

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/20/02
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	15/01/2020
d) Título del proyecto:	Evaluación tras la administración de linfocitos T autólogos genéticamente modificados con un vector retroviral para expresar receptores de antígeno quimérico (CAR) en pacientes con neoplasias malignas.
e) Período propuesto para la liberación:	Del 01/05/2020 al 30/06/2037

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Autolus Limited, 58 Wood Lane, London, W12 7RZ, Reino Unido

3. Definición del 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 checked="" 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): T Lymphocytes (Animalia, Chordata, Mammalia).	
b) Identidad del OMG (género y especie) Genero: Homo Especie: Homo Sapiens	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: El virus de la leucemia murina de Moloney (MoMLV) deficiente para la replicación está seudotipado con la envoltura RD114. Esta combinación mejora la estabilidad de las partículas y el reconocimiento de RD114 de los linfocitos T se ha diseñado para asegurar especificidad humana y confiere una menor toxicidad en comparación con otras envolturas virales. La secuencia genética del vector retroviral (MoMLV) y de los casetes insertados que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR) y/o un interruptor de seguridad (RQR8) se confirma tras la producción para comprobar la ausencia de mutaciones. Las células autólogas transducidas retroviralmente están diseñadas para expresar CAR y en casos adicionales la proteína RQR8, y el producto no contiene el virus intacto. Además, debido a la naturaleza lábil de los linfocitos T en condiciones normales, es poco probable que el OMG sobreviva o persista en superficies medioambientales.	

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: GB, FR y NL

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: GB
 - Número de la notificación: GM3297 (B/././...No está aún disponible)
- Estado miembro de la notificación: FR
 - Número de la notificación: DUO No. 5313 (B/././...No está aún disponible)
- Estado miembro de la notificación: NL
- Número de la notificación: B/BL/17/002

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

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

El OMG liberado en el medio ambiente consiste en linfocitos T autólogos transducidos ex vivo que se administran al paciente mediante perfusión intravenosa. Por lo tanto, el impacto ambiental de la liberación del OMG en el medio ambiente se considera bajo. El retrovirus se ha optimizado y diseñado de modo que sea deficiente para la replicación. Las células al final de la producción se analizan para detectar la presencia de retrovirus competente para la replicación (RCR) y no se ha detectado RCR en el material desarrollado para ensayos clínicos. Estos datos respaldan un nivel de riesgo muy reducido en caso de propagación del OMG en el medio ambiente.

Los pacientes que hayan recibido el tratamiento autólogo de terapia génica no serán aptos para donar sangre y, por tanto, la liberación solo puede concebirse en el contexto de cortes o derrames accidentales. La transmisión de muestras biológicas que contienen el OMG de forma accidental (p. ej., sangre o médula ósea) provoca que el sistema inmune de la otra persona reconozca las sustancias extrañas y estimule la destrucción de éstas. Si la sangre del receptor accidental se infecta y éste es HLA totalmente idéntico al de las células inmunitarias del donante, existe una posibilidad muy pequeña de que las células transducidas del donante puedan evadir su detección. En caso de transferencia accidental del OMG, se puede activar el interruptor de seguridad con la administración de rituximab, como medicamento de rescate, para provocar la destrucción de las células contaminadas por el OMG que expresan el interruptor de seguridad RQR8.

Los linfocitos T son muy lábiles y no sobreviven en superficies medioambientales. Los centros de investigación cuentan con procedimientos de bioseguridad/gestión sanitaria y el personal dispone de formación para el manejo de pacientes y la manipulación segura de OMG, reduciendo así el riesgo de exposición a material biológico peligroso. En general, el CAR modificado y/o retrovirus RQR8, diseñados como un medicamento en investigación personalizado, suponen un riesgo

extremadamente bajo para las personas y el medio ambiente circundantes. Por lo tanto, el riesgo ambiental potencial se considera escaso.

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 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) Chordata, Mammalia.	
Otros, (especifiquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Género: Homo
iii) Especie: Homo Sapiens
iv) Subespecie: Homo Sapiens Sapiens
v) Cepa: No aplicable
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No Aplicable
vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:		
i) Sí <input checked="" 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 type="checkbox"/>		
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

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): Humano		
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Humanos		

5. a) Técnicas de detección

Técnicas comunes de análisis de sangre

5. b) Técnicas de identificación

Por favor, vea 5a.

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

No

En caso afirmativo, especifíquese:

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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.

