

**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:	<i>España</i>
b) Número de la notificación:	<i>B/ES/18/04</i>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	<i>20 Junio 2018</i>
d) Título del proyecto:	<i>Eficacia y seguridad de la inyección bilateral por vía intravítrea de GS010: Ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo en sujetos afectados con neuropatía óptica hereditaria de Leber G11778A ND4 desde hace un año</i>
e) Período propuesto para la liberación:	Desde <i>01/01/2018</i> hasta <i>30/03/2021</i>

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	<i>Promotor GENSIGHT Biologics 74 rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 París</i>
-------------------------------------	---

3. Definición de la OMG

*GS010 consiste en un vector de VAA recombinante de serotipo 2 que contiene el gen mitocondrial de la ND4 humana (vector VAA2r/2-ND4) destinado al tratamiento de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL).*

a) Indíquese si el OMG es:	Viroide	<input type="checkbox"/>
	Virus ARN	<input type="checkbox"/>
	Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/> <i>Vector deficiente para la replicación derivado de VAA</i>
	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)		

b) Identidad del OMG (género y especie)

*Parvoviridae*

*Género: Dependovirus*

*Especie: vector deficiente para la replicación derivado de VAA.*

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

*Se espera que VAA2/2-ND4 sea genéticamente estable. En general, los virus de ADN tienen mayor estabilidad genética que los virus de ARN. En primer lugar, el ADN es estable termodinámicamente; en segundo lugar, la replicación de ADN es un proceso mucho menos propenso a error que la replicación del ARN; y en tercer lugar, existen mecanismos en la célula anfitriona para reparar errores en el ADN. Además, el VAA2/2\_ND4 recombinante no puede replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus auxiliar, puesto que carece de los genes rep y cap necesarios para el rescate/ensamblaje. No se prevé ninguna transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos. No es posible que el genoma del VAA contenga tanto los genes rep/cap como el transgén, ya que esto supera los límites de ensamblaje del virión. Por lo tanto, el único mecanismo por el que se podría movilizar al transgén es a través de una triple infección de la misma célula por el VAA2/2\_ND4 recombinante (que contiene al transgén), un VAA natural (que proporciona las funciones rep y cap) y un virus auxiliar. Se espera que este escenario sea un acontecimiento muy poco frecuente y que solo dé como resultado la producción de más VAA natural y más partículas de vector VAA2/2\_ND4 recombinante (que aún carecerían de los genes rep y cap y en consecuencia no podrían autopropagarse). Se comprobará en cada lote del producto experimental la ausencia de VAA competente para la replicación, para garantizar bajos niveles de contaminación.*

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

No

En caso afirmativo, indique el código del país: *FR, GB, IT, BE, DE, NL*

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: *FR, UK, IT, BE*
- Número de la notificación: *No proporcionado todavía.*

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: *USA, Taiwán*
- Número de la notificación: *No proporcionado todavía.*

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

*GS010 se administrará como una única inyección intravítrea (IVT) a pacientes con NOHL. Esta vía de administración no debería provocar la liberación del OMG al medio ambiente.*

*En efecto:*

*- Los datos de biodistribución disponibles hasta la fecha han demostrado que la vía de administración IVT no conduce a la propagación del OMG a otros órganos ni a la sangre en animales.*

*Pero en caso de que este OMG se liberara al medio ambiente a través de los fluidos corporales, esto no debería ocasionar ninguna incidencia ya que el OMG i) no es patógeno y es incompetente para la replicación y ii) el tratamiento convencional con agua lo destruye.*

*La aplicación prevista de GS010 se limita a un centro hospitalario y el número de pacientes que se tratarán es muy restringido (objetivo de inscripción de 22 pacientes para tratar a 18 pacientes).*

*No obstante, se requiere que el centro hospitalario forme a los profesionales sanitarios implicados en el estudio para la manipulación segura de GS010 y que se adopten las medidas prácticas de bioseguridad adecuadas para reducir al mínimo cualquier exposición accidental al producto, ya sea del personal, de personas con contacto o del 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): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus adenoasociado</i>
iv) Subespecie:
v) Cepa: <i>Serotipo 2</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: <i>VAA2</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"/>	
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: <i>Aproximadamente del 50 al 80 % de la población humana europea es seropositiva para al menos un serotipo de VAA.</i>	
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  *Para*

*investigación uso  
confinado.*

No

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

Sí  *Para*

*investigación uso  
confinado.*

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):

