



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

Nº de Notificación:

**I. INFORMACIÓN GENERAL**

1) Responsables de la actividad

a) Entidad

Nombre: **Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA)**  
Dirección postal: **08140**

b) Representante legal de la entidad

Nombre y apellidos: **Josep Usall Rodié**  
NIF: **40893753-Y**  
Cargo: **Director General**  
Tel: **934.674.040**  
Fax: **934.674.042**  
Correo electrónico: [\*\*josep.usall@irta.cat\*\*](mailto:josep.usall@irta.cat)

c) Responsable científico de la actividad

Nombre y apellidos: **Cristina Lorca Oró**  
NIF: **46408052D**  
Cargo: **Investigadora**  
Tel: **+34 93 467 4040 Ext. 1730**  
Fax: **+34 93 581 4490**  
Correo electrónico: [\*\*cristina.lorca@irta.cat\*\*](mailto:cristina.lorca@irta.cat)

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

Nombre y apellidos: **Xavier Abad Morejón de Girón**  
NIF: **35082196C**  
Cargo: **Responsable de la Unidad de Biocontención y Laboratorios**  
Tel: **+34 93 467 4040 Ext. 1712**  
Fax: **+34 93 581 4490**  
Correo electrónico: [\*\*xavier.abad@irta.cat\*\*](mailto:xavier.abad@irta.cat)

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

**Dr. Xavier Abad Morejón de Girón.**



- 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 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<sup>1</sup>:

-Nombre de la convocatoria: **No aplica.**

-Referencia del Proyecto y referencia IP del mismo: **No aplica.**

-Organismo financiador: **No aplica.**

- 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: **27 mayo 2016**

b) Número de referencia del expediente: **A/ES/16/I-06**

## II. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD:

- 1) Finalidad de la actividad: **Investigación. El objetivo principal de la actividad es evaluar la eficacia de un prototipo vacunal basado en la tecnología d los vectores adenovirals frente a las variantes clásica y Ómicron del SARS-CoV-2 en el modelo animal del hámster sirio. Para ello se utilizarán 5 grupos experimentales: un grupo vacunado y no infectado que será el control negativo, usado para hacer seguimiento de la producción de anticuerpos neutralizantes; un segundo grupo que será inoculado con la variante clásica de SARSCoV2 sin vacunación previa; un tercer grupo vacunado y posteriormente inoculado con la variante clásica. Y los grupos equivalentes para la variante Ómicron, el grupo no vacunado e inoculado con el virus y el último grupo vacunado e inoculado con la variante Ómicron. Los animales vacunados serán inmunizados por vía intranasal con dos dosis, cinco y dos semanas antes de la inoculación con el virus correspondiente. Se analizará la producción de anticuerpos neutralizantes, así como se evaluará la carga vírica y las posibles lesiones asociadas a la infección para cada grupo experimental.”**

- 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*

---

<sup>1</sup>TASAS

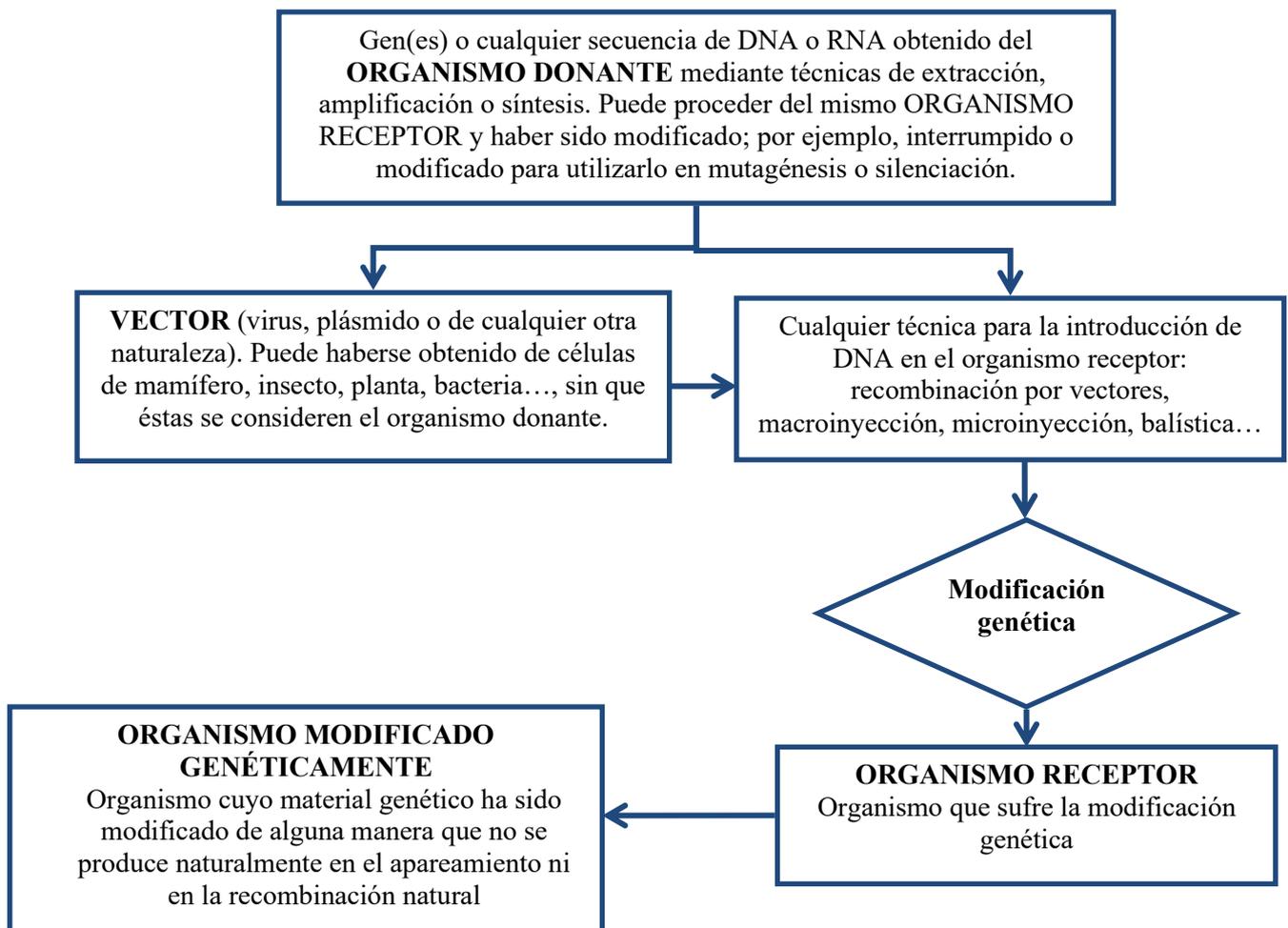
Están exentos del pago de la tasa los casos en los que se cumplan dos requisitos, que la actividad se realice en el marco de los Planes Estatales de Investigación Científica y Técnica y de Innovación; y que se desarrolle por una institución, ente u órgano público.



