

PRANEŠIMO Nr. RN-34 IŠVADOS

BENDRA INFORMACIJA

PRANEŠĖJAS	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
PRANEŠIMO NR.	RN-34
IŠVADŲ PARENGIMO DATA	2021.03.25

GENETINĖ MODIFIKACIJA

INFORMACIJA APIE RECIPIENTĄ

Recipientas - žmogaus kraujo ląstelės T limfocitai. T limfocitai renkami iš paciento, vadovaujantis patvirtintu klinikinio tyrimo protokolu ir VšĮ VUL Santaros klinikos patvirtintomis procedūromis P79 "Limfocitų aferezė" bei darbuotojų saugos ir sveikatos instrukcijomis: DSSI32 "Bendrosios praktikos slaugytojo instrukcija" ir DSSI91 "Gdytojo instrukcija".

NAUDOTO VEKTORIAUS PRIGIMTIS IR ŠALTINIAI

Lentivirusinio vektoriaus gamybos šaltiniai yra ląstelių linija HEK239 ar jos vediniai ir 4 plazmidės: koduojanti CAR vektorių bei trys pagalbinės: VSVg, koduojanti lentivirusinio vektoriaus apvalkalo baltymą, Rev, skirta CAR transgeno ir kitų transkriptų transportui į citoplazmą, ir gag/pol plazmidė, koduojanti struktūrinio bei polimerazės baltymo genus. Plazmidės kotransfekuojamos į HEK239 ląsteles, jose CAR vektorių supakuojamas į lentivirusines daleles ir sekretuojamas į išorę. Surinkus ir atskyrus daleles, jomis transfekuojami T limfocitai ir CAR koduojama seka įterpiama į recipientinių ląstelių genomą. Būtinoms plazmidėms konstruojamos vietoje arba įsigijamos iš autorizuotų komercinių tiekėjų.

INFORMACIJA APIE GENETIŠKAI MODIFIKUOTĄ GMO

CART pasižymi įprastinėmis T limfocitų savybėmis. Susidūrę su ląstele-taikiniu, CART aktyvuojami ir atlieka T limfocitams būdingas funkcijas. Aktyvuoti CART išskiria uždegiminius citokinus (pvz. interferoną gama ir interleukiną 2). CART proliferuoja. Tikslinius antigenus ekspresuojančios ląstelės sunaikinamos. Galimas antrinis imuninis atsakas, pritraukiant įgimto ir įgyto imuniteto ląsteles. Aktyvuoti CART migruoja po visą organizmą, naikindami atpažinimo determinantėmis pasižyminčias ląsteles.

GENETINĖS MODIFIKACIJOS METODŲ APRAŠYMAS

Genetinės medžiagos įterpimą į paciento T limfocitų genomą užtikrina 3-ios kartos nesireplikuojantis, ŽIV-1 genties lentivirusinis vektorius. Įterpta genetinė medžiaga stabiliai integruojama į chromosomas. Genetinės medžiagos transdukcijai naudojamas vektorius nesugeba replikuotis ir nesąlygoja genų raiškos, taigi po transdukcijos infektyvios virusinės dalelės nesigamina ir recipiento organizmui patogeniškumo sukelti negali. GMM paruošimui naudojamas CART vektorių planuojamas įsigyti iš autorizuotų komercinių tiekėjų arba jo gamybai naudojamos plazmidės planuojamos gaminti vietoje kontroliuojamose patalpose, vadovaujantis geros gamybos praktikos gairėmis ir Santaros klinikų patvirtintomis standartinėmis veiklos procedūromis. Gamyba bus atliekama laikantis visų tokių veiklų keliamų saugumo reikalavimų. Gamybos patalpoje įrengtos laminarinės traukos spintos. Gamyba vyks vienkartinuose uždaruose laboratoriniuose induose ir/ar CE sertifikuotuose bioreaktoriuose.

CART gamyba atliekama kontroliuojamose geros gamybos praktikos patalpose, laikantis visų tokių veiklų numatytų reikalavimų ir VšĮ VUL Santaros klinikos patvirtintomis procedūromis ABLTS P5 „Audinių banko ir ląstelių terapijos skyriaus patalpų ir aplinkos sąlygų valdymas“.

