



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/18/33)

Título del ensayo

Estudio para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna experimental frente al virus respiratorio sincitial (VRS) de GSK Biologicals, basada en proteínas virales codificadas por un adenovector derivado del chimpancé (ChAd155-RSV) (GSK3389245A), en lactantes, de la empresa GlaxoSmithKline Biologicals.

Características del ensayo

En el ensayo participarán el Hospital La Paz, el Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS), la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), el Hospital 12 de Octubre, el Hospital Universitario Puerta de Hierro, el Hospital Clínico San Carlos, el Hospital Universitario de Burgos, el International Hospitality Projects (IHP), Hospital Universitario HM Montepíncipe y el Hospital Universitario HM Puerta del Sur.

Este estudio evaluará dos regímenes de vacunas: una dosis de 1.5×10^{10} partículas virales (pv) o dos dosis de 5×10^{10} partículas virales (pv) de la vacuna ChAd155-RSV. Se administrarán por vía intramuscular (en el muslo anterolateral). Para las dos dosis programadas se utilizará un intervalo de aproximadamente un mes entre las dosis.

Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, ChAd155-RSV, es un adenovirus modificado genéticamente, derivado del adenovirus de chimpancé 155, en el que se han delecionado en las regiones E1 y E4 y se ha insertado el orf6 del Ad5 humano insertada en E4 y un transgen que codifica para la proteína F delecionada y la proteína M2-1 de VRS.

El adenovirus modificado y el transgen han sido clonados en un vector BAC que es utilizado para trasfectar una línea celular permisiva y obtener el adenovirus modificado ChAd155-RSV.

Identificación de riesgos potenciales

Estabilidad genética

Los adenovirus tienen un genoma de ADN de doble cadena, una cápside robusta y carecen de membrana lipídica y, por tanto, se espera que sean estables. En general, los virus de ADN tienen mayor estabilidad genética que los virus ARN. Primero, porque el ADN es termodinámicamente más estable que el ARN; segundo, porque la replicación del ADN es un proceso mucho menos propenso a errores que la replicación del ARN; y tercero porque existen muchos más mecanismos en la célula huésped para reparar los errores en el ADN que en el ARN.

La estabilidad genética es analizada en varios pasos en el proceso de fabricación para asegurar que no hay modificación genética durante la fabricación del OMG, mediante PCR, secuenciación, análisis con enzimas de restricción.



Adenovirus competentes para la replicación

Existe el posible riesgo de la generación de virus competentes para la replicación como resultando de la recombinación homóloga entre el OMG ChAd155-RSV y la región E1 de Ad5 humano de la línea celular de producción. El riesgo se considera muy bajo, debido a la baja homología de secuencias entre las regiones complementarias E1 humano de Ad5 humano y el E1 del adenovirus de chimpancé. Además, la ausencia de estos virus competentes para la replicación se evalúa de forma rutinaria de cada lote clínico.

Patogenicidad

El organismo parental ChAd155 solamente infecta chimpancés. La infección de adenovirus en no primates (NHP) es predominantemente subclínica excepto en algunos casos de neumonía en animales inmunosuprimidos infectados con el virus de la inmunodeficiencia simia. El OMG no es competente en la replicación y no se espera que sea patogénico porque todas las secuencias patogénicas salvajes han sido eliminadas.

Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

Los adenovirus pueden sobrevivir por largos periodos en superficies, son resistentes a los desinfectantes lipídicos como la mayoría de los virus no envueltos pero, sin embargo son susceptibles al calor, la lejía o el formaldehído.

Los adenovirus recombinantes deficientes para la replicación han sido empleados extensamente en ensayos clínicos. La mayoría de los estudios no han detectado liberación vírica en muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces) y cuando es detectado en orina o saliva, desaparece a los pocos días después de la administración. En ningún caso los adenovirus detectados tenían capacidad replicativa que sugiriera presencia de un fenómeno de recombinación *in vivo*.

Tras la administración de un adenovirus de simio con delección similar de E1/E4 (ChAD3) pero expresando un gen de virus de Hepatitis C, no se observó diseminación en orina y frotis de garganta después de una inmunización intramuscular. En el estudio para el que solicita la autorización, la administración es también intramuscular y se realizarán procedimientos para minimizar la diseminación y además, después de cada vacunación, la zona de inyección se cubrirá con un apósito.

Riesgo de transferencia genética

La transferencia horizontal de genes es improbable debido a las características de la secuencia del OMG, en la que no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos. Los plásmidos usados para la construcción del OMG portan genes con resistencia a antibióticos (ampicilina y kanamicina). Sin embargo, el OMG final no contiene ninguno de estos genes de resistencia a los antibióticos ni promotor procarionta que pueda favorecer su crecimiento.

La probabilidad de que ChAd155-RSV se convierta en persistente e invasivo en hábitats naturales es despreciable ya que no es replicativo, solamente es capaz de transducir células animales, el genoma permanece de forma episómica evitando así el riesgo de integración del ADN viral en el genoma huésped después de la infección de las células huéspedes, el riesgo de formación de adenovirus de competentes para la replicación es despreciable y incapaz de sobrevivir fuera de una célula huésped (animal).



Manipulación, control y tratamiento de residuos

Para la preparación de la vacuna el personal utilizará guantes y ropa de protección, se descontaminarán las superficies en las que se prepare la vacuna antes y después del proceso. El material utilizado como jeringas, guantes y ropa de protección serán eliminados como residuos de categoría III. Las jeringa con el OMG se trasportará para su administración en recipiente rígido sellado.

Tras la administración de la vacuna, la superficie en la que se ha inyectado se cubrirá con un apósito que se retirará como mínimo a los 30 minutos después de la administración y se eliminará como residuo biológico.

Todos los residuos generados durante el transcurso del estudio, así como las vacunas no utilizadas, serán eliminación como residuos biopeligrosos de categoría III.

En caso de dispersión accidental, se colocará un papel absorbente sobre el vertido para absorber el líquido que contiene OMG, y luego el papel y la superficie contaminada deberán ser descontaminadas con un desinfectante activo contra el OMG (por ejemplo, una solución de hipoclorito de sodio del 1%). La solución desinfectante debería dejarse en contacto con el área del derrame durante 30 minutos al menos.

Las muestras de los pacientes serán analizadas en distintos laboratoriosⁱ a los que serán trasportadas de forma segura para evitar derrames accidentales.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad. En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera.

Madrid a 7 de mayo de 2019

ⁱ **Los laboratorios en los que se analicen muestras clínicas de pacientes deben cumplir, como mínimo, con los requisitos del nivel de bioseguridad 2.**

Documento de apoyo:

- Manual de seguridad en el laboratorio de la OMS. 2005.
- Guía Técnica para la evaluación y la prevención de los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos. Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo. 2014.
- Real Decreto 664/1997, de 12 de mayo.
- Real Decreto 178/2004, del 3 de enero.