NOTIFICACIÓN SOBRE ACTIVIDADES DE UTILIZACIÓN CONFINADA DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENETICAMENTE

Nº de Notificación:

I. INFORMACIÓN GENERAL

1) Responsables de la actividad

a) Entidad
Nombre: FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica)
Dirección postal: Avenida Cataluña 21 46020 Valencia

b) Representante legal de la entidad
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Director gerente
Tel: [redacted]
Fax:-
Correo electrónico: fisabio@gva.es

c) Responsable científico de la actividad

Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Investigador
Tel: [redacted]
Fax: -
Correo electrónico: [redacted]

d) Responsable de bioseguridad de la instalación donde se realizará la actividad

Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Técnico responsable Laboratorio P3
Tel: [redacted]
Fax: -
Correo electrónico: [redacted]

e) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto: [redacted]

2) Debe señalarse si para la ejecución de esta actividad se recibe financiación del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica. Esta información es

PLAZA DE SAN JUAN DE LA CRUZ, S/N
28071 MADRID
TEL.: 91 597 56 50

necesaria para determinar si la actividad se encuentra dentro del supuesto del artículo 3.2.b) de la Ley 9/2003 y, por lo tanto, la competencia recae en la Administración General del Estado.

SI ☒ NO ☐

Si la respuesta a la pregunta anterior es **SI**, debe justificarlo especificando[1]**:**

-Nombre de la convocatoria: [redacted]

-Referencia del Proyecto y referencia IP del mismo: [redacted]

-Organismo financiador: Ministerio de Ciencia e Innovación

3) Instalación donde se va a desarrollar la actividad de utilización confinada *(cumplimente si previamente ha sido comunicada/autorizada para este tipo de actividades; en caso contrario, cumplimente el Formulario Parte B).*

4) Se aporta formulario parte B

a) Fecha de comunicación / autorización de la instalación:

b) Número de referencia del expediente:

II. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD:

1) Finalidad de la actividad:

Estudios de genómica funcional con la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Ver ANEXO III).
En el presente proyecto pretendemos estudiar la arquitectura genética de la resistencia a antibióticos en dicha especie. Para ello, queremos generar una librería de mutantes de inserción y posteriormente testar el efecto de dicha inserción en la sensibilidad a antibióticos clínicamente relevantes en el tratamiento de la tuberculosis. La técnica que vamos a utilizar para generar los mutantes ya ha sido usada con anterioridad (Zhang y colaboradores, 2012, Plos Pathogens 8(9): e1002946) y consiste en la inserción aleatoria de un transposón tipo Himar1 en el genoma de la bacteria con la ayuda de un vector fágico. El proceso se realizará íntegramente de forma confinada en el interior del laboratorio P3.

2) Clasificación de la actividad: *(Para la clasificación del tipo de riesgo de las operaciones se seguirá el procedimiento establecido conforme al artículo 4 y el anexo III de la Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente, y la Decisión de la Comisión 2000/608/CE, de 27 de septiembre, relativa a las Notas de orientación para la evaluación del riesgo).*

Tipo 1 ☐

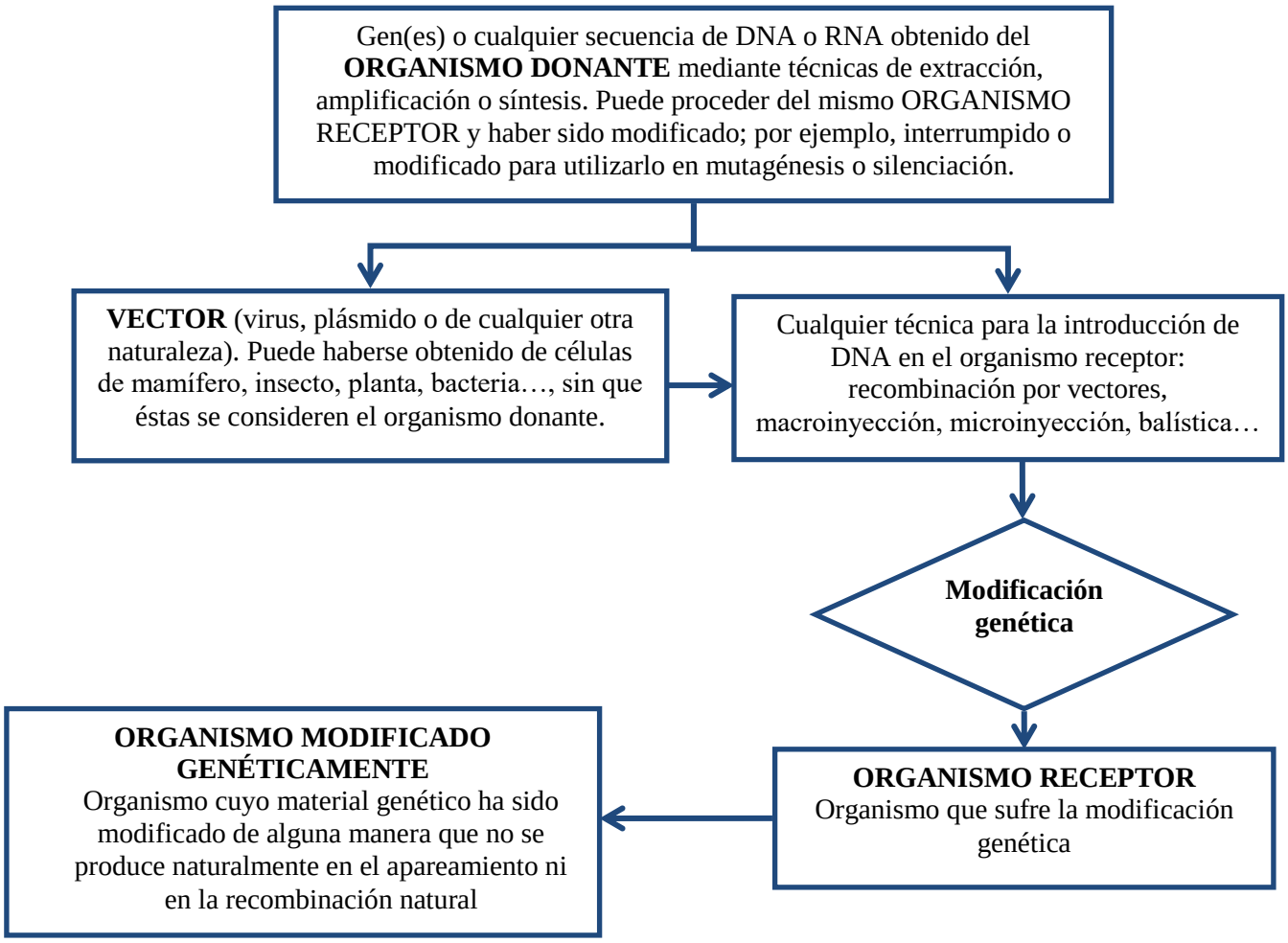
Tipo 2 ☐

Tipo 3 ☒

[1]**TASAS**
Están exentos del pago de la tasa los casos en los que se cumplan dos requisitos, que la actividad se realice en el marco de los Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica y de Innovación; y que se desarrolle por una institución, ente u órgano público.

Tipo 4 ☐

PROCESO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE UN OMG A EFECTOS DE NOMENCLATURA:



III. INFORMACIÓN SOBRE EL ORGANISMO RECEPTOR DEL CUAL SE DERIVA EL OMG

1) Nombre científico: *Mycobacterium tuberculosis*

   Taxonomía: Reino Bacteria, Filo Actinobacteria, Orden Actinomycetales, Familia Mycobacteriaceae, Género Mycobacteria

   Nombre común: Bacilo de Koch, bacilo de la tuberculosis

2) Descripción de los métodos de identificación y aislamiento.

   a) Técnicas de aislamiento: *M. tuberculosis* cepa se cultiva rutinariamente sobre medio sólido en placa Petri con medio Middlebrook 7H10 o bien en 10 mL de medio líquido Middlebrook 7H9 en tubo Falcon de 50 mL a 37ºC en el laboratorio P3. Los cultivos se almacenan congelados a -80ºC en un arcón-congelador en el laboratorio P3, en viales de 1 mL con tapón de rosca y añadiendo 10% de glicerol como crioprotector. Todas las manipulaciones de la bacteria se realizan en cabinas de bioseguridad tipo IIA.

   b) Técnicas de identificación: La bacteria se puede identificar mediante cultivo en medio Lowestein-Jensen observando la morfología de las colonias (secas y con aspecto grumoso) o mediante la tinción de Ziehl-Neelsen. En el laboratorio se identifican cepas de tuberculosis de forma rutinaria mediante PCR específica o secuenciación.

   c) Marcadores genéticos: Secuencias específicas de *M. tuberculosis* como IS6110, secuenciación de rpoB, MIRUs.

   d) Marcadores fenotípicos: Capacidad de crecer en medio MGIT específico de micobacterias, tiempo de generación largo (24h/generación) que hace que las colonias sólo sean visibles 3 semanas tras la siembra, aspecto seco y grumoso característico de las colonias, necesidad de usar la tinción de Ziehl-Neelsen para poder teñirlas.

   e) Estabilidad genética: Estable, la bacteria no presenta elementos móviles ni casos de recombinación genética

3) Posibles modificaciones genéticas anteriores: Sin modificaciones anteriores

4) ¿Se considera patógeno el organismo receptor?

