

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/21/30
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	02-Dic-2021
d) Título del proyecto:	Estudio de fase 3 aleatorizado y controlado de AAV5-hRKp.RPGR para el tratamiento de la retinitis pigmentosa ligada al cromosoma X asociada con variantes en el gen RPGR
e) Período propuesto para la liberación:	Se prevé que el ensayo se abra de abril de 2022 a diciembre de 2023.

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: MeiraGTx UK II Limited 92 Britannia Walk London, N1 7NQ, United Kingdom

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG 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
- peces
- otro animal especifique el phylum y la clase

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Familia: *Parvoviridae*
Género: *Dependovirus*
Especie: *Virus adenoasociado (AAV)*
Cepa: *AAV5*
AAV recombinante que contiene las repeticiones terminales invertidas (ITR) del serotipo 2 empaquetadas en una cápside serotipo 5 y transporta el gen regulador de la GTPasa de la retinosis pigmentaria humano (RPGR).

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

La evolución de los virus AAV (como todos los virus) es dirigida por mutaciones espontáneas o recombinación con otros virus de la misma especie, cuando dicha modificación genética confiere una ventaja selectiva. La recombinación genómica no homóloga puede producirse espontáneamente entre los genomas virales de cepas de AAV solo en circunstancias en las que una célula del organismo huésped es infectada simultáneamente por dos cepas diferentes de AAV, lo que está permitido en esa especie (línea celular permisiva que proporciona funciones de auxiliar o presencia de un virus auxiliar). Se espera que el AAV5-hRKp.RPGR sea altamente estable genéticamente. AAV5-hRKp.RPGR se genera por transfección transitoria de una línea celular de producción utilizando plásmidos secuenciados y totalmente caracterizados. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma del vector dependen de la ADN polimerasa del huésped, caracterizada por una polimerización del ADN de alta fidelidad y actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores, lo que da lugar a una tasa muy baja de error en la replicación del ADN. La integridad genómica del genoma del vector AAV5-hRKp.RPGR se prueba mediante secuenciación del ADN del genoma del vector. Fuera del sistema de producción, también debe esperarse que el vector se mantenga genéticamente estable, ya que AAV5-hRKp.RPGR no puede replicarse de manera independiente, incluso en presencia de un virus auxiliar, ya que carece de los genes rep y cap necesarios para la replicación y el empaquetamiento, respectivamente.

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: DE, IE, NL, BE	

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

La administración de AAV5-hRKp.RPGR se realizará únicamente en centros clínicos aislados por parte de profesionales médicos capacitados. Por lo tanto, no se prevé que AAV5-hRKp.RPGR entre en contacto directo con el medioambiente. Por lo tanto, el impacto medioambiental de AAV5-hRKp.RPGR es insignificante. Además, el vector clínico AAV5-hRKp.RPGR carece de capacidad de replicación por diseño y no contendrá ninguna secuencia del virus (auxiliar) implicada en replicación. Aunque se produzca una liberación accidental, el organismo modificado genéticamente (OMG) no podrá propagarse en el medioambiente. En caso de exposición accidental y transferencia involuntaria del vector a un receptor humano o no humano, los riesgos se consideran insignificantes, ya que el vector no es capaz de replicarse, no se conoce que sea patógeno y es poco probable que la cantidad de partículas cause infecciones significativas en el individuo expuesto.

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"/>

(especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): <i>Parvoviridae</i>
ii) Género: <i>Dependoparvovirus</i>
iii) Especie: <i>Virus adenoasociado (AAV)</i>
iv) Subespecie: <i>N/C (no corresponde)</i>
v) Cepa: <i>AAV5</i>
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): <i>N/C</i>
vii) Nombre vulgar: <i>virus adenoasociado 5</i>

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí No No se sabe

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí

No N/C

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

Sí

No N/C

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): **los huéspedes son seres humanos y primates no humanos**

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

5. a) Técnicas de detección

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RCPC)

5. b) Técnicas de identificación

Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)
Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS PAGE) y Western Blot

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

No

En caso afirmativo, especifíquese: Los AAV no se han clasificado con arreglo a la Directiva 2000/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, del 18 de septiembre de 2000, acerca de la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos en el trabajo. El AAV cumple la definición de agente biológico del grupo 1 según la Directiva 2000/54/CE (un agente biológico que resulte poco probable que cause enfermedad en el hombre).

