

**MODELO DE RESUMO DE NOTIFICAÇÃO DA LIBERTAÇÃO
DE ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS,
COM EXCEÇÃO DAS PLANTAS SUPERIORES,
EM CONFORMIDADE COM O ARTIGO 11.º
DA DIRETIVA 2001/18/CE**

FORMULÁRIO SNIF

Medicamento experimental: CTX112

Promotor:

CRISPR Therapeutics AG, Baarerstrasse 14, CH 6300 Zug, Suíça

Tel: +1 617-315-4600

Organização de Investigação Contratada:

Medpace, Inc.

5375 Medpace Way

Cincinnati, OH 45227

Tel: +1-513-579-9911

Fax: +1-513-579-0444

Número da versão: V 1.0

Data da versão: 26-JAN-2026

A. Informações de carácter geral

Dados relativos à notificação

Dados relativos à notificação

CTX112: Terapêutica com células T humanas alogénicas, modificadas por CRISPR-Cas9, com recetores quiméricos de antígeno anti-CD19, em participantes adultos com doença autoimune refratária

Estado-Membro da notificação

Portugal

Número da notificação: B/PT/26/02

Data de receção da notificação: 27/02/2026

Título do projeto

Estudo de avaliação de dose de fase 1 da segurança e eficácia preliminar de células T alogénicas modificadas por CRISPR-Cas9 (CTX112) anti-CD19, em participantes adultos com doença autoimune refratária

Período de libertação proposto:

- **Data de início**

07 de agosto de 2026

- **Data de fim**

07 de agosto de 2031

Notificador

Denominação da instituição ou empresa

CRISPR Therapeutics

E-mail

N/A

Número de telefone

N/A

Website

N/A

Morada

Baarerstrasse 14, Zug

Código postal:

CH 6300

País

Suíça

Caracterização do OGM

(a) Indicar se o OGM é um(a):

Vírus

não

Vírus com ARN

não

Vírus com ADN

não

Bactéria

não

Fungo

não

Animal

Sim

Mamífero

Sim

Outro

não

(b) Identificar o OGM (género e espécie)

Género: Homo

Espécie: Homo sapiens (células T geneticamente modificadas).

O OGM (CTX112) consiste em células T humanas alogénicas, derivadas de dadores saudáveis, que são geneticamente modificadas ex vivo utilizando repetições palindrómicas curtas agrupadas e regularmente espaçadas (CRISPR)/componentes de edição genómica Cas9 e um vetor viral adenoassociado recombinante (rAAV). O medicamento é preparado a partir de células mononucleares do sangue periférico de dadores saudáveis, obtidas através de um procedimento de leucaférese padrão. As células mononucleares são enriquecidas em células T e ativadas com microesferas revestidas com anticorpos anti-CD3-CD28, sendo subsequentemente eletroporadas com complexos ribonucleoproteicos de CRISPR/Cas9, constituídos por Cas9 e ARN guia simples e transduzidas com um vetor recombinante de vírus adenoassociado (rAAV) contendo o gene do recetor quimérico de antígeno (CAR). As células T modificadas são expandidas em cultura celular, purificadas, formuladas numa suspensão e criopreservadas. O sistema CRISPR/Cas9, juntamente com um modelo de ADN de dador derivado de AAV, foi utilizado para criar três edições no genoma de células T de dadores saudáveis: Desativação da região constante alfa do recetor de células T (TRAC), desativação da β 2-microglobulina (B2M), desativação da RNase 1 reguladora (Regnase-1); desativação do recetor 2 do fator de crescimento transformador beta (TGFB2); e incorporação específica no local da sequência de ADN que codifica um CAR direcionado para CD19 no locus TRAC. As edições genéticas destinam-se a reduzir a probabilidade de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), a melhorar a persistência através da redução da probabilidade de rejeição do hospedeiro e a direcionar as células T modificadas para as células que expressam CD19.

As células serão utilizadas apenas para fins terapêuticos.

(c) Estabilidade genética, em conformidade com o ponto II.A.10 do anexo III A

A integração (knock in) da sequência CAR e a edição genética num locus definido conduzem a modificações genéticas estáveis nas células T alogénicas, ou seja, trata-se de modificações duradouras no genoma das células T. A cassete CAR e as edições genéticas são integradas de forma estável no genoma das células T e são transmitidas à descendência das células T geneticamente modificadas quando estas se dividem.

