

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:	de la ESPAÑA
b) Número de la notificación:	B/ES/22/10
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	16 Mayo 2022
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico de Fase II de terapia génica de células madre hematopoyéticas autólogas para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada severa por déficit del gen RAG1. "PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL GENE THERAPY FOR RAG1-DEFICIENT SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY" (EudraCT: 2019-002343-14)
e) Período propuesto para la liberación:	El estudio se iniciará con la inclusión del primer paciente tras la aprobación de esta solicitud de liberación OGM para ensayos clínico y terminará tres años después de la inclusión del último paciente

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Leiden University Medical Center, Países Bajos
-------------------------------------	--

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 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)	
a) Identidad del OMG (género y especie). Célula madre hematopoyética humana CD34+ autóloga transducida con vector lentiviral derivado de VIH-1 no-replicativo autoinactivante (SIN) para transcribir y traducir el gen RAG1 a la proteína correcta en el núcleo de las células transducidas.	
b) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: SI	

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: Posiblemente en AT, BE, De, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LU, NO, PT, SE	

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: Países Bajos - Número de la notificación: B/NL/18/014	

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

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

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

No se espera impacto ambiental porque la liberación del producto medicinal en investigación las células CD34+ autólogas transducidas (**RAG1 LV CD34+ cells**) está limitada a la administración en el paciente en el hospital. De acuerdo con el análisis de riesgo ambiental el producto terapéutico no llegará al 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

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Animal

ii) Género: Homo

iii) Especie: Homo sapiens

iv) Subespecie:

v) Cepa:

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):

vii) Nombre vulgar: Humano

3. Distribución geográfica del organismo

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

Sí

No

No se sabe

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

i) Sí

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

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

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

Sí

No

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

Sí

No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros , (especifíquense):
b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: Humano

5. a) Técnicas de detección

Técnicas de análisis de sangre

5. b) Técnicas de identificación

Técnicas de análisis de sangre

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 type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
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 <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. El donante de las células madre hematopoyéticas CD34+ autólogas utilizadas como fuente de material será analizado para detectar si está infectado por agentes virales adventicios. El donante será analizado para detección de VIH-1&2, HTLV I&II, VHB, y VHC antes de la donación de sangre y médula ósea. Si el resultado es positivo para VIH-1&2 y/o HTLV I&II, el donante será excluido del estudio.		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: NO PROCEDE para células madre hematopoyéticas CD34+ humanas
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/>	Asexual <input type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción:		

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo NO PROCEDE para células madre hematopoyéticas CD34+ humanas	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense)	<input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia La supervivencia de las células madre hematopoyéticas CD34+ humanas (= células madre sanguíneas) requiere la combinación de varios factores: medio apropiado, temperatura y nivel de CO ₂ apropiados. Las condiciones ambientales fuera del huésped son sustancialmente diferentes y no apropiadas para su supervivencia (temperatura, pH, radiación ultravioleta, así como el cambio de las condiciones biofísicas y bioquímicas)	

10. a) Vías de diseminación

Las células madre sanguíneas sólo pueden transmitirse entre individuos a través de inyección u otras vías de contacto directo de sangre entre individuos. La diseminación en el medioambiente no es posible debido a la rápida inactivación.
--

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En el caso de que se transmitiera por contacto directo de sangre con otro individuo (receptor), el sistema inmune del receptor las eliminará.

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)

Ninguna

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El RAG1 LV CD34+ cells es un producto medicinal en investigación de terapia génica, por el cual, las células madre hematopoyéticas CD34+ de un paciente con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) por déficit del gen RAG1 son modificadas genéticamente *ex vivo*, mediante transducción, para transcribir y traducir correctamente la proteína RAG1 en su núcleo. Tras la administración de las células CD34+ modificadas (RAG1 LV CD34+ cells) autólogas al paciente, se espera que se injerten en la médula ósea y que generen células sanguíneas de todos los linajes, incluidos los linfocitos B y los linfocitos T. Como resultado, el desarrollo de los linfocitos T y B quedaría desbloqueado por la presencia de la copia correcta del gen RAG1, permitiendo reconstituir las funciones del sistema inmune, mejorar la protección inmune y la supervivencia del paciente.