El MoMuLV es un virus ecotrópico y solo infecta a las células murinas que se dividen. El retrovirus se transmite de la sangre del ratón hembra madre infectado a sus crías. La transmisión se puede propagar a través de una infección de la línea germinal. El virus silvestre es oncogénico en ratones. En macacos Rhesus se observaron linfomas en animales inmunodeprimidos. Estos datos sugieren un mecanismo patogénico mediante el que la infección retroviral productiva crónica puede permitir una mutagénesis insercional que resulta en la transformación celular y formación tumoral en células madre hematopoyéticas, pero no en linfocitos maduros. Para la infección en vivo en humanos parece ser necesaria la inyección directa de un virus amfotrópico o seudotipado. No obstante, en estos estudios se utiliza un vector retroviral derivado del MoMuLV deficiente para la replicación. Hasta la fecha no se han observado manifestaciones clínicas de la enfermedad en las personas expuestas al retrovirus derivado del MoMuLV.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El entorno natural de los linfocitos de células T es el cuerpo humano. El tiempo de generación de linfocitos T activados dentro del cuerpo humano, es

<p>decir, el tiempo que tardan las células en duplicar su número, es en promedio de 6 a 8 horas. También se puede considerar la vida media de una célula, es decir, el tiempo en que aproximadamente la mitad de la población celular original ya no estará en circulación. Para los linfocitos de células T naive, esto varía de 1 a 8 años, mientras que las células T de memoria tienen una vida media de 1 a 12 meses (Farber, 2014).</p>	
<p>b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: Por favor ver sección 8 a.</p>	
<p>c) Modo de reproducción</p> <p>Mitosis</p>	<p>Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>d) Factores que afectan a la reproducción: La proliferación de células T puede verse afectada por varios factores, incluidas las citocinas y los metabolitos (Farber, 2014).</p>	

9. Capacidad de supervivencia

<p>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo</p>	
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"/>
<p>ix) otras (especifíquense) No es aplicable. Los linfocitos de células modificados no pueden sobrevivir fuera de un receptor humano.</p>	
<p>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia</p> <p>Las células T humanas pueden expandirse in vitro pero requieren condiciones de cultivo complejas para sobrevivir, incluidos nutrientes específicos y temperatura controlada. Esto hace que la supervivencia de las células T humanas sea imposible en el entorno natural.</p>	

10. a) Vías de diseminación

<p>Los linfocitos de células T no pueden diseminarse fuera del cuerpo humano. Solo se pueden transmitir entre individuos a través de una transfusión o inyección de sangre.</p>

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En el caso de que las células T humanas se infundan en un individuo que no sea el donante, el sistema inmunitario del receptor eliminará las células.

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 es aplicable

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La expresión de receptores de antígeno quimérico (CAR) en linfocitos T transducidos modificados mediante ingeniería genética para dirigirse a las células malignas del paciente. Esto aprovecha la inmunidad de los linfocitos T para inducir la muerte celular de las “células cancerosas”.

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

Sí No

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 No

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

Bacteriófago	<input type="checkbox"/>
Virus	<input checked="" type="checkbox"/>
Cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifiquense):	
b) Identidad del vector: Gammaretroviral: vector del virus de la leucemia murina de Moloney.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: Seudotipado con la envoltura RD114 que reconoce células de primates.	
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 checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifiquense) Transgén RQR8 que contiene dos copias de un péptido que se une a rituximab, que flanquean un fragmento de CD34 que se une al anticuerpo anti-CD34.	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
<p>El vector gammaretroviral derivado de un casete vector que se utiliza con gran frecuencia en la modificación mediante ingeniería genética de linfocitos T. Este consta de repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3' del virus silvestre de la leucemia murina de Moloney (MoMLV o MLV), la señal de empaquetamiento del MoMLV, el receptor del empalme del MLV y el tracto de polipurinas del MLV. La señal de empaquetamiento del MLV incluye el donante del empalme del MLV; la señal de empaquetamiento codifica la porción aminoterminal del gen gag con un codón de inicio mutado. Se ha insertado el marco de lectura abierto del transgén en la región 3' del receptor del empalme, que reemplaza el marco de lectura abierto de la envoltura retroviral. La expresión del transgén tiene lugar a través del promotor LTR 5' viral. Se ha insertado una región de unión al andamiaje en la región 3' del marco de lectura abierto del transgén.</p>	
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 type="checkbox"/> |
| vi) otros, (especifíquense) | Transducción |

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:

a) Composición del fragmento de inserción: Las regiones de los fragmentos de inserción que se describen a continuación están flanqueadas por elementos de control transcripcional, repeticiones terminales largas (LTR) 5' y 3', una secuencia gag y una señal de empaquetado retroviral.

Fragmento de inserción AUTO4: un CAR dirigido contra la región C de la cadena beta 1 del receptor de linfocitos T (TRBC1) y el transgén para el interruptor de seguridad RQR8.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
 Composición del fragmento de inserción: AUTO4: el fragmento variable de cadena sencilla deriva de las regiones variables humanizadas de un anticuerpo anti-TRBC1. La región transmembrana deriva de un dominio transmembrana humano y endodominios del receptor del factor de necrosis tumoral humano, 41BB, y de la TCR ζ humana.