*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: **Familia *Adenoviridae***

Nombre común: **Adenovirus humano serotip 5 (Ad5), con delección de los genes E1 y E3 (Wills KN, 1994).**

Wills KN, Maneval DC, Menzel P, Harris MP, Sutjipto S, Vaillancourt MT, Huang WM, Johnson DE, Anderson SC, Wen SF, et al. Development and characterization of recombinant adenoviruses encoding human p53 for gene therapy of cancer. Hum Gene Ther. 1994 Sep;5(9):1079-88. doi: 10.1089/hum.1994.5.9-1079. PMID: 7833367.

2) Descripción de los métodos de identificación y aislamiento.

a) Técnicas de aislamiento: **en cultivo celular, el organismo recipiente utilizado en la producción del vector adenovirus está modificado genéticamente y la producción no contiene adenovirus de tipo silvestre.**

b) Técnicas de identificación: **Western blot, PCR, secuenciación**

c) Marcadores genéticos: **No aplica**

d) Marcadores fenotípicos: **No aplica**

e) Estabilidad genética: **Estable**

3) Posibles modificaciones genéticas 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:

#### **En seres humanos.**

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 qué modo se manifiesta la patogenicidad?



**En su forma natural, el adenovirus de serotipo 5 causa infecciones respiratorias comunes, de clínica moderada, en personas que no requieren tratamiento (Horwitz, 2001; Cupelli and Stehle, 2011).**

Horwitz MS. Adenovirus immunoregulatory genes and their cellular targets. Virology. 2001 Jan 5;279(1):1-8. doi: 10.1006/viro.2000.0738. PMID: 11145883.

Cupelli K, Stehle T. Viral attachment strategies: the many faces of adenoviruses. Curr Opin Virol. 2011 Aug;1(2):84-91. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.024. Epub 2011 Jun 30. PMID: 22440621.

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

SI  NO

**Porqué: Al no contener los genes E1 y E3, el vector Adenovirus no es replicativo y por tanto no produce patogenicidad. La posibilidad de reversión a la patogenicidad de manera natural es altamente improbable.**

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

**Sí.**

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

**El vector Adenovirus no produce progenie ni virus infecciosos. Es deficiente en la replicación a causa de la pérdida del gen E1 y del gen E3.**

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.**

En caso afirmativo: **No aplica.**

b) Capacidad de crear estructuras de resistencia o letargo:

- 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:
  - d) Posibles nichos ecológicos:
  - e) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:
- 10) Efectos posibles sobre el medio ambiente:
- a) Implicaciones en procesos ambientales (*p.ej. fijación del nitrógeno o regulación del pH del suelo*): **No.**
  - b) Interacciones con otros organismos y efectos sobre éstos: **Desconocido.**
- 11) Distribución geográfica y tipo de ecosistema en el que se encuentra el organismo receptor:

**El Adenovirus humano puede permanecer biológicamente estable durante meses en condiciones óptimas, como condiciones cálidas y húmedas fuera del organismo huésped por lo que se encuentra por todo el mundo (Hartmann et al. 2013).**

Hartmann NM, Dartscht M, Szewzyk R, Selinka HC. Monitoring of adenovirus serotypes in environmental samples by combined PCR and melting point analyses. *Virology*. 2013 Jun 10;10:190. doi: 10.1186/1743-422X-10-190. PMID: 23758742; PMCID: PMC3706342.

- 12) Hábitat natural del organismo:

**El adenovirus humano infecta principalmente el epitelio oral y faríngeo, algunos serotipos también a través del epitelio pulmonar e intestinal. El virus puede vivir de forma latente en la faringe, y los intestinos (Lynch et al. 2016).**

Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Aug;37(4):586-602. doi: 10.1055/s-0036-1584923. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27486739; PMCID: PMC4717173.

#### **IV. INFORMACIÓN RELATIVA AL ORGANISMO DONANTE**

- 1) Nombre científico:

Taxonomía: ***Coronaviridae; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2***

Nombre común: **SARS-CoV-2**

- 2) Tipo de material genético obtenido del organismo donante: **ADNc clonado sintéticamente que expresa la proteína de la espícula (proteína S) del virus SARS-CoV-2.**