   SI ☒ NO ☐

5) En caso afirmativo, especificar para qué clase de los organismos *(seres humanos, animales, plantas)* se considera patógeno este organismo, vivo o muerto, y/o sus productos extracelulares: El organismo puede infectar seres humanos y en menor grado animales

6) Si el organismo receptor es patógeno para los seres humanos, especificar el grupo de riesgo asignado de acuerdo con la legislación comunitaria existente, *(en particular la Directiva*

2000/54/CE) o según otros sistemas de clasificación, nacionales o internacionales *(OMS, NIH, etc.)*: Tipo 3

a) ¿De qué modo se manifiesta la patogenicidad? *Mycobacterium tuberculosis* normalmente infecta las vías respiratorias. Los síntomas en caso de infección incluyen tos, fiebre y fatiga y lesiones pulmonares. Existiendo tratamiento eficaz con el que se logra la total curación.

b) En el caso de cepas no virulentas de especies patógenas: ¿es posible excluir la reversión a la patogenicidad?

SI ☐ NO ☐

Porqué:

7) La cepa/línea celular receptora: ¿está libre de agentes biológicos contaminantes? Si

8) Experiencia adquirida en relación con la seguridad en la utilización del organismo receptor:

El grupo ha trabajado con el organismo en las instalaciones desde enero de 2015, cultivándolo y almacenándolo de forma rutinaria sin que ocurriera ningún incidente o accidente. El responsable de la instalación, [redacted] ha realizado los siguientes cursos en bioseguridad: "Normas de trabajo y gestión en laboratorios de contención biológica" y "Curso avanzado de formación en bioseguridad". Así mismo lleva acumulados 4 años como responsable de bioseguridad de la instalación aquí referida y 3 años en una instalación similar en el Hospital General de Valencia encargada del diagnóstico de la tuberculosis. El director del grupo [redacted]s tiene más de diez años de experiencia en trabajo con *M. tuberculosis*

9) Información sobre la capacidad de supervivencia y de reproducción en el medio ambiente:

a) ¿El organismo receptor es capaz de sobrevivir fuera de las condiciones de cultivo?:

El organismo es incapaz de multiplicarse fuera de su hospedador o de las condiciones del laboratorio. Presenta supervivencia limitada en el medio ambiente, pudiendo persistir como máximo algunos días.

En caso afirmativo:

b) Capacidad de crear estructuras de resistencia o letargo: No hay

i) esporas ☐

ii) endosporas ☐

iii) quistes ☐

iv) esclerocios ☐

v) esporas asexuales (hongos) ☐

vi) esporas sexuales (hongos) ☐

vii) otros, especifíquese

c) Otros factores que afectan la capacidad de supervivencia: *M. tuberculosis* es sensible a las condiciones ambientales, tales como la luz ultravioleta, el calor y la desecación.

d) Posibles nichos ecológicos: Puede infectar seres humanos y ocasionalmente otros mamíferos, fuera de estos hospedadores no tiene nicho ambiental posible conocido. No se encuentra de forma natural en el ambiente.

e) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: Incapaz de replicar fuera del hospedador

10) Efectos posibles sobre el medio ambiente:

a) Implicaciones en procesos ambientales *(p.ej. fijación del nitrógeno o regulación del pH del suelo)*: Ninguno

b) Interacciones con otros organismos y efectos sobre éstos: Ninguna a excepción de infección en humanos con tratamiento disponible

11) Distribución geográfica y tipo de ecosistema en el que se encuentra el organismo receptor:

El organismo receptor infecta poblaciones humanas en todo el mundo.

12) Hábitat natural del organismo:

Es capaz de infectar humanos y otros animales.

IV. INFORMACIÓN RELATIVA AL ORGANISMO DONANTE

1) Nombre científico: Se trata de un constructo que contiene material genético de dos organismos donantes: Haematobia irritans para el elemento transponible Himar1 y Escherichia coli para el gen de resistencia a kanamicina

Taxonomía: Haematobia irritans: Filo Arthropoda, Clase Insecta, Oreden Diptera, Familia Muscidae, Género Haematobia

Escherichia coli: Filo Proteobacteria, Clase Gammaproteobacteria, Orden Enterobacterales, Familia Enterobacteriaceae, Género Escherichia

Nombre común: Mosca de los cuernos / E. coli carece de nombre común

2) Tipo de material genético obtenido del organismo donante: Elemento transponible tipo Himar1, miembro de la familia "mariner" de elementos transponibles (Robertson y Lampe, 1995, Mol Biol Evol 12:850-862; Lampe, Churchill y Robertson, 1996, EMBO J 15:5470-5479). Estos elementos se transponen usando un mecanismo de tipo "cortar y pegar", para lo que necesitan la transposasa C9. Para este proyecto vamos a utilizar una versión modificada de Himar1 que contiene un gen reporter de resistencia a kanamicina de Escherichia coli para

poder aislar e identificar los organismos receptores que han incorporado el constructo (más información en la sección correspondiente al constructo). Tanto el transposón como el gen reporter son utilizados de forma generalizada en genética molecular desde hace años.

3) Método de obtención:

   a) Extracción ☐

   b) PCR ☒

   c) Síntesis *in Vitro* ☐

4) Función del gen/genes en el organismo donante: Se trata de un elemento transponible sin función conocida en el organismo. Probablemente se trate de DNA egoísta

5) ¿Es patógeno o nocivo de cualquier otra forma *(incluidos sus productos extracelulares)* el organismo donante, vivo o muerto?

   SI ☒ NO ☐

   a) En caso afirmativo, especificar para que organismos:

      i) seres humanos ☐

      ii) animales ☒

      iii) plantas ☐

   b) ¿De qué modo se manifiesta la patogenicidad? El organismo es un insecto hematófago capaz de alimentarse de la sangre del ganado.

   c) Las secuencias insertadas: ¿están implicadas de alguna forma en las propiedades patógenas o nocivas del organismo? No, puesto que es un elemento genético egoísta.

6) ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural? No

V. INFORMACIÓN RELATIVA A LA MODIFICACIÓN GENÉTICA

1) Tipo de modificación genética:

   a) Inserción de material genético ☒

   b) Deleción de material genético ☐

   c) Sustitución de bases ☐

   d) Fusión celular ☐

   e) Otros, especifíquese

2) Finalidad de la modificación genética: Disrupción aleatoria de genes para buscar mutantes con sensibilidad alterada a antibióticos antituberculares y así poder determinar la arquitectura genética de la resistencia a antibióticos de *M. tuberculosis*.

3) Método utilizado para llevar a cabo la modificación genética: Transducción mediada por fago. Consiste en la infección del organismo receptor con el micobacteriófago PhiMycomarT7 a alta multiplicidad de infección, inactivación del vector fágico por temperatura y selección de organismos que hayan incorporado el constructo por siembra en medio selectivo. El método ha sido llevado a cabo con anterioridad por otros grupos, como por ejemplo el grupo de Christopher Sassetti (Zhang y colaboradores, 2012, Plos Pathogens 8(9): e1002946)

4) ¿Se ha utilizado un vector en el proceso de modificación?

SÍ ☒ NO ☐

En caso afirmativo:

a) Tipo e identidad del vector: Usaremos el micobacteriófago AE87 (Bardarov, Kriakor y Carriere, 1997, PNAS 94:10961–10966; Nº patente US 5972700 A), una modificación del virus TM4 en el cual se ha introducido el transposón que queremos introducir en el genoma de la bacteria además de la transposasa C9. El nombre del fago modificado es PhiMycomarT7 y tiene la ventaja añadida de ser termosensible, con lo que es incapaz de replicar a 37ºC.

b) Si se trata de un virus:

Es defectivo en replicación SÍ ☐ NO ☒

c) Aportar mapa de restricción del vector *(funciones y posición de genes estructurales, genes marcadores, elementos reguladores, sitios de inserción, origen de replicación, origen, función y secuencia de otros elementos presentes en el vector):* El vector tiene un tamaño aproximado de 50 kb y contiene la transposasa C9 y una variedad de genes no involucrados en el proceso. A continuación representamos de forma esquemática el genoma del vector señalando el gen de la transposasa y el transposón o DNA a insertar.

d) Gama de hospedadores del vector: Bacterias del genero *Mycobacterium*

e) Características de la movilidad del vector:

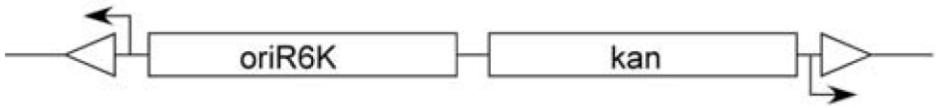
i) factores de movilización: transposasa C9 específica que permite la inserción del transposón en el genoma bacteriano.

ii) Si el vector es un bacteriófago ¿se han inactivado sus propiedades lisogénicas? Es un fago lítico, carece de fase lisogénica. Además, al ser incapaz de replicarse a 37ºC es posible eliminarlo completamente del organismo receptor

iii) ¿Puede el vector transferir marcadores de resistencia a otros organismos? El fago sólo puede transferir el constructo a especies del género *Mycobacterium* y carece de marcadores de resistencia por sí mismo.

