



**NOTIFICACIÓN SOBRE ACTIVIDADES DE UTILIZACIÓN CONFINADA DE  
ORGANISMOS MODIFICADOS GENETICAMENTE**

<b>Nº de Registro:</b>	<b>Nº de Notificación:</b>
------------------------	----------------------------

**I. INFORMACIÓN GENERAL**

1) Responsables de la actividad

a) Entidad

Nombre: IRTA-CReSA: Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries  
Dirección postal: Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries-Centre de Recerca en Sanitat Animal. Ed. CReSA. Campus UAB. 08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès. Barcelona

b) Representante legal de la entidad

Nombre y apellidos: Agustí Fonts  
NIF: 33.944.020-E  
Cargo: Sotsdirector general de IRTA  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: agusti.fonts@irta.cat

c) Responsable científico de la actividad

Nombre y apellidos: Joaquim Segalés i Coma  
NIF: 33.944.020-E  
Cargo: Director de IRTA-CReSA  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: joaquin.segales@irta.cat



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

Nombre y apellidos: Xavier Abad Morejón de Girón  
NIF: 35.082.196-C  
Cargo: Oficial de Bioseguridad  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: xavier.abad@irta.cat

e) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto

Xavier Abad como Oficial de Bioseguridad

2) Debe señalarse si para la ejecución de esta actividad se recibe financiación del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación. Esta información es 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

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).

a) Fecha de comunicación / autorización de la instalación:

b) Número de referencia del expediente:

## II. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD:

1) Finalidad de la actividad:

El objetivo de la actividad es la evaluación de diferentes construcciones vacunales que utilizan como base el virus *Vaccinia* Ankara modificado (una cepa del virus *Vaccinia* altamente atenuada) en la generación de una respuesta protectora frente al MERS *Middle East Respiratory Syndrome* CoV. La actividad supone la inoculación de dichos constructos vacunales en animales de experimentación (camélidos u otras especies de mamíferos), en una o más aplicaciones, y el posterior desafío con el virus para una posterior obtención de muestras serológicas (detección anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes), de biología molecular (para detección del virus en mucosas y sangre) y de tejidos (previa necropsia del animal) para confirmar la propagación del virus y de la construcción vacunal, si la hubiere.

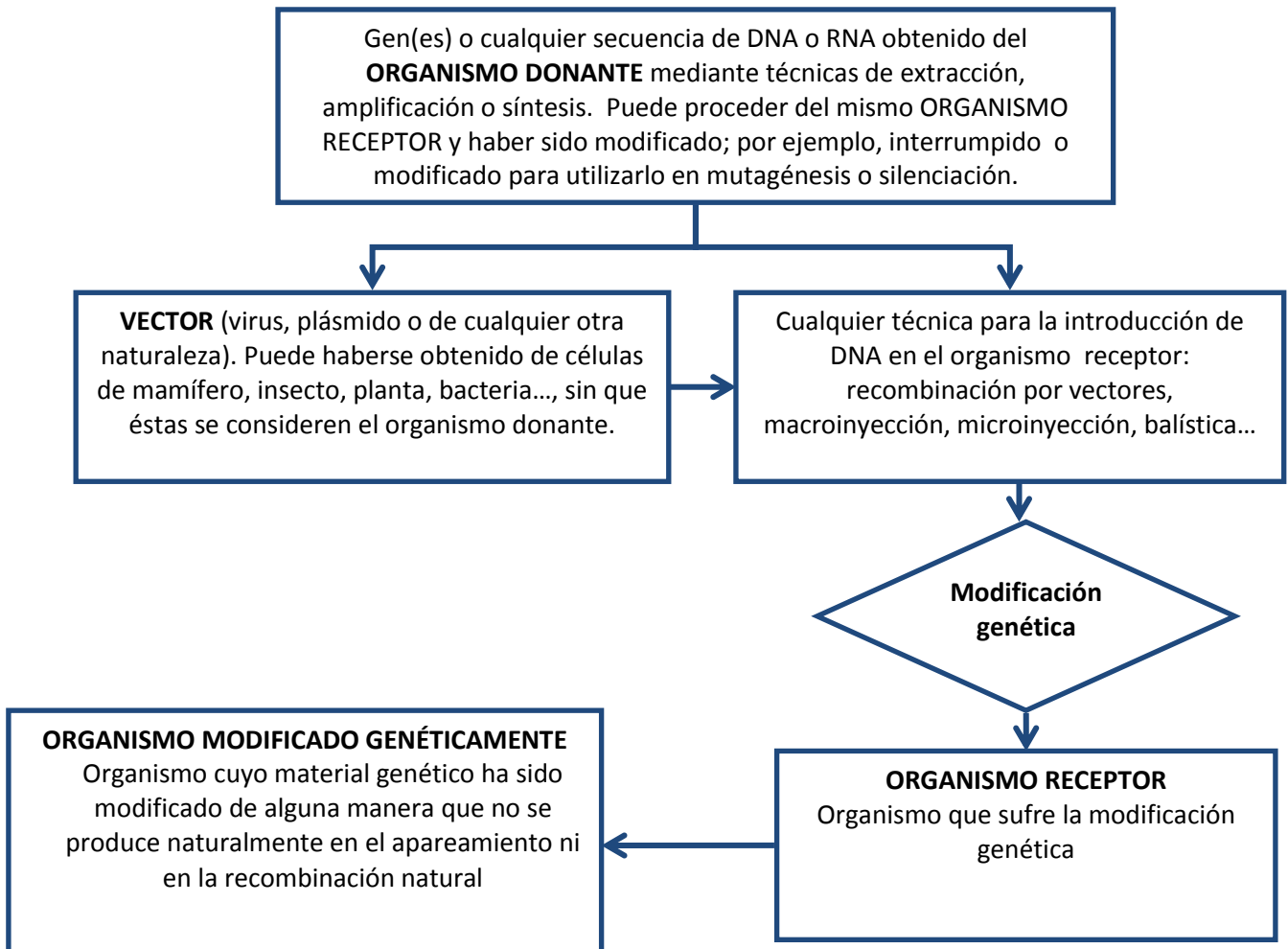
2) Clasificación de la actividad

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

### 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:

Taxonomía: Virus Vaccinia, género *Orthopoxvirus*, familia *Poxviridae*

Nombre común: Virus Vaccinia Ankara modificado (MVA, en su abreviatura inglesa)

2) Descripción de los métodos de identificación y aislamiento.

a) Técnicas de aislamiento:

Por cultivo celular en células Vero.

b) Técnicas de identificación:

Por PCR y secuenciación de ácidos nucleicos. Por serología mediante técnicas de seroneutralización.

c) Marcadores genéticos:

Por PCR y secuenciación de ácidos nucleicos. Por serología mediante técnicas de seroneutralización.

d) Marcadores fenotípicos:

No aplicable.

e) Estabilidad genética:

Estable.

3) Posibles modificaciones genéticas anteriores:

En su forma modificada, como la cepa MVA, la atenuación por pases múltiples en fibroblastos de embrión de pollo (más de 500 pases) ha determinado una pérdida de aproximadamente un 15% de su genoma respecto a la cepa parental Ankara Vaccinia, lo que ha conducido a que experimente una replicación defectiva cuando infecta células de mamífero.

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, en su forma natural, como virus *Vaccinia* es patógeno para diversos mamíferos incluyendo humanos, conejos, vacas y búfalos. Sin embargo en seres humanos no tiene un efecto grave, y se reduce a manifestaciones cutáneas.

En su forma modificada, como la cepa MVA, tiene un efecto mucho menor al estar atenuado por pases en fibroblastos de embrión de pollo (más de 500 pases, al final de los cuales ha perdido un 15% de su genoma respecto la cepa parental; se han descrito seis grandes zonas de delección así como múltiples delecciones cortas, puntos de inserción y de mutación, que han determinado fragmentación génica o interrupción de *Open reading frames* (ORFs)), lo que ha conducido a que experimente una replicación defectiva cuando infecta células de mamífero y su avirulencia en seres humanos y 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.):

a) ¿De que modo se manifiesta la patogenicidad?

Afectaciones dérmicas.

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

SI  NO

Porqué:

Eliminado rápidamente del organismo al provocar reacciones inmunitarias. La circulación del virus *Vaccinia* es muy reducida entre la población, con muy baja probabilidad de coinfección y cualquier tipo de complementación. La reversión para recuperar el 15% del genoma perdido se considera altamente improbable, porque afecta a seis grandes zonas pero también múltiples pequeños cambios puntuales y también afecta a zonas de ORF. La reversión "exacta" de todos estos cambios manteniendo pautas de lectura es muy improbable, teniendo en cuenta la alta estabilidad del genoma viral de *Vaccinia* así como la estabilidad de las secuencias génicas recombinantes.

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

No se han descrito elementos contaminantes.

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

No tenemos experiencia propia sino la derivada de la bibliografía disponible. MVA es ampliamente considerada como la cepa de virus *Vaccinia* a elegir en investigaciones clínicas por su elevado perfil de seguridad. MVA ha sido administrado a numerosas



especies animales; monos, ratones, cerdos, terneros, caballos sin que estos mostraran efectos adversos, ni locales ni sistémicos. Por ende, más de 120.000 personas han sido exitosamente vacunadas contra la viruela con el vector MVA por vía intradérmica, subcutánea o intramuscular sin efectos adversos registrados. De hecho, en 2013 ha sido autorizada como única vacuna de tercera generación contra la viruela.