- 3) Método de obtención:

a) Extracción

b) PCR



- c) Síntesis *in Vitro*
- 4) Función del gen/genes en el organismo donante: **unión al receptor ACE2 de la célula huésped e induce la fusión de la membrana de la célula y el virus, que juega un papel vital en el proceso de invasión del virus.**
- 5) ¿Es patógeno o nocivo de cualquier otra forma (*incluidos sus productos extracelulares*) el organismo donante, vivo o muerto? **El inserto es un gen sintético.**
- 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? **No aplica.**
- c) Las secuencias insertadas: ¿están implicadas de alguna forma en las propiedades patógenas o nocivas del organismo? **Sí, porque es la proteína implicada en la unión del virus a las células del huésped. Pero se trabaja con gen sintético.**
- 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: **producir un vector adenovirus recombinante con la proteína S del virus SARS-CoV-2 para desarrollar una vacuna eficaz frente la COVID-19.**
- 3) Método utilizado para llevar a cabo la modificación genética: **técnica de ADN recombinante. El ectodominio de la proteína espícula truncada fue sintetizado mediante eBlocks TM (Integrated DNA Technologies). Un casete de expresión que contiene el promotor del Citomegalovirus (CMV) y regiones “enhancer”, el ectodominio de la proteína espícula**



truncada, un elemento WPRE, y una secuencia señal de poliadenilación, fueron ensamblados en un plásmido intermedio utilizando Gibson Assembly master mix (Gibson Ref. A46636). Para obtener el prototipo vacunal, el casete de expresión completo fue amplificado mediante PCR, a partir del plásmido intermedio y ensamblado en el plásmido pRLF1 que contiene el esqueleto genómico del vector adenovirus (Gibson A46636).



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

SÍ  NO

En caso afirmativo:

a) Tipo e identidad del vector: **vector basado en adenovirus tipo 5.**

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*): (**Ver anexo 1 confidencial**)

d) Gama de hospedadores del vector: **humano.**

e) Características de la movilidad del vector:

i) factores de movilización

ii) Si el vector es un bacteriófago ¿se han inactivado sus propiedades lisogénicas?  
**No aplica.**

iii) ¿Puede el vector transferir marcadores de resistencia a otros organismos? **No.**

5) Información del inserto:

a) Dimensiones del inserto, mapa de restricción y secuencia: (**Ver Anexo2 confidencial**)

b) Origen y función específica de cada parte del inserto: **dominio de unión al receptor de proteína de la espícula de SARS-CoV-2 basado en el genoma del virus publicado (Lu et al. 2020).**

Lu M, Uchil PD, Li W, Zheng D, Terry DS, Gorman J, Shi W, Zhang B, Zhou T, Ding S, Gasser R, Prévost J, Beaudoin-Bussièeres G, Anand SP, Laumaea A, Grover JR, Liu L, Ho DD, Mascola JR, Finzi A, Kwong PD, Blanchard SC, Mothes W. Real-Time Conformational Dynamics of SARS-CoV-2 Spikes on Virus Particles. Cell Host Microbe. 2020 Dec 9;28(6):880-891.e8. doi: 10.1016/j.chom.2020.11.001. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33242391; PMCID: PMC7664471.

c) Descripción del método utilizado para la transformación: **tecnología recombinante. Concretamente la reacción ensamblada obtenida previamente (mediante Gibson A46636) fue transformada E.coli competente XL-1 generadas in-house, y sembrada en placas de agar conteniendo 100 ug/ml ampicilina. Las colonias positivas fueron seleccionadas mediante colony-PCR y fueron cultivadas en medio LB con 100 ug/ml de ampicilina y el plásmido purificado con Qiagen Plasmid Plus**



**Midi Kit. Los recombinantes seleccionados correctos fueron confirmados mediante secuenciación.**

- d) Información sobre los genes estructurales presentes en el inserto: **proteína de la espícula (parcial).**
- e) Información sobre los elementos reguladores presentes en el inserto: **promotor de citomegalovirus para impulsar la expresión del inserto.**
- 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.



## VI. INFORMACIÓN RELATIVA AL ORGANISMO MODIFICADO GENÉTICAMENTE

1) Estado y expresión del material genético introducido:

a) ¿Es un plásmido libre? **No.**

En caso afirmativo: **No aplica.**

i) Número de copias:

ii) ¿El plásmido recuperado corresponde al construido?

b) ¿Está integrado en los cromosomas nucleares?: **No.**

En caso afirmativo: **No aplica.**

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*):

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.

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:



**El OMG no es replicativo y, por lo tanto, no coincide con la patogenicidad del adenovirus de tipo silvestre. El inserto no afecta las propiedades del OMG, no aporta propiedades nocivas.**

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

**El OMG no es replicativo y, por lo tanto, no coincide con la patogenicidad del adenovirus de tipo silvestre. El inserto no afecta las propiedades del OMG, no aporta propiedades nocivas.**

- c) ¿Es diferente el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad para el hombre, plantas o animales? En caso afirmativo, especificar:

**El OMG no es replicativo y, por lo tanto, no coincide con la patogenicidad del adenovirus de tipo silvestre para el hombre, plantas o animales. El inserto no afecta las propiedades del OMG, no aporta propiedades nocivas.**

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

**El OMG no puede replicar ni causar daños sobre el medio ambiente y en cualquier caso será manipulado en instalaciones de bioseguridad de nivel 3.**

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

**No aplica.**

- f) Marcadores específicos del OMG:

**No aplica.**

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

**Estable.**

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

**No se ha estudiado si un adenovirus liberado al medio ambiente podría recombinarse con adenovirus del propio animal.**

- 5) Descripción de métodos de identificación y aislamiento empleados:

- a) Técnicas utilizadas para la identificación del OMG: **Técnicas moleculares.**  
b) Técnicas empleadas para aislar el OMG en el medio ambiente: **No aplica.**



## 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: **100 µL/animal**
- b) Número de plantas: **No aplica.**
- c) Número de animales: **68**

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).*

**Junio-Agosto 2023**

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

**La necesidad de la actividad confinada se justifica por la infección del modelo de hámster sirio con SARS-CoV-2. La finalidad de estos modelos es estudiar la dinámica de inmunización frente a la infección por SARS-CoV-2.**

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 procede de Rokote Laboratories, Finlandia. Se adjunta informe de evaluación de riesgo de OMG por parte de las autoridades finesas, como Anexo 3.**

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>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:



Para los OMG procedentes de Finlandia, el tipo de transporte, manejo y embalaje, documentación de acompañamiento e identificación y etiquetado seguirán la legislación internacional y nacional vigente; concretamente triple embalaje según instrucciones de empaquetado PI605/640 y categorización como UN 3245, con designación oficial de transporte “GENETICALLY MODIFIED MICRO- ORGANISMS. La documentación consistirá en un detalle del material enviado, una declaración de infectividad firmada en origen y el permiso de importación que se haya tramitado con la autoridad competente

- 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*):

La manipulación de los OMG y el manejo de los animales del estudio, así como la inoculación con SARS-CoV-2 se llevarán a cabo en el laboratorio de nivel 3 de contención biológica. Las infecciones y tomas de muestras se llevarán a cabo en cabinas de seguridad biológica de flujo laminar (clase II). El OMG será administrado por vía intranasal ( $5 \times 10^{10}$  partículas/animal) en dos dosis separadas, la primera cinco semanas antes de la inoculación con SARS-CoV-2 y la segunda dos semanas antes de la inoculación (inmunización de 21 días). En los días de inmunización, el día de la inoculación (día 0) y los días 2, 5 y 7 post-inoculación, se recogerán muestras de hisopo orofaríngeo para la posterior detección de SARS-CoV-2. Los días de necropsias (2, 4 y 7) se recogerán muestras de sangre para la detección de anticuerpos neutralizantes y tejidos como pulmón y cornete nasal para la detección de virus. Las muestras serán procesadas e inactivadas inmediatamente y congeladas a  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

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

**En CReSA NBS3:**

**Confinamiento primario:** Cabinas de seguridad biológica (CSB); por ejemplo, CSB BIOSTAR CR-0247 y CR-0250 (a Virología CR / 1032); CSB BIOSTAR CR-0246 y CR-0245 (Cultivo Celular, CR / 1031); CSB ESCO StreamLine CR-1545 y BIO-IIA / P CR-0249 (a Bacteriología CR / 1033); la CSB NUAIRE CR-1450 (a Biología Molecular CR / 1035) donde pueden ser hechas las manipulaciones de las muestras infecciosas. Todas las CSB están sometidas a una verificación anual por empresa externa.

**Centrífugas eppendorf 5810R**, con rotores basculantes y cestos provistos de tapas herméticas con n / s 0.032.681 (CR-0271), n / s 0.032.680 (CR-0272), y n / s 0.032.682 (CR-0273). Verificación anual de su velocidad por empresa externa.

**Confinamiento secundario y elementos de biocontención/protección:** cascada de presiones negativas en la Unidad de Alta Biocontención. Boxes experimentales independientes con puertas con junta neumática y con sus propios sistemas de ducha y vestuarios; filtración absoluta independiente para cada box. Acceso del personal a la Unidad solamente si tienen activado su perfil biométrico y configurada para ese acceso.



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

- 1) Proximidad a fuentes de peligro potenciales:  
**No hay fuentes de peligro potenciales que puedan afectar a la actividad, aunque sea indirectamente; ni centrales eléctricas ni nucleares, embalses, ni instalaciones militares, ni objetivos estratégicos. No hay ríos cercanos que puedan salir de su cauce, ni bosques cercanos que puedan quemarse afectando al edificio.**
  
- 2) Descripción de las condiciones climáticas predominantes:  
**Clima mediterráneo sin efectos graves sobre la actividad de la instalación. Por su diseño y ubicación, en una pendiente, el riesgo de inundación es mínimo. La insolación intensa en verano puede afectar a Laboratorios NBS2 incrementando el gasto de energía en mantener condiciones de trabajo, pero tiene efecto escaso, nulo sobre la Unidad de Alta Biocontención, mucho menos expuesta. Situaciones de sequía prolongada con cortes de suministro pueden ser tamponados por la instalación de Alta Biocontención que cuenta con dos depósitos con decenas de miles de litros de capacidad total.**
  
- 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:  
**Laboratorio de Cultivo Celular y Virología, y Equipos (salas CR/1031, CR/1032 y CR/1034, respectivamente) y Biol. Molecular (CR/1035) y Boxes experimentales a asignar, de la Unidad de Alta Biocontención del CReSA (instalación autorizada por el trabajo con OMG de tipo 3 (A / ES / 16 / I-06)).**

## **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* (CReSA) está certificado en Buenas Prácticas de Laboratorio por la Generalitat de Catalunya (Departament de Salut) desde el año 2009, con diversas renovaciones. El certificado actual tiene la referencia BPL/2001/001/CAT (17/gener/2020).**
  
- 2) Formación del personal adscrito:  
**El personal experimental adscrito tiene experiencia probada desde hace muchos años en el manejo de infecciones experimentales con coronavirus zoonóticos como el MERSCoV en el pasado y con el SARSCoV2, actualmente. El personal al cargo de las instalaciones y**



el cuidado de los animales tiene experiencia equivalente. El personal tiene a disposición formaciones internas semestrales de bioseguridad, biocontención, uso de equipos críticos y equipos de protección individual. La mayoría de ellos son doctores en veterinaria o biología y el personal al cuidado de los animales dispone de la preceptiva autorización.

- 3) Programas de limpieza/desinfección/descontaminación:

Aplicación de una desinfección de bancadas, superficies de trabajo e interior de cabinas de seguridad biológica, con diluciones 1/10 de lejía doméstica fresco, preparado en el día, con una concentración de cloro libre de 4.000-5.000 ppm, por tiempo de contacto 5-10 minutos y posterior retirada por aplicación de nebulización de una solución de etanol al 70%. Otros desinfectantes sustitutivos de la lejía diluida 1/10 son el Virkon al 1% o el PERAsafe a las concentraciones indicadas por el fabricante. En cuanto a animalario consultar procedimientos internos específicos, aunque el desinfectante de rutina es Virkon a concentraciones entre el 1% y el 4%.