5) Información del inserto:

a) Dimensiones del inserto, mapa de restricción y secuencia: Inserto de 2068 pares de bases, secuencia depositada en el GenBank con número AF411123.1. A continuación puede verse una representación esquemática del inserto, que contiene un origen de replicación y un gen reporter de resistencia a kanamicina (ambos de E.coli), y se encuentra flanqueado por secuencias específicas de Himar1 que permiten la transposición y promotores T7 orientados hacia afuera. El gen de la transposasa se encuentra fuera del transposón, lo que permite que el gen se pierda junto con el resto del genoma del fago y el transposón no vuelva a moverse a otra posición del genoma.



b) Origen y función específica de cada parte del inserto:

a. Regiones flanqueantes Himar1: regiones específicas de reconocimiento de la transposasa, necesarias para la transposición. Provenientes de Haematofaga irritans
b. Promotores del fago T7: promotores fágicos que sirven para promover la transcripción. Se encuentran orientados hacia afuera del transposón y son necesarios para métodos de detección masiva basados en microarrays.
c. ori6K: origen de replicación proveniente de E.coli que se usa en fases iniciales del proceso cuando el inserto se encuentra en forma de plásmido, ya que permite su amplificación

d. kan: gen de resistencia a kanamicina proveniente de E. coli que sirve para seleccionar las bacterias que han incorporado el inserto en el genoma.

c) Descripción del método utilizado para la transformación: El método utilizado para generar el OMG es transducción mediada por fago. Brevemente, se infecta el organismo receptor con PhiMycomarT7 a alta multiplicidad de infección, se incuba la mezcla durante 18 horas para que ocurra la transducción y se siembra sobre medio sólido con kanamicina para seleccionar aquellas bacterias que hayan incorporado el constructo en su genoma. Durante la incubación, la transposasa C9 que se encuentra en el genoma del fago pero fuera del inserto reconoce específicamente las secuencias flanqueantes del transposón, lo escinde del genoma del fago y lo inserta en el genoma bacteriano aleatoriamente en cualquier sitio con secuencia “AT”. Todo el proceso se realiza a 37ºC siempre que sea posible y con medios atemperados, lo que asegura que el fago es capaz de infectar la célula pero no replicarse ni producir progenie. De esta manera, eliminamos tanto el vector en si como la transposasa C9, lo que además asegura que el inserto no sufrirá más eventos de transposición

d) Información sobre los genes estructurales presentes en el inserto: El único gen es kan. Información obtenida del NCBI:

CDS 1200..1994
/function="kanamycin resistance"
/codon_start=1
/transl_table=11
/product="neomycin phosphotransferase"
/protein_id="AAL05849.1"
/db_xref="GI:15705861"

/translation="MIEQDGLHAGSPAAWVERLFGYDWAQQTIGCSDAAVFRLSAQGRPVLFV
KTDLSGALNELQDEAARLSWLATTGVPCAAVLDVVTEAGRDWLLLGEVPGQDLLSSHLA
PAEKVSIMADAMRRLHTLDPATCPFDHQAKHRIERARTRMEAGLVDQDDLDEEHQGLA
PAELFARLKARMPDGEDLVVTHGDACLPNIMVENGRFSGFIDCGRLGVADRYQDIALAT
RDIAEELGGEWADRFLVLYGIAAPDSQRIAFYRLLDEFF"

e) Información sobre los elementos reguladores presentes en el inserto: Regiones flanqueantes Himar1, promotores fago T7 y origen de replicación ori6K. Información obtenida del NCBI:

repeat_region 3..29
/note="Himar1"
/rpt_type=inverted
regulatory complement(22..55)
/regulatory_class="promoter"
/note="T7"
rep_origin 29..760
/note="oriR6K; functional in pir+ Escherichia coli"
regulatory 2015..2034
/regulatory_class="promoter"
/note="T7"
repeat_region 2040..2066
/note="Himar1"
/rpt_type=inverted

f) ¿El inserto ha sido secuenciado completamente? Si, secuencia depositada en el GenBank con número AF411123.1

g) ¿Contiene secuencias que no son necesarias para la función deseada? En caso afirmativo, especifíquese. No, todas las secuencias son necesarias

h) ¿Contiene secuencias cuya función es desconocida? En caso afirmativo, especifíquese. No

VI. INFORMACIÓN RELATIVA AL ORGANISMO MODIFICADO GENÉTICAMENTE

1) Estado y expresión del material genético introducido:

a) ¿Es un plásmido libre? No

En caso afirmativo:

i) Número de copias:

ii) ¿El plásmido recuperado corresponde al construido?

b) ¿Está integrado en los cromosomas nucleares?: Si

En caso afirmativo:

i) número de copias: Copia única

ii) localización cromosómica: Inserción aleatoria en sitios con secuencia "AT"

iii) secuencias colindantes Al ser la inserción aleatoria no hay unas secuencias colindantes fijas y deben determinarse independientemente para cada mutante

iv) ¿La inserción activa o inactiva la expresión de otros genes?: La inserción puede disrumpir la función de la secuencia en que se inserte

c) Si se trata de un virus:

i) La inserción es específica ☐

ii) La inserción se produce al azar ☒

iii) Existe la posibilidad de formación de partículas víricas ☐

d) Análisis moleculares realizados relativos a la expresión del producto deseado *(PCR, Northern, secuenciación, otros)*:

iv) Determinación de la estructura del inserto (secuenciación) ☒

v) Transcripcionales (nivel de síntesis de mRNA) ☐

vi) Traduccionales (nivel de síntesis de proteínas) ☐

Aportar toda la documentación al respecto. Se determinara la zona de inserción mediante secuenciación masiva desde el interior del inserto a las zonas colindantes. Se seguirá exactamente el protocolo definido en Zhang y colaboradores, 2012, Plos Pathogens 8(9): e1002946

2) Características genéticas y fenotípicas modificadas del organismo receptor como resultado de la manipulación genética:

   a) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta a la capacidad de supervivencia fuera de las condiciones de cultivo? En caso afirmativo, especifíquese: No, no se han descrito mutantes de dicha cepa o de otras cepas de tuberculosis que le permitan llevar un estilo de vida libre.

   b) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta al modo o tasa de reproducción? En caso afirmativo, especifíquese: Esperamos que aparezcan mutantes con capacidad alterada de crecer en cultivo celular en el laboratorio pero es improbable que aparezcan cambios drásticos. Es una de las propiedades que esperamos medir al generar el OMG.

   c) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad para el hombre, plantas o animales? En caso afirmativo, especificar: No es esperable que se produzcan incrementos relevantes en patogenicidad, ya que la alteración es disrupción de un gen ya presente en el genoma y es más probable que produzca mutantes defectivos. Experimentos previos encontraron 194 genes esenciales para la infección pero ningún mutante que incremente la patogenicidad (Sassetti et al., 2003, PNAS 100: 12989 – 12994)

   d) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta a los posibles efectos sobre el medio ambiente? En caso afirmativo, especifíquese: No, puesto que la modificación no le permitirá a la bacteria llevar un modo de vida libre

   e) ¿Es diferente el OMG en cuanto a las características nutricionales? En caso afirmativo, especifíquese: No aplica

   f) Marcadores específicos del OMG: Contiene un inserto de 2068 pares de bases de secuencia conocida, resistencia fenotípica a kanamicina

3) Estabilidad genética del OMG (*Estado y secuencia del inserto después de un cierto número de generaciones*): El OMG es estable indefinidamente

4) Posibilidad de transferencia de material genético a otros organismos: Nula, porque la probabilidad de transposición es extremadamente baja al realizarse todo el proceso en aislamiento y eliminarse el vector y la transposasa al final del paso de transducción

5) Descripción de métodos de identificación y aislamiento empleados:

   a) Técnicas utilizadas para la identificación del OMG: El OMG posee una secuencia específica conocida que es aquella del inserto. La presencia y ubicación del inserto puede determinarse por pcr específica o secuenciación

   b) Técnicas empleadas para aislar el OMG en el medio ambiente: Las bacterias transducidas con el inserto se aíslan mediante cultivo selectivo en medio con kanamicina. Una vez aislado, se manejará y cultivará exclusivamente en el interior del laboratorio P3 en cabinas de bioseguridad tipo III. Los cultivos se realizarán de forma rutinaria sobre medio Middlebrook 7H10 agar en placa petri o en medio líquido

Middlebrook 7H9 en tubos de 50 mL (volumen cultivo = 10 mL) o en botellas de cultivo (volumen cultivo 100 mL).

VII. DESCRIPCIÓN DE LAS OPERACIONES

1) Naturaleza de las operaciones:

   a) Enseñanza ☐

   b) Investigación ☒

   c) Desarrollo ☐

2) Volumen o cantidad de OMG a utilizar:

   a) Volumen máximo en el caso de microorganismos: se cultivará sobre agar en placa petri, en tubos falcon con 10 mL de cultivo o en botellas con 100 mL de cultivo líquido a una densidad de 10^8-10^9 cfu/mL.

   b) Número de plantas:

   c) Número de animales:

3) Periodo previsto para la actividad de utilización confinada: del 30 de junio al 31 de diciembre de 2020. Estas actividades se van a realizar mediante la financiación obtenida a través de dos proyectos: el proyecto [redacted] y el proyecto del [redacted]

(Debe concretarse lo más posible la duración de la actividad por ejemplo, teniendo en consideración la duración de la financiación de los proyectos a los que están asociados las actividades con los OMG).

4) Finalidad de la actividad de utilización confinada, incluidos los resultados esperados: El objetivo final de la actividad es determinar las bases genéticas de la resistencia a antibióticos en *M. tuberculosis*. La resistencia a antibióticos ha aumentado alarmantemente en los últimos años y en particular en *M. tuberculosis* se estiman 300000 casos nuevos de resistencia cada año. Esas variantes resistentes suponen no sólo un problema de salud pública sino también un dispendio económico elevado y es necesario desarrollar herramientas eficaces para combatirla. Esto implica dilucidar los determinantes genéticos responsables de dichas resistencias. Para ello, se crearán mutantes aleatorios de inserción y se testará sus sensibilidad a los antibióticos elegidos. Esperamos que aproximadamente unos 100-500 genes presenten sensibilidad alterada.