CART suleidime (GMO bus laikomi specialioje saugioje vienkartinėje pakuoteje) dalyvaus pacientą gydantis gydytojas ir bendrosios praktikos slaugytoja. Infuzinis maišas, infuzinė sistema ir priedai bus utilizuojami vadovaujantis VšĮ VUL SK patvirtinta procedūra P149 „Medicininis atliekų saugus tvarkymas“.

PLANUOJAMOS VEIKLOS TIKSLAS

VšĮ VUL Santaros klinikų personalas taikys gydymą įsigytu ar pasigamintu CART. Už CART pristatymą iš gamybos vietos į klinikinį padalinį atsakingas VšĮ VUL Santaros klinikų įgaliotas asmuo

pristatys CART į klinikinį padalinį. CART bus vienkartinėje sterilioje pakuotėje, paženklinotoje pagal pažangios terapijos vaistinio preparato reikalavimus, su lydinčiais dokumentais. CART bus laikomi Santaros klinikų kontroliuojamos aplinkos sąlygose, apribojus žmonių patekimą į laikymo patalpą. Gydymas CART bus atliekamas saugioje ligoninės aplinkoje. Į vienvietę paciento palatą bus įleidžiami tik su paciento gydymu susiję asmenys. Su CART dirbantis personalas laikysis Santaros klinikose patvirtintų procedūrų: gydytojo saugos ir sveikatos instrukcijos (DSSI91), bendrosios praktikos slaugytojo saugos ir sveikatos instrukcijos (DSSI32), higienos reikalavimų (IKS P1 „Rankų higiena“).

GMM RIZIKOS APLINKAI VERTINIMAS

PATOGENIŠKŲ (ĮSKAITANT ALERGINIUS, TOKSINIUS), PROFILAKTINIŲ, TERAPINIŲ SUTRIKIMŲ TIKIMYBĖ

CAR vektorius sukurtas ŽIV-1 pagrindu, tai 3-ios kartos nesireplikuojantis lentivirusinis vektorius. Jis skirtas genetinės medžiagos stabiliai integracijai į T limfocitų genomą. Naudojamas lentivirusinis vektorius negali replikuotis, todėl žmogui nepatogeniškas. Profilaktiniai ar terapiniai sutrikimai numatyti paciento pasirašytiniame sutikime. Tokio poveikio išraiška apsiribotų išimtinai paciento organizmu.

KOKIA GALIMYBĖ GMM IŠGYVENTI, DAUGINTIS, IŠPLISTI?

CART gali išgyventi tik šeimininko organizme, nesugeba savarankiškai replikuotis ir nėra infektabilūs. CART atsitiktinai patekus į aplinką, ląstelės greitai žūva dėl fizinės inaktyvacijos ir/ar dezinfektantų poveikio. Genetinė modifikacija neturi įtakos CART išgyvenamumui kitoje negu šeimininko organizmas aplinkoje.

ĮTERPTOS GENETINĖS MEDŽIAGOS PERNAŠA Į KITUS ORGANIZMUS ARBA Į TĄ PATĮ GMM AR NE GM ORGANIZMĄ

CART gydyti pacientai neišskiria į aplinką nei CART, nei lentivirusinio vektoriaus. Įterptos genetinės medžiagos pernaša į kitą organizmą neprognozuojama.

GMM FENOTIPINIS IR GENOTIPINIS NESTABILUMAS

CART fenotipinis bei genotipinis stabilumas apribotas paciento organizme ir aplinkai pavojaus nekelia dėl GMO nesugebėjimo išgyventi aplinkoje.

INFORMACIJA APIE ĮTERPTOS SEKOS RAIŠKĄ

Po integracijos į recipientinių ląstelių genomą, įterptos CAR sekos savarankiškai replikuotis nesugeba.

KOKĮ NEIGIAMĄ POVEIKĮ GMM GALI SUKELTI APLINKOJE ESANTIEMS AUGALAMS?

Poveikio rizika neidentifikuota, pasireiškimo tikimybė menka.

KOKĮ NEIGIAMĄ POVEIKĮ GMM GALI SUKELTI APLINKOJE ESANTIEMS MIKROORGANIZMAMS?