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

Para CReSA-NBS3: Programa de mantenimiento de aparatos por el confinamiento, entendiendo como elementos de confinamiento; cabinas de seguridad biológica; centrifugas; autoclaves barrera y SAS (Airlock) MATACHANA, sistemas de generación de presión negativa, etc. Durante la parada técnica anual, los equipos son sometidos a verificación, y mantenimientos programados por parte de servicios técnicos externos (SAT), en ocasiones el mismo fabricante, con la emisión de los correspondientes informes de cumplimiento de especificaciones / rango de trabajo.

- 5) Programas de inspección y control del confinamiento:

Para NBS3: Parada técnica anual de la Unidad de Alta Biocontención en la que se hace un control y revisión de los principales elementos críticos de la instalación. Control del confinamiento 24/365 por un sistema electrónico de gestión de parámetros críticos y un servicio del mantenimiento subcontratado externo siempre presente en la instalación. Auditorías internas a cargo del personal de la Oficina de Garantía de Calidad de CReSA.

## X. GESTION E INACTIVACIÓN DE RESIDUOS

- 1) Encargado de la gestión de residuos:

- |                                     |    |                                     |    |                          |
|-------------------------------------|----|-------------------------------------|----|--------------------------|
| a) gestión interna:                 | SÍ | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| b) gestión por una empresa externa: | SÍ | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

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

**PREZERO**



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

**Para CReSA-NBS3:**

Para residuos sólidos, Autoclave con una fase de esterilización que llega a 121°C y mantiene esta temperatura durante 25 minutos (alternativamente tratamiento a 134°C por 5 minutos). Para residuos líquidos, Autoclave con una fase de esterilización que llega a 121°C y mantiene esta temperatura durante 25 minutos, sin fase de secado posterior.

Los autoclaves disponibles son: los propios Laboratorios NBS3 equipo MATACHANA S1000 n / s E-18015 y CR-0576; sala limpieza zona sucia, equipo MATACHANA n / s E-18016 y CR-0476 y en sala efluentes planta 0, equipo MATACHANA n / s E-18017 y CR-0477.

La eficacia de los autoclaves se evalúa con cada carga infecciosa con testigos microbiológicos de *Geobacillus stearothermophilus*, y anualmente por sondas propias calibradas (verificación interna) y verificación / mapeo por empresa externa.

Digestión alcalina de los cadáveres de animales infectados con patógenos no zoonóticos, mezclando carcasas y una solución de hidróxido potásico, hasta alcanzar un pH 13 y una temperatura de 150°C por un mínimo de 3 horas a 3 atmósferas de sobrepresión. Para cadáver infectados con virus zoonóticos, no es el presente caso, incineración en contenedores cerrados y herméticos para evitar toda manipulación por parte del personal ejecutante.

Tratamiento químico de los efluentes: Elevación del pH a 12 mediante la adición de hidróxido sódico (NaOH), con comprobación manual del valor de pH una vez alcanzado, mantenimiento en agitación constante durante 12 horas, neutralización del pH por adición de ácido clorhídrico (HCl) hasta alcanzar un pH entre 8 y 9,4. Una vez comprobado este pH hay que solicitar obligatoriamente autorización al responsable de la Unidad de Alta Biocontención o persona delegada, para proceder al vaciado del tanque.

Doble filtración mediante filtros HEPA de todo el aire que hay en la Unidad de Alta Biocontención (NBS3). Filtro HEPA absoluto a la salida de cada box experimental donde se mantienen los animales o bien en la sala de necropsias y batería de filtración de 10 filtros HEPA absolutos previamente a la salida hacia el exterior lo que supone una doble filtración absoluta de todo aire que se encuentra dentro de la Unidad de Alta Biocontención.

En cuanto a los residuos citostáticos (agentes mutagénicos, intercalantes, caotrópicos, etc.) como pueden ser soluciones con bromuro de etidio, tampones de lisis y lavado de kits de extracción de ácidos nucleicos, etc., estos se descartan en bidones por residuos de tipo IV que son cerrados herméticamente y recogidos por gestor de transporte de residuos autorizado.



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

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

**Inoculación accidental por mala praxis o uso de EPIs inadecuados; corte o pinchazo con objeto cortado o punzante por mala praxis o no uso de los EPIs correspondientes; inhalación y / o contacto con mucosas de producto químico tóxico, corrosivo, etc. por mala praxis o no uso de los EPIs correspondientes.**

- 2) Equipamiento de seguridad (especifíquese):

**Para CReSA-NBS3: El trabajo en la Unidad de Alta Biocontención implica trabajar con indumentaria específica de la instalación, no se trabaja con ropa de calle u objetos personales. Técnica de doble guante a todas las actividades con muestras dentro y fuera de CSB. Bata de laboratorio parcialmente hidrofuga de frontal sólido, de puño cerrado. Calzado desinfectable. Disponibilidad de protección respiratoria (mascarillas FFP3 y aparatos de respiración de presión positiva (SR500 Sundstrom)) en caso de que la evaluación de riesgo lo demande.**

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

**Procedimientos normalizados de trabajo de aparatos (CSB, centrifugas, autoclaves, etc.) y salas; normas de actuación en caso de derrames en cabinas de seguridad biológica, superficies y accidentes en centrifugas.**

- 4) Planes de emergencia:

**Hay un plan de emergencia aprobado a disposición del personal.**



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

Nº de Notificación:

**I. RESPONSABLES DE LA ACTIVIDAD**

- 1) Entidad  
Nombre: **Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries (IRTA)**  
Dirección postal: **08140**
  
- 2) Representante legal de la entidad  
Nombre y apellidos: **Josep Usall Rodié**  
NIF: **40893753-Y**  
Cargo: **Director General**  
Tel: **+34 934.674.040**  
Fax: **+34 934.674.042**  
Correo electrónico: **[josep.usall@irta.cat](mailto:josep.usall@irta.cat)**
  
