

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/12/35 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: | |
| d) Título del proyecto: | Fase I, multicéntrico, abierto, dosis única, ensayo clínico de escalada de dosis para investigar la seguridad y tolerabilidad del vector de terapia génica rAAV2/5-PBGD para el tratamiento de la Porfiria Aguda Intermitente (PAI) |
| e) Período propuesto para la liberación: | Desde Agosto 2012 hasta Agosto 2013 |

2. Notificador

| | |
|-------------------------------------|---|
| Nombre de la institución o empresa: | Digna Biotech SL Avda. Pio XII, 22 - Oficina 2 31008 Pamplona (Navarra) |
|-------------------------------------|---|

3. Definición de la OMG

| | | | |
|----------------------------|---------------|-------------------------------------|---|
| a) Indíquese si el OMG es: | Viroide | <input type="checkbox"/> | |
| | Virus ARN | <input type="checkbox"/> | |
| | Virus ADN | <input checked="" type="checkbox"/> | AAV recombinante con replicación deficiente |
| | Bacteria | <input type="checkbox"/> | |
| | Hongo | <input type="checkbox"/> | |
| | Animal | <input type="checkbox"/> | |
| | - mamíferos | <input type="checkbox"/> | |
| | - insectos | <input type="checkbox"/> | |
| | - peces | <input type="checkbox"/> | |
| | - otro animal | <input type="checkbox"/> | especifique el phylum y la clase |

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)
 El vector rAAV2/5-PBGD (INN todavía no disponible) es un producto innovador de terapia génica con una indicación propuesta para el tratamiento de la Porfiria Aguda Intermitente. El producto consiste en la encapsulación del gen porfobilinógeno deaminasa humano en un vector adeno-asociado serotipo 5.

b) Identidad del OMG (género y especie)
Parvoviridae
Genero: Dependovirus
Especie: AAV recombinante con replicación deficiente
El nombre completo del vector recombinante seleccionado es rAAV2/5.2-Ealb-hAAT-cohPBGD-polyAPBGD-VD183, que también es nombrado de forma breve como rAAV2/5-PBGD y codificado por la empresa de producción como AMT-021.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:
La estabilidad genética del vector es equivalente a la del tipo salvaje de AAV, sin embargo, como su replicación es deficiente la estabilidad tras la replicación no es relevante. La estabilidad genética de los stocks de baculovirus utilizadas para la fabricación es confirmada en cada pase mediante Q-PCR, calculando los ratios entre el inserto genético y el ORF más cercano al inserto y a una región específica del baculovirus (HR3). Este ratio debería de ser estable al menos hasta el pase 6 para la liberación de los stocks de baculovirus para la fabricación del producto.

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

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

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

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

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

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

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

El rAAV2/5-PBGD es un vector recombinante adeno-asociado derivado de un

virus AAV naturalmente deficiente en su replicación (genoma del serotipo 2, y cápside del serotipo 2 y 5). El rAAV2/5-PBGD va a ser administrado por vía intravenosa en una sola dosis en pacientes AIP severos hospitalizados utilizando un sistema de administración de único uso.

Debido a la baja cantidad de partículas de vector rAAV2/5-PBGD que puede ser potencialmente liberado al medio ambiente a través de la liberación por secreción, la transferencia génica horizontal es improbable. Incluso en el caso de que ocurriera una transferencia génica horizontal, la secuencia de rAAV2/5-PBGD no podría conferir una ventaja selectiva a las bacterias: rAAV2/5-PBGD no contiene ningún promotor procariota, ningún antibiótico o algún otro tipo de resistencia genética o gen que pudiera estimular o disminuir su crecimiento.

Por ello es improbable que rAAV2/5-PBGD pudiera interferir con el control de microorganismos patógenos o que pudiera tener algún efecto en la dinámica natural de las poblaciones microbianas o los ciclos biogeoquímicos en cualquier sitio específico del medio ambiente.