Prevê-se a libertação desse mesmo OGM noutra local da Comunidade (em conformidade com o n.º 1 do artigo 6.º), pelo mesmo notificador?

Sim – Portugal

A libertação desse OGM já foi objeto de notificação noutra local da Comunidade pelo mesmo notificador?

Sim – Alemanha

Número da notificação: B/DE/24/PEIP03368

Sim – Espanha

Número da notificação: B/ES/25/34

Esse OGM já foi objeto de notificação para libertação ou colocação no mercado fora da Comunidade, pelo mesmo ou por outro notificador?

Sim

EUA

Número da notificação: Não aplicável

Resumo do potencial impacto ambiental da libertação de OGM.

O OGM consiste em células T alogénicas que foram geneticamente modificadas ex vivo utilizando um vetor viral baseado em AAV com deficiência de replicação. O produto será administrado por via intravenosa em ambiente hospitalar e manuseado de acordo com os requisitos do nível 2 de biossegurança. Não é provável que nenhuma espécie vegetal ou animal seja exposta ao OGM, uma vez que não se prevê a disseminação no ambiente através da urina ou das fezes dos doentes e que não existem mecanismos de dispersão fora do corpo humano. As células humanas não podem proliferar no ambiente, uma vez que só podem sobreviver no interior do corpo humano ou em condições de cultura in vitro. A ausência de partículas virais no produto final é confirmada como parte do processo de fabrico.

B. Informações relativas aos organismos recetores ou parentais de onde provém o OGM

1. Caracterização do organismo recetor ou parental

Indicar se o organismo recetor ou parental é um:

Vírus

não

Vírus com ARN

não

Vírus com ADN

não

Bactéria

não

Fungo

não

Animal

Sim - mamífero

Outro

não

2. Nome

(i) Ordem e/ou táxon superior (no caso dos animais)

Primatas;

(ii) Género

Homo

(iii) Espécie

sapiens

(iv) Subespécie

sapiens

(v) Estirpe

Não aplicável.

(vi) Patovar (biótipo, ecótipo, raça, etc.)

Não aplicável.

3. Distribuição geográfica do organismo

(a) Nativo ou estabelecido no país onde foi apresentada a notificação:

Sim

(b) Nativo ou estabelecido noutros países comunitários:

Sim

(c) O OGM é frequentemente utilizado no país em que é objeto de notificação?

Sim

(d) O OGM é frequentemente conservado no país em que é objeto de notificação?

Sim

4. Habitat natural do organismo

(a) O organismo é um microrganismo?

não

(b) O organismo é um animal?

sim

5(a) Técnicas de detecção

Análise celular por citometria de fluxo

5.b) Técnicas de identificação

Análise celular por citometria de fluxo

6. O organismo recetor está classificado nos termos das normas comunitárias em vigor relativas à proteção da saúde humana e/ou do ambiente?

Não

7. O organismo recetor é significativamente patogénico ou de qualquer outra forma nocivo (nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Não

8. Informações relativas à reprodução

(a) Tempo de geração nos ecossistemas naturais:

As células humanas não podem proliferar no ambiente, uma vez que só podem sobreviver no interior do corpo humano ou em condições de cultura in vitro.

(b) Tempo de geração no ecossistema onde o organismo vai ser libertado:

As células humanas não podem proliferar no ambiente, uma vez que só podem sobreviver no interior do corpo humano ou em condições de cultura in vitro.

(c) Forma de reprodução:

Assexuada.

(d) Fatores que afetam a reprodução:

Não aplicável.

9. Capacidade de sobrevivência

(a) Capacidade para formar estruturas que aumentam a sobrevivência ou dormência:

(i) Endósporos

Não

(ii) Cistos

Não

(iii) Esclerócios

Não

(iv) Esporos assexuados (fungos)

Não

(v) Esporos sexuados (fungos)

Não

(vi) Ovos

Não

(vii) Pupas

Não

(viii) Larvas

Não

Outro

Sim - As células humanas não podem formar estruturas para aumentar a sobrevivência.

