

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/17/08
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 23/03/2017
d) Título del proyecto: Estudio piloto de la infusión de linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractaria a tratamiento.
e) Período propuesto para la liberación: de abril del 2017 a junio del 2018

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Promotor del ensayo clínico: Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIPAPS) Carrer del Rosselló, 149, 08036 Barcelona.
-------------------------------------	--

3. Definición de la 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"/> Linfocitos T autólogos modificados genéticamente.
	- insectos	<input type="checkbox"/>
	- peces	<input type="checkbox"/>

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase): -	- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
b) Identidad del OMG (género y especie) <i>Homo sapiens</i> y <i>Mus musculus</i> . Linfocitos T autólogos transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico (murino/humano) (CAR) dirigido contra CD19 (células ARI-0001).	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A: Las secuencias que codifican el CAR dirigido contra CD19 se introducen en las células T por transducción con un lentivirus. Dado que el vector vírico se integra en el genoma del huésped, tras la infusión, las secuencias del CAR estarán presentes como una parte integral y estable del ADN del huésped en células transducidas mientras estas persistan. La estabilidad genética se verifica en distintos pasos del proceso de producción, mediante análisis de integración del inserto (patrón de restricción y secuenciación del transgen).	

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 impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG

El posible impacto ambiental de la liberación de células ARI-0001 es muy bajo. La liberación de las células ARI-0001 se limita a su administración al paciente en el entorno hospitalario y no alcanzará al medio ambiente en gran medida. El OMG consiste en linfocitos T modificados genéticamente que se transducen *ex vivo* en una instalación que cumple las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) que lo envía a la ubicación con medidas de transporte protocolizadas, y donde se infunden en el paciente por vía intravenosa, lo que significa que el riesgo de cualquier impacto sobre el medio ambiente es insignificante.

En el caso improbable de que se expongan las células al medio ambiente, es decir, que se liberen del envase de forma accidental, perderían rápidamente viabilidad y, por tanto, se perderían las secuencias vectoriales. El OMG no es capaz de sobrevivir, establecerse, diseminarse ni de desplazar a otros organismos, y no es patogénico en animales ni plantas. Las células ARI-0001 persisten en el ser humano una vez inoculadas durante un limitado periodo de tiempo, y posteriormente son eliminadas mediante procesos fisiológicos como cualquier otro tipo celular.

De acuerdo con la evaluación del riesgo ambiental, el producto ARI-0001 no alcanzará, en general, el 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 <input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase) Otros, (especifíquense): -

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Homo sapiens</i>
ii) Género: <i>Homo</i>
iii) Especie: <i>H.sapiens</i>
iv) Subespecie: -
v) Cepa:-
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): -
vii) Nombre vulgar: <i>Hombre</i>

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"/> Las siguiente preguntas no aplican para humanos. 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 type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí <input 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):	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
Hombre	

5.a) Técnicas de detección

Técnicas habituales de análisis de células sanguíneas. A partir de la aféresis del paciente, se seleccionan los linfocitos mediante su tamaño (densidad) como el primero paso (eliminación de las plaquetas y obtención de células mononucleares [PBMCs]) mediante tres opciones: centrifugación, elutriación o ficoll.

5.b) Técnicas de identificación

Ver apartado 5.a.

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.

Las células de las que se deriva el OMG (células T autólogas) son específicas del paciente y no sobreviven fuera del paciente del que derivan. Las células no son patogénicas y no persisten o se replican ni en el medio ambiente ni en otros organismos.

Como control de calidad previo, antes de la realización de la aféresis y previamente a introducir a los pacientes en el ensayo, todos los pacientes tributarios de tratamiento, serán testados para dichas serologías, quedando excluidos aquellos individuos que presenten alguna serología positiva según RD 1301/2006. Así mismo, se le realizarán los controles microbiológicos necesarios para poder procesar las células obtenidas dentro del Laboratorio de terapias avanzadas del Hospital Clínic de Barcelona (HIV 1 y 2, HVB, HVC, CMV, Lues, HTLV, T. Cruzi).

En el caso de transcurrir más de 2 meses entre la analítica y la leucoaféresis, se repetirá la serología (las pruebas se realizarán en el servicio de microbiología del Hospital Clínic de Barcelona).

8. Información sobre reproducción

No procede en el caso de las células T humanas autólogas transducidas con el receptor CAR.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
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

No procede, los linfocitos T modificados genéticamente no pueden sobrevivir en el medio ambiente.