Cuando se evalúan las características de rAAV2/5-PBGD, la conclusión general es que no hay efectos negativos esperados que puedan ocurrir debido al contacto de personas o el ambiente con partículas de rAAV2/5-PBGD, y por lo tanto no se esperan consecuencias negativas a tales exposiciones.

La administración del vector rAAV2/5-PBGD estará limitada a un centro hospitalario y el número de pacientes que serán tratados es muy reducido. Además, en vista de los resultados obtenidos en primates no humanos, se espera liberar por secreción un número limitado de partículas por los pacientes. Sin embargo, la probabilidad de que ocurran efectos negativos es despreciable. No obstante, se requerirá que el centro hospitalario entrene a los profesionales de salud involucrados en el estudio, en el manejo seguro de rAAV2/5-PBGD y evalúe tener adecuadas prácticas de bioseguridad implementadas con el objetivo de minimizar cualquier exposición accidental del producto, sea personal, por contacto con personas o al medio ambiente. En vista de la poca probabilidad de riesgos que presenta rAAV2/5-PBGD para las personas y el medio ambiente y considerando que la gestión de riesgos biológicos aplicará las medidas adecuadas para reducir al mínimo la exposición a rAAV2/5-PBGD, el riesgo total para las personas y el medio ambiente una vez haya sido evaluado puede ser considerado despreciable.

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, (especifiquense): | |

2. Nombre

| |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales): Parvoviridae |
| ii) Género: Dependovirus |
| iii) Especie: Vector adeno-asociado |
| iv) Subespecie: |
| v) Cepa: Serotipos 2 y 5 |
| vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): |
| vii) Nombre vulgar: AAV2 y AAV5 |

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: Aproximadamente entre el 50 y el 80% de la población humana de origen europeo es seropositivo para al menos un serotipo AAV |

| | |
|-----------------|-------------------------------------|
| Atlántico | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Mediterráneo | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Boreal | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Alpino | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Continental | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Macaronésico | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ii) No | <input type="checkbox"/> |
| iii) No se sabe | <input type="checkbox"/> |

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?
 Sí Para Investigación con utilización confinada No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?
 Sí Para Investigación con utilización confinada No

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

| | |
|--|--------------------------|
| Agua | <input type="checkbox"/> |
| Suelo, en libertad | <input type="checkbox"/> |
| Suelo, en simbiosis radiculares de plantas | <input type="checkbox"/> |
| En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas | <input type="checkbox"/> |
| En simbiosis con animales | <input type="checkbox"/> |

Otros , (especifíquense): Los huéspedes más frecuentemente caracterizados son humano y primate no humano, pero también otros animales pueden ser huéspedes.

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

5.a) Técnicas de detección

Técnica de Q-PCR específica para detectar el ADN del vector

b) Técnicas de identificación

Técnica de Q-PCR específica para detectar el ADN del vector

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: Los virus adeno-asociados (AAV) pertenecen a la familia <i>Parvoviridae</i> y existe conocimiento sobre su asociación con ninguna enfermedad en humanos. Los virus AAV no están asignados a ninguna de las categorías del Comité de Consejo en Patógenos Peligrosos (ACDP), los vectores recombinantes AAV son clasificados como vectores de nivel de bioseguridad clase o grupo 1. | |

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

| | | |
|---|--|-------------------------------------|
| Sí <input type="checkbox"/> | No <input checked="" type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo | | |
| a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?: | | |
| humanos | <input type="checkbox"/> | |
| animales | <input type="checkbox"/> | |
| plantas | <input type="checkbox"/> | |
| otros | <input type="checkbox"/> | |
| b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE. Los vectores adeno-asociados infectan frecuentemente humanos y animales, pero no son patogénicos, virulentos, alergénicos o vectores portadores de un patógeno. El rango de huésped más conocido incluye humanos y primates no humanos. En condiciones naturales, el AAV salvaje se describe como vector de transmisión en humanos en presencia de un virus ayudante. Este vector no es capaz de activar virus latente ni de colonizar otros organismos. Tampoco se describen características patológicas, ecológicas y fisiológicas. | | |