(b) Fatores relevantes que afetam a capacidade de sobrevivência:

As células humanas não podem sobreviver no ambiente, uma vez que só podem sobreviver no interior do corpo humano ou em condições de cultura in vitro. As condições ambientais ex vivo são substancialmente diferentes e não sustentarão a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas).

10(a) Formas de disseminação:

Não se prevê a disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via de entrada natural no organismo.

10(b) Fatores que afetam a disseminação:

Não aplicável – ver acima.

11. Modificações genéticas anteriores do organismo recetor ou parental que já tenham sido notificadas para libertação no país onde é apresentada a notificação (indicar números de notificação)

Nenhum.

C. Informações relativas à modificação genética

1. Tipo de modificação genética

(i) Inserção de material genético Sim - inserção do modelo dador da cassette CAR no locus TRAC

(ii) Deleção de material genético não

(iii) Substituição de bases não

(iv) Fusão celular não

(v) Outros Inserção e deleção (criação de Indels) nos genes B2M, Regnase-1, TGFBR2 e no locus TRAC por união não homóloga (NHEJ) endógena, na sequência de quebras de dupla cadeia (DSB) induzidas por Cas9

2. Resultado esperado da modificação genética

As células T alogénicas derivadas de dadores saudáveis serão objeto de edição genética. As células T serão editadas utilizando a tecnologia de repetições palindrómicas curtas agrupadas e regularmente interespçadas (CRISPR) para eliminar os loci genéticos e minimizar a probabilidade de atividade enxerto contra o hospedeiro e hospedeiro contra o enxerto, minimizar a rejeição imunitária do hospedeiro e melhorar a persistência das células T. Além disso, o gene para o recetor quimérico de antígeno anti-CD19 (cassete de expressão CAR anti-CD19) é administrado às células utilizando a recombinação dirigida por homologia mediada pelo vetor viral adenoassociado recombinante rAAV-138.

3.a) Foi usado um vetor no processo de modificação?

Sim

3.b) Em caso afirmativo, o vetor está parcial ou integralmente presente no organismo modificado?

Não

6. Informações relativas à sequência inserida

(a) Composição da sequência inserida

O CTX112 é derivado de células T alogénicas, nas quais o recetor das células T, o complexo maior de histocompatibilidade de classe I, o recetor 2 do fator de crescimento transformador beta e as proteínas RNase 1 reguladoras são desativados, sendo adicionado o recetor quimérico de antígeno (CAR). O CAR é composto por um scFv murino anti-CD19, o domínio transmembrana de CD8, um domínio coestimulador CD28 e um domínio de sinalização CD3ζ.

(b) Origem das partes constituintes da sequência inserida

- Sequências de vetores AAV recombinantes
- Sequências scFv e de charneira de anticorpo murino
- Domínio de charneira e transmembrana de CD8, que é fundido com o domínio de sinalização intracelular para CD28 e CD3ζ.

(c) Função prevista de cada parte constituinte da sequência inserida no OGM

A sequência inserida inclui o domínio de ligação scFv, que consiste na região variável das cadeias pesadas e leves do CD19 monoclonal de ratinho humanizado específico para o antígeno alvo CD19 presente na superfície das células B normais e malignas. O scFv está ligado a uma região de charneira e transmembrana de CD8 que está fundida com o domínio de sinalização intracelular para CD28 e CD3ζ. A região CD3 ζ desencadeia um sinal primário dentro da célula T e os elementos CD28 fornecem um sinal coestimulador adicional. A sinalização CD3 ζ e CD28 a jusante do envolvimento do CAR promove a sobrevivência, persistência e atividade antitumoral das células T. Em conjunto, os sinais conduzem à ativação das células T, com proliferação, secreção de citocinas e lise de células B normais e malignas que expressam CD19.

(d) Localização da sequência inserida no organismo hospedeiro

- Integrada no cromossoma.

(e) A sequência inserida contém partes cujo produto ou função sejam desconhecidos?