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	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: Vector viral derivado del VIH-1 con replicación deficiente de tercera generación.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: VSV-G pseudotipado capaz de transducir muchas células humanas y animales diferentes que no se dividen	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/> Otras, (especifíquense) Detección de copias de WPRE/coRAG1 en el ADN de las células sanguíneas mediante análisis por PCR cuantitativa (qPCR) Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	
e) Fragmentos constituyentes del vector Vector lentiviral autoinactivante (SIN) de replicación deficiente que incluye un casete de expresión para la expresión de la enzima RAG1.	
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:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p>El plásmido de transferencia pCCL-MND-coRAG1 contiene parte del promotor de citomegalovirus (CMV), mínimas secuencias lentivirales (ver más adelante) y el casete de expresión transgénico compuesto por el potenciador del promotor del virus del sarcoma mieloproliferativo (MND), variante del transgen RAG1 codón optimizado y el elemento post-transcripcional del elemento regulatorio modificado del virus de la hepatitis B de la marmota (WPRE).</p> <p>El vector del plásmido de transferencia es completamente sintético, derivado del VIH-1, autoinactivante (SIN) y deficiente en replicación que contiene las siguientes secuencias lentivirales: las secuencia 5'U3 del extremo altamente repetitivo (LTR, <i>Long Terminal Repeat</i>) y 3' U3 del LTR delecionadas, una señal de empaquetamiento, el elemento de respuesta Rev (RPE) y el tracto de la polipurina (PPT)</p>
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>VIH-1, citomegalovirus (CMV), el virus de la hepatitis B de la marmota (Woodchuck HBV) como se indica en la pregunta a). El inserto RAG1 es ADN sintetizado completamente para que incluya la versión optimizada del codón del gen RAG1 nativo que no cambia la secuencia de proteína/aminoácidos.</p>
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p> <p>Promotor CMV. El promotor CMV en el plásmido de transferencia pCCL-MND-coRAG1 se utiliza para transcribir el genoma del vector en las células HEK293T durante la producción del vector lentiviral. Sin embargo, el promotor CMV por si mismo no forma parte de la cadena simple de ARN mensajero del genoma vector transcrito por el plásmido de transferencia e incorporado en las partículas lentivirales.</p> <p><u>Casete de expresión transgénica.</u></p> <p>Promotor MND. Controla la transcripción transgénica</p> <p>Transgen RAG1. La transcripción y traducción de la secuencia del gen RAG1 humano dará lugar a la formación de la proteína RAG1 en el núcleo, la cual juega un papel clave en el reordenamiento y recombinación de los genes de las</p>

inmunoglobulinas y de las moléculas receptoras de los linfocitos T. La proteína RAG1, en dímero con la proteína RAG2, es esencial para la formación de linfocitos B y los timocitos, los cuales son dos tipos de células clave del sistema inmune adaptativo. El sistema inmune de los pacientes con SCID no funciona. La secuencia RAG1 utilizada en este sistema de vector lentiviral es una versión optimizada del codón de la secuencia de RAG1 presente en las personas que no padecen SCID. El codón optimizado contenido en las células madre hematopoyéticas CD34+ conlleva cambios que mejoran la expresión de la proteína requerida para el buen funcionamiento de los linfocitos T y linfocitos B. Sin embargo, no afecta la secuencia de aminoácidos RAG1 real, por lo tanto, a la proteína en sí.

WPRE. El WPRE modificado potencia la expresión del casete transgénico.