Dos ejemplos:

- Koert J. Stittelaar, Thijs Kuiken, Rik L. de Swart, Geert van Amerongen, Helma W. Vos, Hubert G.M. Niesters, Pim van Schalkwijk, Theo van der Kwast, Linda S. Wyatt, Bernard Moss, Albert D.M.E. Osterhaus. 2001. Safety of modified vaccinia virus Ankara (MVA) in immune-suppressed macaques. *Vaccine*, 19, Issue 27:3700–3709.
- Vasee S. Moorthy, Margaret Pinder, William H. H. Reece, Kate Watkins, Sowsan Atabani, Carolyn Hannan, Kalifa Bojang, Keith P. W. J. McAdam, Joerg Schneider, Sarah Gilbert, Adrian V. S. Hill. 2003. Safety and Immunogenicity of DNA/ Modified Vaccinia Virus Ankara Malaria Vaccination in African Adults. *The Journal of Infectious Diseases* 188:1239–1244.

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?:

No. No es transmisible de un animal vacunado a otro no vacunado. Esta transmisión no es posible porque el virus Vaccinia cepa Ankara experimenta una replicación defectiva cuando infecta células de mamífero, es decir, no libera progenie infecciosa, nuevas partículas víricas que pueden infectar a las células circundantes o pasar a integrarse en humores o fluidos a excretar y ser plenamente infecciosas al alcanzar otro organismo.

En caso afirmativo:

b) Capacidad de crear estructuras de resistencia o letargo:

- |      |                            |                          |
|------|----------------------------|--------------------------|
| i)   | esporas                    | <input type="checkbox"/> |
| ii)  | endosporas                 | <input type="checkbox"/> |
| iii) | quistes                    | <input type="checkbox"/> |
| iv)  | esclerocios                | <input type="checkbox"/> |
| v)   | esporas asexuales (hongos) | <input type="checkbox"/> |
| vi)  | esporas sexuales (hongos)  | <input type="checkbox"/> |
| vii) | otros, especifíquese       |                          |

c) Otros factores que afectan la capacidad de supervivencia:

Como todo virus se inactiva a temperaturas elevadas (por encima de 37°C) y pH extremos, o radiaciones ionizantes.

d) Posibles nichos ecológicos:



Ninguno.

e) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No aplicable.

10) Efectos posibles sobre el medio ambiente:

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

Todo virus liberado en el ambiente solo puede decaer en su título, al ser un parásito intracelular obligado, si no encuentra un huésped adecuado. En este caso, el constructo a partir de una cepa Ankara modificada del virus Vaccinia sólo podría replicarse de forma defectiva en células de mamífero (por tanto ni en aves ni en reptiles) si entrase a través de sus mucosas bucales o respiratorias. Por tanto, como carece de actividad metabólica *per se*, tampoco puede modificar características físico-químicas o biológicas del medio ambiente y sus procesos.

b) Interacciones con otros organismos y efectos sobre éstos:

No descritos.

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

No aplicable.

12) Hábitat natural del organismo:

No aplicable.

#### IV. INFORMACIÓN RELATIVA AL ORGANISMO DONANTE

1) Nombre científico:

Taxonomía: Género *Coronavirus*, Familia *Coronaviridae*

Nombre común: Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV



2) Tipo de material genético obtenido del organismo donante:

3) Método de obtención:

- a) Extracción
- b) PCR
- c) Síntesis *in vitro*

4) Función del gen/genes en el organismo donante

Proteína S, estructural, del MERS-CoV de la que deriva. Es una proteína transmembrana de tipo I altamente glicosilada.

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 que modo se manifiesta la patogenicidad?

Enfermedad leve en camélidos afectando el tracto respiratorio superior, deyección de mucosidades nasales. En seres humanos, en aquellos en los que genera una sintomatología clínica, puede provocar enfermedades respiratorias graves pudiendo ser mortales.

c) Las secuencias insertadas: ¿están implicadas de alguna forma en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?

No, la secuencia codifica para una proteína de estructura, superficial, no ligada directamente a la patogenia del virus, si bien sí está ligada en el reconocimiento del receptor celular y en la posterior fusión con la membrana celular.





5) ¿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) Delección de material genético
- c) Sustitución de bases
- d) Fusión celular
- e) Otros, especifíquese

2) Finalidad de la modificación genética:

Expresar el gen S codificante de la proteína Spike de superficie del MERS-CoV en mamíferos utilizando la propiedades inmunogénicas (vectoriales) del MVA.

3) Método utilizado para llevar a cabo la modificación genética:

Recombinación homóloga in vitro utilizando células CEF y el plásmido pIIIH5red.

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

SÍ  NO

En caso afirmativo:

a. Tipo e identidad del vector:

Plásmido de recombinación pIIIH5red.

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):



d. Gama de hospedadores del vector:

e. Características de la movilidad del vector:

i) factores de movilización

ii) Si el vector es un bacteriófago ¿se han inactivado sus propiedades lisogénicas?

iii) ¿Puede el vector transferir marcadores de resistencia a otros organismos?

5) Información del inserto:

a) Dimensiones del inserto, mapa de restricción y secuencia:

El inserto (gen S del MERS-coV) mide 4062 bases. El mapa de restricción y la secuencia se encuentran detallados en los anexos (Parte A, Anexo 1).

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

Del nucleótido 1 al 4062 gen codificante de la proteína Spike de superficie del MERS-coV. Este inserto se ha producido sintéticamente a partir de las secuencias obtenidas de la cepa HCoV-EMC.

c) Descripción del método utilizado para la transformación:

Por coinfección del virus MVA y del plásmido en células CEF.

d) Información sobre los genes estructurales presentes en el inserto:

Información disponible sobre el resultado del inserto, la proteína de la espícula (Spike, S) del virus se encuentra en Song et al., 2013 (Parte A, Anexo 2).

e) Información sobre los elementos reguladores presentes en el inserto:

Bajo el promotor PmH5 del MVA

f) ¿El inserto ha sido secuenciado completamente?

Sí.

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

No.



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?

No

En caso afirmativo:

i) número de copias:

ii) localización cromosómica:

iii) secuencias colindantes

iv) ¿La inserción activa o inactiva la expresión de otros genes?:

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):

i) Determinación de la estructura del inserto (secuenciación)

ii) Transcripcionales (nivel de síntesis de mRNA)

iii) Traduccionales (nivel de síntesis de proteínas)



Aportar toda la documentación al respecto.

*Song F, Fux R, Provacia LB, Volz A, Eickmann M, Becker S, Osterhaus AD, Haagmans BL, Sutter G.* Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein delivered by modified vaccinia virus Ankara efficiently induces virus-neutralizing antibodies. *J Virol.* 2013 Nov;87(21):11950-4. doi: 10.1128/JVI.01672-13 (Ver Parte A-Anexo 2).

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.

b) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta al modo o tasa de reproducción? En caso afirmativo, especifíquese:

No.

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.

d) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta a los posibles efectos sobre el medio ambiente? En caso afirmativo, especifíquese:

No.

e) ¿Es diferente el OMG en cuanto a las características nutricionales? En caso afirmativo, especifíquese:

No.

f) Marcadores específicos del OMG:

Proteína S del MERS-coV.

3) Estabilidad genética del OMG (Estado y secuencia del inserto después de un cierto número de generaciones)

Estable replica en células CEF pero no en células humanas HeLa o HaCat. Para más información consultar Song et al., 2013 (Ver Parte A-Anexo 2).



4) Posibilidad de transferencia de material genético a otros organismos:

No.

5) Descripción de métodos de identificación y aislamiento empleados.

a) Técnicas utilizadas para la identificación del OMG.

PCR y seroneutralización.

b) Técnicas empleadas para aislar el OMG en el medio ambiente.

No aplicable, al no ser excretado, por ser virus defectivo. En el caso que fuera excretado como virus la única posibilidad de aislarlo sería haciéndolo crecer en fibroblastos de embrión de pollo al no propagarse en células de mamífero; su detección se podría hacer por PCR.

## 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:

Unas decenas de mililitros tanto de MERS-CoV como de la construcción MVA-MERS-S.

b) Número de plantas:

c) Número de animales:

El número de animales empleados en los estudios de protección vacunal y posterior desafío oscilará entre los 8 y los 12. Dromedarios jóvenes (*Camelus dromedarius*) de edad inferior a 9 meses, sin distinción de sexo; también ovejas, o cerdos, o équidos.

3) Periodo previsto para la actividad de utilización confinada

(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)).



La actividad está inscrita dentro de un proyecto europeo, ZAPI, *Zoonoses Anticipation and Preparedness Initiative*, que entre otros objetivos plantea desarrollar una vacuna frente al virus MERS-CoV. Tanto el virus como las preparaciones vacunales a partir de MVA se utilizarán, si se cumple el calendario previsto, en los tres primeros años del proyecto (2015-2017).

4) Finalidad de la actividad de utilización confinada, incluidos los resultados esperados:

La finalidad es confirmar la eficacia de estos preparados vacunales, generados desde otro centro (ver apartado posterior) frente a MERS CoV; que dichos preparados vacunales efectivamente protegen a los animales de experimentación utilizados en la infección o bien que reducen la excreción del virus por parte de los mismos. Asimismo, el sistema experimental se utilizará para avanzar en el conocimiento de la infección de MERS-CoV en animales; parámetros inmunológicos, alteraciones histopatológicas, etc. El número de animales, la especie evaluada, la distribución de grupos, el número de inoculaciones y el tipo de análisis sobre los animales (medidas y muestras) serán objeto de publicación a la finalización de los estudios.