*Más frecuentemente huéspedes humanos y primates no humanos, pero también otros animales.*

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

*No procede.*

#### 5.a) Técnicas de detección

*PCR cuantitativa específica para detectar el ADN del vector*

*Las proteínas víricas se pueden detectar mediante inmunotransferencia para detectar VP1, VP2 y VP3. La presencia de VP1, VP2 y VP3 debe ser comparable a la referencia.*

#### 5.b) Técnicas de identificación

*Se puede usar una PCR cuantitativa específica para detectar el ADN del vector.*

*Las proteínas víricas se pueden detectar mediante inmunotransferencia para detectar VP1, VP2 y VP3. La presencia de VP1, VP2 y VP3 debe ser comparable a la referencia.*

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: <i>Los virus adenoasociados (VAA) pertenecen a la familia Parvoviridae y no existe ningún vínculo conocido con ninguna enfermedad humana conocida. Los VAA se clasifican como Grupo/Clase 1 de bioseguridad.</i>	

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. <i>No hay ningún rasgo patológico, ecológico ni fisiológico presente. En condiciones naturales, el VAA2 de tipo salvaje en presencia de un virus auxiliar (adenovirus) se transmite solo a humanos y no se sabe que colonice otras especies.</i>		

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: <i>No procede. VAA2 de tipo salvaje es un virus no autónomo y no es capaz de replicarse.</i>
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: <i>Irrelevante.</i>
c) Modo de reproducción Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: <i>VAA es un virus incompetente para la replicación. La reproducción de los VAA de tipo salvaje depende de la coinfección con un virus auxiliar (Adenovirus o Herpesvirus).</i>

## 9. Capacidad de supervivencia

### a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

- (i) endosporas
- (ii) quistes
- (iii) esclerocios
- (iv) esporas asexuales(hongos)
- (v) esporas sexuales (hongos)
- (vi) huevos
- (vii) pupas
- (viii) larvas
- (ix) otras (especifíquense)

*VAA no forma estructuras para favorecer su supervivencia.*

### b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

*Se considera que la estabilidad de los parvovirus frente al estrés físico-químico es elevada. Los parvovirus son estables en presencia de solventes lipófilos, tras la exposición a pH 3-9 o la incubación a 56 °C durante 60 minutos. En condiciones de sequedad, la infectividad de las partículas de parvovirus se puede mantener durante varias semanas.*

*Experimentos adicionales realizados con vectores de VAA recombinantes también demuestran que VAAr conserva la capacidad de infectividad y transducción a temperatura ambiente durante al menos un mes después de la desecación simple o la liofilización (Tenenbaum, Lehtonen et al. 2003).*

## 10.a) Vías de diseminación

*Las infecciones con VAA de tipo salvaje (ts) son frecuentes en humanos y probablemente se producen desde la infancia. Las formas de diseminación del VAA ts no se conocen bien, pero es probable que se produzcan por inhalación de gotitas aerosolizadas, contacto con la membrana mucosa, inyección por vía parenteral o ingestión.*

## 10.b) Factores que afectan a la diseminación

*Los VAA ts no pueden replicarse a menos que se produzca la coinfección con un adenovirus.*

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)

*La cepa de la que se deriva el vector GS010 es un VAA2/2 ts tanto para las funciones de replicación como para las proteínas cap.*

### 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

*GS010 es un VAA2r/2 en el que se ha insertado el gen optimizado de la ND4 humana y se han eliminado las secuencias que permiten la replicación. El objetivo de estas modificaciones genéticas es obtener un vector vírico defectuoso para la replicación capaz de administrar la secuencia de la ND4 humana correcta a células diana de pacientes con NOHL.*

- 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

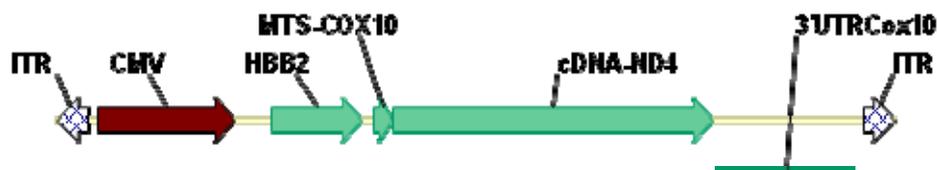
a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector: <i>El vector de VAA2/2_ND4 recombinante se obtiene mediante triple transfección en células HEK 293 con plásmido que contiene (1) el genoma vírico recombinante (RTI- casete de expresión del transgén), (2) las secuencias del marco de lectura abierto (orf) de rep y cap y (3) secuencias del adenovirus auxiliar.</i>	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: <i>Células animales y bacterianas.</i>	
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 checked="" type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: <i>Gen de resistencia a la kanamicina.</i> <i>Tenga en cuenta que el producto final GS010 está controlado para garantizar que no se detecte el gen de resistencia a la kanamicina en el producto farmacéutico.</i>	