8. Información sobre reproducción

| |
|--|
| a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: No relevante dado que rAAV2/5-PBGD es un vector recombinante y no es capaz de replicarse. |
| b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No relevante |

| | | |
|--|---------------------------------|---|
| c) Modo de reproducción | Sexual <input type="checkbox"/> | Asexual <input checked="" type="checkbox"/> |
| d) Factores que afectan a la reproducción: La reproducción del tipo salvaje de AAV depende de la co-infección con un virus ayudante (Adenovirus o virus del herpes) | | |

9. Capacidad de supervivencia

| | |
|---|--------------------------|
| a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo | |
| (i) endosporas | <input type="checkbox"/> |
| (ii) quistes | <input type="checkbox"/> |
| (iii) esclerocios | <input type="checkbox"/> |
| (iv) esporas asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (v) esporas sexuales (hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (vi) huevos | <input type="checkbox"/> |
| (vii) pupas | <input type="checkbox"/> |
| (viii) larvas | <input type="checkbox"/> |
| (ix) otras (especifiquense) | <input type="checkbox"/> |
| b) Factores relevantes que afectan a la capacidad de supervivencia Como cualquier otro vector basado en virus adeno-asociados, rAAV2/5-PBGD, es susceptible a desinfectantes virocidas apropiados con actividad para virus no envueltos, como una solución 1% de hipoclorito sódico (al menos por 10 minutos), una solución 5% de fenol, calor (>80°C durante 60 minutos), radiación UV y pHs extremos (<2 y >12). | |

10.a) Vías de diseminación

El tipo salvaje de AAV se transmite entre humanos por vía respiratoria, fecal-oral, contacto directo con la conjuntiva directa y por transmisión sexual. Los datos de excreción obtenidos para rAAV2/5-PBGD en primates no humanos (*Macaca fascicularis*) indican que el vector se excreta vía saliva, heces, orina y semen por un tiempo máximo de 30 días.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

| |
|--|
| |
|--|

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 aplica |
|-----------|

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) | <input type="checkbox"/> |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

| |
|--|
| El vector rAAV2/5-PBGD es un vector adeno-asociado genéticamente modificado que contiene una versión optimizada de la porfobilinogeno deaminasa humana (cohPBGD). La eliminación de las secuencias del virus natural AAV2 ha generado que este vector adeno-asociado sea incompetente en su replicación. El objetivo de esta modificación genética es la reparación de un vehículo eficiente en el transporte de la secuencia correcta de la PBGD humana al interior de los hepatocitos de un paciente de PAI. |
|--|

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

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

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

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

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector

- plásmido
- bacteriófago
- virus
- cósmido
- Elemento de transposición
- Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector:

[Baculovirus](#)

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

[Células de insecto \(Células Sf9\)](#)

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

- Sí No
- Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector

[Tres construcciones de baculovirus diferentes conteniendo las secuencias requeridas para la generación y fabricación de rAAV2/5-PBGD en células de insecto.](#)

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección

v) infección

Co-infección simultánea de células SF9 con 3 baculovirus diferentes que contienen las secuencias para la generación del vector AAV

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

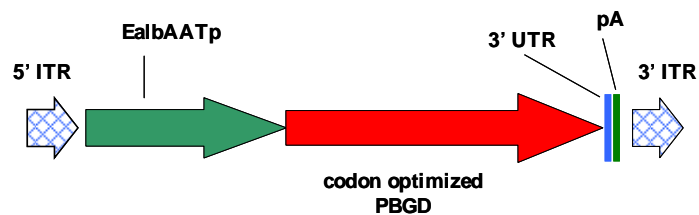
iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El vector rAAV2/5-PBGD es un vector adeno-asociado genéticamente modificado compuesto por: los ITRs de AAV2 (sin secuencias codificantes del virus salvaje como las proteínas Rep y Cap), una versión funcional del gen porfobilinógeno deaminasa humana (cohPBGD) así como una secuencia regulatoria para la expresión de PBGD, la combinación de la secuencia enhancer de la albúmina (Ealb) y el promotor alfa-1-antitripsina (hAAT) como promotor específico del hígado, la secuencia de poliadenilación del gen PBGD en humanos, la región 3' terminal no traducida del gen PBGD humano y una secuencia de la poliadenilación sintética para aislar el casete de expresión de la actividad de transcripción de secuencia ITR 5'.