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: Tras la entrada en el núcleo de la célula huésped, el AAV de tipo salvaje (WT) puede seguir una de las dos vías diferenciadas e intercambiables de su ciclo de vida: la fase lítica o la latente. Para entrar en una fase lítica, es necesario que una célula latente esté súper infectada con un virus auxiliar, incluido el rescate de genoma del ADN proviral seguido de la replicación y el empaquetamiento del genoma viral. Finalmente,

tras la lisis celular inducida por el virus auxiliar, los viriones recién formados son liberados.	
b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: N/A	
c) Modo de reproducción	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
d) Factores que afectan a la reproducción: La reproducción de AAV de tipo salvaje depende de la coinfección con virus auxiliares como el adenovirus, el virus de la vaccinia, el virus del herpes simplex, el citomegalovirus o el virus del papiloma humano.	

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 (especifíquense)	El AAV puede persistir en las células huésped con concatémeros episómicos o integrarse en el ADN de las células huésped (los genes rep son necesarios para la integración específica de sitio en genoma de las células huésped).
b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia	
Fuera del huésped, los virus con envoltura no lipídica, como el AAV, son resistentes a desinfectantes de bajo nivel y sobreviven bien fuera del entorno del laboratorio. Las partículas del AAV son resistentes a un amplio rango de pH (pH 3-9) y pueden resistir el calentamiento a 56 °C durante 1 hora (Berns y Bohenzky, 1987). El AAV no forma estructuras de supervivencia, pero puede permanecer infeccioso durante al menos un mes a temperatura ambiente tras una simple desecación o liofilización. El AAV es fácilmente inactivado por desinfectantes como hipoclorito de sodio al 0,5 %, monopersulfato de potasio al 0,45 %, ácido peracético al 0,5 % o lejía al 10 %. El AAV también se inactiva mediante autoclave durante 30 minutos a 121 °C. Es resistente a los desinfectantes a base de alcohol.	

10. a) Vías de diseminación

Los AAV pueden transmitirse por ingestión, inhalación de aerosoles o gotas, o por contacto con membranas mucosas (Baldo et al., 2013).

10. b) Factores que afectan a la diseminación

Los factores que afectan a la diseminación de AAV de tipo salvaje, en general, son la dosis de exposición, la formación de aerosoles y la proximidad de los contactos.

Los AAV de tipo salvaje no pueden replicarse a menos que se produzca una coinfección con un virus auxiliar.

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 corresponde.

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) | |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado que se pretendía obtener mediante las modificaciones era la eliminación de los genes rep y cap derivados del genoma del AAV de tipo salvaje. Los únicos elementos virales que quedan son las ITR que son necesarias para la producción de AAV5-hRKp.RPGR.

Entre las ITR, se ha insertado un casete de expresión para suministrar un transgén funcional que codifica el gen RPGR humano. La proteína RPGR funcional facilita el rescate funcional y morfológico de fotorreceptores en pacientes con retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X (XLRP) causada por mutaciones en el gen, lo que mejora la visión.

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

Sí

No

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

<p>a) Tipo de vector</p> <p>plásmido <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>bacteriófago <input type="checkbox"/></p> <p>virus <input type="checkbox"/></p> <p>cósmido <input type="checkbox"/></p> <p>Elemento de transposición <input type="checkbox"/></p> <p>Otros (especifíquense):</p>	
<p>b) Identidad del vector: Se utilizan tres plásmidos para suministrar todos los componentes necesarios para producir AAV5-hRKp.RPGR. Estos se construyeron utilizando ADN sintético y técnicas de biología molecular estándar para formar las construcciones plasmídicas definitivas.</p>	
<p>c) Gama de organismos huéspedes del vector: Los plásmidos se han propagado en bacterias.</p>	
<p>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Resistencia a los antibióticos <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Otras, (especifíquense)</p> <p>Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: neomicina/kanamicina</p>	
<p>e) Fragmentos constituyentes del vector Los componentes necesarios para fabricar AAV5-hRKp.RPGR se suministran mediante plásmidos. Estos plásmidos contienen el casete transgénico flanqueado por ITR, los genes rep (para la replicación y el empaquetamiento del casete transgén), el gen cap (necesario para producir la cápside) y los genes auxiliares adenovirales (E4 ORF 6, E2a y VA ARN). La línea celular de producción proporciona la función E1 en trans.</p>	