e) Fragmentos constituyentes del vector

*El vector es un VAA2r que codifica un gen optimizado de proteína NADH deshidrogenasa 4 (ND4) humana con el control del promotor temprano inmediato del citomegalovirus (CMV) en un casete de expresión que contiene un intrón (intrón de la beta globina, HBB2), flanqueado por repeticiones terminales invertidas (RTI) víricas del VAA2.*

*Se enumeran todos los componentes:*

- RTI del VAA obtenidas del serotipo 2 (nt 6324-6453 y 3327-3454).
- Promotor del CMV (nt 2624-3277; 654 pb).
- Intrón de HBB2 (nt 2129-2528; 399 pb).
- MTS Cox10 (nt 1998-2081; 84 pb).
- Secuencia codificadora de ND4 humana con codon optimizado para mejorar la expresión en células humanas (nt 623-1996; 1373 pb).
- 3'UTR Cox10 (nt 11-605; 595 pb).
- Gen de resistencia a kanamicina, aminoglucósido-3'-fosfotransferasa (nt 4482-5273; 792 pb).
- Origen de replicación procariótica (nt 5488-6102; 615 pb) y origen de replicación del fago f1 (nt 3872-4327; 456 pb).



f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense)

*GS010 se elabora en células HEK 293 mediante una técnica de transfección triple de plásmidos exenta de virus auxiliar.*

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:  <i>El fragmento de inserción se compone de:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>un promotor de CMV,</i></li> <li>• <i>el intrón HBB2,</i></li> <li>• <i>elementos reguladores en cis del ARNm de Cox10 y</i></li> </ul> <p><i>El gen mitocondrial optimizado de la NADPH deshidrogenasa (MT-ND4) humana de tipo salvaje.</i></p>																	
<p>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Parte del fragmento de inserción</i></th> <th><i>Fuente</i></th> <th><i>Función prevista</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Promotor de CMV</i></td> <td><i>CMV</i></td> <td><i>Inducción de la expresión del transgén en células de mamífero</i></td> </tr> <tr> <td><i>Intrón HBB2</i></td> <td><i>humano</i></td> <td><i>Mejora de la estabilidad del ARNm del transgén</i></td> </tr> <tr> <td><i>Elementos reguladores en cis del ARNm de Cox10</i></td> <td><i>humano</i></td> <td><i>Liberación mitocondrial eficiente de la proteína ND4</i></td> </tr> <tr> <td><i>Transgén ND4</i></td> <td><i>humano</i></td> <td><i>Expresión de una proteína ND4 ts en las células diana. Uso de sesgo de codones nucleares.</i></td> </tr> </tbody> </table>			<i>Parte del fragmento de inserción</i>	<i>Fuente</i>	<i>Función prevista</i>	<i>Promotor de CMV</i>	<i>CMV</i>	<i>Inducción de la expresión del transgén en células de mamífero</i>	<i>Intrón HBB2</i>	<i>humano</i>	<i>Mejora de la estabilidad del ARNm del transgén</i>	<i>Elementos reguladores en cis del ARNm de Cox10</i>	<i>humano</i>	<i>Liberación mitocondrial eficiente de la proteína ND4</i>	<i>Transgén ND4</i>	<i>humano</i>	<i>Expresión de una proteína ND4 ts en las células diana. Uso de sesgo de codones nucleares.</i>
<i>Parte del fragmento de inserción</i>	<i>Fuente</i>	<i>Función prevista</i>															
<i>Promotor de CMV</i>	<i>CMV</i>	<i>Inducción de la expresión del transgén en células de mamífero</i>															
<i>Intrón HBB2</i>	<i>humano</i>	<i>Mejora de la estabilidad del ARNm del transgén</i>															
<i>Elementos reguladores en cis del ARNm de Cox10</i>	<i>humano</i>	<i>Liberación mitocondrial eficiente de la proteína ND4</i>															
<i>Transgén ND4</i>	<i>humano</i>	<i>Expresión de una proteína ND4 ts en las células diana. Uso de sesgo de codones nucleares.</i>															
<p>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</p>																	