- 3) Responsable científico de la actividad  
Nombre y apellidos: **Cristina Lorca Oro**  
NIF: **46408052D**  
Cargo: **Investigadora**  
Tel: **+34 93 467 4040 Ext. 1730**  
Fax: **+34 93 581 4490**  
Correo electrónico: **[cristina.lorca@irta.cat](mailto:cristina.lorca@irta.cat)**
  
- 4) Responsable de bioseguridad de la instalación donde se realizará la actividad  
Nombre y apellidos: **Xavier Abad Morejón de Girón**  
NIF: **35082196C**  
Cargo: **Responsable de la Unidad de Biocontención y Laboratorios**  
Tel: **+34 93 467 4040 Ext. 1712**  
Fax: **+34 93 581 4490**  
Correo electrónico: **[xavier.abad@irta.cat](mailto:xavier.abad@irta.cat)**
  
- 5) Indicar cuál de los anteriores actuará como persona de contacto

**Dr. Xavier Abad Morejón de Girón.**



## 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).*

1) Objetivo de la actividad: **Investigación. El objetivo principal de la actividad es evaluar la eficacia de un prototipo vacunal basado en la tecnología de los vectores adenovirales frente a las variantes clásica y Ómicron del SARS-CoV-2 en el modelo animal del hámster sirio. Para ello se utilizarán 5 grupos experimentales: un grupo vacunado y no infectado que será el control negativo, usado para hacer seguimiento de la producción de anticuerpos neutralizantes; un segundo grupo que será inoculado con la variante clásica de SARSCoV2 sin vacunación previa; un tercer grupo vacunado y posteriormente inoculado con la variante clásica. Y los grupos equivalentes para la variante Ómicron, el grupo no vacunado e inoculado con el virus y el último grupo vacunado e inoculado con la variante Ómicron. Los animales vacunados serán inmunizados por vía intranasal con dos dosis, cinco y dos semanas antes de la inoculación con el virus correspondiente. Se analizará la producción de anticuerpos neutralizantes así como se evaluará la carga vírica y las posibles lesiones asociadas a la infección para cada grupo experimental**

2) Duración prevista de la actividad: **Siete semanas (junio-agosto 2023)**

*(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 asociadas 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.

**El organismo receptor (Adenovirus serotipo 5, Ad5, cepa sub360) en su forma natural causa infecciones respiratorias que no requieren un tratamiento específico (Horwitz, 2001; Cupelli and Stehle, 2011). Los Adenovirus no producen alérgenos ni toxinas. En su forma natural los Adenovirus se expanden mediante gotas y a través de las heces y, aunque pueden permanecer latentes durante varios meses en humanos, en la mayoría de los casos sólo se detecta ácido nucleico, pero no virus infeccioso en tejidos.**



## **En el medio ambiente el adenovirus permanece estable en condiciones óptimas hasta varios meses (Horwitz, 2001).**

Horwitz MS. Adenovirus immunoregulatory genes and their cellular targets. *Virology*. 2001 Jan 5;279(1):1-8. doi: 10.1006/viro.2000.0738. PMID: 11145883.

Cupelli K, Stehle T. Viral attachment strategies: the many faces of adenoviruses. *Curr Opin Virol*. 2011 Aug;1(2):84-91. doi: 10.1016/j.coviro.2011.05.024. Epub 2011 Jun 30. PMID: 22440621.

### b) Organismo donante.

#### **ADNc clonado sintéticamente que expresa la proteína S truncada del SARS-CoV-2.**

### c) Inserto.

**La proteína de la espícula o spike (S), o partes de esta, no es nociva para el organismo receptor. Sin embargo, puede tener un impacto en el tropismo del vector Adenovirus. Anteriormente se ha documentado vacunas basadas en vector Adenovirus que contenían la proteína S del SARS-CoV, originado en 2002/03 (Gao *et al.* 2003, See *et al.* 2006). En estos estudios no se documentó ningún efecto adverso relacionado con la seguridad del vector.**

**Además, también hay estudios que demuestran que la inmunización intranasal con vacuna basada en Adenovirus y con la proteína S del MERS-coronavirus es eficaz cuando se ha probado en ratones y chimpancés (Jia *et al.* 2019; Kim *et al.* 2019).**

Gao W, Tamin A, Soloff A, D'Aiuto L, Nwanegbo E, Robbins PD, Bellini WJ, Barratt-Boyes S, Gambotto A. Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys. *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1895-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14962-8. PMID: 14667748; PMCID: PMC7112457.

See RH, Zakhartchouk AN, Petric M, Lawrence DJ, Mok CPY, Hogan RJ, Rowe T, Zitzow LA, Karunakaran KP, Hitt MM, Graham FL, Prevec L, Mahony JB, Sharon C, Auperin TC, Rini JM, Tingle AJ, Scheifele DW, Skowronski DM, Patrick DM, Voss TG, Babiuk LA, Gauldie J, Roper RL, Brunham RC, Finlay BB. Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus. *J Gen Virol*. 2006 Mar;87(Pt 3):641-650. doi: 10.1099/vir.0.81579-0. PMID: 16476986.

Jia W, Channappanavar R, Zhang C, Li M, Zhou H, Zhang S, Zhou P, Xu J, Shan S, Shi X, Wang X, Zhao J, Zhou D, Perlman S, Zhang L. Single intranasal immunization with chimpanzee adenovirus-based vaccine induces sustained and protective immunity against MERS-CoV infection. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):760-772. doi: 10.1080/22221751.2019.1620083. PMID: 31130102; PMCID: PMC6542157.

Kim MH, Kim HJ, Chang J. Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS One*. 2019 Jul 22;14(7):e0220196. doi: 10.1371/journal.pone.0220196. PMID: 31329652; PMCID: PMC6645677.