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) **Transfección (AAV5-hRKp.RPGR se construye por lotes mediante la transfección de la línea celular de producción con plásmidos)**

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) **No corresponde**

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: **AAV5-hRKp.RPGR incorpora un casete de expresión flanqueado por ITR de AAV. El casete de expresión incluye un promotor específico de fotorreceptor, un intrón, ADNc que codifica el gen RPGR humano y una señal de poliadenilación.**

El casete de expresión se limita a los elementos necesarios diseñados para optimizar la expresión del RPGR humano funcional en el ojo.

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

ITR: derivado de AAV2

Promotor: humano

Intrón: viral (virus simio 40)

Transgén terapéutico: humano

Señal de poliadenilación: viral (virus simio 40)

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

ITR: permitir la replicación y el empaquetamiento del casete de transgén en la cápside, así como también para la síntesis de la segunda cadena y la formación de episoma en células transducidas

Promotor: impulsar la expresión genética específica en los fotorreceptores

Intrón: mejorar la expresión del transgén terapéutico

Transgén terapéutico: transferir una copia funcional del gen defectuoso en XLRP

Señal de poliadenilación: mejorar la expresión genética

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): Con respecto al paciente, el OMG es principalmente extracromosómico por formación de concatémeros episómicos.

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 que se deriva el transgén terapéutico insertado (RPGR).

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"/>
- 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>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>Ser 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 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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
--	-----------------------------	-------------------------------------

El AAV de tipo salvaje puede integrarse específicamente en una región en el cromosoma 19 (una región denominada AAVS1) mediante un mecanismo dependiente de rep (Dutheil et al., 2000). Aproximadamente el 0,1 % de los genomas de AAV de tipo salvaje infecciosos se integran en AAVS1 (Deyle y Russell, 2009).

En ausencia de rep, como es el caso de los vectores de AAV recombinante (rAAV), la integración cromosómica es poco frecuente. El ADN suministrado por vectores rAAV persiste predominantemente como elementos extracromosómicos (episomas) en lugar de integrarse en los genomas de las células huésped.

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

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese No se espera que la capacidad de supervivencia del AAV recombinante sea diferente de la del virus de tipo salvaje.</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese: El genoma rAAV carece de secuencias de genes rep y cap y, por lo tanto, es incapaz de replicarse, incluso en presencia de un virus auxiliar.</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese: El genoma rAAV carece de secuencias de genes rep y cap y, por lo tanto, es incapaz de replicarse, incluso en presencia de un virus auxiliar.</p> <p>Por lo tanto, aunque tiene capacidad para transducir células, la falta de capacidad de replicación restringirá seriamente la diseminación.</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese: Ni el AAV de tipo salvaje ni AAV5-hRKp.RPGR son patógenos para los seres humanos u otros organismos en el medioambiente.</p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

<p>Se espera que el AAV5-hRKp.RPGR sea altamente estable genéticamente.</p> <p>Durante el proceso de producción, el AAV5-hRKp.RPGR se genera por transfección transitoria de una línea celular de producción utilizando plásmidos secuenciados y totalmente caracterizados. La producción del vector en el proceso de fabricación y la síntesis de la segunda cadena del genoma del vector dependen de la ADN polimerasa del huésped, caracterizada por una polimerización del ADN de alta fidelidad y actividad adicional de exonucleasa de corrección de errores, lo que da lugar a una tasa muy baja de error en la replicación del ADN. La integridad genómica del genoma del vector AAV5-hRKp.RPGR se prueba mediante secuenciación del ADN del genoma del vector.</p> <p>Una vez administrado al paciente, se considera muy poco probable la formación de partículas virales competentes para la replicación que transportan el casete</p>
--

terapéutico principalmente porque 1) se necesitaría una coinfección simultánea con un virus auxiliar y un AAV de tipo salvaje para obtener una partícula viral competente para la replicación dentro de la misma célula, y 2) la eficiencia del empaquetamiento se verá profundamente afectada durante el empaquetamiento de ADN superior a 5 kb.