b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
 Regiones terminales invertidas (ITRs): AAV serotipo 2
 Secuencia génica con codones optimizados del gen porfobilinógeno deaminasa o cohPBGD
 Secuencia enhancer de la albúmina Humana (Ealb): Humano
 Promotor de la Alfa-1-antitripsina (hAAT): Humano
 Secuencia de poliadenilación del gen humano PBGD: Humano
 Región 3' terminal no traducida del gen PBGD humano: Humano

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG
 Regiones invertidas terminales de AAV2: empaquetado en cápsidas AAV
 cohPBGD: transgén terapéutico para la restauración de la actividad de PBGD en humanos
 Ealb y hAAT: comienzo y aumento de la transcripción específica en el hígado
 PolyA del gen humano PBGD y Región 3' terminal no traducida del gen PBGD humano: terminación de la transcripción
 Secuencia poliadenilación sintética: evita la actividad de la transcripción del ITR 5'.

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

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- Otros especifíquense): [núcleo célula en forma de concatameros episomales](#)

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

Sí No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

| | |
|-------------|--|
| Viroide | <input type="checkbox"/> |
| Virus ARN | <input type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input checked="" type="checkbox"/> Humano |

| | |
|------------------------|--|
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase): |
| Otros (especifiquense) | |

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: 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 checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> |
| En caso afirmativo , especifíquese: Los vectores recombinantes adeno-asociados son clasificados como grupo/clase de bioseguridad de tipo 1. | |

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

| | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input 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 checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| Especifíquese: El vector rAAV2/5-PBGD no es competente para la replicación incluso en presencia del virus AAV salvaje. | | |
| c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación? | | |
| Sí <input checked="" type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | No se sabe <input type="checkbox"/> |
| Especifíquese: El vector rAAV2/5-PBGD no es competente para la replicación incluso en presencia del virus AAV salvaje. | | |
| 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: Ninguno de los dos, OMG o receptor son patogénicos. | | |

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

| |
|--|
| |
|--|

El vector recombinante rAAV2/5-PBGD es un vector incompetente para su replicación y es por lo tanto genéticamente estable por defecto, sin mecanismo intrínseco para la variación genética o inestabilidad.

La consistencia de la secuencia genómica está confirmada durante el proceso de producción a través de varios controles que son realizados para evaluar la identidad molecular del vector mediante la secuenciación y la transducción *in vitro* de células hepáticas con el fin de evaluar correctamente la expresión del transgen. Adicionalmente, la eficacia *in vivo* es probada en lotes clínicos en ratones para corroborar la correcta expresión del transgen.

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 | | |
| <p>Punto 11 de la letra A de la sección II (d): Los vectores recombinantes AAV son capaces de infectar células en el punto de inyección de humanos y animales, pero no es patogénico, toxicogénico, virulento, alergénico o vector de un patógeno. Los huéspedes naturales más caracterizado son humanos y primates no humanos. No es capaz de activar virus latentes y no es capaz de formar colonias en otros organismos.</p> <p>Punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A (i): En referencia a los humanos, animales y plantas de la salud, no hay efectos tóxicos o alergénicos del vector AAV recombinante o sus productos. El vector recombinante AAV no es patogénico. El vector recombinante AAV no tiene la capacidad de colonización, a pesar de que puede persistir en las células infectadas en formas episomales.</p> | | |

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:
El vector de ADN puede ser detectado en el medio ambiente utilizando métodos específicos de Q-PCR.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:
El método Q-PCR utiliza cebadores que son específicos para rAAV2/5-PBGD.