Não

D. Informações relativas ao(s) organismo(s) de onde provém a sequência inserida (dador)

1. Indicar se se trata de um(a):

Vírus Não

Vírus com ARN Não

Vírus com ADN Não

Bactéria Não

Fungo Não

Animal mamífero - homo sapiens

Outros Não

2. Nome completo

- (i) Ordem e/ou táxon superior (no caso dos animais)** Primatas
- (ii) Família (no caso das plantas)** - não aplicável
- (iii) Género** Homo
- (iv) Espécie** sapiens
- (v) Subespécie** sapiens
- (vi) Estirpe** Não aplicável
- (vii) Cultivar/linhagem** Não aplicável
- (viii) Patovar** Não aplicável
- (ix) Designação comum**
Células T humanas

3. O organismo é significativamente patogénico ou de qualquer outra forma nocivo (nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Não

4. O organismo dador está classificado nos termos das normas comunitárias em vigor relativas à proteção da saúde humana e do ambiente, por exemplo, da Diretiva 90/679/CEE relativa à proteção dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes biológicos durante o trabalho?

Não

5. O intercâmbio de material genético entre os organismos dador e hospedeiro processa-se naturalmente?

Não

E. Informações relativas ao organismo geneticamente modificado

1. Traços genéticos ou características fenotípicas do organismo recetor ou parental que foram alterados com a modificação genética

- (a) O OGM difere do recetor no que respeita à capacidade de sobrevivência?** Não
- (b) O OGM difere de alguma forma do recetor no que se refere ao modo e/ou taxa de reprodução?** Não
- (c) O OGM difere de alguma forma do recetor no que se refere à disseminação?** Não
- (d) O OGM difere de alguma forma do recetor no que se refere à patogenicidade?** Não

2. Estabilidade genética do organismo geneticamente modificado:

A integração da cassette de expressão do CAR no locus TRAC e a reparação do ADN após a desativação dos loci TRAC, B2M, Regnase1 ou TGFBR2 conduzem a uma modificação genética estável das células T alogénicas, apresentando assim modificações duradouras no genoma hospedeiro.

3. O OGM é significativamente patogénico ou de qualquer outra forma nocivo (nomeadamente no que respeita aos seus produtos extracelulares), vivo ou morto?

Não

4. Descrição dos métodos de identificação e deteção:

(a) Técnicas de deteção do OGM no ambiente:

O OGM final não é libertado para o ambiente. Em geral, o OGM pode ser detetado por citometria de fluxo.

(b) Técnicas de identificação do OGM:

Citometria de fluxo.

F. Informações relativas à libertação:

1. Objetivo da libertação (incluindo potenciais benefícios esperados no domínio ambiental):

Este ensaio clínico destina-se a avaliar a segurança e a eficácia preliminar do CTX112 em participantes adultos com doença autoimune refratária.

2. O local da libertação é diferente do habitat natural ou do ecossistema em que o organismo recetor ou parental é habitualmente utilizado, conservado ou encontrado?

Não

3. Informações relativas à libertação e à zona circundante:

(a) Localização geográfica (região administrativa e, quando aplicável, coordenadas):

Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto, Portugal

(b) Dimensão do local (m2)

(i) Local exato da libertação (m2)

Não aplicável.

(ii) Zona de libertação mais alargada (m2)

Não aplicável.

(c) Proximidade de biótipos internacionalmente reconhecidos ou de zonas protegidas (incluindo reservatórios de água potável) suscetíveis de serem afetados:

Não aplicável.

(d) Flora e fauna, incluindo culturas, animais de criação e espécies migratórias suscetíveis de interagir com o OGM:

Não aplicável.

4. Método de libertação e quantidade libertada:

(a) Quantidade de OGM a libertar:

O OGM será administrado uma vez por via intravenosa aos participantes numa concentração de, pelo menos, 1×10^8 células T CAR+.

(b) Duração da operação:

A perfusão do OGM será efetuada como um impulso lento. O tempo entre a descongelação e a infusão não deve exceder 60 minutos.