Poveikio rizika neidentifikuota, pasireiškimo tikimybė menka.

KOKĮ NEIGIAMĄ POVEIKĮ GMM GALI SUKELTI APLINKOJE ESANTIEMS VABZDŽIAMS, GYVŪNAMS?

Poveikio rizika neidentifikuota, pasireiškimo tikimybė menka.

POVEIKIS NETIKSLINIAMS ORGANIZMAMS

Poveikio rizika neidentifikuota, pasireiškimo tikimybė menka.

GALIMO KENKSMINGO POVEIKIO RIZIKA

Poveikio rizika neidentifikuota.

KONTROLĖS PRIEMONĖS

Santaros klinikų personalas vykdys rekombinantinių konstrukcijų gamybą (esant poreikiui) ir taikys gydymą CART. CART bus vienkartinėje sterilioje pakuotėje, kuri ženklinama pagal pažangios terapijos vaistinio preparato reikalavimus, su lydinčiais dokumentais. CART bus laikomi Santaros klinikų kontroliuojamos aplinkos sąlygomis, pašalinių asmenų patekimas į laikymo patalpą apribotas. Gydymas bus atliekamas saugioje ligoninės aplinkoje. Į vienvietę paciento palatą bus įleidžiami tik su paciento gydymu susiję asmenys. Prieš suleidžiant CART, recipiento identifikaciniai duomenys bus sutikrinti su etiketėje nurodytais duomenimis dviejų atsakingų personalo darbuotojų. Su CART dirbantis personalas laikysis Santaros klinikose patvirtintų procedūrų: gydytojo saugos ir sveikatos instrukcijos (DSSI91), bendrosios praktikos slaugytojo saugos ir sveikatos instrukcijos (DSSI32), higienos reikalavimų (IKS P1 „Rankų higiena“). CART suleidime dalyvaus pacientą gydantis gydytojas ir bendrosios praktikos slaugytoja.

APSAUGOS PRIEMONĖS

Įvykus darbuotojo ekspozicijai krauju ar kūno skysčiais, vadovaujamosi procedūra IKS P 4 „Darbuotojų ekspozicijos krauju ir (ar) kūno skysčiais incidentų pranešimo, registravimo ir poveikio sveikatai stebėjimo bei profilaktikos priemonių taikymas“. Laikantis saugaus darbo instrukcijų bus išvengta atsitiktinio pasklidimo aplinkoje. Infuzinis maišas, infuzinė sistema ir priedai bus utilizuojami vadovaujantis VUL SK patvirtinta procedūra P149 „Medicininį atliekų saugus tvarkymas“.

EKSPERTO IŠVADA

VšĮ VUL Santaros klinikos pateiktame pranešime RN-34 apie veiklą, susijusią su I ir II klasės GMO ribotu naudojimu, išdėstyta informacija apie CART paruošimą bei naudojimą terapiniais tikslais. Lentivirusiniais vektoriais modifikuoti T limfocitai iki šiol buvo skirti pacientams gydyti, įrodytas šios genetinės modifikacijos saugumas, maža T ląstelių insercinės bei piktybinės transformacijos tikimybė. Šiame pranešime pateikti būtini duomenys, reikalingi ekspertiniam rizikos aplinkai vertinimui. Aprašyti GMO priskiriami I ir II klasės kategorijai. Pagrindo įtarti patogeninį, toksinį, infekcinį ar kitus panašius poveikius žmogui, gyvūnams ar augalams nėra. GMO išlikimo galimybės kritiškai priklausomas nuo žmogaus vidaus organų aplinkos, taigi išorinėje aplinkoje yra reikšmingai apribotas; bioplėvelių ar panašių darinių formavimas nežinomas ir menkai tikėtinas. Duomenų apie GMO koduojamų baltymų toksinį, alerginį ar kitokį poveikį nėra. Tokių poveikių išsivystymo tikimybė apribota paciento organizmo aprėptimi. GMO kontrolės ir apsaugos priemonės tinkamai suplanuotos, aprašytos bei koordinuojamos. Jos pakankamos II klasės GMO panaudojimui terapiniam taikymui.