5) Origen del OMG: indicar si el OMG procede de otro centro o empresa *(señalar nombre y ubicación)*, y si es así, si dicho centro o empresa está registrado conforme a la normativa española y/o europea vigente sobre OMG. En el caso de centros españoles, indicar el número de notificación si se conoce: El OMG se generará de forma contenida dentro de las instalaciones

6) Información sobre el transporte de los OMG en el caso de que provengan de, o se destinen a otros centros o instalaciones, así como descripción de las medidas adoptadas durante el mismo en virtud de la legislación aplicable[2] *(tipo de transporte, manejo y embalaje, documentación de acompañamiento e identificación o/y etiquetado)*: No aplicable ya que el OMG se generará en nuestras instalaciones y no necesitará ser transportado

7) Descripción de los métodos de manejo de los OMG *(incluyendo descripción de las fases de cultivo y concentración máxima de OMG en el cultivo)*: Toda manipulación del OMG se realizará en una cabina de bioseguridad tipo III en el interior del laboratorio P3. La manipulación la hará siempre personal formado específicamente para el trabajo con este tipo de microorganismos y siguiendo procedimientos normalizados de trabajo (PNT). El cultivo se realizará preferentemente en placa petri o en tubo Falcon con volumen de cultivo de 10 mL (10^8-10^9 cfu/mL) con doble contención. Puntualmente será necesario usar un volumen de trabajo de 100 mL y se trabajará de forma especialmente cuidadosa en esos casos. Se trabajará siempre con equipo de protección individual desechable o autoclavable (buzo, guantes, calzas, capuz con respirador y manguitos). Todos los residuos generados en cada manipulación serán inactivados químicamente y autoclavados inmediatamente.

8) Descripción de las medidas de confinamiento y protección que vayan a aplicarse: El trabajo a realizar con los OMGs obtenidos se realizará en el Laboratorio P3. Dicho laboratorio consta de 7 salas de acceso consecutivo conectadas entre sí por un sistema de puertas con entrada y salida independientes, provistas de ventilación continua con presión negativa y de filtros HEPA en la salida de aire. Las tres primeras salas están destinadas al acceso exclusivo de personas, para el cambio de ropa y protección con Equipos de Protección Individual (EPI), la sala intermedia actúa de corredor comunicando con los laboratorios y las tres últimas salas están destinadas a realizar trabajos de microbiología con patógenos bacterianos que requieren nivel de bioseguridad 3. El conjunto dispone de un circuito cerrado de televisión que permite la observación del operador desde el exterior y está desprovisto de fregaderos o sumideros. Esta instalación es descontaminada al menos una vez cada tres meses con un sistema de dispersión (Nouvair) que elimina microorganismos en el ambiente, cabinas y encimeras. El acceso a la instalación está restringido al personal autorizado mediante acceso electrónico y siempre bajo la supervisión del técnico encargado [redacted]

VIII. INFORMACIONES ADICIONALES RELATIVAS A LA UBICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

1) Proximidad a fuentes de peligro potenciales: No se encuentra cerca de una fuente de peligro potencial

---

[2] Legislación vigente que afecta al transporte de OMG:

- **(ADR) Clase 6.2 (Materias infecciosas)** del Acuerdo Europeo de Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera y principales modificaciones
- **Reglamento (CE) nº** 1/2005 del Consejo, de 22 de diciembre de 2004, relativo a la protección de los animales durante el transporte y las operaciones conexas y por el que se modifican las Directivas 64/432/CEE y 93/119/CE y el Reglamento (CE) nº 1255/97**.**
- **Reglamento (CE) nº** 1946/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2003, relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente [Diario Oficial L 287 de 5.11.2003].
- **Artículo 18.2.c del Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad**. Documentación acompañamiento en el movimiento transfronterizo: https://bch.cbd.int/protocol/

2) Descripción de las condiciones climáticas predominantes: No aplica

3) Notificación de la instalación: indicar las secciones donde se desarrolla la actividad objeto de la notificación, con indicaciones de la categoría de confinamiento prevista: Todas las actividades (generación, manejo y almacenamiento de OMG) van a realizarse exclusivamente en el interior del laboratorio P3.

IX. DESCRIPCIÓN DE LAS MEDIDAS DE PROTECCIÓN Y CONTROL ADOPTADAS DURANTE LA UTILIZACIÓN CONFINADA

1) Adopción de las Buenas Prácticas de Laboratorio: Todos los trabajadores deben conocer y aplicar los protocolos normalizados de trabajo en todo momento dentro de las instalaciones. Toda esta información puede encontrarse adjunta en la parte B de la presente solicitud. Periódicamente, el responsable del laboratorio reforzará dichas prácticas mediante entrenamiento y evaluación de los trabajadores

2) Formación del personal adscrito: El responsable del laboratorio ha realizado los siguientes cursos en bioseguridad: "Normas de trabajo y gestión en laboratorios de contención biológica" y "Curso avanzado de formación en bioseguridad" Asimismo, cuenta con 4 años como responsable de bioseguridad de la instalación aquí referida y 3 años en una instalación similar en el Hospital General de Valencia encargada del diagnóstico de la tuberculosis. Durante los cuales no se registró ninguna incidencia. Al resto de personal se le somete a un entrenamiento previo, consistente en formación teórica y un entrenamiento práctico con microorganismo no patógeno. La duración total de la formación la estimará el responsable del laboratorio en función de un ejercicio práctico evaluable que deberá ser superado por el personal para poder desempeñar su trabajo en el laboratorio P3

3) Programas de limpieza/desinfección/descontaminación: La limpieza y desinfección de superficies de trabajo es inmediatamente después de terminar de trabajar. Semanalmente se realizará una limpieza y desinfección de todas las superficies del laboratorio. Todo ello se realiza con el germicida Limoseptol FA al 20% y con etanol al 70%, además de irradiar la cabina con luz UV durante una hora al finalizar el trabajo. La limpieza y desinfección de la cabina de seguridad es siempre al comenzar y terminar el trabajo. Con una periodicidad quincenal se le realizará una limpieza y desinfección completa. Todo ello realizado también con el germicida limoseptol FA y etanol al 70% También disponemos de un nebulizador "Nouvair" de Jose Collado S.A. para la descontaminación de todo el laboratorio mediante peróxido de hidrogeno y acido peracetico (F66-SR)

4) Programas de mantenimiento de aparatos para el confinamiento: Revisiones anuales del sistema de ventilación y cabinas de seguridad biológica por empresa externa. Adjuntado último informe de cualificación. La eficacia del autoclave se verifica mediante el uso en cada carga de indicadores químicos de esterilización y mensualmente mediante indicadores biológicos.

5) Programas de inspección y control del confinamiento: Diariamente, el operario está obligado a comprobar visualmente el nivel de la presión negativa de toda la sala de contención nivel 3 antes de entrar a trabajar. Existen tres pantallas informativas, una antes del P2, una antes del P3 y otra dentro de la sala de esterilización. Además, en caso de fallo de las pantallas, existen 3 manómetros situados encima de la puerta de cada laboratorio (1,2 y 3) Miden la diferencia de presión entre la sala de esterilización y

los laboratorios, que debe ser de -20Pa. De todas maneras, cuando la presión baja de ese margen se dispara una alarma luminosa y acústica que avisa de ello. A su vez, el responsable del laboratorio, el servicio de Seguridad y el de Mantenimiento disponen de un control y registro informático diario de las temperaturas, caudales y presiones mediante sistema Metasys de gestión del Laboratorio.

La comprobación de las cabinas de seguridad biológica también es diaria y siempre antes de empezar a trabajar. En este caso las propias cabinas disponen de una pantalla que indica mediante alarma acústica y cambio de color si las velocidades de extracción y de barrera son las correctas. De todas maneras, el operario debe comprobar visualmente si los valores de velocidad de extracción y de barrera son los indicados en el protocolo (P3-PNT.02). A su vez, las cabinas también tienen indicadores del nivel de saturación del filtro HEPA que avisan de cuando es necesario cambiarlo.

Adicionalmente, todas las puertas de acceso están enclavadas por lo que nunca puede haber contacto entre el área de contención 3 y el exterior. Este enclavamiento también está controlado por el sistema Metasys de gestión del Laboratorio

X. GESTION E INACTIVACIÓN DE RESIDUOS

1) Encargado de la gestión de residuos:

a) gestión interna:	SÍ	☐	NO	☒
b) gestión por una empresa externa:	SÍ	☒	NO	☐

Si es el caso, nombre de la empresa externa encargada de la gestión de los residuos: Consenur S.L.

2) Inactivación de residuos: método, forma final, destino de cada uno de los tipos de residuos generados: Los residuos sólidos son inactivados por inmersión en germicida limoseptol FA al 20% y mantenidos al menos un minuto (tiempo validado de actuación) una vez desinfectados son autoclavados y acumulados en contenedores homologados y etiquetados como residuo biosanitarios de tipo III de 60L que serán recogidos por la empresa gestora de residuos Consenur. Los residuos líquidos serán mezclados dentro de la cabina y en contenedores preparados para líquidos con la suficiente cantidad de germicida limoseptol FA para que la concentración final de desinfectante no baje del 15%. Una vez llenas las ¾ partes, el contenedor será desinfectado con germicida, autoclavado y entregado a la empresa gestora de residuos Consenur.

XI. PREVENCIÓN DE ACCIDENTES (Cumplimentar para los tipos 2, 3 y 4)

1) Condiciones en las que podría producirse un accidente: Un accidente podría producirse por rotura de tubos, derrames accidentales o contacto a través de mucosas con aerosoles que contuvieran el microorganismo. Para evitar esto, existen protocolos de trabajo, equipos de protección individual y protocolos de actuación frente a accidentes (P3-PNT.05 y 06). En caso de no haberse podido evitar el accidente y en función de la gravedad del mismo se optará por llamar al 112 o ser atendido en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (Avenida Blasco Ibáñez nº 17) y se le aplicará el protocolo ante accidente biológico.