RQR8: una fusión de dos copias de un mimotopo de unión de rituximab separadas por un fragmento de CD34 humana que se une al anticuerpo monoclonal anti-CD34. Estos fragmentos se unen al dominio transmembranario y endodominio derivado de CD8 humana.

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:

Elementos de empaquetamiento: los elementos del vector retroviral (p. ej., las repeticiones terminales largas y la señal de empaquetado retroviral) contribuyen a la incorporación e integración retroviral de las secuencias de interés, como los transgenes del CAR y RQR8.

Transgén quimérico y de RQR8: el transgén insertado incluye el promotor transcripcional que dirige la expresión de los transgenes de CAR y RQR8. Los transgenes se transcriben en ARNm y la proteína resultante se expresa en la superficie celular del linfocito T.

El fragmento variable de cadena sencilla expresa el CAR como una proteína de cadena sencilla que reconoce antígenos diana específicamente dirigidos.

- Región transmembranaria: la región transmembranaria se une al dominio de unión del CAR de cadena sencilla para anclarse a la membrana celular.

- Endodominios: regiones intracelulares del CAR diseñadas para activar los linfocitos T tras unirse al antígeno diana. Los endodominios enumerados en 6(b) se han diseñado para promover la proliferación de linfocitos T y un aumento de la producción, persistencia y citotoxicidad de citoquinas para mediar los efectos antitumorales.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input checked="" 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)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: 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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese: Los pacientes reciben linfocitos T autólogos genéticamente modificados y el índice de supervivencia es similar al correspondiente a los linfocitos T autólogos sin modificar.		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

Especifíquese: Se considera que el índice de reproducción de los linfocitos T genéticamente modificados y de los linfocitos T sin modificar son iguales.

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: Los linfocitos T genéticamente modificados y sin modificar no contienen partículas virales ni RCR y, por tanto, la diseminación estaría restringida.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: El OMG no se considera patogénico.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Los linfocitos T genéticamente modificados expresan los transgenes de forma estable, pero actualmente se necesitan datos adicionales en humanos para abordar esta cuestión.

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 humanos siguientes?		<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		
El vector retroviral deficiente para la replicación se integra como un provirus en el genoma de los linfocitos T. No existe un riesgo de producción de partículas virales debido a la ausencia de los otros elementos necesarios para la transducción/replicación adicional retroviral. Los transgenes de interés no contienen ningún otro fragmento de inserción peligroso.		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: Citometría de flujo para detectar las células transducidas que expresan CAR/RQR8.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Citometría de flujo para detectar las células transducidas que expresan CAR/RQR8.

F. Información sobre la liberación

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

Aprovechar la inmunidad de los linfocitos T dirigidos a células malignas para, a su vez, promover la muerte de células tumorales a las que se dirigen de forma específica.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: El MoMLV parental solo es infeccioso en <i>Mus musculus</i> (ratón). Los linfocitos T humanos autólogos se modificarán genéticamente con un vector retroviral de MoMLV seudotipado.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitario Vall d'Hebron - Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO) P. Vall d'Hebron 119-129 08035 Barcelona.
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): 25 m2 (sala de administración) ii) área de liberación más amplia (m ²): 100,000 m2 (instalaciones hospitalarias)
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No Aplicable
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No Aplicable

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: 15-450 millones de linfocitos T genéticamente modificados transducidos positivamente.
b. Duración de la operación: Se administrarán linfocitos T autólogos genéticamente modificados a un paciente bien como dosis única o dividida, generalmente con un intervalo de aproximadamente 2 semanas (\pm 7 días), después de un tratamiento de quimioterapia de precondicionamiento. La duración total de la administración del OMG será de hasta 30 minutos para cada perfusión (dosis única o dividida). Está previsto que aproximadamente 10 pacientes reciban tratamiento en el Hospital Universitario Vall d'Hebron - Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO) para cada estudio autorizado.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Las células que contienen el OMG crioconservadas se transportan en una bolsa de congelación especializada y se transfieren hasta la cama del paciente que recibirá la administración en una sala aislada. Tras la descongelación, las células que contienen el OMG se administran al paciente mediante perfusión intravenosa empleando una bomba

de microperfusión de jeringa especial conectada a un catéter. Después de la perfusión se retirarán los catéteres, y el catéter, los tubos y la jeringa se embalarán, precintarán y se destruirán como residuos biopeligrosos. El paciente permanecerá hospitalizado hasta 7-30 días después de la administración.