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

*El fragmento de inserción se clona en el genoma del vector vírico.*

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)**

*La siguiente información se refiere al organismo del cual se deriva el gen insertado (MT-ND4).*

1. Indíquese si es:

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal

(especifique el phylum y la clase):

Otros ( especifíquense)

*humanos, con modificación del sesgo de codones.*

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Primates</i>
ii) Familia (plantas):
iii) Género: <i>Homo</i>
iv) Especie: <i>Homo sapiens</i>
v) Subespecie:
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: <i>Humano</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 checked="" type="checkbox"/>	<i>No procede.</i>
(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: <i>No procede.</i>		

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?



2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

*Se espera que VAA2/2-ND4 sea genéticamente estable. En general, los virus de ADN tienen mayor estabilidad genética que los virus de ARN. En primer lugar, el ADN es estable termodinámicamente; en segundo lugar, la replicación de ADN es un proceso mucho menos propenso a error que la replicación del ARN; y en tercer lugar, existen mecanismos en la célula anfitriona para reparar errores en el ADN. Además, el VAA2/2\_ND4 no puede replicarse de forma independiente, incluso en presencia de un virus auxiliar, puesto que carece de los genes rep y cap necesarios para el rescate/ensamblaje. No se prevé ninguna transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos. No es posible que el genoma del VAA contenga tanto los genes rep/cap como el transgén, ya que esto supera los límites de ensamblaje del virión. Por lo tanto, el único mecanismo por el que se podría movilizar al transgén es a través de una triple infección de la misma célula por el VAA2/2\_ND4 recombinante (que contiene al transgén), un VAA natural (que proporciona las funciones rep y cap) y un virus auxiliar. Se espera que este escenario sea un acontecimiento muy poco frecuente y que solo dé como resultado la producción de más VAA natural y más partículas de vector VAA2/2\_ND4 recombinante (que aún carecerían de los genes rep y cap y en consecuencia no podrían autoperpetuarse). Se comprobará en cada lote del producto experimental la ausencia de VAA competente para la replicación, para garantizar bajos niveles de contaminación.*

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 checked="" type="checkbox"/> <i>No procede.</i>
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 <i>Ni el VAA de tipo salvaje ni el vector GS010 se sabe que sean patógenos para los humanos.</i>		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:  
*No aplica.*

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

• *Reacción en cadena de la polimerasa ( PCR). La PCR se puede utilizar para detectar secuencias genómicas del vector asociadas con el VAA de forma cualitativa o cuantitativa, utilizando cebadores específicos para los genes rep o cap. La detección de un serotipo específico, o cualquier secuencia similar a un VAA, así como la distinción entre VAA natural y VAA recombinante es posible, en función de la elección de cebadores. Tenga en cuenta que la presencia de los genomas del vector no implica necesariamente partículas del virus infeccioso.*

• *Métodos de ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA). Estos métodos se pueden usar para detectar partículas de vector VAA. Estos se basan en la generación de anticuerpos específicos de las proteínas de la cápside del vector, y pueden por tanto ser específicas de un serotipo individual, o tener una reacción cruzada con varios serotipos de VAA. La detección de partículas de la cápside del vector no implica necesariamente partículas de virus infeccioso.*

*Antes de la liberación del lote, se realizan los siguientes controles de calidad para caracterizar el vector vírico GS010:*

<i>Prueba de identidad mediante análisis de secuenciación de ADN vírico.</i>
<i>Identidad de la proteína vírica.</i>
<i>Perfil de pureza de la proteína.</i>
<i>Título del genoma vírico mediante PCR cuantitativa.</i>
<i>Título del genoma infeccioso mediante PCR cuantitativa.</i>

**F. Información sobre la liberación**

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

*Administración del producto en investigación (PEI) GS010 a pacientes con NOHL en el marco de un ensayo clínico autorizado en Madrid, España.*

*El estudio clínico se titula:*

***Eficacia y seguridad de la inyección bilateral por vía intravítrea de GS010: Ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo en sujetos afectados con neuropatía óptica hereditaria de Leber G11778A ND4 de hasta un año.***

*El objetivo de esta fase III es evaluar la seguridad y la eficacia de la administración bilateral de GS010 por vía intravítrea y determinar si existe alguna diferencia en los ojos tratados con el fármaco frente a los ojos controlados con placebo.*