2) Equipamiento de seguridad (especifíquese):

Para el trabajo con organismos modificados genéticamente el equipamiento de seguridad de compone de:

Mascarilla FFP3
Monos con calcetines Tyvek
Capuz 3M
Sistema de ventilación autónoma Jupiter de 3M
Guantes largos (40cm) de nitrilo
Guantes de nitrilo
Zuecos rigidos Calzuro
Manguitos largos LicuaStop

3) Descripción de la información suministrada a los trabajadores: A todo operario que va a comenzar a trabajar en el laboratorio P3 se le hace entrega de la colección de protocolos normalizados de trabajo, donde puede aprender de una manera específica y concreta todos los pasos a seguir para realizar cualquier trabajo básico dentro del laboratorio. Además, también se le entrega el "Plan de contingencia del laboratorio P3" donde aparecen todos los pasos a seguir en caso de riesgo ajeno a él.

El operario firma un escrito donde certifica la lectura y comprensión de los citados documentos, además de responsabilizarse de la información que contienen.

Obviamente, aparte de toda la información escrita se le somete a un entrenamiento y a una evaluación antes de poder empezar a trabajar

4) Planes de emergencia: Plan de contingencia del laboratorio P3 y protocolo normalizado de trabajo 05 y 06 – Derrames e incidentes y Accidentes y emergencias. Ambos protocolos se encuentran adjuntados en la Parte B de la presente solicitud.

NOTIFICACIÓN DE PRIMER USO DE INSTALACIONES PARA REALIZAR ACTIVIDADES DE UTILIZACIÓN CONFINADA CON ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Nº de Notificación:

I. RESPONSABLES DE LA INSTALACIÓN

1) Entidad
Nombre: FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica)
Dirección postal: Avenida Cataluña 21 46020 Valencia

2) Representante legal de la entidad
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Director gerente
Tel: [redacted]
Fax:
Correo electrónico: fisabio@gva.es

3) Responsable científico de la actividad
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Investigador
Tel: [redacted]
Fax: -
Correo electrónico: [redacted]

4) Responsable de bioseguridad de la instalación
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF [redacted]
Cargo: Técnico Responsable Laboratorio P3
Tel: [redacted]
Fax: -
Correo electrónico: [redacted]

5) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto: [redacted]

6) Existencia de comités de bioseguridad y/o Comité de Seguridad y Salud:

(No se considera obligatorio, pero sí recomendable, la creación de un comité de seguridad biológica. En este sentido, la Comisión Nacional de Bioseguridad ha elaborado unas directrices para la creación de un Comité de Bioseguridad en los centros que trabajan con OMG (ver Anexo 3 de la Guía). Por otro lado, se recuerda que debe constituirse un Comité de Seguridad y Salud

PLAZA DE SAN JUAN DE LA
CRUZ, S/N
28071 MADRID
TEL.: 91 597 56 50

en todas las empresas o centros de trabajo que cuenten con 50 o más trabajadores, según el artículo 38 de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de riesgos laborales).

SI ☒ NO ☐

En caso afirmativo, especificar funciones del Comité: Se adjunta Reglamento del Comité

7) Debe señalarse si se obtiene financiación del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica para el desarrollo de las actividades propuestas. Esta información es necesaria para determinar si la instalación se encuentra dentro del supuesto del artículo 3.2.b) de la Ley 9/2003 y, por lo tanto, la competencia recae en la Administración General del Estado.

SI ☒ NO ☐

Si la respuesta a la pregunta anterior es **SI**, debe justificarlo especificando[1]**:**

-Nombre de la convocatoria: [redacted]

-Referencia del Proyecto y referencia IP del mismo: SAF2016-[redacted]

-Organismo financiador: Ministerio de Ciencia e Innovación

II. DATOS GENERALES DE LA INSTALACIÓN

(Deberá acompañarse un plano de situación, a escala 1:50.000 o similar, de forma que se identifique fácilmente su localización: urbana, suburbana o extraurbana).

1) Dirección de la Instalación:
Avenida Cataluña 21, planta sótano -1 Área de Genómica y Salud. 46020 Valencia (Valencia)

2) Localización:

a) urbana ☒
b) suburbana ☐
c) extraurbana ☐ i) agrícola ☐
ii) industrial ☐

3) Descripción:

a) edificio aislado	☐	Nº de Secciones	☐
b) Parte de un edificio	☒	Nº de Secciones	1
c) Conjunto de edificios	☐	Nº de Secciones	☐

[1]**TASAS**
Están exentos del pago de la tasa los casos en los que se cumplan dos requisitos, que la actividad se realice en el marco de los Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica y de Innovación; y que se desarrolle por una institución, ente u órgano público.

4) Especificar el número de habitaciones de las que consta cada sección, indicando la utilización de cada una de ellas:

La instalación engloba una sección del Área compuesta de 7 habitaciones:

1. Laboratorio1: Estancia principal donde se llevan a cabo todas las técnicas y toda la manipulación de muestras. En esta sala se encuentran también los equipos de uso habitual (cabinas, centrífugas e incubadores)
2. Laboratorio2: Estancia principal donde se llevan a cabo todas las técnicas y toda la manipulación de muestras. En esta sala se encuentran también los equipos de uso habitual (cabinas, centrífugas e incubadores)
3. Laboratorio3: Estancia principal donde se llevan a cabo todas las técnicas y toda la manipulación de muestras. En esta sala se encuentran también los equipos de uso habitual (cabinas, centrífugas e incubadores)
4. Sala de esterilización: Estancia donde se está ubicado el autoclave, el biowaste, el SAS, un congelador de -20º y dos ultracongeladores de -80º. Sirve de nexo común entre los laboratorios y las esclusas
5. Esclusa de entrada: Estancia pequeña previa a la sala de esterilización, donde realizamos la finalización de la colocación de los equipos de protección antes de entrar a la sala de esterilización
6. Esclusa de Salida: Estancia equipada con ducha y dividida en dos, zona limpia y zona sucia, donde los usuarios se retiran los EPIs y salen al vestuario.
7. Vestuario: Estancia donde están situados los EPIs y todo el material fungible para reponer. Aquí, los usuarios dejan sus objetos personales y se colocan los equipos de protección.

Adjuntado ANEXO I (mapas de localización)

III. DESCRIPCIÓN DE CADA UNA DE LAS SECCIONES DE LA INSTALACIÓN

(Cumplimentar una hoja por cada una de las secciones o departamentos interesados en la notificación y las adicionales que fueran necesarias).

1) Finalidad de la sección o departamento:

d) Laboratorio de investigación ☒

e) Planta piloto o experimental ☐

f) Planta industrial ☐

g) Tratamiento después del proceso ☐

h) Otro, especificar

2) La sección o secciones forman parte de uno o más departamentos a efectos administrativos:

SI ☐ NO ☒

En caso afirmativo, indicar a qué departamentos pertenecen y la finalidad de los mismos:

3) Nombre y formación del responsable de la sección:

[redacted] Licenciado en CC. Químicas y Técnico Superior en Laboratorio. Ha realizado los cursos de "Normas de trabajo y gestión en laboratorios de contención biológica" y "Curso avanzado de formación en bioseguridad".

4) Descripción de las dependencias dentro de cada sección: laboratorios, cuartos de técnicas o equipos, oficinas, etc.

a) Laboratorio1: Sala con presión negativa donde se encuentran todos los equipos y donde se lleva a cabo todo el trabajo con muestras. La sala cuenta con una cabina de seguridad biológica tipo IIA, una centrífuga, una nevera, un termobloque, dos incubadores y un armario incubador con sistema roller.
b) Laboratorio2: Sala con presión negativa donde se encuentran todos los equipos y donde se lleva a cabo todo el trabajo con muestras. La sala cuenta con dos cabinas de seguridad biológica tipo IIA, una nevera, una centrífuga, un termobloque y dos incubadores.
c) Laboratorio3: Sala con presión negativa donde se encuentran todos los equipos y donde se lleva a cabo todo el trabajo con muestras. La sala cuenta con una cabina de seguridad biológica tipo IIA, una nevera, una centrífuga, un termobloque y un incubador de CO_2.
d) Sala de esterilización: Sala con presión negativa donde se lleva a cabo la gestión de los residuos y el almacenamiento de muestras y reactivos. La sala cuenta con dos ultracongeladores, un congelador de -20º, un biowaste químico, un autoclave y un SAS.
e) Esclusa de entrada: Sala con presión negativa donde existe una taquilla de doble puerta donde el usuario tiene acceso al sistema de respiración motorizada, realiza el cambio de gafas y tiene ropa de emergencia
f) Esclusa de Salida: Sala con presión negativa y ducha. Está dividida en dos zonas, limpia y sucia, donde los usuarios se retiran los EPIs. En esta sala está la otra parte de la taquilla de doble puerta, un contenedor para esterilizar los EPIs usados y un dispensador de desinfectante de manos
g) Vestuario: Sala con presión negativa y puerta neumática donde el usuario acaba de ponerse su ropa al salir o los EPIs al entrar. Dispone de un banco y dos zonas de almacenaje.

Adjuntado ANEXO II (Plano estancias)

(Se adjuntará plano de dichas dependencias: sección (es) o conjunto del edificio, a escala y con el detalle suficiente que permita apreciar las circunstancias relevantes en cada caso para la evaluación de riesgos).

IV. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

1) Objetivo de la actividad:

El objetivo es poder llevar a cabo estudios de genómica funcional con la bacteria Mycobacterium tuberculosis (Ver ANEXO III).

En el presente proyecto pretendemos estudiar la arquitectura genética de la resistencia a antibióticos en dicha especie. Para ello, queremos generar una librería de mutantes de inserción y posteriormente testar el efecto de dicha inserción en la sensibilidad a antibióticos clínicamente relevantes en el tratamiento de la tuberculosis. La técnica que vamos a utilizar para generar los mutantes ya ha sido usada con anterioridad (Zhang y colaboradores, 2012, Plos Pathogens 8(9): e1002946) y consiste en la inserción aleatoria de un transposón tipo Himar1 en el genoma de la bacteria con la ayuda de un vector fágico. El proceso se realizará íntegramente de forma confinada en el interior del laboratorio P3

(Para actividades tipo 2, 3 y 4, en la que ya se haya presentado un Formulario Tipo A, es suficiente un listado de las actividades que se van a realizar).