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

Entorno hospitalario: las actividades se llevan a cabo en un hospital.

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

No es aplicable, puesto que está previsto que este sea el primer estudio en humanos con este OMG.

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

1. Nombre del organismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales):	Primates
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)

No es aplicable, ya que no se espera que los linfocitos T genéticamente modificados sobrevivan fuera del cuerpo humano. En caso de transferencia accidental de los linfocitos T modificados a otro humano, es muy probable que el sistema inmune los reconozca como extraños y los destruya. Alternativamente, se puede activar el interruptor de seguridad con la administración de rituximab para inactivar y eliminar las células que contienen el OMG.

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

No es aplicable, ya que el vector retroviral (MoMLV) es deficiente para la replicación y muy lábil en superficies medioambientales, y su supervivencia fuera del cuerpo humano es muy limitada. La contaminación cruzada con otras especies es muy poco probable.

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

En general, esto es improbable debido a las diferencias entre la homología retroviral murina y humana, y es muy poco probable que se produzcan recombinaciones potenciales en pacientes. El hecho de que las células que contienen el OMG son incapaces de producir virus infecciosos supondría un obstáculo más para la diseminación. Los pacientes tratados no podrán donar sangre y las células que contienen el OMG cuentan con una posibilidad/un índice de supervivencia extremadamente bajos fuera del cuerpo humano.

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): No es aplicable
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

b) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Muy poco probable, conforme a G5.
c) De otros organismos al OMG: Muy poco probable, conforme a G5.
d) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Estas células que contienen el OMG análogas a los linfocitos T sin modificar son capaces de proliferar como linfocitos T que conservarán las mismas propiedades antitumorales y, por tanto, pueden ser un beneficio positivo para mantener una respuesta persistente contra el cáncer.

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

No se han realizado estimulaciones adicionales en el ambiente natural.

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

Ninguna: las partículas del MoMLV tienen una semivida corta y son extremadamente lábiles en superficies medioambientales. Los linfocitos T modificados no están destinados al consumo, si no al tratamiento de pacientes con neoplasias malignas hematológicas. Las células que contienen el OMG no se diseminarán en el ecosistema, excepto en el caso de una liberación accidental de sangre, como se ha mencionado anteriormente. Los pacientes tratados no tienen permitido donar sangre y la supervivencia de las células fuera del cuerpo humano es extremadamente limitada.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Citometría de flujo para detectar las células transducidas.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

En caso de que se produzca una liberación accidental de sangre, se puede realizar una citometría de flujo en la sangre del receptor accidental para evaluar la presencia del organismo.

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

Como se ha indicado en H2, siempre que sea aplicable para determinadas especies, p. ej., humanos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No es aplicable.

5. Duración del seguimiento

El seguimiento tendrá una duración de hasta 15 años después del último tratamiento con el OMG.

6. Frecuencia del seguimiento

Se obtendrán muestras de sangre en varios momentos como, por ejemplo, antes del tratamiento, 1, 3, 6 y 12 meses después del tratamiento durante al menos 5 años y, posteriormente, anualmente durante 6-15 años después del último tratamiento. Si los resultados de las muestras son lo suficientemente negativos, se podrán recoger las muestras restantes y archivarlas hasta que el análisis de éstas esté justificado.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No se requieren procedimientos específicos posliberación además de los procedimientos de gestión clínica del centro habituales.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

No es aplicable.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos incluyen artículos como conjuntos de catéteres, tubos y jeringas empleados para la administración del producto que contiene el OMG, bolsas de

perfusión vacías que contenían el producto, cualquier apósito para heridas correspondiente y materiales utilizados para la recogida de muestras biológicas (p. ej., sangre, biopsias, etc.). Se calcula que la cantidad de dichos residuos por paciente sea inferior a 1 kilogramo.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos que contengan o puedan contener (potencialmente) el OMG se eliminarán como residuos biosanitarios.

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 riesgo de propagación no intencionada del OMG es muy limitado, puesto que el OMG se controlará rigurosamente de modo que se libere directamente en el paciente receptor. Se notificará cualquier exposición accidental a un profesional sanitario y al responsable de seguridad medioambiental (RSM) del Hospital Vall d'Hebron. Asimismo, se notificará cualquier derrame accidental al RSM. Las exposiciones personales accidentales y los derrames se tratarán de acuerdo con los protocolos habituales del centro para incidentes de exposición y derrames. Estos protocolos requieren una limpieza y desinfección inmediata adecuada. Los residuos que resulten de accidentes se tratarán conforme a lo indicado en I.3(b).

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

El personal del estudio seguirá los procedimientos habituales del centro para la exposición o los derrames accidentales (véase también J.1).

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 es aplicable.

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

No es aplicable.