Secuencias lentiviral:

El genoma del vector contiene las secuencias virales mínimas de activación en *cis* que son requeridas para el empaquetamiento del vector, la transcripción inversa y la integración del genoma del vector en el genoma de la célula huésped. Todo ello conlleva lo siguiente:

- Los extremos **LTR** contiene secuencias repetidas en el extremo terminal del ARN requerido para la transcripción inversa y el reconocimiento de las dianas para la integración. Los LTR han sido modificados a LTR autoinactivantes (SIN), lo que significa que no todo el genoma del vector es transcrito.
- La **señal de empaquetamiento** (Ψ) solapa el extremo 5'LTR y una pequeña porción del gen gag. Esta es una característica estructural compleja con estructura de bucle en horquilla necesaria para el empaquetamiento; es decir, para la incorporación del genoma ARN del virus dentro de la partícula a medida que se ensambla dentro del citoplasma.
- El **RRE** (*Rev response element*) es un elemento estructural reconocido por la proteína Rev, que exporta el RNA desde el núcleo al citoplasma donde las partículas virales se ensamblan. El RRE forma parte del gen env.
- El tracto de polipurinas (**PPT**, *polypurine tract*) es una región del extremo 3' del genoma que se necesita para la síntesis de la segunda cadena de ADN. El PPT central (cPTT) está conservado entre los lentivirus y se necesita para generar el vector lentiviral, aunque su función precisa no es bien conocida.

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 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):
Otros (especifíquense)	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Retrovirus
iv) Especie: Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1)
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Virus de la inmunodeficiencia humana VIH tipo 1

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>								
<p>En caso afirmativo, especifíquese.</p> <p>El VIH-1 causa síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)</p> <p>a) ¿para cuál de los organismos siguientes?</p> <table> <tr> <td>humanos</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>animales</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>plantas</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>otros</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>			humanos	<input checked="" type="checkbox"/>	animales	<input type="checkbox"/>	plantas	<input type="checkbox"/>	otros	<input type="checkbox"/>
humanos	<input checked="" type="checkbox"/>									
animales	<input type="checkbox"/>									
plantas	<input type="checkbox"/>									
otros	<input type="checkbox"/>									
<p>b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p>										
<p>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:</p>										

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p>En caso afirmativo, especifíquese:</p> <p>El VIH salvaje está clasificado dentro del grupo 3 de organismos. Sin embargo, la replicación defectiva del vector lentiviral utilizado para las células madre CD34+ no es patogénico. Ninguna partícula viral puede ser producida tras la transducción, ya que solo permanece un 15% de la secuencia del VIH-1 original.</p>	

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		
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:		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

El transgen RAG1 es introducido en las células madre CD34+ mediante transferencia de genética lentiviral. Después de la integración del vector SIN en el genoma de la célula CD34+, el gen modificado de las células CD34+ queda genéticamente estable y la información genética que codifica para la proteína RAG1 forma una parte integral del ADN de la célula CD34+ huésped.

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

La replicación deficiente del genoma del vector lentiviral queda integrada como provirus en el genoma de las células CD34+ transducidas. Ninguna partícula viral nueva puede ser empaquetada en la célula huésped ya que el gen *gag* no puede transcribirse porque le falta el plásmido que codifica para *gag*. Además, el gen *pol* y el resto de los elementos accesorios están ausentes en el vector viral.

El transgen insertado en el vector lentiviral no codifica para factores de patogenicidad, secuencias codificadoras de citocinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos o insertos peligrosos.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:

Tras la administración, el seguimiento de la persistencia de las células modificadas genéticamente con RAG1 en los pacientes se realizará mediante el análisis de qPCR cuantitativa para la detección del transgen RAG1.

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

F. Información sobre la liberación

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

Motivo:

La Inmunodeficiencia combinada severa (SCID, *Severe Combined Immune Deficiency*) es una enfermedad rara en la que las células específicas del sistema inmune no se desarrollan adecuadamente. Todos los pacientes con SCID tienen un número o función reducidos de linfocitos T y los síntomas clínicos aparecen en la infancia. Los pacientes sufren diarrea persistente, infecciones oportunistas y un retraso en el crecimiento y se convierte en una emergencia médica.