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:

Los OGM utilizados proceden del Univ.-Prof. Dr. Gerd Sutter, DVM, Director del *Department of Veterinary Sciences. Institute for Infectious Diseases and Zoonoses; Ludwig-Maximilians-Universität München; Veterinärstr. 13; 80539 Munich, Germany.*

El virus MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) procede del Dr. Bart L. Haagmans, del *Department of Viroscience, room Ee1720, en el Erasmus Medical Center; Dr. Molewaterplein 50; 3015 GE Rotterdam, The Netherlands.*

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<sup>1</sup> (tipo de transporte, manejo y embalaje, documentación de acompañamiento e identificación o/y etiquetado).

Los OMG se han transportado siguiendo la legislación vigente tanto en lo que se refiere al tipo de transporte, manejo y embalaje, documentación de acompañamiento e identificación o/y etiquetado. Aunque el material base (MVA) estaría categorizado como UN3373, al tratarse de un combinado (MVA-S pero también MERS-CoV) se ha transportado las cantidades mínimas necesarias considerando el material como UN2814 *Infectious substances, affecting humans,*

---

<sup>1</sup> Legislación vigente que afecta al transporte de OMG:

- Reglamento (CE) N° 1946/2003, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2003, relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente. El formulario necesario para acompañar a los OMG en el transporte, puede encontrarse en el siguiente enlace: (<http://www.biodiv.org/biosafety/cop-mop/result.aspx?id=8288&lg=1> )
- Normativa nacional e internacional (OACI/IATA, OMI/MDG, TPF/RID y TPD/ADR) para el transporte de mercancías peligrosas y, en particular, de sustancias infecciosas y muestras para diagnóstico.



con el consiguiente aumento de la resistencia del embalaje empleado (PI 602/620) y el mayor detalle en la documentación acompañante.

- 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):

Los OMG objeto de estudio no serán propagados. Serán preparados (diluidos) a las concentraciones requeridas y utilizados en ensayos de experimentación animal.

- 8) Descripción de las medidas de confinamiento y protección que vayan a aplicarse

El material será conservado en un ultracongelador de uso restringido dentro de una sala cerrada con llave, dentro de la Unidad de Biocontención. El acceso a la Unidad sólo es posible si está activado el lector de huella digital; El personal externo no tiene acceso. El acceso a la sala del congelador es únicamente posible por parte del personal de Gestión Laboratorios. Además, dentro de la sala, el acceso al congelador está bloqueado con un cierre provisto con llave, la cual está custodiada por el personal de Gestión de Laboratorios, que es el encargado a su vez de mantener actualizado el listado con los materiales presentes en su interior.

## **VIII.- INFORMACIONES ADICIONALES RELATIVAS A LA UBICACIÓN DE LA INSTALACIÓN**

- 1) Proximidad a fuentes de peligro potenciales:

No hay fuentes de peligros potenciales; el centro se encuentra dentro de un campus universitario, rodeado por zonas residenciales. No existen en las proximidades ni centrales nucleares, centrales eléctricas, presas o instalaciones militares, que pudieran ser objetivos potenciales de ataques terroristas. No hay tampoco industria química cuyas emergencias generaran situaciones de desalojo o cuarentena del centro.

- 2) Descripción de las condiciones climáticas predominantes:

En lo que respecta a las condiciones climatológicas estas son las típicas del clima mediterráneo, ligeramente modificado por la orografía del Vallés que hace que algunas noches y días sean más frescos que en la misma costa. Potenciales lluvias intensas al final del verano y en el otoño. Nevadas muy esporádicas y poco intensas. La instalación se encuentra en una zona de nivel VII de sismicidad en la escala de Mercalli; un valor de 5-6 en la escala de Richter; en esta zona serían posibles movimientos de tierra que causarían daños sin importancia en edificios de buen diseño y construcción; aún en edificios en estructuras ordinarias bien construidas estos daños serían ligeros.

- 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:

CRSA está constituido por dos áreas principales; los Laboratorios NBS2 y áreas convencionales anexas y la Unidad de Biocontención de NBS3. Se solicita la notificación para la Unidad de Biocontención que funciona como una Unidad o Plataforma de Servicio para el Personal Investigador de IRTA-CReSA o el Personal Externo que se encuentran en zona



convencional (Despachos y Laboratorios NBS2) de IRTA-CReSA. A efectos prácticos los 4500 m<sup>2</sup> divididos en tres plantas se consideran una sola Sección, que se resume a continuación (para más detalles consultar **Instalaciones (B)**).

En Planta 0 un área de 1500 m<sup>2</sup> diáfana con cinco particiones: en una se ubica el incinerador, en una segunda sala se encuentra el Digestor, el Separador de Sólidos y los Tanques de Efluentes, en una tercera encontramos una sala de ultracongeladores, en la cuarta un taller de mantenimiento y en la quinta y última una zona exclusiva de Entomología con cámaras climáticas.

En Planta 1 un área de trabajo de 1500 m<sup>2</sup> donde se ubican dos sub-áreas:

- Área de Laboratorios NBS3 constituidas por 5 laboratorios y tres salas comunes (CR/1028 sala de ultracongeladores donde se ubican 6 congeladores de -75°C; CR/1029 sala de control con autoclaves, sistema air-lock, equipo de generación de agua ultrapura MilliQ, zona de pesaje y pHmetro y almacén de material fungible de un solo uso, y una sala de descanso-comedor (CR/1030). Los laboratorios disponen de un total de 7 cabinas de seguridad biológica, tres incubadores de CO<sub>2</sub>, centrifugas de sobremesa y microcentrifugas, micropipetas y otros materiales o pequeños equipos, bancadas de trabajo de material resistente (Trespa®) y de fácil limpieza y desinfección.
- Área de animalario NBS3 constituida por 12 boxes experimentales independientes entre sí para alojar animales. También hay una oficina o sala de control, y dos almacenes, uno para los utensilios y accesorios de los boxes (bebederos, comederos, pienso, lecho de animales, etc.) y otro para indumentaria, calzado, material de desinfección.

En Planta 2 un área de 1500 m<sup>2</sup> diáfana, con la única partición del área en la que se ubica el tiro de la chimenea del incinerador, siendo el resto diáfano con todos los sistemas de cajas de filtración de aire de entrada y de aire de salida (en este caso doble filtración) así como el equipo de descontaminación mediante el sistema de vaporización con peróxido de dihidrogeno.

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

### 1) Adopción de las Buenas Prácticas de Laboratorio:

El *Centre de Recerca en Sanitat Animal* (IRTA-CReSA) está dentro del programa de cumplimiento de BPL con el certificado BPLI/1501/001/CAT. Todo el personal de la Unidad de Biocontención y el personal involucrado en el manejo se encuentra dentro de dicho programa de cumplimiento.

### 2) Formación del personal adscrito:

El personal técnico adscrito a la Unidad de Biocontención tiene formación en experimentación animal y bienestar animal; los registros de formación se encuentran centralizados en los Servicios Corporativos de Proximidad de IRTA-CReSA.

El personal investigador tiene la formación correspondiente, doctor.

El personal responsable de las áreas bajo notificación dispone de la licenciatura en veterinaria o ciencias biológicas, y formación suplementaria en experimentación animal, bienestar animal, bioseguridad o transporte de muestras biológicas. Sus registros de formación se encuentran también en los archivos de los Servicios Corporativos de Proximidad de IRTA-CReSA.





Amén de la formación externa, hay seminarios internos referentes a buen manejo de equipos críticos, transporte de material biológico, buen uso de equipos de protección individual (EPIs), normas de trabajo en los laboratorios NBS3, etc.

### 3) Programas de limpieza/desinfección/descontaminación:

Los programas de limpieza, desinfección y descontaminación están detallados en los procedimientos que están adjuntados como anexos en **Instalación (B)**.

Brevemente, hay un programa de limpieza y descontaminación semanal de las salas de la Unidad de Biocontención, que implica el uso de soluciones de lejía doméstica diluida 1/10 y detergentes amonio-cuaternarios. También los aparatos críticos (Cabinas de Seguridad Biológica) son sometidos a una descontaminación con programa semanal, que implica desmontaje de todos los elementos extraíbles de la cabina y desinfección secuencial con dos desinfectantes: PERAsafe o lejía doméstica diluida 1/10 y posterior aclarado con solución de etanol 70% dejando en ambos casos tiempos de contacto no inferiores a 5 minutos. Para las centrifugas (cestillos, soportes plásticos pero también la cámara del rotor) se realiza una desinfección programada con periodicidad mensual que implica uso secuencial de PERAsafe y etanol 70%, amén de los correctivos que correspondan en caso de vertido. Para los incubadores de CO<sub>2</sub>, cada tres meses se hace un desmontaje de todos los elementos extraíbles y una descontaminación de los mismos con PERAsafe y etanol 70%, desinfección que también se aplica a todas las superficies internas; anualmente esta desinfección química es seguida por un protocolo térmico que implica llevar todo el equipo a 90°C por un periodo mínimo de 9 horas. Todas estas limpiezas y descontaminaciones se registran en las libretas de los equipos y/o en un archivo Excel de actividades del equipo de Gestión Laboratorios.