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 (especifíquense) <input type="checkbox"/>
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia
Dada la incapacidad de los linfocitos T humanos para sobrevivir en el medioambiente no se espera su participación en ningún proceso ambiental.

10.a) Vías de diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse de humano a humano a través de inyección o infusión. Dada la incapacidad de los linfocitos T humanos para sobrevivir en el medioambiente no se espera su participación en ningún proceso ambiental. En el caso de que linfocitos T humanos se infundan entre individuos, se espera que el sistema inmunitario del receptor las elimine.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Los linfocitos T humanos solo pueden transmitirse de humano a humano a través de inyección o infusión. En el caso de que linfocitos T humanos se infundan entre individuos, se espera que el sistema inmunitario del receptor las elimine.

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

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El objetivo de las células ARI-0001 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractario al tratamiento.

El producto es una suspensión de células T autólogas procedentes de sangre periférica, obtenidas mediante una leucoaféresis del propio paciente y definidas como células que expresan el receptor CAR en su membrana. En el caso que nos

ocupa, este receptor CAR está diseñado para reconocer específicamente la glicoproteína CD19 presente en las células tumorales, denominándole receptor CAR19. Estos receptores tienen la capacidad de reconocer proteínas de membrana intactas, sin necesidad de que haya procesamiento antigénico por parte de células presentadoras de antígenos, de manera que son capaces de identificar la diana directamente en la membrana de la célula tumoral. Dicho CAR19 está constituido por un fragmento de cadena simple de un anticuerpo monoclonal anti-CD19 (scFv), una región transmembrana, una molécula coestimuladora (4-1BB) y un dominio que transmite las señales (CD3 ζ). El reconocimiento de CAR19 a la diana CD19, a su vez, activa al linfocito T gracias a las regiones coestimuladoras y CD3 ζ , de manera que es capaz de destruir la célula tumoral.

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	<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:	
Lentivirus deficiente para la replicación, de tercera generación.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector:	
Vector pseudotipado con la envuelta VSV-G y por tanto capaz de transducir numerosos tipos celulares humanos y de distintas especies animales, sin necesidad de que se dividan.	
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):	
El fenotipo (identidad) se evaluará por citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos que reconocen el CAR expresado en la membrana, que corresponde a la expresión del transgen (receptor de antígeno quimérico dirigido contra el antígeno CD19 (CAR19)).	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: -	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
Vector lentiviral deficiente para la replicación, y un segmento para la expresión del receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR19).	
Dicho CAR19 está constituido por un fragmento de cadena simple de un anticuerpo monoclonal anti-CD19 (scFv), una región transmembrana y parte de la región intracelular (CD8), y la región intracelular que consiste en una molécula coestimuladora (4-1BB) y un dominio que transmite las señales (CD3ζ).	

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:

El plásmido de transferencia es un vector totalmente sintético, deficiente para la replicación que contiene una secuencia 5'U3 deletionada (*long terminal repeat* (LTR)) y una región 3'U3 LTR deletionada. La transcripción del genoma se produce por un promotor del citomegalovirus humano fusionado con la región 5'RU5. Una señal de poliadenilación (SV40) se ha insertado por debajo de la región 3'LTR.

El vector también contiene otros elementos regulatorios: (i) EF-1 α promotor para transcripción de CART19, (ii) la secuencia central polipurina derivada del HIV-1 y la secuencia central de terminación (cPPT/CTS) para una eficiencia de transducción mejorada, (iii) el elemento de respuesta rev del HIV-1 (RRE), un segmento de ARN de 350 nucleótidos altamente estructurado que se une a la proteína accesoria del VIH-1 Rev para facilitar la exportación del mRNA desde el núcleo al citoplasma para eventos posteriores tales como la traducción y el envasado de viriones, (iv) el elemento regulador postranscripcional modificado del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE), una secuencia de ADN que, cuando se transcribe, crea una estructura terciaria que mejora la expresión que se usa comúnmente en biología molecular para aumentar la expresión de genes suministrados por vectores virales.