### d) Vector.

**El vector (*pAd Apt Adenoviral vector mapping units 9-16 from the Ad5 genome*) final no permanece en la estructura final del OMG.**

### e) Organismo modificado genéticamente resultante.

**El OMG resultante es no replicativo y, en principio, no es patogénico en humanos, y se clasifica como tipo 2. Este tipo de OMG (vector adenovirus) se ha utilizado en ensayos clínicos y ha resultado ser muy seguro, sin causar problemas de salud en pacientes después de seguimientos de períodos cortos y largos (Hedman *et al.* 2003, Muona *et al.* 2012).**



**En caso de que se produjese un virus replicativo como resultado de recombinación su infectividad estaría comprometida debido a la delección del gen E3. Además, la propagación de estos virus en un modelo animal experimental sería poco probable porque la proliferación de adenovirus es muy especie-específico y no se han encontrado que adenovirus humanos generen nuevos virus en, por ejemplo, ratones (Horwitz, 2001).**

Hedman M, Hartikainen J, Syväne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivelä A, Vanninen E, Mussalo H, Kauppila E, Simula S, Närvänen O, Rantala A, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Laakso M, Ylä-Herttua S. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation*. 2003 Jun 3;107(21):2677-83. doi: 10.1161/01.CIR.0000070540.80780.92. Epub 2003 May 12. PMID: 12742981.

Muona K, Mäkinen K, Hedman M, Manninen H, Ylä-Herttua S. 10-year safety follow-up in patients with local VEGF gene transfer to ischemic lower limb. *Gene Ther*. 2012 Apr;19(4):392-5. doi: 10.1038/gt.2011.109. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21776026.

Horwitz MS. Adenovirus immunoregulatory genes and their cellular targets. *Virology*. 2001 Jan 5;279(1):1-8. doi: 10.1006/viro.2000.0738. PMID: 11145883.

f) Efectos para la salud humana y la sanidad animal y vegetal.

**El prototipo vacunal FINCoVac2.1, basado en adenovirus recombinante que expresa una parte de la proteína S del SARS-CoV-2 no es patogénico para humanos, y es deficiente a la replicación porque se ha delecionado el gen E1 y el gen E3. La línea celular utilizada para la producción contiene la región E1 del Adenovirus. En el caso que se produzcan virus infecciosos durante la producción del producto vacunal debido a la recombinación entre el vector adenoviral y la región E1 de la línea celular, su infectividad sería baja debido a la delección de E3. Los adenovirus son especie-específicos, y es altamente improbable que se de una replicación de virus competentes en una infección en roedores. Además, la replicación de virus competentes se neutralizaría de forma eficaz por el sistema inmune.**

**En caso de que personal investigador se infectase con un Adenovirus competente, podría resultar en una infección de tracto respiratorio superior sin necesidad de ningún tratamiento. El riesgo de exposición es muy bajo, sobre todo si lo comparamos con una infección natural por Adenovirus.**

**Como el Adenovirus recombinante es deficiente en su replicación, en caso de que el virus infectase a un trabajador, no sería capaz de replicar. Además, aproximadamente el 40-60% de la población es seropositiva a Ad tipo 5, así que en estos casos se generaría una respuesta inmune capaz de eliminar al virus antes de una sobreexpresión de la proteína. La exposición más probable de un trabajador / personal investigador sería vía inhalatoria.**

g) Efectos para el medio ambiente.

**Sólo se utilizan lotes de virus diluidos y testados funcionalmente en el centro de experimentación animal. No se ha observado que los animales excreten el virus mediante heces, orina o sangre ni que infecten a animales de la misma jaula. Por lo tanto, ni las camas de los animales ni las jaulas estarán en contacto directo con el virus. La contaminación del medio ambiente es muy poco probable. Además, se ha**



comprobado que el adenovirus atenuado no replicativo continúa siendo infeccioso durante un tiempo mucho más corto que los virus de tipo salvaje correspondiente (Reuter et al. 2012). Cuando se inyectan animales experimentales con el virus, si queda virus en la piel en el lugar de inyección se inactiva con etanol 70% o con solución SDS y, en caso de que el punto de inyección sangre un poco, se espera a que coagulo antes de la inactivación. La exposición del personal a GMO es poco probable.

**En ambientes de trabajo (cabinas de seguridad biológica) se utilizará la desinfección química (agentes virucidas) y el autoclavado de utensilios a 121°C durante un mínimo de 25 minutos.**

Reuter JD, Fang X, Ly CS, Suter KK, Gibbs D. Assessment of hazard risk associated with the intravenous use of viral vectors in rodents. *Comp Med.* 2012 Oct;62(5):361-70. PMID: 23114039; PMCID: PMC3472600.

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.

- Características de la/s actividad/es (medidas de confinamiento y control, y exposición humana y ambiental).
- Concentración y escala utilizadas.
- 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).

**Las características de la actividad son un uso confinado del OMG para inoculación en animales de experimentación (hámsteres), y obtención de muestras para evaluar la eficacia del prototipo vacunal. El confinamiento será el típico de una unidad de Alta Biocontención (con duchas obligatorias de salida del box experimental y también de la instalación, filtración absoluta el aire, descontaminación química de los efluentes y eliminación de las carcasas infectadas por digestión alcalina o incineración). Acceso del personal a la Unidad solamente si tienen activado su perfil biométrico. Todas estas barreras de confinamiento y control garantizan su no diseminación al exterior, por tanto, nulo impacto ambiental. Todos los residuos generados serán objeto de recogida por gestores autorizados. En los que respecta a la exposición humana, el vector adenoviral se considera poco peligroso, pero, aun así, el personal en los boxes**



experimentales trabajará con guantes y mascarilla quirúrgica y en laboratorio todas las muestras se procesaran con los EPIs habituales y dentro de cabina de seguridad biológica (ver detalles más adelante) antes del desafío con el virus SARSCoV2 silvestre. Una vez inoculado el SARSCoV2, el personal pasa a usar un mono Tyvek o equivalente por encima de la ropa de trabajo, doble guante, mascarilla FFP3 y equipos de respiración con presión positiva (PAPR).