F. Información sobre la liberación

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

El propósito de la liberación es el estudio clínico que comprende una única administración intravenosa de rAAV2/5-PBGD a pacientes diagnosticados con Porfiria Aguda Intermitente (PAI).
No hay beneficio esperado al medioambiente.

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: Este OGM será administrado de forma intravenosa en los pacientes que serán hospitalizados en la Clínica Universidad de Navarra. | |

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

| |
|---|
| a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Este OGM se administrará por vía intravenosa a varios pacientes que serán hospitalizados en la Clínica Universidad de Navarra. La excreción del vector por orina, saliva o heces durante algunos días; sin embargo, el vector rAAV2/5-PBGD excretado no se espera que sea infeccioso. |
| b) Área del lugar (m ²): Administración intravenosa a una persona (i) lugar real de la liberación (m ²): Administración en una habitación de la Clínica Universitaria de Navarra, departamento de Hepatología mientras se termina el procedimiento y hasta 48 horas posteriormente. (ii) área de liberación más amplia (m ²): |
| c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No aplica |
| d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OGM: No aplica |

4. Método y amplitud de la liberación

| |
|--|
| a) Cantidad de OGM que vaya a liberarse: Dado que este es un ensayo clínico de fase I de terapia génica, y es la primera vez que se administrará en humanos un vector adeno-asociado del serotipo 5, se utilizarán cuatro niveles de escalado de dosis, con dos pacientes AIP por dosis. Los niveles de dosis propuesto son 5×10^{11} , 2×10^{12} , 6×10^{12} y $1,8 \times 10^{13}$ copias genómicas por kg de peso corporal. Se espera alguna excreción del vector en fluidos biológicos corporales durante varios días después de la administración. La orina representa el mayor volumen de excreción con niveles esperados alrededor de $1/10^8$ a $1/10^{10}$ de la dosis durante el primer día después de la administración a los |
|--|

pacientes.

b) Duración de la operación:
Durante los estudios realizados en monos *Cynomolgus*, el máximo de días de excreción del vector ha sido de 30 días después de la administración.

(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:
Todo el personal involucrado trabajará en buenas prácticas de bioseguridad durante el transporte, antes y después de la administración y disposición de los desechos.

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

Tratamiento en una habitación individual del hospital, en condiciones ambientales de interior para la administración intravenosa del vector a los participantes en el ensayo clínico de fase I. El sector medioambiental con mayor impacto ambiental por la secreción del vector serán las aguas residuales. El vector rAAV2/5-PBGD será almacenado a -20°C hasta el día de la administración.

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

Ninguno

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: *Humano*

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

La transducción del hígado con rAAV2/5-PBGD podría permitir la producción de la versión correcta de la enzima PBGD, para corregir la disfunción metabólica causada por la enfermedad y por lo tanto el control de las manifestaciones clínicas tales como la neuropatía y ataques agudos recurrentes. Se espera que el DNA del persista en las células transducidas a través de la formación de concatámeros episomales.

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

No esperadas

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:

El vector rAAV2/5-PBGD no es competente para su replicación, es incapaz de propagarse y por lo tanto no está sujeto a presión selectiva. De ocurrir la excreción del vector es improbable que sea infeccioso.

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

En el caso del efecto de excreción en las aguas residuales no se ha de esperar ningún tipo de medida en este sistema.

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

Ninguno

| |
|---------------------------------------|
| i) Orden y taxón superior (animales): |
| ii) Familia (plantas): |
| iii) Género: |
| iv) Especie: |
| v) Subespecie: |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivar/línea de reproducción: |

| |
|--------------------|
| |
| viii) Patovar |
| ix) Nombre vulgar: |

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

| |
|---|
| a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: La transferencia horizontal de genes a bacterias tiene una probabilidad muy baja, sin embargo no puede ser descartada. |
| b) De otros organismos al OMG: No es probable |
| c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No aporta ventajas ni desventajas. |

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 disponible. Se espera que el vector rAAV2/5-PBGD sea degradado después de la administración en humanos por proteínas endógenas y las vías catabólicas del ADN. Se espera que la excreción de rAAV2/5-PBGD en aguas residuales no sea estable.