El transgen CAR19 consiste en una región extracelular que tiene la función de reconocimiento y está formada por una secuencia de cadena única de la región variable de las inmunoglobulinas (scFv), procedente de un dominio variable de la cadena pesada (VH) y un dominio variable de la cadena ligera (VL), unidas entre ellas por una pequeña secuencia peptídica "enlazadora". En concreto, el scFv se ha estructurado en base a VH N-terminal, seguido de una secuencia de unión (linker) de 12 aminoácidos con la secuencia repetida 3X GlyGlyGlySer, y luego la secuencia de VL. Los dominios VH y VL provienen del anticuerpo monoclonal murino CD19 clon A3B1. La región transmembrana está compuesta por parte de la secuencia CD8. La región intracelular tiene la función de desencadenar la respuesta del linfocito T, y está formada por una parte de la secuencia CD8, por el dominio CD3 ζ (que transmite las señales) y un dominio co-estimulador (compuesto por la molécula CD137/4-1BB).

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

Genoma HIV, CMV, HBV de marmota, ratón, y humano según lo indicado en el apartado anterior (6.a).

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

Indicado en el apartado anterior (6.a).

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 <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
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 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): <i>Homo sapiens y Rodentia</i>
ii) Familia: <i>Hominidae y Muridae</i>
iii) Género: <i>Homo y Mus</i>
iv) Especie: <i>H.sapiens y Mus musculus</i>
v) Subespecie: -

vi) Cepa: -
vii) Cultivar/línea de reproducción: -
viii) Patovar: -
ix) Nombre vulgar: <i>Hombre y Ratón</i>

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 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: -
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 gen que codifica para el receptor de antígeno quimérico se introduce en las células T mediante transducción con un vector lentiviral (deficiente para la replicación) y, tras la integración de parte del vector las células T autólogas genéticamente modificadas son estables a nivel genético, y el gen introducido constituirá una parte integral del ADN 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 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

El genoma del vector lentiviral deficiente para la replicación está integrado como provirus en el genoma de la célula T. No se podrán ensamblar nuevas partículas virales en la célula huésped final, ya que el gen gag no se puede transcribir dada la ausencia del plásmido que codifica para gag. Además, la pol y todos los elementos accesorios están ausentes en este vector viral. Los transgenes insertados en el vector lentiviral no codifican para factores patogénicos, secuencias codificantes de citoquinas, oncogenes, genes de resistencia a antibióticos u otros insertos peligrosos.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

Dadas las características del producto, así como por las modalidades de administración que se prevén en este estudio, no es probable que el OMG pueda ser liberado al ecosistema así como su diseminación desde el lugar de liberación. De este modo no se ha planificado ninguna actividad de seguimiento, control o plan de emergencia.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Ver apartado 4.a.

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de las células ARI-0001 es la inmunoterapia adoptiva antitumoral para pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractario al tratamiento y con un pronóstico vital inferior a dos años.

CD19 es una glicoproteína de 95 kDa presente en la superficie de los linfocitos B desde las etapas más tempranas de su desarrollo hasta su diferenciación final hacia células plasmáticas. La expresión de CD19 se circunscribe exclusivamente a las células de estirpe linfocítica B, excluyendo las células madre pluripotenciales. El CD19 también se expresa en la mayoría de los casos de Linfoma no-Hodgkin-B, leucemia linfocítica aguda-B, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia e incluso algunos casos de leucemia aguda mieloide.

Se prevé que ARI-0001 pueda ofrecer una alternativa terapéutica para los pacientes con neoplasias de células B en recaída o refractarios que no son elegibles para trasplante de progenitores hematopoyéticos o que han fracasado a un trasplante, y puede ofrecer una respuesta más duradera que las terapias de rescate actuales. ARI-0001 también puede presentar el potencial suficiente como para reemplazar el trasplante de progenitores hematopoyéticos, ampliando la elegibilidad de los pacientes y obviando la necesidad de encontrar donantes compatibles, junto con las tasas potencialmente inferiores de mortalidad y morbilidad.

No se prevé que haya algún efecto sobre el medioambiente, ni negativo ni positivo.

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):

La administración del producto se realizará en dos lugares:

- En la Sala de Hematología localizada en la planta 4 del edificio General del Hospital Clínic, Barcelona.
- Sala de Oncohematología pediátrica ubicado en 8ª planta del Hospital San Joan de Déu, Barcelona.

b) Área del lugar (m²):

(i) lugar real de la liberación (m²): La extensión del lugar de liberación no supera los 300 m² para el Hospital Clínic y los 200 m² para el Hospital San Joan de Déu.

