



**EVALUACIÓN DE RIESGO DE OPERACIONES DE UTILIZACIÓN CONFINADA DE
ORGANISMOS MODIFICADOS GENETICAMENTE (Ver NOTA (1))**

Nº de Registro: Instalación autorizada por la Comisión del Ministerio de Medio Ambiente A/ES/06/I-01 y autorizada por la Comunidad de Madrid con fecha 22/10/2003 Ref 04/126373.6/03	Nº de Notificación: Instalación autorizada por la Comisión del Ministerio de Medio Ambiente A/ES/06/I-01 y autorizada por la Comunidad de Madrid con fecha 22/10/2003 Ref 04/126373.6/03
---	---

A. Notificador

1. Nombre del Centro, Institución o Empresa:

Centro de Investigación en "Diseases of the Developing World" (DDW) (Enfermedades de Países en vías de Desarrollo) de GlaxoSmithKline Investigación y Desarrollo, S.L.

2. Domicilio del notificador:

Calle Severo Ochoa, 2
Parque Tecnológico de Madrid
28760 Tres Cantos

3. Responsable de la actividad de utilización confinada:

Dra. Maria Jose Lafuente Monasterio /Doña Ana Ferrón

Tel: 669015023 / 609 412 540

Fax: 918070595 / 91 8070575

Correo electrónico: maria.j.lafuente-monasterio@gsk.com/ ana.l.ferron@gsk.com

Firma del notificador / Doña Rosa Domínguez Amat:



B. Descripción de la actividad.

1. Objetivo de la actividad:

Identificar fármacos contra malaria utilizando las cepas de *Plasmodium falciparum* modificadas genéticamente conteniendo las proteínas GFP ("Green Fluorescence Protein") y Luciferasa. Estas proteínas son marcadores que facilitan la identificación de la actividad antimalárica de los fármacos gracias a facilitar la identificación de los parásitos que expresan estas proteínas marcadoras.

2. Duración de la actividad:

Indefinida.

C. Evaluación de riesgo (Ver NOTA (2))

1. Identificación de las propiedades nocivas del OMG, en función de las características del: (Ver NOTA (3))

1.1. Organismo receptor.

El organismo receptor es *Plasmodium falciparum*. *P. falciparum* está clasificado dentro del nivel de bioseguridad 3* (aquel agente que puede provocar una enfermedad grave en el hombre y constituir un serio peligro para los trabajadores, con riesgo de que se propague a la colectividad y existiendo generalmente una profilaxis o tratamiento eficaz. Normalmente no infeccioso a través del aire (RD 664/1997). Existen tratamientos eficaces que erradican el patógeno.

No se les conoce participación en procesos ambientales. Ni se conocen plásmidos ni virus endógenos capaces de movilizar el ADN introducido a otras especies o microorganismos. No tienen fases de vida libre ni forman estructuras resistentes de supervivencia en el medio.

1.2. Organismo donante.

La modificación genética proviene de la inserción del plásmido pEFGFP por recombinación en la cepa de *Plasmodium falciparum* NF54. El plásmido pEFGFP contiene la secuencia de DNA que codifica la proteína GFP de *Aequorea victoria* y la secuencia codificante de la proteína luciferasa de luciérnaga. Ambas regiones codificantes se encuentran bajo el control del promotor EF1 α de *Plasmodium falciparum* (PF13-0304) y se integran en el gen de *Plasmodium* Pf47 (PF13-0248).

1.3. Inserto.

La región insertada corresponde a la secuencia codificadora de las proteínas GFP y Luc bajo el promotor de *Plasmodium* EF1a.

1.4. Vector.

El plásmido utilizado es el pEFGFP



1.5. Organismo modificado genéticamente resultante.

1.5.1 Efectos para la salud humana. El organismo modificado genéticamente no presenta mayor virulencia que la cepa parental.

1.5.2 Efectos para el medio ambiente. Ninguno previsible.

2. Clasificación inicial del organismo modificado genéticamente: (Ver NOTA (4))

Tipo 1	<input type="checkbox"/>
Tipo 2	<input type="checkbox"/>
Tipo 3	<input checked="" type="checkbox"/>
Tipo 4	<input type="checkbox"/>

3. Probabilidad de que se produzcan efectos nocivos y gravedad de los mismos, en función de: (Ver NOTA (5))

3.1. Características de la actividad (medidas de confinamiento y control, y exposición humana y ambiental).

Los experimentos con la cepa de *Plasmodium* modificada genéticamente se llevarán a cabo conforme a las directrices del Real Decreto 664/1997 aplicables a organismos clasificados en el nivel de bioseguridad 3*. El trabajo se hará en laboratorios dedicados, claramente marcados, con control individual de accesos. Los laboratorios cumplen además todos los requisitos de contención de nivel 3*. Las manipulaciones experimentales se realizarán siguiendo los procedimientos acordados. Se mantendrán muestras congeladas del organismo en ultracongeladores de -150°C de acceso restringido al personal autorizado. Los residuos generados serán inactivados previamente a su esterilización por autoclavado.