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

Ninguno

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La recolección de fluidos biológicos corporales de acuerdo al protocolo clínico, el plan de gestión y los manuales específicos, así como la cuantificación de riesgos utilizando un método específico de QPCR para ADN del vector.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No aplica

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

No aplicable.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No hay otra monitorización de área que no sea la habitación del hospital donde se realizará el tratamiento.
Monitorización de los pacientes tratados durante un mes después del tratamiento.

5. Duración del seguimiento

Un mes mínimo tras la administración del vector, y esto puede ser extendido si no se han detectado dos resultados negativos para la detección del OGM en cada uno de los diferentes fluidos biológicos analizados.

6. Frecuencia del seguimiento

Excreción del vector en suero, saliva, secreción nasal, heces y orina serán analizados en la situación basal y posteriormente tras día 1, 2 y 7 así como tras 2, 3, y 4 semanas tras la administración.
Excreción del vector en semen a diferentes tiempos será recomendable pero opcional para los pacientes masculinos participantes.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Descontaminación con desinfectantes virocidas de acuerdo a las directrices de bioseguridad local.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todo el equipo utilizado durante el procedimiento será eliminado de acuerdo al procedimiento de eliminación de residuos biológicos peligrosos o descontaminantes con agentes virocidas según el dictado del plan local de manejo de residuos biológicos peligrosos.

- 3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales vacíos y usados de rAAV2/5-PBGD así como el material utilizado para la administración (tubo guía, cánula, aguja de inyección y jeringa), gasas, equipo de protección del personal y componentes utilizados para la colecta de muestras de fluidos corporales después de la administración del vector.

3(b) Tratamiento de residuos

Tras la administración del vector, los viales usados de rAAV2/5-PBGD, así como todos los componentes que ha sido utilizado para la administración (tubo guía, cánula, aguja de inyección y jeringa) será desechado siguiendo la práctica clínica habitual de la institución de materiales biopeligrosos incluyendo cortantes. Además todo el material quirúrgico desechable y otros materiales usados durante el procedimiento de administración del virus o obtención de muestras de excreción con altas cargas de vector (suero) serán desechados siguiendo la práctica clínica habitual de la institución de materiales biopeligrosos incluyendo cortantes. Todo el material quirúrgico no desechable y otros materiales usados durante el procedimiento de administración del vector o obtención de muestras de excreción con altas cargas de vector (suero) serán limpiados utilizando un desinfectante químico capaz con actividad virocida e.g. solución hipoclorito 1% y a continuación esterilizar por autoclave de forma consistente a la practica clínica habitual de la institución.

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 vector rAAV2/5-PBGD será diluido en una bolsa estéril en un área restringida dentro de una cabina de flujo laminar del departamento de Farmacia de la Clínica Universidad de Navarra. En el caso de propagación no esperada (ejemplo: derrames) en el área afectada se limitará con material absorbente, y será descontaminado utilizando desinfectantes apropiados. En caso de lesión, el lugar de la lesión será desinfectada apropiadamente de acuerdo con la normativa regular de buenas prácticas de bioseguridad.

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

Ropa adecuada para la protección así como toallas de papel para cualquier posible derrame. Aplicar un desinfectante químico con actividad virocida como solución 1% hipoclorito. Comenzar en un perímetro del derrame y limpiar hacia el interior. Dejar actuar el desinfectante por un mínimo de 30 minutos antes de limpiarlo.

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 aplica

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

En el caso de que exista un efecto indeseable con el uso de rAAV2/5-PBGD, su utilización será parada hasta que se apliquen las medidas adecuadas para eliminar el posible riesgo. Todas las áreas e instalaciones que hayan sido utilizadas para la administración del producto serán limpiadas y descontaminadas utilizando agentes virocidas.