(c) Métodos e processos para prevenir e/ou minimizar a disseminação dos OGM fora do local de libertação

A preparação e administração do CTX112 e a recolha de amostras de doentes para efeitos de seguimento serão limitadas a instalações hospitalares que tenham sido objeto de auditoria no que respeita ao tratamento de materiais biológicos perigosos e infecciosos, incluindo o armazenamento e a gestão de resíduos. O pessoal envolvido no procedimento clínico tem uma vasta experiência na administração de células T CAR autólogas normais e seguirá as regras das Boas Práticas Clínicas. Todo o pessoal envolvido no centro tem formação sobre as melhores práticas de biossegurança a aplicar durante a preparação do ME (medicamento experimental), a administração e a eliminação de quaisquer resíduos biológicos. Esta formação envolve, entre outros, o uso de vestuário e luvas de proteção, a presença de um kit de derrame e a descontaminação dos resíduos antes da sua eliminação. Todo o material em contacto com o OGM será eliminado como resíduos com risco biológico.

5. Breve descrição das condições ambientais médias (condições meteorológicas, temperatura, etc.):

Não aplicável.

6. Dados relevantes relativos a libertações anteriores do mesmo OGM, quando aplicável, designadamente relacionados com os potenciais impactos ambientais e na saúde humana decorrentes dessa libertação:

Não aplicável.

G. Interações do OGM com o ambiente e impacto ambiental potencial quando significativamente diferente do impacto do organismo recetor ou parental

1. Designação dos organismos-alvo (quando aplicável):

Aplicável? Sim.

(i) Ordem e/ou táxon superior (no caso dos animais) Primatas

(ii) Família (no caso das plantas) Não aplicável.

(iii) Género Homo.

(iv) Espécie sapiens.

(v) Subespécie sapiens.

(vi) Estirpe Não aplicável.

(vii) Cultivar/linhagem Não aplicável.

(viii) Patovar Não aplicável.

(ix) Designação comum Não aplicável.

2. Mecanismo previsto e resultado da interação entre os OGM libertados e o organismo-alvo (quando aplicável):

As células CTX112 serão perfundidas em participantes com doença autoimune refratária. Uma vez no organismo, espera-se que as células CTX112 eliminem as células B com expressão CD-19, a fim de eliminar as doenças autoimunes mediadas por células B.

3. Outras interações potencialmente significativas com outros organismos presentes no ambiente:

Não

4. Prevê-se uma seleção pós-libertação do OGM, por exemplo, maior competitividade, maior capacidade invasiva, etc.?

Não

5. Tipo de ecossistemas em que o OGM poderá ser disseminado a partir do local de libertação e em que poderá implantar-se:

As células CTX112 não são viáveis no ambiente fora do recetor pretendido e, ex vivo, só podem sobreviver em condições especiais de cultura celular.

6. Nome completo dos organismos não-alvo suscetíveis de serem afetados, de forma acidental e significativa, pela libertação dos OGM (tendo em conta a natureza do ambiente recetor):

Não aplicável.

7. Capacidade de transferência de material genético in vivo:

(a) Do OGM para outros organismos presentes no ecossistema de libertação

O ME será administrado a participantes de ensaios clínicos num ambiente hospitalar. As células CTX112 contêm modificações genéticas estáveis e, por conseguinte, apresentam modificações duradouras no genoma. A transferência génica para organismos não visados não é expectável e considera-se altamente improvável.

(b) De outros organismos para o OGM:

Não é expectável.

(c) Eventuais consequências da transmissão de genes:

Ativação do sistema imunitário.

8. Mencionar os resultados pertinentes (quando disponíveis) dos estudos do comportamento, das características dos OGM e do seu impacto ecológico, realizados em ambiente natural simulado (por exemplo, microcosmos, etc.):

Nenhum.

9. Eventuais interações significativas no plano ambiental com os processos biogeoquímicos (caso se verifiquem diferenças relativamente ao organismo recetor ou parental):

Não é expectável.

H. Informações relativas à monitorização:

1. Métodos de monitorização dos OGM:

Após a perfusão, os participantes serão avaliados de acordo com o calendário definido pelo protocolo para a farmacocinética das células CAR T (OGM), bem como através de várias avaliações adicionais de segurança e eficácia.

2. Métodos de monitorização dos efeitos no ecossistema:

Não aplicável.

3. Métodos de deteção da transferência do material genético doado para outros organismos:

Não aplicável.

4. Dimensão do local (m2):

Não aplicável.

5. Duração da monitorização:

Os participantes serão acompanhados em termos de segurança durante um período máximo de 15 anos após o tratamento.

