

P-250

ELIMINACIÓN DE PRIONES EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE HAEMATE-P^{#R}

A. Groener¹, J. Aznar-Salatti² y W. Schäfer¹

¹Virology, ZLB Behring GmbH (Marburg, Alemania), ²Asesoría Científica, ZLB Behring S.A. (Barcelona).

Los priones, como agentes presuntamente causantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y otras enfermedades neurodegenerativas en humanos- que incluye la variante de la ECJ (vECJ)- no se han detectado en sangre humana. Recientemente, se han reportado dos transmisiones de vECJ posiblemente asociadas a transfusión de sangre (Llewelyn et al. Lancet 2004;363:417-421; Peden et al. Lancet 2004;364:527-529). Para minimizar el riesgo teórico de la contaminación de priones humanos en mezclas de plasma para fraccionamiento se excluyen, de forma permanente, de los programas de donación, aquellos donantes potenciales que estén en riesgo de incubar ECJ. Con estas medidas precautorias el riesgo procedente de un donante que desarrolle vECJ después de la donación es mínimo. A pesar de este riesgo mínimo, hemos evaluado y validado la capacidad de pasos seleccionados del proceso de fabricación de Haemate-P^{#r} para eliminar priones. Como la proteína priónica infecciosa (PRP^{sc}) a partir de sangre o plasma no está disponible, utilizamos la cepa 263K como modelo de priones (aislada de cerebro de hámsteres infectados en el laboratorio). Para los experimentos utilizamos dos tipos diferentes de preparaciones- priones asociados a membrana (microsomos) y PRP^{sc} purificado (nativo, molecular, no asociado a membrana)- porque se desconocen las características bioquímicas de los contaminantes priónicos potenciales del plasma. Los estudios de eliminación se desarrollaron, en modelos a escala, cargando mezclas experimentales de plasma, o intermediarios del proceso de fabricación procedentes de una etapa anterior a la que se pretendía validar, con preparaciones de priones. Así, investigamos la reducción de los priones cargados en diferentes etapas de purificación. Los estudios de validación resultaron en un factor de reducción por eliminación de entre 5,4 y 6,4 log₁₀, respectivamente, para las dos especies de prión analizadas.

Reducción de priones por etapas seleccionadas de la fabricación de Haemate-P^{#r}

Factor de Reducción (log ₁₀)		
	Microsomos	PrP ^{sc}
Crioprecipitación / Al(OH) ₃ / precipitación con glicina y NaCl	3,5	3,9
Ultracentrifugación / filtración esterilizante	1,8	2,5
Reducción global	5,3	6,4

Podemos concluir que el riesgo de transmisión de priones por el concentrado de FVW/FVIII Haemate-P^{#r} es extremadamente remoto, en base a las medidas de seguridad complementarias que se aplican: recogida de plasma según criterios estrictos y factor de reducción global, que excede con claridad la carga potencial de priones que pudiera conllevar la mezcla de plasma para fraccionamiento. El elevado margen de seguridad se confirma en cálculos probabilísticos de riesgo, que muestra, con un nivel de probabilidad de 95%, que el factor de seguridad para cada vial de producto es 6,4 log₁₀.