2) Clasificación de la actividad

(Para la clasificación del tipo de riesgo de las operaciones se seguirá el procedimiento establecido conforme al artículo 4 y el anexo III de la Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente y la Decisión de la Comisión 2000/608/CE, de 27 de septiembre, relativa a las Notas de orientación para la evaluación del riesgo).

Tipo 1 ☐

Tipo 2 ☐

Tipo 3 ☒

Tipo 4 ☐

3) Descripción de las operaciones:

3.1. Microorganismos:

a) escala experimental ☒ Volumen máximo: 100mL

b) escala prueba piloto ☐ Volumen máximo:

c) escala industrial ☐ Volumen máximo:

3.2. Número de Plantas:

3.3. Número de Animales:

4) Periodo estimado de duración de la actividad: La actividad tenía previsto realizarse desde el 30 de junio al 31 de diciembre de 2020. Debido a la situación actual, es muy probable que se alargue hasta Abril 2021. Estas actividades se van a realizar mediante la financiación obtenida a través de dos proyectos: el proyecto [redacted]

(Debe concretarse lo más posible la duración de la actividad, por ejemplo, teniendo en consideración la duración de la financiación de los proyectos a los que están asociados las actividades con los OMG).

5) Tipo de proceso biológico, para el caso de microorganismos modificados genéticamente:

a) Cultivo continuo en fermentador ☐

b) Cultivo discontinuo en fermentador ☐

c) Otros ☒

6) Origen del OMG: indicar si el OMG procede de otro centro o empresa *(señalar nombre y ubicación)*, y si es así, si dicho centro o empresa está registrado conforme a la normativa española

y/o europea vigente sobre OMG. En el caso de centros españoles, indicar el número de notificación si se conoce.

No aplica. El origen del OMG es el propio centro

7) Información sobre el transporte de los OMG en el caso de que provengan de, o se destinen a otros centros o instalaciones, así como descripción de las medidas adoptadas durante el mismo en virtud de la legislación aplicable[2] *(tipo de transporte, manejo y embalaje, documentación de acompañamiento e identificación o/y etiquetado)*:

No aplica. No será necesario el transporte

V. MEDIDAS DE CONFINAMIENTO Y OTRAS MEDIDAS DE PROTECCIÓN APLICADAS

(El objetivo de este apartado es la descripción completa de las condiciones de la instalación, con objeto de que la Comisión Nacional de Bioseguridad pueda evaluar si se garantiza el grado de confinamiento exigido por la legislación (ver anexo 2 de la Guía, que recoge el anexo II del Real Decreto 178/2004).

Si procede, se cumplimentará una hoja por cada una de las distintas secciones o departamentos interesados en la notificación. En ningún caso se aceptará que en un mismo formulario Parte B se incluyan distintos niveles de confinamiento).

I.- LABORATORIOS		
	SÍ	**NO**
El laboratorio se encuentra separado de otras zonas del mismo edificio	X	
El laboratorio se encuentra en un edificio independiente		X
El laboratorio es hermético, permitiendo que se fumigue	X	
Existencia de una entrada y salida independientes	X	
Mobiliario y equipos	**SÍ**	**NO**
Superficies resistentes a agentes de descontaminación y de fácil limpieza	X	
Acceso al laboratorio a través de una esclusa	X	

[2] Legislación vigente que afecta al transporte de OMG:

- **(ADR) Clase 6.2 (Materias infecciosas)** del Acuerdo Europeo de Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera y principales modificaciones
- **Reglamento (CE) Nº 1/2005 del Consejo**, de 22 de diciembre de 2004, relativo a la protección de los animales durante el transporte y las operaciones conexas y por el que se modifican las Directivas 64/432/CEE y 93/119/CE y el Reglamento (CE) Nº 1255/97. **Ley 32/2007, de 7 de noviembre**, para el cuidado de los animales, en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio (BOE núm. 268, 8.11.2007)
- **Reglamento (CE) Nº 1946/2003** del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2003, relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente [Diario Oficial L 287 de 5.11.2003].
- **Artículo 18.2.c del Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad**. Documentación acompañamiento en el movimiento transfronterizo: https://bch.cbd.int/protocol/

Presión negativa respecto a la presión del medio ambiente inmediato	X	
Aire de entrada y de salida del laboratorio tratado con filtros HEPA	X	
• Indicar el tipo de filtro HEPA:	MPF – H14	
Cabina de seguridad biológica		
• Indicar el tipo y localización de la/s cabinas de seguridad biológica:	Total, 4 Cabinas Clase II tipo A, con triple etapa de filtración. Una por laboratorio, excepto el Lab.2 que dispone de 2 cabinas	
Autoclave		
• Indicar la localización del autoclave (dentro del edificio; dentro del laboratorio)	En la sala de esterilización. Autoclave de doble puerta	
Normas de trabajo	**SÍ**	**NO**
Acceso restringido	X	
• ¿Cómo se restringe el acceso? (ej. huella digital, tarjeta del personal autorizado, llave)	La entrada es mediante tarjeta para personal autorizado o código numérico	
Señalización de peligro biológico en la puerta	X	
Señalización de peligro biológico en el equipamiento que aloja material biológico	X	
Medidas específicas para evitar la formación y difusión de aerosoles	X	
El personal está obligado a ducharse antes de abandonar la zona controlada		X
Indumentaria de protección	X	
• Indicar qué indumentaria de protección y EPIs se utilizan	Mono tyvek , guante de nitrilo largo, guante de nitrilo normal, manguitos, zuecos, capuz y sistema respirador Jupiter (3M)	
Lavado de la ropa de trabajo		
• Indicar quien es responsable del lavado de la ropa de trabajo (empresa gestora; en la propia instalación)	Los monos no se lavan son autoclavados con cada uso. Posteriormente se comprueban y si están intactos, se reutilizan. Máximo 5 usos.	

Espacio específico para la ropa de trabajo (percheros; taquillas)	X	
Cambio de ropa y calzado antes de entrar y salir de la instalación	X	
Control eficaz de roedores e insectos	X	
Residuos	**SÍ**	**NO**
Inactivación de los OMG en el material contaminado y en los residuos	X	
Inactivación de los OMG en los efluentes de los lavabos, desagües, duchas o efluentes similares	X	
Otras medidas	**SÍ**	**NO**
Material para la recogida de posibles vertidos (vermiculita; papel absorbente) disponible en la zona de trabajo	X	
Almacenamiento de material fungible y reactivos en el propio laboratorio	X	
Ventana de observación o similar para ver a los ocupantes	X	

II.- INVERNADEROS Y SEMILLEROS		
	SÍ	**NO**
Invernaderos: estructura permanente		
La pendiente permite evitar la entrada de la escorrentía de aguas superficiales		
Puertas de cierre automático		
Equipo	**SÍ**	**NO**
Entrada a través de una esclusa con dos puertas con cerradura dependiente		
Control y gestión de aguas contaminadas		
Normas de trabajo	**SÍ**	**NO**
Medidas para controlar las especies no deseadas (insectos y otros artrópodos, roedores, etc.)		
Procedimientos para evitar la diseminación de OMG durante el transporte de material vivo entre el invernadero o semillero, la estructura protectora y el laboratorio		

III.- UNIDADES DE ANIMALES		
	SÍ	**NO**
Aislamiento en la unidad de animales (1)		
Locales de animales (2) separados mediante puertas bloqueables		
Locales de animales diseñados para la descontaminación: material impermeable y fácil de lavar		

Suelo y paredes fáciles de lavar		
Confinamiento de los animales en receptáculos adecuados como jaulas, corrales o cajas		
Filtros en las cajas de aislamiento o habitaciones aisladas		
• Indíquese los métodos de control de posibles escapes que se emplean:		

(1) Unidad de animales: edificios o zonas separadas de un edificio que disponga de locales y otras zonas como vestuarios, duchas, autoclaves, almacén de alimentos, etc.
(2) Locales de animales: locales que habitualmente se empleen para alojar animales de reserva, cría o experimentación o para realizar pequeñas intervenciones quirúrgicas.

IV.- OTRAS ACTIVIDADES		
	SÍ	**NO**
Los organismos viables deben mantenerse en un sistema que separe el proceso del entorno (sistema cerrado)		
Control de los gases de escape del sistema cerrado		
Control de aerosoles durante la toma de muestras, la introducción de material en un sistema cerrado o la transferencia de material a otro sistema cerrado		
Inactivación del líquido de cultivo en masa antes de extraerlo del sistema cerrado		
Sistemas de cierre diseñados para minimizar o evitar la liberación		
Zona controlada con capacidad para contener el vertido de todo el contenido del sistema cerrado		
Zona controlada hermética para fumigación		
Equipo	**SÍ**	**NO**
Entrada a través de esclusa		
Superficies resistentes a ácidos, álcalis, disolventes, desinfectantes y agentes de descontaminación, y de fácil limpieza		
Medidas específicas para ventilar adecuadamente la zona controlada y de este modo minimizar la contaminación atmosférica		
Zona controlada con presión negativa respecto a la presión circundante		
Tratamiento del aire de salida y entrada de la zona filtrado con filtros HEPA		
Normas de trabajo	**SÍ**	**NO**
Sistemas cerrados situados en una zona controlada		
Acceso restringido exclusivamente al personal autorizado		
Obligación de indicar el peligro biológico		

El personal deberá ducharse antes de abandonar la zona controlada		
Indumentaria de protección para el personal		
Residuos	**SÍ**	**NO**
Inactivación de los OMG en los efluentes de lavabos y duchas o efluentes similares		
Inactivación de los OMG en el material contaminado y los residuos, incluidos los OMG presentes en el efluente de trabajo antes del vertido final		

1) Adjuntar documentación relativa a protocolos de uso, validación y revisión periódica de equipos e instalaciones.
Se adjuntan los procedimientos normalizados de trabajo referidos al manejo de cabinas de seguridad biológica, manejo del autoclave y manejo de centrífugas. ANEXO P3-PNT.02, P3-PNT.03,P3-PNT.06. Se adjunta a su vez el informe de la última revisión de las cabinas de seguridad biológica

2) Indicar que otras normas internas (PNT) se aplican, tanto a la instalación como a la actividad o actividades que se desarrollan (exposición a agentes biológicos, experimentación con animales, gestión y eliminación de residuos, etc.)