SCID puede surgir de una serie de defectos genéticos que afectan al desarrollo y la función de los linfocitos. El tratamiento de elección es el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Los productos de terapia génica RAG1 y RAG2 podrían ser una opción de tratamiento de pacientes SCID por déficit de RAG1 y pacientes SCID por déficit de RAG2, respectivamente, cuando el paciente carece de un donante con el antígeno leucocitario humano (HLA) compatible que done las células madre hematopoyéticas para el trasplante

Actividad clínica esperada:

Se espera que las células madre CD34+ transducidas (RAG1 LV CD34+ cells) autólogas se injerten en la médula ósea del paciente y den lugar a los linajes de células sanguíneas, incluyendo los linfocitos B y los linfocitos T. El bloqueo del desarrollo de los linfocitos T y B debería ser paliado por la presencia de la copia correcta del gen RAG1 (y por tanto, la liberación de la proteína RAG1 en el núcleo

de la célula transducida) permitiendo la restauración de la función inmune y mejorando la protección y la supervivencia.

Mecanismo de acción:

1) Proporcionar la copia correcta de los genes RAG1 en el genoma de los linfocitos B y T durante sus etapas de desarrollo.

2) Por consiguiente, restaurar el desarrollo de las linfocitos T y B en el timo y en la médula ósea, respectivamente.

3) Dando lugar a la restauración del número de linfocitos T y B en la sangre periférica y en los órganos linfoides, y a la restauración funcional de la inmunidad.

No se espera que el tratamiento con los productos de terapia génica RAG1 tenga efectos en el ambiente, ni a largo plazo y ni negativos o positivos.

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

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

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Barcelona España
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): El medicamento se administra al paciente vía intravenosa en un entorno clínico hospitalario del HUVH ii) área de liberación más amplia (m ²): NO PROCEDE
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No afectará a ninguna zona ambiental fuera de la habitación del HUVH. Las medidas de contención durante la administración del producto medicinal en investigación de terapia génica RAG1 LV CD34+ cells (=OMG) a los pacientes excluye la liberación del RAG1 LV CD34+ cells al medio ambiente. El personal sanitario involucrado en la administración del producto utilizará equipos de protección personal para evitar la exposición al producto RAG1 LV CD34+ cells.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: NO PROCEDE

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>El tratamiento con el producto medicinal en investigación RAG1 LV CD34+ cells consiste en una sola infusión. Sin embargo, no se descarta que pudiera ser extendida a 5 infusiones. La dosis máxima que podría recibir un paciente es 5×10^7 RAG1 LV CD34+ cells por dosis.</p>
<p>b. Duración de la operación:</p> <p>La administración de RAG1 LV CD34+ cells durará 30 minutos.</p>
<p>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</p> <p>El HUVH tomará los procedimientos normalizados establecidos por el Comité de Seguridad Biológica (CSB_HUVH) para la manipulación segura del OMG, medidas en caso de derrame accidental, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y eliminación. Estas medidas serán tomadas para evitar cualquier liberación del producto RAG1 LV CD34+ cells al medioambiente.</p>

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

<p>El HUVH cuenta con salas que cumplen las condiciones de higiene requeridas para el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos.</p>

6. 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

<p>NO PROCEDE. El del producto medicinal RAG1 LV CD34+ cells de terapia génica no ha sido administrado en humanos con anterioridad.</p>

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): Humano
ii) Familia (plantas):
iii) Género:
iv) Especie:
v) Subespecies:
vi) Cepa:

vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar:

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

Se espera que las células madre hematopoyéticas CD34+ transducidas (RAG1 LV CD34+ cells) autólogas se injerten en la médula ósea del paciente y que, de lugar a los linajes de células sanguíneas, incluyendo los linfocitos T y los linfocitos B. El bloqueo del desarrollo de los linfocitos T y B debería ser paliado por la presencia de la copia correcta del gen RAG1 (y por tanto, la liberación de la proteína RAG1 en el núcleo de la célula transducida), permitiendo la restauración de la función inmune y mejorando la protección y la supervivencia de los pacientes que sufren SCID por déficit de RAG1.