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: <i>No procede.</i>	

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

<p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): <i>El ensayo clínico se llevará a cabo en un único centro de investigación en España: Hospital Universitario Ramón y Cajal Ctra. De Colmenar Viejo, km. 9,100, 28034 Madrid, España</i></p>
<p>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>): <i>No procede.</i> (i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): (ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: <i>Dada la naturaleza de la administración del producto, la escala de utilización confinada y los procedimientos para el tratamiento de desechos, se prevé que la exposición a biotopos importantes, áreas protegidas y suministros de agua potable sea insignificante.</i></p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: <i>GS010 es un virus incompetente para la replicación derivado de VAA2/2. Las modificaciones genéticas no afectan a su huésped y tropismo tisular naturales. No se prevé ninguna transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos. Dada la naturaleza de la administración del producto (intravítrea) y los bajos niveles de diseminación esperados, según estudios previos realizados en ensayos clínicos anteriores, el riesgo de exposición involuntaria de la flora y la fauna al GS010 es mínimo.</i></p>

### 4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: <i>Dosis que se administrarán para el estudio propuesto 9E10 vg en inyección intravítrea única en un ojo o los dos ojos. El ensayo clínico propuesto tiene como objetivo administrar GS010 a 7 pacientes en España.</i></p>
<p>b) Duración de la operación: <i>Desde el primer trimestre de 2018 hasta el tercer trimestre de 2021.</i></p>
<p>c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: <i>Todo el personal del hospital que manipule el PEI debe usar bata, guantes, mascarilla y gafas protectoras. La preparación del PEI se realizará en una sala limpia en una producción dedicada a la campaña y fuera de los calendarios de producción de otras preparaciones.</i></p>

*Solo podrán acceder a las áreas de atmósfera controlada las personas autorizadas. El acceso se regula mediante credencial. Personal cualificado para la preparación será quien la lleve a cabo en una cabina de seguridad microbiológica de tipo II y notificará la naturaleza del PEI. Los procedimientos relativos a la ropa satisfarán los requisitos de protección personal para el PEI.*

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

*El ensayo clínico de GS010 tendrá lugar en España, que tiene un clima templado. El riesgo de liberación de GS010 al medio ambiente no está relacionado con las características climáticas.*

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

*Datos no disponibles.*

**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):

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *sapiens*

v) Subespecies: *sapiens*

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)

*Las células diana para la transducción son las células ganglionares de la retina (CGR). Esto debería dar como resultado la expresión del transgén y la síntesis de la proteína ND4 de tipo salvaje dentro de CGR. Se prevé que ello mejore la función de la cadena respiratoria, lo que debería evitar una mayor pérdida de CGR. En última instancia, se prevé evitar un mayor deterioro de la visión y daño del nervio óptico.*

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

*No se prevé tal interacción.*

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

*GS010 es incapaz de replicarse.*

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 procede.*

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 genética entre GS010 y las células de sujetos humanos receptores en el ensayo clínico se logrará a través de la inyección de GS010 dentro del ojo de los sujetos del ensayo. GS010 solo se usará en los sujetos del ensayo y no se espera que afecte a otros organismos en el ecosistema de liberación.*

b) De otros organismos al OMG:

*Puesto que se han sustituido los genes rep y cap en el genoma de VAA de tipo salvaje por el casete de expresión del transgén, no se prevé la recombinación homóloga entre GS010 y otros virus.*

*En caso de recombinación no homóloga, es posible el intercambio del transgén presente en GS010 con los genes rep y cap del virus de tipo salvaje. No obstante, no es posible que los genes rep y cap más el transgén estén en la misma construcción debido a que el tamaño de la construcción impediría que se empaquetara en estructuras víricas nuevas. Por tanto, no es posible la generación de GS010 competente para la replicación.*

*Puesto que GS010 es deficiente para la replicación, la coinfección con un virus auxiliar no supondría ningún peligro.*

*No se prevé la presencia de GS010, el VAA de tipo salvaje y el virus auxiliar en la misma célula, sin embargo, es una posibilidad. Esto podría dar lugar a GS010 competente para la replicación, lo que causaría un aumento de la síntesis del transgén. No obstante, la probabilidad de que esto ocurra se considera muy baja.*

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

*No se prevé ningún daño.*

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 estudios para evaluar el impacto del OMG en ambientes naturales simulados.*

