administración. Cada dosis de 0,5 ml contiene 100 unidades de antígeno V160 y 225 µg de MAPA. La vacuna se administrará mediante inyección intramuscular (0,5 ml) en el músculo deltoides. Las jeringas y agujas utilizadas y los viales de vacuna y disolvente vacíos o parcialmente vacíos se desecharán como residuos biológicos peligrosos conforme a la normativa local y a los requisitos de clasificación de residuos biológicos peligrosos (BSL-1).

(3) Los sujetos serán incluidos y aleatorizados a los grupos de dos dosis, tres dosis o placebo y recibirán una inyección de dos o tres dosis de la vacuna o placebo el día 1, el mes 2 y el mes 6. Se hará un seguimiento de los sujetos mediante llamadas telefónicas o visitas para identificar posibles acontecimientos adversos asociados a la vacunación durante todo el período de estudio (36 meses).

(4) Se vigilará la diseminación de virus en saliva, orina o ambas. Se pedirá a los sujetos que recojan sus propias muestras de saliva, orina o ambas a intervalos mensuales, con recordatorios telefónicos, y que envíen por correo especializado en manejo de muestras biológicas, las muestras en recipientes seguros a los centros, los cuales enviarán a su vez a un laboratorio central en el que se realizará qPCR vírica para determinar la diseminación del CMVH. De producirse alguna lectura positiva en cuanto a detección de CMVH, se realizará una PCR secundaria para diferenciar el OMG V160 del CMVH natural. Se obtendrán muestras de suero y células mononucleares de sangre periférica (CMSP) para investigaciones futuras de cada participante en momentos especificados de antemano a fin de vigilar las respuestas inmunitarias generadas por la vacunación.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La transmisión del virus vacunal parece representar un riesgo mínimo, ya que el OMG V160 es un virus con replicación defectuosa. Los resultados del estudio de Fase 1 estadounidense respaldan aún más esta suposición, ya que no se identificó diseminación de V160 durante el período de estudio de 18 meses en ningún participante (manual del investigador). No obstante, se recomienda informar a los participantes en el estudio acerca de la evitación del contacto directo con sangre, lo que incluye compartir agujas o cuchillas de afeitarse. Se obtendrán muestras de suero para investigaciones futuras de cada participante en momentos especificados de antemano.

El riesgo de diseminación de V160 al medio ambiente es bajo, ya que el CMVH es un patógeno intracelular obligatorio y no puede sobrevivir en aguas residuales. Además, no se sabe que el CMVH cause una infección productiva en especies animales distintas del ser humano. Por último, el OMG V160 es un virus con replicación defectuosa condicionada que depende de una sustancia química artificial, Shield-1, para tener una replicación productiva.

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

No procede.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

La liberación de la vacuna se realizará en instalaciones hospitalarias limitadas a áreas específicas de acceso restringido.
La recepción, almacén y preparación de la vacuna se llevara a cabo en el Servicio de Farmacia, donde el acceso también está controlado.
El transporte de la vacuna se hará en unas cajas selladas y etiquetadas poniendo “contiene OMG”.
La administración de la vacuna también se realizará en áreas restringidas.
Sólo el personal del estudio tendrá acceso a la vacuna.
El personal del estudio será entrenado en medidas de bioseguridad tipo 1 para la recepción, manejo, transporte, administración y desecho de la vacuna. También se seguirán están medidas de bioseguridad tipo 1 en las instalaciones y equipos.

5. Duración del seguimiento

Cada participante será incluido y objeto de seguimiento durante un máximo de 36 meses. El promotor prevé que la duración de este estudio será de 36-42 meses.

6. Frecuencia del seguimiento

Tras su reclutamiento, se enseñará a cada sujeto a recoger muestras de saliva y orina. Las muestras se recogerán mensualmente, con recordatorios telefónicos por parte de los centros clínicos, y se enviarán por correo a un laboratorio central donde se realizará una qPCR específica del virus. Se hará un seguimiento mensual en muestras de saliva, orina o ambas recogidas por el propio sujeto durante un máximo de 36 meses. Además, se obtendrán muestras de suero y CMSP de todos los participantes en el estudio en momentos definidos de antemano para vigilar las respuestas inmunitarias a la vacunación.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Descontaminación con desinfectantes (desinfectantes de alcohol, desinfectantes de halógeno o aldehído, e hipoclorito sódico) conforme a las normas de bioseguridad locales para BSL-I.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Las jeringas y los viales de la vacuna serán desechados de acuerdo a procedimientos locales de manejo de material biológico. Estos procedimientos consisten en la eliminación de los residuos en el contenedor de residuos biopeligrosos, cuyo contenido se inactiva por autoclave.

Además, cualquier material usado durante la administración o recolección de fluidos corporales serán desechados de acuerdo a los procedimientos de bioseguridad habituales de los centros, también en los contenedores de residuos biopeligrosos, que son inactivados por autoclave.

Los procedimientos de los centros describen la gestión de estos residuos, aunque el promotor formará al equipo investigador para que la eliminación de la vacuna se realice adecuadamente.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales vacíos y usados, componentes del sistema de administración (aguja y jeringa de inyección), gasas y equipos de protección personal utilizados y componentes empleados para recoger muestras de líquidos corporales después de la administración.

3(b) Tratamiento de residuos

Los componentes del sistema de administración (aguja y jeringa de inyección) se desecharán de acuerdo con la práctica habitual del centro en materia de objetos punzantes biopeligrosos. Además, otros materiales utilizados durante el procedimiento de administración o recogida de líquidos corporales se desecharán conforme a la práctica habitual en materia de bioseguridad del centro, como son el desecho dichos materiales en los contenedores para ello marcados con el pictograma de biopeligroso. Estos residuos se descontaminarán por autoclave antes de su eliminación.

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

La vacuna V160 se preparará en el Servicio de Farmacia del hospital, excepto en el Hospital La Paz donde la preparación de la vacuna se hará en el UCICEC (IdiPaz, Unidad Central para Investigación Clínica). La preparación de la vacuna es un proceso sencillo que consiste en reconstituir la vacuna liofilizada con el disolvente suministrado, utilizando para ello una jeringa, y en cargar la jeringa. La vacuna se administra mediante inyección intramuscular (0,5 ml) en el músculo deltoides y se aleatorizará a los sujetos sanos a recibir dos o tres dosis de la vacuna o placebo en los meses 0, 2 y 6.

En caso de diseminación inesperada (p. ej., vertidos), la zona afectada, cubierta de material absorbente, se descontaminará con desinfectantes adecuados (desinfectantes de alcohol como etanol 70%, solución de isopropanol, desinfectantes de tipo aldehído y halógeno, y el hipoclorito sódico). En caso de lesión, se desinfectará debidamente el lugar lesionado.

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

Llevar equipo de protección personal (guantes de nitrilo/látex y bata) y cubrir el vertido con toallas de papel. Aplicar un desinfectante químico, como soluciones de etanol al 70 %. Comenzar en el perímetro del vertido y avanzar hacia el centro. Dejar un tiempo de contacto con el desinfectante de 30 minutos, como mínimo, antes de proceder a la limpieza.

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 procede.

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

No cabe esperar ningún efecto adverso; sin embargo, de producirse un efecto adverso, se suspendería el uso de la vacuna V160 hasta evaluar plenamente los efectos y se adoptarían medidas para mitigar riesgos añadidos. Todas las zonas e instalaciones que se hubieran utilizado para administrar el producto se limpiarían y descontaminarían con desinfectantes.