### 4) Programas de mantenimiento de aparatos para el confinamiento:

Como equipos críticos de la instalación se consideran cabinas de seguridad biológica (CSB), autoclaves barrera MATACHANA; sistemas "airlock" de doble puerta enclavada MATACHANA; ultracongeladores; incinerador; digestor de hidrólisis alcalina; tanques de efluentes; cajas de filtración; equipo de descontaminación por peróxido de hidrogeno en forma gaseosa (VHP®); uso de box experimental, uso de sala de necropsias. Se adjuntan procedimientos como anexos.

Para equipos (CSB, autoclaves) en laboratorios el mantenimiento y verificación anual programada se lleva a cabo siguiendo un PNT interno que se adjunta.

Verificación y certificación de equipo de descontaminación por peróxido de hidrogeno VHP® (semestral, externa).

Mantenimiento de autoclaves barrera MATACHANA (semestral, externa)

Verificación y mapeo temperaturas autoclaves barrera MATACHANA (anual, externa)

Verificación y certificación CSB (anual, externa)

Revisión de los quemadores del incinerador (anual, externa)

Mantenimiento y revisión sistemas de generación de agua pura y ultra-pura (anual, externa)

Revisión y mantenimiento de grupo electrógeno y SAI (sistema alimentación ininterrumpida) (anual, externa)

Verificación y certificación de la integridad del conjunto filtro/caja de filtración (anual, externa)

Verificación y certificación de las sondas de temperatura y presión periódicamente.



5) Programas de inspección y control del confinamiento:

El programa de inspección y control de confinamiento es ejecutado por la Unidad de Garantía de Calidad junto con Servicios Técnicos y Mantenimiento, que comprueban y firman un acta de inspección de cómo han sido ejecutadas en el año auditado todos los programas de mantenimiento y control de equipos críticos de confinamiento.

**X.- GESTION E INACTIVACIÓN DE RESIDUOS**

1) Encargado de la gestión de residuos:

gestión interna: Sí  NO   
gestión por una empresa externa: Sí  NO

Si es el caso, nombre de la empresa externa encargada de la gestión de los residuos:

GESTORA DE RESIDUOS SANITARIOS SL  
Dirección: Carrer del Taulat, 191, 08005 Barcelona  
Teléfono: 93.303.55.44

2) Inactivación de residuos: método, forma final, destino de cada uno de los tipos de residuos generados

Residuos sólidos potencialmente contaminados en NBS3: los residuos son recogidos en doble bolsa (bolsa de basura de plástico de galga alta dentro de una bolsa de plástico exterior de autoclave) dentro de contenedores de 30 litros de plástico negro provistos de tapa y que muestran la señal de peligro biológico, y llevados a un autoclave MATACHANA S1000, de inventario CR-0576, ubicado en la Sala Cocina CR/1029 donde son sometidos a un ciclo de esterilización de 121°C por 25 minutos. Pasan entonces a un almacén transitorio en zona convencional, de acceso restringido, en el que permanecen hasta que se comprueba que la lectura de los testigos microbiológicos del ciclo de esterilización correspondiente dan resultado negativo (ausencia de crecimiento). En ese momento son descartados a los contenedores de basura municipales.

Residuos sólidos no contaminados en NBS3: los residuos (cartones, plásticos y otros envoltorios de kits diagnósticos, etc.) que no han tenido contacto con agentes patógenos, son llevados a autoclave MATACHANA S1000, de inventario CR-0576 ubicado en la Sala Cocina CR/1029 donde son sometidos a un ciclo de esterilización de 121°C por 25 minutos. Una vez procesados son considerados residuo banal, y se descartan sin ningún otro tratamiento a los contenedores municipales.

Residuos líquidos en NBS3 (Laboratorios): los residuos líquidos contaminados son esterilizados por autoclave. El autoclave en cuestión es un autoclave MATACHANA S1000, de inventario CR-0576, ubicado en la Sala Cocina CR/1029, donde son sometidos a un ciclo de esterilización de 121°C por 25 minutos. La eficacia de este ciclo es controlada con testigos biológicos. El material así procesado es introducido en contenedores de 60 litros de Grupo III, que son cerrados herméticamente y sacados de la Unidad de Biocontención a través del SAS, con su correspondiente ciclo de descontaminación quedando disponibles para su recogida por servicio externo autorizado.



Residuos líquidos en NBS3 (Boxes, áreas de lavado, váteres y duchas): los residuos líquidos de boxes de experimentación animal, áreas de lavado, váteres y duchas de personal, efluentes procedentes de los ciclos de los propios autoclaves, son recogidos por conducciones internas y llevados a un tanque de efluentes líquidos de descontaminación, donde se les inyecta hidróxido sódico hasta alcanzar un pH de 12 o superior. En continua agitación la mezcla resultante es mantenida como mínimo 12 horas a este nivel del pH. Transcurrido el tiempo la solución es neutralizada con ácido clorhídrico hasta conseguir reducir el pH entre 9 y 9,40. Confirmada manualmente, con un pHmetro verificado y calibrado, la neutralización, se libera el lote de líquido descontaminado a la red de alcantarillado.

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

### 1) Condiciones en las que podría producirse un accidente:

Por inhalación, por punción o corte, por ingestión.

### 2) Equipamiento de seguridad (especifíquese):

Mono de trabajo y calzado de laboratorio propio de la Unidad de Biocontención; sobre dicho mono, para cualquier trabajo en laboratorios, guantes de nitrilo y látex (doble guante). A demanda, en función de la actividad, guantes anti-cortes o guantes de protección térmica. Para tareas en cabina de seguridad biológica, manguitos plásticos, mascarillas FFP3 de un solo uso o máscaras con filtro FFP3 o anti-vapores químicos intercambiables; máscaras enteras FFP3. Para el trabajo con agentes patógenos de nivel 3 con peligro de transmisión por aerosoles, sobre el mono de trabajo se coloca monos de trabajo protección antipartículas tipo Tyvek®; se usa una máscara FFP3 y se viste un sistema de ventilación forzada aire estéril Sundstrom®, con capucha tipo verdugo. Para otras actividades hay a disposición gafas de protección estancas; pantallas faciales de plástico de protección frente a proyecciones o anti UV.

Para actividades diversas de estabulario están disponibles gorros quirúrgicos; Delantales de necropsia; Orejeras o protectores auditivos de espuma. Guantes para riesgos mecánicos CAT II. Cuando la actividad experimental en el box implique agentes de nivel 3 como el que nos ocupa la indumentaria de trabajo será: monos de trabajo protección antipartículas tipo Tyvek® sobre el mono de trabajo; botas protegidas con cubre botas plásticos; manguitos de plástico o Tyvek®; Doble guante, el primero sellado al mono interno; El segundo de caña larga; Se usa una máscara FFP3 y se viste un sistema de ventilación forzada aire estéril Sundstrom®, con capucha tipo verdugo.

En lo que respecta a los aparatos, las centrifugas están provistas de anclaje de seguridad para no abrirse durante una avería de funcionamiento. Así mismo los cestos de las centrifugas disponen de tapas antiaerosoles tanto para los rotores basculantes como para los rotores fijos.

### 3) Descripción de la información suministrada a los trabajadores:

Manual de bienvenida.

Descripción del puesto de trabajo (DLT).



Copia no controlada de normas de funcionamiento de Laboratorios NBS2.  
Còpia no controlada de normas de funcionamiento de Laboratorios NBS3.  
Copia no controlada de Plan de Emergencia y Evacuación.

4) Planes de emergencia:

Ver el Plan de Emergencia detallado en los Anexos de la Parte B.

**PARTE B**

DIRECCION GENERAL DE  
CALIDAD Y EVALUACION  
AMBIENTAL Y MEDIO NATURAL

COMISIÓN NACIONAL DE  
BIOSEGURIDAD

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

<b>Nº de Registro:</b>	<b>Nº de Notificación:</b>

**I. RESPONSABLES DE LA INSTALACIÓN**

1) Entidad

Nombre: IRTA-Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries  
Dirección postal: Torre Marimón; C-59. Km 12,1; 08140 Caldes de Montbui,  
Barcelona.

2) Representante legal de la entidad

Nombre y apellidos: Agustí Fonts Cavestany  
NIF: 46.221.381-Y  
Cargo: Sotsdirector general de IRTA  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: agustí.fonts@irta.cat

3) Responsable científico de la actividad

Nombre y apellidos: Joaquim Segalés i Coma  
NIF: 33.944.020-E  
Cargo: Director de IRTA-CReSA  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: joaquim.segales@irta.cat

4) Responsable de bioseguridad de la instalación

Nombre y apellidos: Xavier Abad Morejón de Girón  
NIF: 35.082.196-C  
Cargo: Oficial de Bioseguridad  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: xavier.abad@irta.cat



5) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto  
Xavier Abad como Oficial de Bioseguridad

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 4 de la Guía). Por otro lado, se recuerda que debe constituirse un Comité de Seguridad y Salud 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:

El Comité de Seguridad y Salud (CSS) entiende y hace suyo el espíritu de la Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL), considerando que es la forma más adecuada para avanzar en la mejora de condiciones de trabajo y garantizar la seguridad y la salud de los trabajadores.

El CSS es un órgano paritario y colegiado de participación, todas las actuaciones del CSS deberán realizarse de forma conjunta, previo acuerdo y con representación de ambas partes. El CSS, como Órgano de participación destinado a la consulta regular y periódica sobre salud seguridad, tendrá conocimientos en materia de prevención en el CReSA, siendo sus competencias y facultades, las descritas en el artículo 39 de la LPRL.

El CSS se reunirá de forma ordinaria cuatro veces al año (reuniones trimestrales) a convocatoria de la persona que actúe como Secretario y en sesión extraordinaria cuando lo considere necesario una de las partes por mayoría.