La exposición humana se minimizará. Se evitará el uso de material de vidrio.

La liberación accidental al medio ambiente se evitará trabajando con un nivel de contención tipo 3* y autoclavando de todos los residuos biológicos. Todos los residuos, una vez esterilizados, son retirados por empresas especializadas autorizadas: CONSENUR, S. A. para los sólidos (autorización nº A-3674941/MD/21) y Cartera Ambiental, S. A. para los líquidos (autorización nº A-80/05440-6/MD/21/99012), para ser eliminados según la legislación medioambiental vigente.

3.2. Concentración y escala utilizadas.

El volumen de muestra de *Plasmodium falciparum* modificado es el mínimo que asegure la infectividad deseada no sobrepasando los 2×10^7 parásitos.

3.3. 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 actividades a realizar que conllevarán el uso de esta cepa de parásitos modificada genéticamente se llevarán a cabo en las instalaciones de nivel de bioseguridad siguiendo los procedimientos de contención y confinamiento del microorganismo de forma que impidan su



exposición al entorno. La patogenicidad de la nueva cepa no se ve incrementada y es sensible al tratamiento por los antimaláricos estándar. La longevidad de la cepa tampoco se ve afectada y el ciclo de vida del parásito es el mismo que para el microorganismo no modificado.

Los residuos generados durante la manipulación serán inactivados e introducidos en bolsas de autoclave dentro de la cabina, que una vez cerradas se meterán dentro de otra bolsa, para introducirla en un contenedor para proceder a su autoclavado.

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

Las inserciones en la cepa parental no afectan al nivel de virulencia del parásito y su patogenicidad por lo que el OMG se puede clasificar como organismo de nivel 3*. Las manipulaciones de dicho organismo se llevarán a cabo en laboratorios de nivel de contención 3, incluyendo control de accesos y procedimientos operativos que eliminan o minimizan el uso de objetos punzantes y cortantes, material de vidrio.

5. Determinación del riesgo en el caso de que se produzca una liberación accidental: (Ver NOTA (6))

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

El emplazamiento de la instalación es urbano y las condiciones climáticas predominantes son de tipo continental extremado seco. La instalación es un edificio aislado del tráfico de personas no implicadas en labores de I+D, con accesos controlados electrónicamente de nivel de contención biológica 3, al que sólo accede personal autorizado. Dentro de la zona bioprotegida no se utilizan elementos que produzcan llamas y además está construido con paneles tipo sándwich de chapa lacada con alma de poliuretano M1 (autoextinguible, no propagador de la llama).

- 5.2. Condiciones en las que podría producirse un accidente.

Incumplimiento grave de los procedimientos normalizados de trabajo. Punción con material conteniendo células parasitizadas.

- 5.3. Equipos de seguridad, sistemas de alarma y métodos de confinamiento adicionales.

Los descritos

- 5.4. Planes de emergencia.

Los planes de emergencia del centro DDW se encuentran integrados en el Plan de Autoprotección de los edificios de GLAXOSMITHKLINE, situados en la calle Severo Ochoa, 2 y Santiago Grisolia, 4 del Parque Tecnológico de Madrid, en Tres Cantos, (MADRID). Este plan de autoprotección tiene por finalidad la organización de los recursos humanos y los medios materiales disponibles para la prevención del riesgo de incendio o de cualquier otro equivalente, así como para garantizar la evacuación y la intervención inmediata.

Del plan de autoprotección hemos extraído los apartados específicos para los laboratorios NCB3* (denominados P3* en el plan de autoprotección). Se adjuntan estos apartados.



En el DDW también existen planes normalizados de trabajo (PNTs) y el PNT/009/RD/Bio hace referencia a las medidas de emergencia en caso de accidente en el laboratorio donde se manipule *P. falciparum*. Se adjuntan PNTs de trabajo in vitro e in vivo.

NOTAS al Modelo de Evaluación de riesgo de operaciones de utilización confinada de organismos modificados genéticamente

- (1) Para la elaboración de la evaluación de riesgo de la actividad propuesta se tendrá en cuenta toda la información suministrada, en su caso, en el formulario relativo a la Notificación de Operaciones con organismo modificados genéticamente (Parte A), así como el relativo a la Notificación de Instalaciones donde se realizan operaciones con organismos modificados genéticamente (Parte B).
- (2) Para llevar a cabo dicha evaluación se tendrá en cuenta el procedimiento establecido en el Anexo III de la Directiva 98/81/CE, de 26 de octubre de 1998 y la Decisión de la Comisión 2000/608/CE, de 27 de septiembre, relativa a las notas de orientación para la evaluación de riesgo descrita en el Anexo III de la Directiva 98/81/CE.
- (3) Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto.
- (4) Para establecer esta primera valoración se tendrá en cuenta lo dispuesto en el artículo 5.3 de la Directiva 98/81/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).
- (5) Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto.
- (6) Desarrollar con la extensión que proceda, siguiendo el orden propuesto.