



**EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE
DE CÉLULAS MESENQUIMALES ALOGÉNICAS PORTADORAS DE UN ADENOVIRUS
MODIFICADO GENÉTICAMENTE
(Notificación B/ES/21/19)**

Título del ensayo

Ensayo clínico fase Ib para evaluar la seguridad, tolerabilidad y la eficacia preliminar de AloCelyvir (células mesenquimales alogénicas + Icovir-5) en niños, adolescentes y adultos jóvenes con glioma difuso de la protuberancia (DIPG) de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia o meduloblastoma en recaída/progresión en monoterapia, del promotor Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Características del ensayo

El promotor propone un período de liberación de septiembre 2021 a septiembre 2023.

Participará en el ensayo clínico el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

El producto en investigación se administrará mediante infusión utilizando un sistema cerrado (bolsa de infusión y conexiones). La dosis elegida para este ensayo es de $0,5 \times 10^6$ células por kilo de peso del paciente y dosis, cada célula contendrá 2×10^4 partículas virales. Por tanto, un niño de 20 kilos recibirá 2×10^{11} partículas virales por dosis. El número de dosis prevista es de 8.

Los pacientes se evaluarán cada semana durante la fase de tratamiento, al mes de la última dosis y posteriormente cada 3 ± 1 meses. Se hará todo lo posible para hacer un seguimiento de los pacientes en los 2 años siguientes a la administración de las infusiones. Además, se obtendrán muestras de sangre para determinar títulos de Icovir-5 en plasma, su replicación y la presencia de anticuerpos antiadenovirus, coincidiendo con cada administración.

Organismo Genéticamente Modificado (OMG)

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente (OMG) que en los ensayos B/ES/11/27, B/ES/12/17 y B/ES/20/09, autorizados con fecha 6 de julio de 2011, 18 de junio de 2012 y 27 de noviembre de 2021, respectivamente.

En el ensayo B/ES/11/27 se utilizó Icovir-5 (adenovirus oncolítico derivado de Ad5) en pacientes con melanoma. En el ensayo B/ES/12/17 se usó el medicamento Celyvir, que consiste en células mesenquimales infectadas con Icovir-5, en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios o recidivantes. En el ensayo B/ES/20/09 se usó AloCelyvir que consiste en células mesenquimales alogénicas infectadas con Icovir-5, en niños y adolescentes con tumores sólidos extra-craneales en recaída o refractarios.

En el ensayo para el que se solicita autorización se utilizará AloCelyvir en niños, adolescentes y adultos jóvenes con glioma difuso de la protuberancia (DIPG) (tumor del tronco cerebral).

La diferencia entre Celyvir y AloCelyvir consiste en que las células mesenquimales provienen del propio paciente en el caso de Celyvir, mientras que, en el caso de AloCelyvir, proceden de un donante sano.



El OMG, Alo-Celyvir, son células mesenquimales alogénicas infectada con Icovir-5. Icovir-5 (HAd5-DM-E2F-K- Δ 24-RGD) es un adenovirus oncolítico derivado de Ad5.

El genoma de Icovir-5 contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales en las que la ruta de retinoblastoma/E2F se encuentra desregulada. Icovir-5 incluye las siguientes modificaciones:

- La sustitución de parte de promotor endógeno de E1A por el promotor E2F-1 para controlar la expresión de la proteína viral E1A.
- La presencia de una deleción de 8 aminoácidos en el dominio de unión de E1A con pRb (deleción Δ 24). La mutación Δ 24 en E1A impide que esta proteína se una a pRb y se libere el factor de transcripción E2F del complejo pRb-E2F. La liberación de E2F es necesaria para la expresión del resto de genes virales. Por dicho motivo, estos virus se replican selectivamente en células tumorales pues en ellas la ruta de retinoblastoma está alterada. La alteración de la vía de Rb con la consecuente presencia de E2F libre es una característica general de todos los tumores. En la célula tumoral la proteína del retinoblastoma (pRb) o bien no se expresa o bien no se une a E2F por estar hiperfosforilada. La hiperfosforilación de pRb se produce por la sobreexpresión de quinasas dependientes de ciclinas (CDK4) o la ausencia de sus inhibidores (p16, p21, p27 o p53)
- La inserción de una secuencia “aislante” (DM) precediendo al promotor, para conseguir una mayor fidelidad del promotor de E2F1 en el genoma viral.
- La inserción de una secuencia kozak en el codón de inicio de E1A (K) que facilita el reconocimiento del ARN mensajero del gen que lo incluye por parte del ribosoma eucariótico, optimizando la traducción de la proteína codificada.
- La inserción del tripéptido RGD en la fibra viral, es una secuencia que se une con altísima afinidad a diferentes tipos de integrinas presentes en la superficie de las células de mamíferos, incluidas las humanas.

Para generar el virus de replicación condicional Icovir-5, se transfectaron células HEK293 con un plásmido portador de todas las modificaciones.

El conjunto de alteraciones incluidas en el genoma de Icovir-5 consigue que la replicación del virus quede restringida a células tumorales (con niveles de E2F-1 altos). Además, consigue también restringir la expresión de las proteínas virales a las células constituyentes del tumor, con lo cual el virus puede ser administrado sistémicamente sin que dé lugar a toxicidad hepática.

Evaluación del riesgo para el medio ambiente

En la [página web del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico](#) se puede consultar el informe de evaluación del riesgo de los ensayos clínicos B/ES/11/27, B/ES/12/17 y B/ES/20/09.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El promotor indica que el lugar de almacenamiento, preparación y administración, condiciones de transporte y eliminación de muestras biológicas, además de las precauciones a seguir por parte de los pacientes se mantienen igual que en el ensayo clínico B/ES/20/09, desempeñándose dichas actividades en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.



En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

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 del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 23 de junio de 2021