La persona que actuará llevando la Secretaría convocará, además, reunión extraordinaria en un plazo no mayor de cuarenta y ocho horas efectivas ampliables previo acuerdo con el resto de miembros del CSS, cuando suceda alguna de las siguientes circunstancias:

- Accidentes e incidentes de importancia.
- Desviaciones de envergadura respecto a medidas acordadas.
- Visitas de técnicos del Servicio de Prevención.
- O cualquier otra necesidad urgente que considere el CSS.

Tanto las convocatorias como los acuerdos del CSS deberán darse a conocer entre los trabajadores. De la información presente en este espacio se irán haciendo las actualizaciones trimestrales. Se informará a los trabajadores la posibilidad de hacer llegar sus propuestas al mail. La persona encargada de la información del personal y gestionar las propuestas será la persona designada por el CSS.

En las reuniones del CSS podrán participar, por invitación, trabajadores / as de la propia Institución, asesores internos o externos a la misma (Técnicos Servicio de Prevención) previa comunicación a la persona que actúe como Secretario.

IRTA dispone de servicio de prevención propio.



El **Comité de Bioseguridad (CBS)** de la UAB se constituyó en mayo de 2004. Ya en el año 2008 CReSA solicitó el amparo del CBS de la UAB para la evaluación de todos aquellos procedimientos en los que se utilizan OMG por parte del IRTA-CReSA. Está integrado por miembros del profesorado y/o personal investigador que, colectivamente, tienen conocimientos y experiencia en el campo de la tecnología del DNA recombinante, el uso de patógenos humanos, animales y/o plantas y, en general, la capacidad para evaluar la seguridad de instalaciones y actividades de investigación/docencia y de identificar cualquier riesgo potencial para la salud humana, la diversidad biológica, la producción agropecuaria y/o el medio ambiente en general. IRTA-CReSA tiene en este comité un representante de pleno derecho, en la figura del Oficial de Bioseguridad.

Son funciones del CBS:

- a) Participar en el asesoramiento, identificación, revisión y aprobación de aquellas instalaciones y actividades relacionadas con la exportación/importación, la liberación al medio ambiente, la utilización confinada, la producción, el transporte, la comercialización, el almacenamiento, la destrucción y/o eliminación de agentes biológicos, modificados genéticamente o no, los derivados y los productos que los contengan, verificando el grado de conformidad con la normativa vigente.
- b) Evaluar aquellas instalaciones y actividades que requieran una autorización, previamente a su notificación a la autoridad competente.
- c) Controlar y garantizar que las actividades e instalaciones propias de la UAB cumplan las normas legales e internas vigentes.
- d) Aprobar el Manual y los procedimientos generales de bioseguridad de la UAB.
- e) Promover iniciativas, en el ámbito de la UAB, sobre procedimientos y acciones para la efectiva protección de la salud humana, la diversidad biológica, la producción agropecuaria y el medio ambiente y proponer, cuando proceda, la mejora de las condiciones o las correcciones de las deficiencias existentes en materia de bioseguridad.
- f) Notificar a las autoridades competentes de cualquier derrame, contaminación o accidente grave con material biopeligroso.
- g) Desautorizar el inicio de cualquier experimento que no esté en conformidad con la normativa vigente.
- h) Suspender cualquier actividad que viole los principios de bioseguridad marcados por la normativa legal e interna.
- i) Impulsar actividades formativas y de información relativas a la bioseguridad en el ámbito de la UAB.
- j) Velar por garantizar la protección de los derechos de propiedad intelectual y/o confidencialidad de los datos e informaciones aportadas al Comité que así lo requiera.
- k) Cualquier otra función que le sea atribuida por la ley o por los órganos de gobierno de la UAB.

Para más información: <http://www.uab.cat/servlet/Satellite/bioseguretad-1271850580619.html>

7) Debe señalarse si se obtiene financiación del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 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



## 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:

Edificio CReSA. Campus Universitat Autònoma de Barcelona. 08193. Bellaterra, Cerdanyola del Vallés. Barcelona.

Ver **Parte B-Anexo 1**.

- 2) Localización:
- |                |                                     |                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|
| a) urbana      | <input type="checkbox"/>            |                |                                     |
| b) suburbana   | <input type="checkbox"/>            |                |                                     |
| c) extraurbana | <input checked="" type="checkbox"/> | i) agrícola    | <input type="checkbox"/>            |
|                |                                     | ii) industrial | <input checked="" type="checkbox"/> |

3) Descripción:

- |                          |                                     |                 |                          |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| a) Edificio aislado      | <input type="checkbox"/>            | Nº de Secciones | <input type="checkbox"/> |
| b) Parte de un edificio  | <input checked="" type="checkbox"/> | Nº de Secciones | <input type="checkbox"/> |
| c) Conjunto de edificios | <input type="checkbox"/>            | Nº de Secciones | <input type="checkbox"/> |

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

Las tres plantas que a continuación se detallan se consideran una sola sección, ya que no pueden funcionar de forma independiente.

En Planta 0 un área de 1500 m<sup>2</sup> diáfana con cinco particiones: en una se ubica el incinerador, en una segunda sala se encuentra el Digestor, el Separador de Sólidos y los Tanques de Efluentes, en una tercera encontramos una sala de ultracongeladores, en la cuarta un taller de mantenimiento y en la quinta y última una zona exclusiva de Entomología con cámaras climáticas.

En Planta 1 un área de trabajo de 1500 m<sup>2</sup> donde se ubican dos sub-áreas:

- Área de Laboratorios NBS3 constituidas por 5 laboratorios y tres salas comunes (CR/1028 sala de ultracongeladores donde se ubican 6 congeladores de -75°C; CR/1029 sala de control con autoclaves, sistema air-lock, equipo de generación de agua ultrapura MilliQ, zona de pesaje y pHmetro y almacén de material fungible de un solo uso, y una sala de descanso-comedor (CR/1030). Los laboratorios disponen de un total de 7 cabinas de seguridad biológica, tres incubadores de CO<sub>2</sub>, centrifugas de sobremesa y microcentrifugas, micropipetas y otros materiales o pequeños equipos, bancadas de trabajo de material resistente (Trespa®) y de fácil limpieza y desinfección.
- Área de animalario NBS3 constituida por 12 boxes experimentales independientes entre sí para alojar animales. También hay una oficina o sala de control, y dos almacenes, uno para los utensilios y accesorios de los boxes (bebederos, comederos, pienso, lecho de animales, etc.) y otro para indumentaria, calzado, material de desinfección.





En Planta 2 un área de 1500 m<sup>2</sup> diáfana, con la única partición del área en la que se ubica el tiro de la chimenea del incinerador, siendo el resto diáfano con todos los sistemas de cajas de filtración de aire de entrada y de aire de salida (en este caso doble filtración) así como el equipo de descontaminación mediante el sistema de vaporización con peróxido de dihidrógeno.

### 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.

Se solicita la notificación para todo el conjunto, que funciona como una Unidad o Plataforma de Servicio para el personal investigador de IRTA-CReSA o externos; a efectos prácticos los 4500 m<sup>2</sup> divididos en tres plantas se consideran una sola Sección.

1) Finalidad de la sección o departamento:

- |                                    |                                     |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| a) Laboratorio de investigación    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| b) Planta piloto o experimental    | <input type="checkbox"/>            |
| c) Planta industrial               | <input type="checkbox"/>            |
| d) Tratamiento después del proceso | <input type="checkbox"/>            |
| e) 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:

Toda la sección Unidad de Biocontención NBS3 de IRTA-CReSA está inserta dentro del Edificio CReSA y depende del propio *Centre de Recerca en Sanitat Animal*, IRTA-CReSA, que es el Programa en Sanidad Animal dentro de la estructura de IRTA.

3) Nombre y formación del responsable de la sección:

Responsable de la Unidad de Biocontención.  
Nombre: David Solanes Foz  
Cargo: Jefe de Servicios Técnicos y Mantenimiento  
Dirección: Ed. CReSA. Campus UAB. 08193 Bellaterra, Cerdanyola del Vallès,  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: [david.solanes@irta.cat](mailto:david.solanes@irta.cat)



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

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.

Se adjunta plano de cada una de las tres plantas.

Planta 0: se indican algunas ubicaciones de equipos críticos relevantes.

Planta 1: se indican las zonas de laboratorios y las zonas de experimentación animal.

Planta 2: se indican las cajas de filtración en sus ubicaciones así como el tiro de la chimenea del incinerador.

Todas las habitaciones son laboratorios de trabajo donde se desarrollan las técnicas experimentales de laboratorio y están equipados con los instrumentos y equipos necesarios, o bien son boxes experimentales, altamente modulares, para animales.

Ver **Parte B-Anexo 2** (mapas 2a, 2b, 2c)

Ver **Parte B-Anexo 3** (Paseo fotográfico por la instalación)

#### **IV. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD**

- 1) Objetivo de la actividad:

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.

Manipulación de agentes no patógenos y patógenos hasta nivel de bioseguridad 3 con finalidades de investigación, diagnóstico y desarrollo.

- 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:

escala experimental	<input checked="" type="checkbox"/>	Volumen máximo: no superior a 100 ml.
escala prueba piloto	<input type="checkbox"/>	Volumen máximo:
escala industrial	<input type="checkbox"/>	Volumen máximo:

3.2. Número de Plantas:

NA



### 3.3. Número de Animales:

El número de los animales será variable en función del tipo de estudio: duración del mismo, especie animal utilizada, edad de los animales en su inicio experimental. Estará en un mínimo de 8 y un máximo de 16.