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 humanos siguientes?		<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		

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: RCPC con cebadores específicos del ADN viral recombinante
b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Identidad molecular: RCP y análisis de secuencia, RCPC con sonda específica Identidad de la proteína viral: SDS PAGE y Western Blot

F. Información sobre la liberación

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

AAV5-hRKp.RPGR se utilizará en un ensayo clínico para tratar una enfermedad.

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): Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Av. de los Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid. España
b) Área del lugar (m ²): i) lugar real de la liberación (m ²): N/C ii) área de liberación más amplia (m ²): N/C
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: N/C ya que el AAV5-hRKp.RPGR se administrará en un entorno hospitalario controlado.
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: N/C ya que el AAV5-hRKp.RPGR se administrará en un entorno hospitalario controlado.

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: El OMG se administra a personas inscritas en un ensayo clínico en un entorno hospitalario controlado y no se prevé su liberación. Sobre la base de la vía de administración intraocular, se espera ninguna o una liberación mínima en forma de excreción (por ejemplo, en lágrimas) en cantidades que no son capaces de causar una infección significativa (CE, <u>Buenas prácticas sobre la evaluación de aspectos relacionados con OGM en el contexto de ensayos clínicos con vectores clínicos de VAA</u>).
b. Duración de la operación: El AAV5-hRKp.RPGR se administrará como inyección subretinal, en un plazo de horas.
c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: El OMG se introduce en el cuerpo humano y no se espera que se libere [véase la sección 4(a)]. El AAV5-hRKp.RPGR será preparado y administrado por profesionales médicos capacitados a pacientes que hayan cumplido con los criterios de ingreso al estudio y hayan sido inscritos en el estudio. El transporte interno (es decir, en el centro clínico) se realiza en recipientes herméticos y resistentes para evitar derrames accidentales. Todos los residuos clínicos del procedimiento se

eliminarán de acuerdo con la política local. Los procedimientos operativos estándar para la eliminación dentro del establecimiento médico serán coherentes con la orientación que se proporciona en el Manual de Bioseguridad en el Laboratorio de la OMS, 3.^a edición (2004) para BSL 1/2. En el establecimiento médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para objetos punzocortantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la autoclave y/o incineración, ya sea dentro o fuera del centro, según las pautas institucionales locales para el manejo de materiales con potencial de riesgo biológico.

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

No corresponde: dado que el AAV5-hRKp.RPGR está preparado para su administración y se administra a sujetos en un entorno clínico, no se prevé que el AAV5-hRKp.RPGR se libere en el medioambiente.

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 diana (si procede)

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

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

En los pacientes con XLRP tratados como parte del ensayo clínico propuesto (EudraCT 2020-002873-88), el AAV5-hRKp.RPGR se administra en el espacio subretiniano para suministrar un transgén funcional que codifica el gen RPGR humano en el tejido diana para proporcionar una proteína RPGR funcional, lo cual facilita el rescate funcional y morfológico de fotorreceptores y, en consecuencia, mejora la visión.

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

El AAV5-hRKp.RPGR se administrará en un entorno de centro clínico y no puede replicarse, por lo que es muy poco probable que el OMG entre en contacto con otros organismos o con el medioambiente. Como el AAV5-hRKp.RPGR no puede replicarse, el rasgo genético que se inserta no puede transferirse al medioambiente en general.

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 AAV5-hRKp.RPGR es un vector viral no replicativo y, por lo tanto, posee una desventaja competitiva en comparación con las cepas de AAV de tipo salvaje.		

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

El AAV5-hRKp.RPGR es un vector de AAV no replicativo y no se espera que se propague al medioambiente en cantidades significativas.

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

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 llevado a cabo estudios específicos sobre el potencial impacto ecológico del AAV5-hRKp.RPGR ni se consideran necesarios.

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

No se conoce que el AAV5-hRKp.RPGR tenga impacto alguno en los procesos biogeoquímicos.