(ii) área de liberación más amplia (m²): -

c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No se afectará a otras zonas ambientales fuera de la sala de administración del producto en el hospital. Las medidas de contención y gestión de residuos sanitarios durante la administración de ARI-001 a los pacientes impedirán la liberación del OMG al medioambiente. Se utilizará equipamiento de protección personal para prevenir la exposición de las células ARI-0001 del personal sanitario implicado en la administración del producto. El procesamiento de las células se hace bajo sistemas de producción cerrados y estériles.

d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

No aplica ya que el producto no entra en contacto con el medioambiente.

4. Método y amplitud de la liberación

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

En total se calcula que se administraran un máximo de 3 infusiones a una dosis de $0,5 \times 10^6$ - 10×10^6 células/kg del paciente (>20% de las células son CAR19+), teniendo en cuenta que i) se incluirán un máximo de 10 pacientes en el ensayo clínico ii) se administrará una única infusión intravenosa por paciente.

b) Duración de la operación:

La administración durará entre 30-45 minutos.

(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

El personal sanitario trabajará según las normas de buenas prácticas clínicas con los protocolos de cada centro hospitalario. El OMG será tratado como residuo del Grupo III.

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

Las salas del hospital para la administración del OMG cumplirán con las condiciones de higiene necesarias requeridas para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos.

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 ha habido liberaciones anteriores del 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 objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): Hominidae
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecies: <i>Homo sapiens sapiens</i>
vi) Cepa: -
vii) Cultivar/Línea de reproducción: -
viii) Patovar: -
ix) Nombre vulgar: Hombre.

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

La terapia con ARI-0001 está diseñada para tratar las neoplasias de células B. El objetivo es actuar sobre el CD19 de las células neoplásicas con células T que expresen el receptor CAR anti-CD19, ya que ha mostrado ser efectivo eliminando neoplasias de células B avanzadas y posee el potencial para un beneficio clínico en pacientes sin ninguna otra opción de tratamiento.

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

No se esperan otras interacciones.

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, salvo los pacientes que reciben el producto autólogo ARI-0001.
La exposición se hará mediante infusión intravenosa de células ARI-0001 a pacientes. Personas inmunodeprimidas que no sean pacientes no recibirán esta terapia. Personas con un sistema inmune funcional en caso de inyección accidental eliminarían estas células. El contacto de exposición simple a la sangre de un paciente tratado no provocará la transmisión del OMG ya que se inactiva rápidamente en condiciones ambientales.

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

No aplica dado el tipo de producto, la población diana y el método de administración en un entorno hospitalario.

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: Ninguna
b) De otros organismos al OMG: Ninguna
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Ninguna

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 ha llevado a cabo simulacros.

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

Dadas las características del producto, así como por las modalidades de administración que se prevén en este estudio (la suspensión de células ARI-0001 se transferirá al paciente mediante sistemas convencionales de administración de infusiones intravenosas con sistemas cerrados y estériles), no es probable que el OMG pueda ser liberado al ecosistema así como su diseminación desde el lugar de liberación, dado que las células T no pueden sobrevivir fuera de su ecosistema (sangre humana). De este modo no se ha planificado ninguna actividad de seguimiento, control o plan de emergencia.

El tratamiento de residuos generados por la administración de las células ARI-0001 se realizará según las normas establecidas por los respectivos Hospitales donde se realizará la liberación.

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 aplica.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No aplica.

5. Duración del seguimiento

No aplica.

6. Frecuencia del seguimiento

No aplica.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

El lugar de liberación se limpiará con sustancias desinfectantes con especial capacidad viricida, inmediatamente después de la liberación.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Los residuos del material restante del procesamiento con OMG y el OMG, así como los materiales en contacto con los anteriores, se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Se prevé generar los siguientes residuos: bolsas de infusión de células ARI-0001, equipo de infusión endovenoso, agujas, guantes, batas, mascarilla, tiritas/esparadrapo (10 pacientes en total).

3(b) Tratamiento de residuos

Los residuos del material restante del procesamiento con OMG, así como los materiales en contacto con los anteriores, se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal.

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

En caso de contaminación el personal involucrado en la preparación, envasado o administración del producto celular se notificará al investigador principal y al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Todo el personal recibirá instrucciones sobre los procedimientos a actuar en caso de liberación accidental.

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

El lugar se limpiará con sustancias desinfectantes con especial capacidad viricida.

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

No aplican otros a parte de la respuesta de emergencia en caso de una inyección accidental de personal sanitario, que consistirá en la desinfección del lugar de la inyección y el seguimiento en el caso de que aparezcan síntomas relacionados con una reacción inmune contra el producto ARI-0001.