#### 4) Periodo estimado de duración de la actividad

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).

Los distintos proyectos de investigación tienen una duración sujeta a la financiación que acostumbra a ser de 3 a 4 años aunque muchos se encadenan en el tiempo siendo su duración de hasta 10 años porque dicha financiación se solicita periódicamente en cada convocatoria.

En contratos con promotores externos esta actividad es temporalmente mucho más corta, del orden de unos pocos meses.

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

- a) Cultivo continuo en fermentador   
Cultivo discontinuo en fermentador   
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:

El OMG utilizado procede del Univ.-Prof. Dr. Gerd Sutter, DVM, Director del *Department of Veterinary Sciences. Institute for Infectious Diseases and Zoonoses; Ludwig-Maximilians-Universität München; Veterinärstr. 13; 80539 Munich, Germany.*

El virus MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) procede del Dr. Bart L. Haagmans, del *Department of Viroscience, room Ee1720, en el Erasmus Medical Center; Dr. Molewaterplein 50; 3015 GE Rotterdam, The Netherlands.*

#### 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<sup>2</sup> (tipo de transporte, manejo y embalaje, documentación de acompañamiento e identificación o/y etiquetado).

<sup>2</sup> Legislación vigente que afecta al transporte de OMG:

- Reglamento (CE) N° 1946/2003, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de julio de 2003, relativo al movimiento transfronterizo de organismos modificados genéticamente. El formulario necesario para acompañar a los OMG en el transporte, puede encontrarse en el siguiente enlace: (<http://www.biodiv.org/biosafety/cop-mop/result.aspx?id=8288&lg=1> )
- Normativa nacional e internacional (OACI/IATA, OMI/MDG, TPF/RID y TPD/ADR) para el transporte de mercancías peligrosas y, en particular, de sustancias infecciosas y muestras para diagnóstico.



El tratamiento y la documentación de los envíos del centro están detallados en un PNT que está adjuntado en la documentación complementaria. Resumiendo, se tratarán los envíos de la siguiente manera:

**Clasificación para el transporte:**

Para los OMG no patogénicos se les asignará UN 3245 “Genetically modified micro-organisms”. Clase 9. Instrucción de embalaje P904 (PI913).

Para el material infeccioso, dependiendo si se trata de Categoría A (*Infectious Substance*) o Categoría B (*Biological Substance*) se procederá de forma equivalente en lo que respecta la documentación y empaquetado cumpliendo las especificaciones de embalaje PI602 i PI650, respectivamente, teniendo en cuenta el etiquetado específico en los envíos de nieve carbónica.

**Preparación y señalización:**

Seguimiento estricto de la Instrucción de embalaje (PI) siguiendo siempre el principio del triple embalaje.

**Documentación del envío:**

La documentación para el envío figura como anexos al PNT de envíos de material biológico. Todos los envíos estarán acompañados de una carta de contenidos y una declaración de infectividad del material. Adicionalmente si se trata de una exportación se requerirá la laboratorista receptor que compruebe la necesidad de solicitar una importación y se adjuntarán factura proforma y otra documentación si es necesario.

En caso de tratarse de una importación, el Oficial de Bioseguridad de CReSA gestionará el correspondiente permiso de importación con la Dirección General correspondiente (Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad del MAGRAMA o Departamento de Medicamentos veterinarios de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios).

Cualquiera de los extremos anteriores se variará para su cumplimiento estricto en el caso que los reglamentos ADR/IATA de cada momento introduzcan cambios sobre el vigente.

**Transporte interno**

Para el transporte interno se procede de la siguiente manera: el OMG, o el material infeccioso, está contenido en un recipiente seguro con tapón roscado, que a su vez está dentro de otro contenedor con cierre seguro de volumen variable (para asegurar el confinamiento en una doble capa). Este conjunto podrá ir dentro de un sistema para mantener la temperatura estable durante su transporte (con acumuladores de frío, hielo o nieve carbónica, etc.).

**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 3 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.



<b>I.- LABORATORIOS</b>		
	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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
<b>Mobiliario y equipos</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
Superficies resistentes a agentes de descontaminación y de fácil limpieza	X	
Acceso al laboratorio a través de una esclusa	X	
Presión negativa respecto a la presión del medio ambiente inmediato	X	
Aire de entrada y de salida del laboratorio tratado con filtros HEPA	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicar el tipo de filtro HEPA:</li> </ul>	H13	
Cabina de seguridad biológica	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicar el tipo y localización de la/s cabinas de seguridad biológica:</li> </ul>	Cabinas de seguridad biológica 2A TELSTAR BIOSTAR, BIO II/A, BIOULTRA, y NUAIRE UN-437-400E. Localización: 7 cabinas en Laboratorios NBS3; una CSB en Box 11; 1 CSB en Box 12; 1 CSB en Sala Anexa Necropsias.	
Autoclave	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicar la localización del autoclave (dentro del edificio; dentro del laboratorio, en otra dependencia de la instalación)</li> </ul>	Tres autoclaves de barrera MATACHANA S1000 (Animalario Zona Limpia; Zona Lavado / Zona Limpia y Planta Tratamiento Efluentes en Zona Sucia) y un autoclave de barrera MATACHANA S500 (Laboratorio Cocina NBS3). Autoclave material laboratorio limpio RAYPA AES 28 en Laboratorio Cocina NBS3.	
<b>Normas de trabajo</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>



Acceso restringido	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cómo se restringe el acceso? (ej. entrada mediante tarjeta del personal autorizado)</li> </ul>	Se restringe el acceso mediante lectores de huella digital. Hay una aplicación que permite la modificación inmediata de perfil, dando altas y bajas por parte de la persona autorizada para darlas.	
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	
Indumentaria de protección	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicar qué indumentaria de protección y EPIs se utilizan</li> </ul>	Batas de laboratorio; guantes de nitrilo y látex; guantes anti-cortes; guantes de protección térmica; guantes para riesgos mecánicos CAT II; manguitos plásticos; mascarillas quirúrgicas, FFP3 de un solo uso o máscaras con filtro FFP3 o anti-vapores químicos intercambiables; máscaras enteras FFP3; sistemas ventilación forzada aire estéril Sundstrom®; monos de trabajo protección antipartículas tipo Tyvek®; gafas de protección estancas; pantallas faciales de plástico de protección frente a proyecciones o anti UV; gorros quirúrgicos; delantales de necropsia; orejeras o protectores auditivos de espuma.	
Lavado de la ropa de trabajo	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicar quien es responsable del lavado de la ropa de trabajo (empresa gestora; en la propia instalación)</li> </ul>	La propia instalación gestiona dentro de la Unidad el lavado, secado y la esterilización de la ropa de trabajo.	
Espacio específico para la ropa de trabajo (percheros; taquillas)	X	



Cambio de ropa y calzado antes de entrar y salir de la instalación	X	
El personal está obligado a ducharse antes de abandonar la zona controlada	X	
Control eficaz de roedores e insectos	X	
<b>Residuos</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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	
<b>Otras medidas</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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	

<b>II.- INVERNADEROS Y SEMILLEROS</b>		
	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
Invernaderos: estructura permanente		
La pendiente permite evitar la entrada de la escorrentía de aguas superficiales		
Puertas de cierre automático.		
<b>Equipo</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
Entrada a través de una esclusa con dos puertas con cerradura dependiente		
Control y gestión de aguas contaminadas		
<b>Normas de trabajo</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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		

<b>III.- UNIDADES DE ANIMALES</b>		
	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
Aislamiento en la unidad de animales (1)	X	
Locales de animales (2) separados mediante puertas bloqueables	X	
Locales de animales diseñados para la descontaminación: material impermeable y fácil de lavar	X	
Suelo y paredes fáciles de lavar	X	
Confinamiento de los animales en receptáculos adecuados como jaulas, corrales o cajas	X	
Filtros en las cajas de aislamiento o habitaciones aisladas	X	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Indíquese los métodos de control de posibles escapes que se emplean:</li> </ul>		

(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.

<b>IV.- OTRAS ACTIVIDADES</b>		
	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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		
<b>Equipo</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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		
<b>Normas de trabajo</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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		
<b>Residuos</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
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.

Como equipos críticos de la instalación se consideran cabinas de seguridad biológica, autoclaves barrera MATACHANA; sistemas "airlock" de doble puerta enclavada MATACHANA; ultracongeladores; incinerador; digestor de hidrólisis alcalina; tanques de efluentes; cajas de filtración; equipo de descontaminación por peróxido de hidrogeno en forma gaseosa (VHP®); uso de box experimental, uso de sala de necropsias. Se adjuntan procedimientos como anexos.

Para equipos (CSB, autoclaves) en laboratorios el mantenimiento y verificación anual programada se lleva a cabo siguiendo un PNT interno que se adjunta.

Verificación y certificación de equipo de descontaminación por peróxido de hidrogeno VHP® (semestral, externa).

Mantenimiento de autoclaves barrera MATACHANA (semestral, externa).

Verificación y mapeo temperaturas autoclaves barrera MATACHANA (anual, externa)

Verificación y certificación CSB (anual, externa).

Revisión de los quemadores del incinerador (anual, externa).

Mantenimiento y revisión sistemas de generación de agua pura y ultra-pura (anual, externa).

Revisión y mantenimiento de grupo electrógeno y SAI (sistema alimentación ininterrumpida) (anual, externa).