6. Frequência da monitorização:

Os participantes serão hospitalizados por um período mínimo de 7 dias após a perfusão de CTX112 ou mais, se exigido pela regulamentação local ou pela prática do centro. De acordo com o protocolo, as visitas estão agendadas para os dias 2, 3, 5, 8, 10, 14, 21, 28, bem como para os meses 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 e 60. No final do ensaio, os participantes serão convidados a inscrever-se num protocolo de seguimento a longo prazo com visitas anuais durante 10 anos. Em geral, os doentes serão monitorizados durante um total de 15 anos após o tratamento.

I. Informações relativas ao período pós-libertação e ao tratamento de resíduos

1. Tratamento pós-libertação do local:

O OGM é administrado por via intravenosa no participante e a equipa seguirá procedimentos semelhantes aos da administração de células T CAR autólogas normais. Todos os resíduos são destruídos como resíduos com risco biológico.

2. Tratamento pós-libertação dos OGM:

O ME é perfundido por administração intravenosa no participante como tratamento terapêutico. Os derrames acidentais serão limpos com material absorvente (por exemplo, um pano). A zona será descontaminada com um desinfetante, como uma solução de lixívia com cloro a 10% ou equivalente. Os resíduos contaminados são destruídos como resíduos com risco biológico.

3(a) Tipo e quantidade de resíduos produzidos:

No centro de administração do OGM ao participante, são gerados resíduos, tais como: frascos para injetáveis contendo resíduos de CTX112, tubos, luvas, toalhas de papel, agulhas, seringas, bolas de algodão, adesivos secos e vestuário descartável. Os objetos cortantes (agulhas, etc.) serão armazenados em contentores específicos diferentes, devidamente rotulados. Os resíduos e detritos gerados durante o manuseamento do ME são mínimos e serão os habituais para este tipo de procedimento. Todos os resíduos são destruídos como resíduos com risco biológico.

3(b) Tratamento dos resíduos:

Todos os resíduos são destruídos como resíduos com risco biológico.

J. Informações relativas aos planos de emergência

1. Métodos e procedimentos para monitorização da disseminação dos OGM em caso de propagação acidental:

Não é possível que o CTX112 se dissemine no ambiente, uma vez que as condições ambientais fora do hospedeiro (organismo) são substancialmente diferentes e não sustentarão a sobrevivência das células (temperatura, pH, UV e uma alteração das condições biofísicas e bioquímicas). Não é possível a disseminação no ambiente devido à rápida inativação e à ausência de uma via de entrada natural no organismo. A potencial libertação acidental do produto CTX112 (derrames, contacto com a pele e os olhos e perfurações acidentais) será tratada de acordo com o protocolo hospitalar para a exposição biológica em ambientes clínicos ou laboratoriais. A administração ocorrerá na unidade de transplante de células estaminais do centro, com acesso restrito do pessoal. A equipa do centro responsável pela perfusão do medicamento terá experiência com as melhores práticas de administração de terapia celular. Durante a preparação e perfusão do medicamento do estudo, o equipamento de proteção individual consiste numa máscara, bata e luvas esterilizadas. Dadas as condições de administração e as medidas tomadas durante a administração, o risco de libertação acidental é considerado negligenciável.

2. Métodos de eliminação dos OGM das zonas eventualmente afetadas:

Os derrames acidentais serão limpos com material absorvente (por exemplo, um pano). A zona será descontaminada com um desinfetante, como uma solução de lixívia com cloro a 10% ou equivalente. Todos os resíduos são destruídos como resíduos com risco biológico.

3. Métodos de eliminação ou saneamento de plantas, animais, solos, etc., suscetíveis de terem sido expostos durante ou após a propagação:

Não aplicável.

4. Planos de proteção da saúde humana e do ambiente em caso de efeitos indesejáveis:

Os participantes são monitorizados durante 60 meses após a perfusão de CTX112, de acordo com o protocolo clínico. Após a conclusão do estudo de tratamento, os participantes serão incluídos num estudo de seguimento a longo prazo separado durante um total de 15 anos de monitorização pós-tratamento. Além disso, as células CTX112 só podem sobreviver ex vivo em condições especiais de cultura celular. Por conseguinte, não são esperados efeitos indesejáveis para o ambiente.