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

No se esperan

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

Ninguno, excepto los pacientes que reciban el producto de células madre CD34+ autólogas transducidas (RAG1 LV CD34+ cells). La exposición requiere la inyección directa de RAG1 LV CD34+ cells autólogas. Los individuos inmunosuprimidos que no sean los pacientes están aconsejados no participar en la administración del producto medicinal RAG1 LV CD34+ cells autólogo. Las personas con un sistema inmune funcional eliminarían el producto RAG1 LV CD34+ cells en el caso de inyección accidental. El simple contacto por exposición a la sangre de los pacientes tratados no tendrá como resultado la transmisión de las células genéticamente modificadas con RAG1, ya que dichas células se inactivan rápidamente se inactivan bajo condiciones medioambientales.

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 PROCEDE

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

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Ninguna
b) De otros organismos al OMG: Ninguna
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: NO PROCEDE

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 simulaciones.

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

Los pacientes continuarán siendo seguidos durante al menos 15 años desde la infusión del producto medicinal en investigación RAG1 LV CD34+ cells autólogo por las autoridades de farmacovigilancia. A los pacientes que hayan recibido el producto RAG1 LV CD34+ cells autólogo se les realizarán evaluaciones semianuales y anuales durante el seguimiento por protocolo. Si el paciente abandona prematuramente el estudio, se mantendrá el periodo de seguimiento de 15 años. Si el paciente se pierde en el seguimiento después de recibir el tratamiento, no se aplicarán medidas específicas adicionales. Los pacientes serán visitados una o dos veces en el HUVH para realizar un examen físico y la historia clínica (incluido la medicación concomitante y eventos adversos), con especial atención a las

características posiblemente relacionadas a eventos asociados con el lentivirus. Además, al paciente se le extraerán muestras de la sangre, y posiblemente otras muestras, para evaluar la seguridad y la persistencia del vector RAG1.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

NO PROCEDE

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)

NO PROCEDE

5. Duración del seguimiento

Ver sección H1

6. Frecuencia del seguimiento

Ver sección H1

1. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Se realizarán procedimientos estándares de descontaminación y eliminación de residuos para evitar cualquier liberación del producto RAG1 LV CD34+ cells en el medioambiente. Ver sección 4c

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Ninguno

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El material contaminado utilizado para la administración del producto RAG1 LV CD34+ cells incluyendo las bolsas de criopreservación y las vías de infusión que estarán en contacto con el producto RAG1 LV CD34+ cells.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todo el material se eliminará de forma segura y del mismo modo que otros productos sanguíneos conforme a las prácticas de eliminación de residuos del para material biológico y OMG de la guía intrahospitalaria de gestión de residuos HUVH.

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 HUVH tomará los procedimientos para la manipulación segura de OMGs (CBS-HUVH), medidas en caso de derrame accidental, equipo de protección personal, primeros auxilios, descontaminación y eliminación. Estas medidas serán tomadas para evitar cualquier liberación del producto RAG1 LV CD34+ cells al medioambiente.

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

Todos los materiales desechables que se utilicen durante la preparación del producto en investigación en la estancia donde se administre la infusión o en el laboratorio de preparación (entre otros, guantes, mascarillas, jeringas, agujas, catéteres y tubos) y que entren en contacto con el producto se eliminarán como materiales de riesgo biológico (residuos sanitarios o biosanitarios de clase III) en contenedores del grupo II y III, según la guía intrahospitalaria de gestión de residuos HUVH

En el caso de derrame accidental, las superficies serán descontaminadas con desinfectantes de amplio espectro siguiendo los procedimientos establecidos en el manual de bioseguridad del CSB_HUVH.

- 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 PROCEDE, salvo la respuesta de emergencia en caso de inyección accidental del personal médico, que consiste en la desinfección del lugar de la inyección y el seguimiento en caso de síntomas relacionados con la reacción inmunitaria contra el producto RAG1 LV CD34+ cells.