Verificación y certificación de la integridad del conjunto filtro/caja de filtración (anual, externa).

Verificación y certificación de las sondas de temperatura y presión periódicamente.



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.)

La entrada y circulación en el edificio CReSA así como las normas de entrada y salida de la Unidad de Biocontención son objeto de procedimientos específicos que se adjuntan en la documentación complementaria (ver **Parte B. Anexos 4 y 5**). La gestión y eliminación de los residuos, realizada por personal específico, está también detallada en un procedimiento (adjuntado, ver **Parte B. Anexo 6**). Respecto a esta última, brevemente:

Residuos sólidos potencialmente contaminados en NBS3: son recogidos en doble bolsa (bolsa de basura de plástico dentro de una bolsa de plástico de autoclave) dentro de contenedores de 30 litros de plástico negro provistos de tapa y que muestran la señal de peligro biológico, y llevados a un autoclave MATACHANA donde son sometidos a un ciclo de esterilización de 121°C por 25 minutos. Pasan entonces a un almacén transitorio en zona convencional, de acceso restringido, en el que permanecen hasta que se comprueba que la lectura de los testigos microbiológicos del ciclo de esterilización correspondiente da resultado negativo (ausencia de crecimiento). En ese momento son descartados a los contenedores de basura municipales.

Residuos sólidos no contaminados en NBS3: los residuos (cartones, plásticos y otros envoltorios de kits diagnósticos, etc.) que no han tenido contacto con agentes patógenos, son llevados a autoclave MATACHANA S1000 donde son sometidos a idéntico ciclo de esterilización. Una vez procesados son considerados residuo banal, y se descartan a los contenedores municipales.

Residuos líquidos en NBS3 (Laboratorios): los residuos líquidos contaminados son esterilizados por autoclave MATACHANA S1000 en un ciclo de esterilización de 121°C por 25 minutos. La eficacia de este ciclo es controlada con testigos biológicos. El material así procesado es introducido en contenedores de 60 litros de Grupo III, que son cerrados herméticamente y sacados de la Unidad de Biocontención, con su correspondiente ciclo de descontaminación quedando disponibles para su recogida por servicio externo autorizado.

Residuos líquidos en NBS3 (Boxes, áreas de lavado, váteres y duchas): los residuos líquidos de boxes de experimentación animal, áreas de lavado, váteres y duchas de personal, efluentes procedentes de los ciclos de los propios autoclaves, son enviados a un tanque de descontaminación, donde se les inyecta hidróxido sódico hasta alcanzar un pH de 12 o superior, manteniendo como mínimo 12 horas este nivel del pH. Transcurrido el tiempo la solución es neutralizada hasta reducir el pH entre 9 y 9,40, en cuyo momento se libera el lote de líquido descontaminado a la red de alcantarillado.

## **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.



Respecto a prevención de accidentes, CReSA aplica los procedimientos y análisis del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de IRTA (se adjunta listado de los procedimientos vigentes). En lo que respecta a la gestión de emergencias, IRTA-CReSA dispone de su propio Plan de Emergencias que se adjunta en la documentación complementaria (Ver **Parte B. Anexo 7**).

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.

Específicos: escape con afectación a las granjas de la Facultad de Veterinaria  
Potenciales: escape con afectación a la población circulante en el campus de la Universidad.  
Robo o mal uso del material biológico existente en la instalación.

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

No existe acceso directo desde el exterior a la Unidad de Biocontención, al encontrarse dentro del edificio general CReSA. El acceso al edificio general es controlado mediante sistemas de lectura de huella dactilar. La propia Unidad de Biocontención dispone de un segundo control de acceso por huella digital. La aplicación informática de la huella dactilar permite gestionar de manera individualizada los perfiles de acceso, en el marco temporal de los proyectos o contratos en vigor.

Además, el edificio general dispone de 9 cámaras perimetrales conectadas al Servicio de Seguridad de la UAB, servicio que realiza la vigilancia mediante patrullas 24 horas al día, 365 días al año.

En festivos y fines de semana, el acceso al edificio queda restringido al personal que ha solicitado previamente acceso y es supervisado, en su entrada, por el servicio de Seguridad de la UAB.

Todos los accesos al edificio general, que rodean a la Unidad NBS3, se encuentran conectados a un sistema de alarma tanto de apertura de puertas como de movimiento de personas. Este sistema está activado en horario de seguridad: noches (de 21:00 a 6:00), festivos y fines de semana.

Los métodos de confinamiento son aquellos que han sido descritos previamente en el Apartado V del presente documento.

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

La comprobación de la eficacia permanente de los parámetros de las medidas de confinamiento (presión negativa, presión de las juntas neumáticas de cierre de puertas de boxes y emergencia, sistemas de paso "airlocks", autoclaves) es realizada a través de un sistema de gestión centralizada (informático) gestionada 24 horas al día, 365 días al año por un equipo de mantenimiento constituido por diversos operarios y un ingeniero, en contacto permanente con el Jefe de Servicios Técnicos y Mantenimiento.



El personal de mantenimiento se encuentra físicamente en el edificio las 24 horas al día.

Este sistema de gestión centralizada permite en cualquier momento recuperar información de la evolución de cualquier parámetro en el pasado.

d) Descripción de la información suministrada a los trabajadores.

Manual de bienvenida.

Descripción del puesto de trabajo (DLT).

Copia no controlada de normas de funcionamiento de Laboratorios NBS2.

Copia no controlada de normas de funcionamiento de Laboratorios NBS3 (ver **Parte B. Anexo 9**).

e) Información necesaria para que la autoridad competente pueda evaluar los planes de respuesta en situación de emergencia elaborados de conformidad con el artículo 14 de la Directiva 98/81/CE.

Copia no controlada de Plan de Emergencia y Evacuación (ver **Parte B. Anexo 7 y 8**).



**PARTE C**

DIRECCION GENERAL DE  
CALIDAD Y EVALUACION  
AMBIENTAL Y MEDIO NATURAL

COMISIÓN NACIONAL DE  
BIOSEGURIDAD

**EVALUACIÓN DE RIESGO DE ACTIVIDADES DE UTILIZACIÓN CONFINADA DE  
ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE**

<b>Nº de Registro:</b>	<b>Nº de Notificación:</b>

**Cumplimentar un formulario tipo C por cada actividad tipo 2, 3 o 4. En caso de actividades tipo 1, deben seguirse las instrucciones recogidas en el apartado III.1.a de la Guía para la remisión de solicitudes de registro de instalaciones.**

**I. RESPONSABLES DE LA ACTIVIDAD**

1) Entidad

Nombre: IRTA-Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries.  
Dirección postal: Torre Marimón. 08140 Caldes de Montbui, Barcelona.

2) Representante legal de la entidad

Nombre y apellidos: Agustí Fonts Cavestany  
NIF: 46.221.381-Y  
Cargo: Sotsdirector general de IRTA  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: agustí.fonts@irta.cat

3) Responsable científico de la actividad

Nombre y apellidos: Joaquim Segalés i Coma  
NIF: 33.944.020-E  
Cargo: Director de IRTA-CReSA  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: Joaquim.segales@irta.cat



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

Nombre y apellidos: Xavier Abad Morejón de Girón  
NIF: 35.082.196-C  
Cargo: Oficial de Bioseguridad  
Tel: 93.467.40.40  
Fax: 93.467.40.42  
Correo electrónico: xavier.abad@irta.cat

5) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto

Xavier Abad como Oficial de Bioseguridad

## II. **DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD.**

1. Objetivo de la actividad:

El objetivo de la actividad es la evaluación de diferentes construcciones vacunales que utilizan como base el virus *Vaccinia Ankara* modificado (una cepa del virus *Vaccinia* altamente atenuada) en la generación de una respuesta protectora frente al MERS *Middle East Respiratory Syndrome CoV*. La actividad supone la inoculación de dichos constructos vacunales en animales de experimentación (camélidos u otras especies de mamíferos), en una o más aplicaciones, y el posterior desafío con el virus para una posterior obtención de muestras serológicas (detección anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes), de biología molecular (para detección del virus en mucosas y sangre) y de tejidos (previa necropsia del animal) para confirmar la propagación del virus y de la construcción vacunal, si la hubiere.

2. Duración prevista de la actividad:

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).

La actividad se desarrollará en los primeros 36 meses de proyecto europeo. No será una actividad continuada sino ligada a actividades experimentales en el animalario. Cada actividad experimental, que implica la inoculación de los OMG y el posterior desafío tendrán una duración aproximada de 9 semanas. Las dos vacunaciones con virus Ankara modificado se realizarán con un intervalo entre ellas de unas 4 semanas.

Está previsto realizar un mínimo de dos experimentos y un máximo de cuatro experimentos.

## 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.



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.  
Virus Vaccinia cepa Ankara.
- b) Organismo donante.  
Coronavirus del MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*).
- c) Inserto.  
Gen S, *Spike*, de la espícula de la envoltura viral, del MERS-CoV, con un tamaño de 4062 pb.
- d) Vector.
- e) Organismo modificado genéticamente resultante.  
Virus Vaccinia cepa Ankara modificada portando gen S, *Spike*, de la espícula de la envoltura viral, del MERS-CoV, con un tamaño de 4062 pb.
- f) Efectos para la salud humana y la sanidad animal y vegetal.  
Nulos efectos para la salud vegetal. Nulos efectos para la salud animal ya que el virus resultante no puede más que hacer una ronda de replicación defectiva en el organismo. Además, la infección en los animales experimentales se hace en un box aislado sin contacto posible con otros animales, susceptibles o no.
- g) Efectos para el medio ambiente.  
Nulos para el medio ambiente ya que el citado constructo no puede replicarse fuera de algunas células eucariotas.