La vacuna basada en Ad5 se administrará a una concentración de  $5 \times 10^{10}$  partículas virales por animal, a un volumen final de 0,1ml. Se recibirá el OMG preparado en el laboratorio de origen, listo para ser administrado a los animales.

El confinamiento primario en laboratorios se hará en cabinas de seguridad biológica (CSB); por ejemplo, CSB BIOSTAR CR-0247 y CR-0250 (laboratorio CR/1032); CSB BIOSTAR CR-0246 y CR-0245 (laboratorio CR/1031); CSB NUAIRE CR-1450 (laboratorio CR/1035) donde se hará la manipulación de las muestras infecciosas y la CSB NUAIRE NU437300E CR-1373 en box 11. Todas las CSB están sometidas a una verificación anual por una empresa externa.

Si deben centrifugarse muestras (por ejemplo, sueros) se utilizarán centrifugas eppendorf 5810R, con rotores basculantes y cestos con tapas herméticas con n/s 0032681 (CR-0271), n/s 0032680 (CR-0272), y n/s 0032682 (CR-0273). Verificación anual de velocidad por una empresa externa.

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

El OMG objeto de estudio ha sido categorizado, per se, como tipo 1 por parte del productor del mismo. Sin embargo, siguiendo la normativa estatal aquí es considerado OMG de tipo 2. El responsable de bioseguridad de IRTA-CReSA también estaría de acuerdo con esta última categorización, pero al implicar la actividad experimental la manipulación de SARSCoV2, traslada toda la actividad ya sea in vitro o in vivo a condiciones de alta biocontención. Por tanto, las medidas a emplear serán las mismas que se utilizan para trabajar con el virus SARSCoV2 virulento, un agente de grupo de peligrosidad 3. Con este virus silvestre, sin modificar, la instalación lleva trabajando más de 3 años, prestando apoyo a las administraciones públicas en su diagnóstico, y para su prevención y control (evaluación de antivirales, por ejemplo), y siempre aprovechando las condiciones de alta seguridad biológica del CReSA.

- 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.)
- b) Condiciones en las que podría producirse un accidente.
- c) Equipos de seguridad, sistemas de alarma y métodos de confinamiento adicionales.



d) Planes de emergencia.

**No hay fuentes de peligro potenciales que puedan afectar a la actividad, aunque sea indirectamente; ni centrales eléctricas ni nucleares, embalses, ni instalaciones militares, ni objetivos estratégicos. No hay ríos cercanos que puedan salir de su cauce, ni bosques cercanos que puedan quemarse afectando al edificio.**

**El accidente puede producirse por el escape de algún material asociado al estudio. Los boxes experimentales disponen de ducha individual y ésta es obligatoria por lo que no hay que contar con arrastre del patógeno por el experimentador hacia el exterior. Además, hay una segunda ducha obligatoria antes de salir de la propia Unidad de Alta Biocontención. Toda la ropa e indumentaria se lava y se autoclava dentro de la instalación. Todos los residuos sólidos de laboratorio, asimilables a plástico de un solo uso, son sometidos a esterilización por autoclave (autoclaves bajo mantenimiento semestral y validados anualmente en ciclos con y sin carga, con datos con trazabilidad ENAC); todas las cargas individuales (ciclos) se trazan con testimonios biológicos que se incuban y se leen antes de decidir si la carga es eliminable.**

**Todas las carcasas de los animales, una vez acabado el experimento, son sometidas a digestión alcalina, a 150°C y pH de 13 por un periodo mínimo de 4 horas. Es imposible culminar el ciclo sin alcanzar estos parámetros y en todo caso el contenido procesado pasa a un tanque dentro de la Unidad de Alta Biocontención y, por tanto, queda retenido, antes de su bombeo a exterior donde es recogido por camión de empresa homologada para dicha recogida. Si el tanque se rompiera sería imposible que se liberara su contenido la exterior porque se encuentra dentro de una cubeta deprimida en la planta baja de la Unidad con una capacidad que excede con mucho el volumen nominal del tanque.**

**El vector adenoviral no se puede catalogar como un virus de transmisión claramente aerógena pero la Unidad dispone de un doble sistema de filtración HEPA del aire de salida de los boxes experimentales y laboratorios bajo Biocontención y uno de ellos va provisto de pre-filtro; si bien un accidente en un filtro HEPA es muy poco probable, la posibilidad que afecta a los dos al mismo tiempo es prácticamente cero.**

**Finalmente, los efluentes no pueden bombearse al exterior sin comprobación previa que los parámetros de la descontaminación química se han alcanzado (pH 12 por 12 horas en agitación); no pueden fluir fuera de la instalación tampoco al encontrarse los tanques todos ellos en el interior de una cubeta deprimida en la planta baja de la Unidad con una capacidad que excede con mucho el volumen nominal de los tanques y permitiría su descontaminación dentro de la Unidad en caso de rotura de los mismos.**

**Por otro lado, en caso de accidente del digestor podría la eliminación de carcasas realizarse en el incinerador que se encuentra también en la misma planta 0 de la Unidad de Alta Biocontención, que es utilizado también para la eliminación de piensos y alimentos sobrantes implicados en el estudio.**

**Hay un plan de emergencia y evacuación de la Unidad de Alta Biocontención, que es repasado semestralmente con el personal. En este plan se prioriza, siempre que es**



**posible la bioseguridad, intentando que la salida del personal sea sin la indumentaria empleada dentro de la Unidad de Alta Biocontención, y aislado este personal del resto de personal evacuado de zonas convencionales.**

**Hay un plan de contingencias, lo que viene a llamarse un “disaster plan” que se adjunta como documentación complementaria de esta solicitud.**