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

La excreción viral de pacientes que reciben AAV5-hRKp.RPGR como parte del ensayo clínico se supervisará de cerca mediante RCPC.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No existen planes específicos para la supervisión del medioambiente durante la liberación, excepto el control de la excreción viral de los participantes del ensayo clínico, ya que no se espera que el AAV5-hRKp.RPGR se libere en el medioambiente.

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

N/C

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

N/C. No existen planes específicos para la supervisión del medioambiente durante la liberación, excepto el control de la excreción viral de los participantes del ensayo clínico, ya que no se espera que el AAV5-hRKp.RPGR se libere en el medioambiente.

5. Duración del seguimiento

La excreción viral en pacientes que reciban AAV5-hRKp.RPGR como parte del ensayo clínico se controlará hasta 4 semanas después de la administración.

6. Frecuencia del seguimiento

Las muestras se tomarán según el protocolo del estudio clínico, cada dos semanas en la primera semana después de la administración y en la semana 4.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Cualquier superficie contaminada con AAV5-hRKp.RPGR se descontaminará de acuerdo con las políticas y procedimientos correspondientes específicos del centro, mediante el uso de un desinfectante con eficacia validada contra el AAV.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

La eliminación o inactivación de los restos de AAV5-hRKp.RPGR se lleva a cabo de manera coherente con la política local y la práctica estándar de la institución para materiales con potencial de riesgo biológico.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos de OMG pueden consistir en viales, material utilizado para la administración (tubos, jeringas, agujas y accesorios relacionados) y equipo de protección personal usados por el personal clínico (por ejemplo, guantes, batas).

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos generados (material en contacto con el OMG durante la preparación y administración del AAV5-hRKp.RPGR) se eliminarán de acuerdo con la política local. Los procedimientos operativos estándar para la eliminación dentro del establecimiento médico serán coherentes con la orientación que se proporciona en el Manual de Bioseguridad en el Laboratorio de la OMS, 3.^a edición (2004) para BSL 1/2. En el establecimiento médico, esto implicará la contención temporal en recipientes para objetos punzocortantes o bolsas claramente marcadas (por ejemplo, riesgo biológico, residuos médicos) antes de la autoclave y/o incineración, ya sea dentro o fuera del centro, según las pautas institucionales locales para el manejo de materiales con potencial de riesgo biológico.

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 un derrame accidental de AAV5-hRKp.RPGR, cualquier superficie contaminada se descontaminará de acuerdo con las políticas y procedimientos aplicables específicos del lugar con un desinfectante con eficacia validada contra el AAV.

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

Véase la Sección J.1.

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

N/C - La administración del AAV5-hRKp.RPGR tendrá lugar en un entorno hospitalario controlado con personal capacitado. No será necesaria la descontaminación de plantas, animales (no seres humanos) y suelos.

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

El AAV5-hRKp.RPGR será administrado en los centros del ensayo clínico por profesionales sanitarios capacitados de acuerdo con las normas locales para la manipulación y eliminación de organismos genéticamente modificados y riesgos biológicos. Se controlará a todos los pacientes para detectar episodios adversos según se detalla en el protocolo del ensayo clínico.

En consideración del riesgo insignificante para el medioambiente, no se considera necesario ningún plan específico para proteger el medioambiente.

Referencias

Baldo A, Van den Akker E, Bergmans H, et al. General Considerations on the Biosafety of Virus-derived Vectors Used in Gene Therapy and Vaccination. *Curr Gene Ther.* 2013;13:385-394.

Berns KI, Bohenzky RA. Adeno-associated viruses: an update. *Adv Virus Res.* 1987;32:243-306.

Deyle DR, Russell DW. Adeno-associated virus vector integration. *Curr Opin Mol Ther.* 2009;11(4):442-7.

Dutheil N, Shi F, Dupressoir T, Linden RM. Adeno-associated virus site-specifically integrates into a muscle-specific DNA region. *PNAS.* 2000;97(9):4862-4866.

European Commission Advanced Therapies webpage, [Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors.](#)

Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual de Seguridad en el Laboratorio 3.^a Ed. 2004.