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 | <input type="checkbox"/>            |
| Tipo 2 | <input type="checkbox"/>            |
| Tipo 3 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tipo 4 | <input type="checkbox"/>            |

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).

Experimentación animal en box específico. Las medidas de confinamiento de la actividad tienen que ver con una entrada controlada y limitada de personal, asociado con el estudio, a dichos boxes experimentales con un previo filtrado biométrico en la entrada general de la instalación de biocontención por lectura digital de huella. El control de las construcciones vacunales se hace por registro excel apuntando los volúmenes recibidos y el uso de los mismos en el box experimental. No está previsto



propagar dichas construcciones virales a partir de *Vaccinia* Ankara. Los volúmenes sobrantes serán guardados hasta ser enviados de nuevo a algunos de los participantes del proyecto europeo, como material de categoría B, en los embalajes homologados correspondientes, por una compañía de transporte autorizada.

La potencial exposición humana sería por punción. Es del todo descartable la exposición de mucosas orales, nasales u oculares ya que el personal que participará lo hará provisto de un sistema de aire filtrado HEPA de presión positiva provisto capucha integral.

En lo que respecta a la punción o corte, el material de vidrio está descartado; la única posibilidad es punción por aguja; siempre que sea posible se administrará vacuna o virus por vía sonda, sin uso de jeringuillas. En caso de punción con jeringuilla en la que esté implicado virus o constructo vacunal, la persona afectada se desprenderá, previa descontaminación rápida por parte de la persona que acompaña, de la ropa de protección en el vestuario interior; mientras ejecuta esta operación y sale por duchas, aprovechando este momento para drenar fuertemente la herida haciendo salir toda la sangre posible. El personal que acompaña comunicará el incidente a control, ya sea de Estabulario o Laboratorio para ejecutar el acompañamiento de la persona una vez salga de duchas al exterior de la Unidad y organizar el transporte del mismo hacia la Unidad de Infecciosos del Hospital Clínico con la que hay un convenio de colaboración precisamente para cubrir estas eventualidades.

En lo que respecta a la exposición ambiental, esta se considera negligible. No es posible el arrastre por parte del personal ya que este va con un doble traje, que permanecerá en el box a todo lo largo del estudio y saldrá del box a través de duchas. Para salir de la instalación de Biocontención este personal deberá darse una segunda ducha completa. La posibilidad de llevar hacia afuera construcciones vacunales adheridas o desecadas en la dermis es altamente improbable.

Es altamente improbable su liberación no deliberada al exterior como aerosol ya que todos los boxes experimentales presentan cajas de filtración con prefiltro F7 y un filtro HEPA (HEPA13) en la salida del aire a unas pocas decenas de centímetros del propio box, y todo el aire así filtrado se reúne con el aire de otros boxes y experimenta una segunda filtración (HEPA13) previa a su salida de la Unidad. Las cajas de filtración son sometidas a revisión anual.

Es altamente improbable su liberación al exterior en los efluentes de las actividades; las excreciones y deyecciones animales. Todo este material permanece en el box durante toda la duración del experimento y es tratado *in situ* en el mismo Box experimental mediante el añadido de Sosa Caústica en la balsa de recogida antes de ser evacuado hacia los tanques de descontaminación donde sufre un tratamiento de mínimo 12 horas a pH 12 o superior por adición de NaOH. Hay amplia bibliografía que demuestra que el virus *Vaccinia* no resiste estas condiciones. Así, Beard et al. (1938) informaron que *Vaccinia*, aunque muy estable en un rango entre pH 4.5 y pH 10 experimentaba una inactivación inmediata por debajo de 2,5 y por encima de 11,5 (Buckley y O'Connell, 2008).

b) Concentración y escala utilizadas.

Decenas de mililitros (20-30 ml), en cada experimento, con un título aproximado de  $10^8$  pfu/ml.

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).





El OMG no será cultivado ni propagado, si no utilizado en boxes de experimentación animal y laboratorios de la Unidad de Biocontención. Teniendo en cuenta que es un OMG defectivo en células de mamífero y que no hay cultivo de células fibroblásticas de embrión de pollo en la Unidad no es susceptible de propagación inadvertida. La supervivencia del OMG será la equivalente a un virus *Vaccinia* no modificado que es sensible a tratamientos de agentes oxidantes tanto aplicados en forma líquida como en forma gaseosa (peróxido de di-hidrogeno). No se esperan efectos sobre el entorno físico ya que el material se manipulará en una Unidad que procesa y descontamina todos los elementos o materiales (aire, agua, carcasas animales) que hayan estado en contacto con él.

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

La confirmación de la idoneidad de las medidas viene dada históricamente por la operatividad de la instalación que en estos 10 años, desde su arranque, no ha registrado ningún problema de escape o liberación involuntaria.

5. Determinación del riesgo en el caso de que se produzca una liberación accidental: Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto.

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

La instalación está ubicada dentro de un campus universitario de la UAB, con cierta proximidad a algunas escuelas e institutos de educación secundaria. Hay a una distancia menor a 2 km el parque de bomberos de Cerdanyola del Vallès (ubicado en el Campus de la UAB). No se han detectado fuentes de peligro potenciales que puedan exacerbar el peligro de la manipulación de estos microorganismos o que puedan focalizar cierto interés malicioso hacia la instalación.

En lo que respecta a las condiciones climatológicas estas son las típicas del clima mediterráneo, ligeramente modificado por la orografía del Vallés que hace que algunas noches y días sean más frescos que en la misma costa. Potenciales lluvias intensas al final del verano y en el otoño. Nevadas muy esporádicas y poco intensas. La instalación se encuentra en una zona de nivel VII de sismicidad en la escala de Mercalli; un valor de 5-6 en la escala de Richter; en esta zona serían posibles movimientos de tierra que causaran daños sin importancia en edificios de buen diseño y construcción; aún en edificios en estructuras ordinarias bien construidas estos daños serían ligeros.

- b) Condiciones en las que podría producirse un accidente.

Las condiciones en las que se podría producir un accidente serían durante la manipulación del patógeno en laboratorios, siempre dentro de cabinas de seguridad biológica, o cuando es inoculado a los animales de experimentación, dentro de boxes con filtración de aire a su salida (Más otra filtración absoluta en un tren de filtración



general previa a la salida del nivel 3 de biocontención) y provistos de un sistema de duchas, específico, de doble puerta conmutada (Cambio de ropa y ducha obligada a la salida del mismo). Por lo que se refiere al trabajo en Laboratorio, en caso de inoculación involuntaria, contacto con mucosas o ingestión, ya que el efecto del agente no es inmediato, se desplazaría al afectado al Hospital Clínico de Barcelona con el que hay un acuerdo que cubre este tipo de eventualidades y vía directa de colaboración en este ámbito. Al trabajarse con volúmenes reducidos, la descontaminación de los elementos afectados y de la sala no sería complicada y se seguirían los protocolos de descontaminación por peróxido de di-hidrogeno ya establecidos.

Si el accidente aconteciera en los boxes durante la inoculación (punción percutánea, contacto con mucosas) se seguiría el mismo procedimiento para el afectado sin afectar a priori el normal desarrollo del estudio. Terminado el mismo se procedería a la descontaminación.

Como accidente podría catalogarse también la salida del patógeno u organismo modificado genéticamente a través de los sistemas de intercambio o *airlocks* sin una inactivación previa preceptiva. En principio, tanto para OMG como para patógeno, no está permitida la salida de material de las instalaciones NBS3 hacia las salas NBS2 sin que sea inactivado. Sólo se permitirá la salida de material hacia otra instalación NBS3, incluida en el proyecto europeo (llevándose un registro pormenorizado de todas las salidas de material biológico realizadas).

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

Los equipos de seguridad, sistema de alarma y métodos de confinamiento adicionales son, sin pretender una enumeración exhaustiva: control perimetral de accesos a la instalación por personal propio o personal del servicio de vigilancia de la UAB en horario nocturno y en festivos así como mediante la utilización de cámaras de vigilancia perimetral (9) conectadas a una Central de Recepción de Alarmas (CRA) externas; control de acceso biométrico, doble, para acceder al edificio principal y una vez dentro de este, para acceder a NBS3; control de stocks por archivo Excel; control físico de las suspensiones víricas por cierre con llave del ultracongelador que las contiene, llave guardada por Gestión Laboratorios; transporte de inóculos y suspensiones dentro de la instalación dentro de doble contenedor estanco; transporte a otras instalaciones NBS3 a través de compañías de reconocido prestigio y siempre como material de categoría A con su embalaje específico. En caso de incendio se disponen, además de diferentes extintores de polvo repartidos por la instalación, de bocas BIES en diferentes puntos (se adjunta el plano con la localización de los elementos del sistema contraincendios). Para evitar los peligros de la generación de aerosoles conteniendo patógenos, no hay rociadores automáticos y el uso de las mangueras a cargo de los bomberos tendrá en cuenta estos criterios de bioseguridad.

d) Planes de emergencia (para actividades tipo 3 y 4).

Los planes de emergencia están detallados en la documentación de la parte B de esta solicitud. Básicamente descansan en la comunicación de la emergencia al Centro de Control y al Jefe de Emergencia, que decidirá el tipo de evacuación a efectuar entre los descritos así como la vía para ejecutarla.