Indicamos todos los procedimientos normalizados de trabajo que son de obligado cumplimiento para todo trabajador del laboratorio P3:

Nº	Título	Código
00	Listado de PNTs del Laboratorio P3	P3-PNT.00
01	Acceso al P3 y Equipos de Protección	P3-PNT.01
02	Manejo de las Cabinas de Bioseguridad	P3-PNT.02
03	Manejo de Centrífugas	P3-PNT.03
04	Manejo del Autoclave y SAS	P3-PNT.04
05	Derrames e Incidentes	P3-PNT.05
06	Accidentes y Emergencias	P3-PNT.06
07	Gestión de Residuos	P3-PNT.07
08	Entrenamiento y Evaluación del personal	P3-PNT.08
09	Desinfección y Limpieza del Laboratorio	P3-PNT.09
10	Procedimiento en caso de fallo de congeladores	P3-PNT.10
11	Trabajo en Festivos y fuera de horario laboral	P3-PNT.11

VI. PLANES DE EMERGENCIA

(Se deberá cumplimentar para todos los casos excepto para operaciones de utilización confinada de Tipo 1).

1) Información sobre prevención de accidentes y planes de actuación en situaciones de emergencia:

Toda la información está contenida en el plan de contingencia del laboratorio P3 y del procedimiento normalizado de trabajo (P3-PNT.04), los cuales son adjuntados.

ANEXO PLAN CONTINGENCIA Y P3-PNT.04

2) Para instalaciones en las que se vayan a llevar a cabo operaciones de utilización confinada de tipo 3 y 4, deberá adjuntarse además la siguiente información:

a) Riesgos específicos y potenciales debidos al emplazamiento.

Riesgo de incendio, de fallo eléctrico, de fallo de la presión negativa, de inundación.
Riesgo de derrames y salpicaduras. Riesgo de producción de aerosoles

b) Medidas preventivas aplicadas, tales como equipos de seguridad, sistemas de alarma y métodos de confinamiento.

Riesgo de incendio: Detectores de incendios en todas las salas, extintor de actuación manual en la sala de esterilización. Un extintor más en el laboratorio P2 y otros extintores en el exterior del conjunto P2. Además de una boca de incendio equipada (BIE) situada justo a la entrada del P2, en el exterior

Riesgo de fallo eléctrico: Grupo electrógeno del edificio, compuesto por dos grupos alternados con una capacidad de 800 KVAs, La capacidad de los depósitos es de 2.000 litros + 800 del propio grupo. Con la potencia mínima del edificio (consumo fin de semana: 180 Kw) el tiempo de funcionamiento autónomo es de 54h antes de necesitar repostaje. Este tiempo se puede aumentar si se apagan equipos no esenciales (el consumo es directamente proporcional a la carga eléctrica: 0,265 L/hKw) y Sistema SAI del edificio de 400 KVAs, redundado con dos elementos en paralelo, que actualmente se encuentra al 25% de su capacidad nominal en horario de trabajo. Con este grado de carga se estima que la duración máxima de las baterías (sin suministro de grupo electrógeno) es de 40 minutos. El sistema SAI está conectado a grupo electrógeno.

Riesgo de fallo de presión negativa: El sistema de generación de presión negativa cuenta con un sistema SAI. El sistema Metasys de gestión del Laboratorio dispone de una alarma que se dispara cuando falla la presión negativa. Sin embargo, este sistema Metasys no genera una alarma en la consola de Seguridad, sino que activa una alarma visual y sonora exclusivamente en el exterior del Laboratorio P3. Seguridad comprobará la eventual falta de presurización de sala mediante chequeo del monitor de presiones y por inspección in-situ en la sala P2+ visualizando a través del cristal y con una linterna los manómetros diferenciales situados en la sala de Esterilización para verificar que la alarma de falta de presión se ha activado por esta causa.

Riesgo de inundación: El edificio dispone de las siguientes medidas preventivas anti-inundaciones: Sistema de evacuación de aguas pluviales y fecales reforzado para inyectar a sobrepresión en la red de alcantarillado en caso de saturación de la misma (25 mca y 25 L/seg). Conectado a grupo electrógeno. Badén de contención en las rampas de salida y

entrada al garaje, sobreelevado con respecto del nivel de la calle, que eleva el nivel de agua que tiene que existir en la calle para empezar a rebosar hacia las rampas. Badén de contención en las dos entradas hacia el edificio que existen en el garaje del semisótano. Esto impide que si entra agua por las rampas hacia el semisótano (la puerta no puede parar la avalancha) al menos no se introduzca en un primer momento en el semisótano, sino que se dirija por gravedad hacia el sótano

Riesgo de derrames, salpicaduras y de producción de aerosoles: Al operario se le es entregado el plan de contingencia y todos los procedimientos normalizados de trabajo en el laboratorio P3 que deberá leer y comprender. Asimismo será sometido a un entrenamiento y evaluación antes de comenzar su trabajo. Aparte de esto, el laboratorio cuenta con cabinas de seguridad biológica Clase IIA y Equipos de protección individual

c) Procedimientos y planes de comprobación de la eficacia permanente de las medidas de confinamiento.

Diariamente, el operario está obligado a comprobar visualmente el nivel de la presión negativa de toda la sala de contención nivel 3 antes de entrar a trabajar. Existen tres pantallas informativas, una antes del P2, una antes del P3 y otra dentro de la sala de esterilización. Además, en caso de fallo de las pantallas, existen 3 manómetros situados encima de la puerta de cada laboratorio (1,2 y 3) Miden la diferencia de presión entre la sala de esterilización y los laboratorios, que debe ser de -20Pa. De todas maneras, cuando la presión baja de ese margen se dispara una alarma luminosa y acústica que avisa de ello. A su vez, el responsable del laboratorio, el servicio de Seguridad y el de Mantenimiento disponen de un control y registro informático diario de las temperaturas, caudales y presiones mediante sistema Metasys de gestión del Laboratorio.

La comprobación de las cabinas de seguridad biológica también es diaria y siempre antes de empezar a trabajar. En este caso las propias cabinas disponen de una pantalla que indica mediante alarma acústica y cambio de color si las velocidades de extracción y de barrera son las correctas. De todas maneras, el operario debe comprobar visualmente si los valores de velocidad de extracción y de barrera son los indicados en el protocolo (P3-PNT.02). A su vez, las cabinas también tienen indicadores del nivel de saturación del filtro HEPA que avisan de cuando es necesario cambiarlo.

Adicionalmente, todas las puertas de acceso están enclavadas por lo que nunca puede haber contacto entre el área de contención 3 y el exterior. Este enclavamiento también está controlado por el sistema Metasys de gestión del Laboratorio.

d) Descripción de la información suministrada a los trabajadores.

Información necesaria para que la autoridad competente pueda evaluar los planes de respuesta en situación de emergencia elaborados de conformidad con el artículo 13 de la Directiva 2009/41/CE

A todo operario que va a comenzar a trabajar en el laboratorio P3 se le hace entrega de la colección de protocolos normalizados de trabajo, donde puede aprender de una manera específica y concreta todos los pasos a seguir para realizar cualquier trabajo básico

dentro del laboratorio. Además, también se le entrega el “Plan de contingencia del laboratorio P3” donde aparecen todos los pasos a seguir en caso de riesgo ajeno a él.

El operario firma un escrito donde certifica la lectura y comprensión de los citados documentos, además de responsabilizarse de la información que contienen.

Obviamente, aparte de toda la información escrita se le somete a un entrenamiento y a una evaluación antes de poder empezar a trabajar

EVALUACIÓN DE RIESGO DE ACTIVIDADES DE UTILIZACIÓN CONFINADA DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENETICAMENTE

Nº de Notificación:

I. RESPONSABLES DE LA ACTIVIDAD

1) Entidad
Nombre: FISABIO (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica)
Dirección postal: Avenida Cataluña 21 46020 Valencia

2) Representante legal de la entidad
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Director gerente
Tel: [redacted]
Fax:
Correo electrónico: [redacted]

3) Responsable científico de la actividad
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Investigador
Tel: [redacted]
Fax: -
Correo electrónico: [redacted]

4) Responsable de bioseguridad de la instalación donde se realizará la actividad
Nombre y apellidos: [redacted]
NIF: [redacted]
Cargo: Técnico Responsable Laboratorio P3
Tel: [redacted]
Fax:-
Correo electrónico: [redacted]

5) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto: [redacted]

II.

PLAZA DE SAN JUAN DE LA
CRUZ, S/N
28071 MADRID
TEL.: 91 597 56 50

II. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD.

(En el caso de que se notifiquen varias actividades de tipo 1, deberá rellenarse este apartado y adjuntar un cuadro resumen en que se recojan todas las actividades, según el modelo que figura en el anexo).

Objetivo de la actividad: El objetivo es poder llevar a cabo estudios de genómica funcional con la bacteria Mycobacterium tuberculosis (Ver ANEXO III).