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

*No procede.*

## H. Información sobre el seguimiento

### 1. Métodos de seguimiento de los OMG

*Según los datos de biodistribución disponibles sobre GS010, el PEI permanecerá en el ojo, es decir, es muy improbable que se disemine fuera del cuerpo humano. Se analizará la presencia del vector de VAA2r en sangre 2 semanas después de la administración usando un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa específica.*

### 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

*Se hará un seguimiento de la presencia de GS010 en muestras de sangre 2 y 4 semanas después de la administración.*

### 6. Frecuencia del seguimiento

*Se hará un seguimiento de la presencia de GS010 en muestras de sangre en la visita de selección (visita 1), semana 2 (visita 5) y semana 4 (visita 6).*

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

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

*Es muy improbable que GS010 se libere fuera del ojo del paciente. En caso de contaminación, el lugar debe limpiarse a fondo con etanol y las personas deben pasar a observación para la detección de cualquier efecto atribuido al PEI.*

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

*Todos los materiales, incluidos los viales usados y otros artículos potencialmente contaminados con el PEI, se recogerán en contenedores específicos para la eliminación del OMG y se destruirán mediante autoclavado e incineración.*

### 3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

*La cantidad de residuos producidos es de 2 viales que contienen como máximo 250 µl de GS010 cada uno y un kit de administración para la reconstitución del PEI necesario por ojo tratado. El kit de administración incluye: 2 jeringas, 2 agujas de carga con punta roma, 2 agujas, 2 protectores de jeringa, 2 gasas secas no tejidas estériles, 2 toallitas estériles húmedas y 3 bolsas para muestras.*

### 3(b) Tratamiento de residuos

*En cada visita, el personal del hospital responsable examinará el formulario de dispensación de fármacos y cotejará los viales sin usar. Al final del estudio o durante el mismo, cuando sea necesario, todos los viales sin usar se destruirán en el centro, de acuerdo con los procedimientos de eliminación de desechos de OMG (autoclavado e incineración) y la destrucción se documentará adecuadamente. Todos los materiales, incluidos los viales usados y otros artículos potencialmente contaminados con el PEI, se recogerán en contenedores específicos para la eliminación del OMG y se destruirán mediante autoclavado e incineración. Se deben cumplimentar certificados de destrucción, o equivalentes, de los frascos usados y sin usar y se deben conservar copias de ellos en el registro del ensayo.*

## **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 dispersión imprevista, se debe contener el PEI derramado con una solución adecuada de hipoclorito de sodio en una toallita de papel:*

- *Manipular con equipo de protección individual.*
- *Cubrir el área donde se derramó con la toallita de papel.*
- *Empapar con hipoclorito de sodio a la concentración adecuada.*
- *Al cabo de un rato, limpiar la zona comenzando por el exterior hacia el interior y destruir los elementos contaminados mediante autoclavado e incineración.*
- *Eliminar los restos de desinfectante del derrame limpiando la superficie exhaustivamente con alcohol al 70 %.*

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

*Consultar la respuesta a J.1 anterior.*

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

*Consultar la respuesta a J.1 anterior.*

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

*Entre los incidentes en los que las personas podrían exponerse accidentalmente a un vector vírico, se encuentran: lesión que atraviesa la piel o una salpicadura en los ojos, la nariz, la boca o piel lesionada y también la exposición humana a líquidos y/o al fármaco del estudio.*

*En caso de que ocurra un incidente de este tipo, se seguirá el siguiente procedimiento:*

1. *Poner la herida bajo un chorro de agua caliente con jabón.*
  2. *Las heridas no se deben “succionar”, limpiar ni presionar, ya que esto puede dañar los tejidos y fomentar la propagación de una posible infección.*
  3. *Las heridas se deben tapar con un vendaje médico seco.*
  4. *Si se salpica a los ojos (después de quitarse las lentes de contacto, si corresponde), sobre piel lesionada o en la boca, se debe enjuagar inmediatamente con abundante agua.*
  5. *Seguir los procedimientos de seguridad locales e informar inmediatamente del incidente a las autoridades y servicios u otros contactos clave como esté establecido en los procedimientos del hospital.*
  6. *Se contactará con el promotor para obtener más información o asesoramiento.*
- En caso de contaminación, el lugar debe limpiarse a fondo con etanol y las personas deben pasar a observación para la detección de cualquier efecto atribuido al PEI.*