En el presente proyecto pretendemos estudiar la arquitectura genética de la resistencia a antibióticos en dicha especie. Para ello, queremos generar una librería de mutantes de inserción y posteriormente testar el efecto de dicha inserción en la sensibilidad a antibióticos clínicamente relevantes en el tratamiento de la tuberculosis. La técnica que vamos a utilizar para generar los mutantes ya ha sido usada con anterioridad (Zhang y colaboradores, 2012, Plos Pathogens 8(9): e1002946) y consiste en la inserción aleatoria de un transposón tipo Himar1 en el genoma de la bacteria con la ayuda de un vector fágico. El proceso se realizará íntegramente de forma confinada en el interior del laboratorio P3

1) Duración prevista de la actividad: La actividad tenía previsto realizarse desde el 30 de junio al 31 de diciembre de 2020. Debido a la situación actual, es muy probable que se alargue hasta Abril 2021. Estas actividades se van a realizar mediante la financiación obtenida a través de dos proyectos: el proyecto [redacted]

(Debe concretarse lo más posible la duración de la actividad (por ejemplo, teniendo en consideración la duración de la financiación de los proyectos a los que están asociados las actividades con los OMG).

III. EVALUACIÓN DE RIESGO

(Para llevar a cabo dicha evaluación se tendrá en cuenta el procedimiento establecido en el Anexo III de la Directiva 2009/41/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de mayo, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente y la Decisión de la Comisión 2000/608/CE, de 27 de septiembre, relativa a las notas de orientación para la evaluación de riesgo).

(En el caso de actividades de tipo 1 se incluirá en este apartado un listado de los principales organismos y material genético utilizados (organismos receptores, organismos donantes, insertos, vectores y organismos modificados genéticamente resultantes), así como la evaluación del riesgo para la salud humana y el medio ambiente de los mismos).

1) Identificación de las propiedades nocivas del OMG, en función de las características del:

(Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto).

a) Organismo receptor. *Mycobacterium tuberculosis*. Normalmente infecta las vías respiratorias. Los síntomas en caso de infección incluyen tos, fiebre y fatiga y lesiones pulmonares. Existiendo tratamiento eficaz con el que se logra la total curación. Más información en parte A y en Anexo III

b) Organismo donante. Se trata de un constructo que contiene material genético de dos organismos donantes: Haematobia irritans para el elemento transponible Himar1 y Escherichia coli para el gen de resistencia a kanamicina. Más información en parte A

c) Inserto. Inserto de 2068 pares de bases, secuencia depositada en el GenBank con número AF411123.1. Contiene un origen de replicación y un gen reporter de resistencia a kanamicina (ambos de E.coli), y se encuentra flanqueado por secuencias específicas de Himar1 que permiten la transposición y promotores T7 orientados hacia afuera. El gen de la transposasa se encuentra fuera del transposón, lo que permite que el gen se pierda junto con el resto del genoma del fago y el transposón no vuelva a moverse a otra posición del genoma.

d) Vector. Micobacteriófago AE87. Más información en parte A

e) Organismo modificado genéticamente resultante. Esperamos que aparezcan mutantes con capacidad alterada de crecer en cultivo celular en el laboratorio. Es una de las propiedades que esperamos medir al generar el OMG.

f) Efectos para la salud humana y la sanidad animal y vegetal. No es esperable que se produzcan incrementos relevantes en patogenicidad, ya que la alteración es disrupción de un gen ya presente en el genoma y es más probable que produzca mutantes defectivos. Experimentos previos encontraron 194 genes esenciales para la infección pero ningún mutante que incremente la patogenicidad (Sassetti et al., 2003, PNAS 100: 12989 –12994)

g) Efectos para el medio ambiente. Ninguno, puesto que la modificación no le permitirá a la bacteria llevar un modo de vida libre

2) Clasificación inicial del organismo modificado genéticamente:

(Para establecer esta primera valoración se tendrá en cuenta lo dispuesto en el artículo 4 de la Directiva 2009/41/CE y, en caso de ser aplicable, otros sistemas de clasificación nacionales e internacionales existentes, por ejemplo, la Directiva 2000/54/CE sobre protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo).

Tipo 1 ☐

Tipo 2 ☐

Tipo 3 ☒

Tipo 4 ☐

3) Probabilidad de que se produzcan efectos nocivos y gravedad de los mismos, en función de: Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto.

a) Características de la/s actividad/es (medidas de confinamiento y control, y exposición humana y ambiental).

Toda manipulación se realizará dentro del laboratorio de nivel de contención 3 y a su vez dentro de cabinas de bioseguridad tipo IIA. El laboratorio está dotado de un sistema de presión negativa y salidas de aire con filtros HEPA. Asimismo, disponemos de un equipo de esterilización por peróxido de hidrógeno. Aparte de todo esto, el operador irá equipado con equipo de protección individual para la manipulación de agentes biológicos de grupo de riesgo 3

Existen procedimientos normalizados de trabajo conocidos por el personal que forma parte del proyecto, así como protocolos de actuación en caso de incidentes, accidentes y emergencias.

Los trabajadores han recibido formación e información sobre los riesgos de sus puestos de trabajo y las medidas preventivas a adoptar, así como sobre los planes de emergencia del centro.

b) Concentración y escala utilizadas.

El proceso se realizará a escala experimental, con un máximo de 100mL por cultivo

c) Condiciones de cultivo (se tendrá en cuenta el entorno potencialmente expuesto, la presencia de especies susceptibles, supervivencia del OMG y efectos sobre el entorno físico).

Los cultivos se realizarán en cabinas de flujo laminar tipo IIA, dentro del laboratorio P3 y teniendo en cuenta las medidas preventivas necesarias en la realización de cualquier operación en este tipo de laboratorios. El almacenamiento se hará teniendo en cuenta las medidas de confinamiento apropiadas. Por todo ello, no es previsible que los cultivos de OMG produzcan efectos nocivos ni se liberen al entorno.

4) Determinación de la clasificación y medidas de confinamiento definitivas y confirmación de su idoneidad:

Agentes biológicos de grupo de riesgo 3. Es necesario un nivel de contención 3 para proteger la salud humana o animal y proteger el medio ambiente

5) Determinación del riesgo en el caso de que se produzca una liberación accidental:

(Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto).

No es previsible que los OMG objeto de estudio produzcan efectos nocivos en la salud humana o animal, ni sobre el medio ambiente, dadas las condiciones de manipulación de los mismos y las condiciones de confinamiento a las que son sometidos en las instalaciones.

Toda manipulación será realizada en una cabina de bioseguridad tipo IIA situada dentro del laboratorio de biocontención nivel 3 y será siempre realizada por personal especializado, autorizado y entrenado para el trabajo con este tipo de microorganismos.

Será obligatorio el cambio de ropa de trabajo. Colocándose en el momento de entrar a trabajar los equipos de protección individual necesarios para la manipulación, situados en la sala “Vestuario” y de uso exclusivo en el Laboratorio P3

La instalación cuenta con un autoclave, un SAS biológico, un biowaste, germicidas químicos testados y un equipo portátil de descontaminación mediante peróxido de hidrógeno.

Los residuos generados, tanto líquidos como sólidos, son inactivados y esterilizados respectivamente antes de ser entregados, en contenedores cerrados y etiquetados como residuos biopeligrosos, a la empresa gestora Consenur S.L.

Existen procedimientos normalizados de trabajo para los casos de incidentes, accidentes y emergencias (P3-PNT.05 y P3-PNT.06).

a) Información adicional relativa a la ubicación de la instalación (proximidad a fuentes de peligro potenciales, condiciones climáticas predominantes, etc.)

El laboratorio de contención nivel 3 está situado en la planta sótano del edificio y no se encuentra próxima a fuentes de peligro potenciales. Está ubicado en una zona climatizada y dotada de sistemas de eliminación de aire con control microbiológico mediante filtros HEPA.

Respecto a las condiciones climáticas, predomina el clima Mediterráneo con inviernos no muy fríos y veranos largos y bastante secos y calurosos, con máximas en torno a los 30ºC. Las precipitaciones se concentran en primavera y otoño, con riesgos de gota fría en esta última estación.

Las posibilidades de una liberación accidental son mínimas debido a los equipos y sistemas empleados en la manipulación del microorganismo y a los protocolos establecidos para la inactivación y eliminación de residuos.

b) Condiciones en las que podría producirse un accidente.

Un accidente podría producirse por rotura de tubos, derrames accidentales o contacto a través de mucosas con aerosoles que contuvieran el microorganismo. Para evitar esto, existen protocolos de trabajo, equipos de protección individual y protocolos de actuación frente a accidentes (P3-PNT.05 y P3-PNT.06). En caso de no haberse podido evitar el accidente y en función de la gravedad del mismo se optará por llamar al 112 o ser atendido en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (Avenida Blasco Ibáñez nº 17) y se le aplicará el protocolo ante accidente biológico.

c) Equipos de seguridad, sistemas de alarma y métodos de confinamiento adicionales.

El acceso está limitado al personal que tiene la formación necesaria para trabajar con microorganismos de nivel 3. Este personal recibe un código de acceso.
El laboratorio dispone de cámara de video vigilancia, teléfono y un sistema de alarma.
Por supuesto dispone de varias medidas de protección y confinamiento:

- Manipulación de microorganismos en cabinas de bioseguridad tipo IIA con triple etapa de filtración
- Autoclave
- SAS
- Equipo portátil de descontaminación mediante nebulización
- Sistema de presión negativa
- Esclusa de entrada y salida independientes
- Luz UV en cabinas
- Mono de trabajo y sistema respirador
- Doble guante de nitrilo

d) Planes de emergencia.

Plan de contingencia del laboratorio P3 y protocolos normalizados de trabajo P3-PNT.05 (Derrames e Incidentes) y P3-PNT.06 (Accidentes y Emergencias). Todos estos documentos se encuentran adjuntados en la Parte B de la presente solicitud.