

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw W.J. Mansveld
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 06 juni 2013
KENMERK CGM/130606-01
ONDERWERP Advies: Classificatie van elf adenovirus serotypen

Geachte mevrouw Mansveld,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de wijziging van vergunning IG 10-060/07 met de titel 'Genereren van replicatie-competente en replicatie-defectieve recombinante adenovirale vectoren' van Batavia Bioservices B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht te adviseren over de classificatie van en de inschaling van werkzaamheden met enkele humane en dierlijke adenovirussen. De aanvrager is van plan om replicatiedefectieve adenovirale vectoren te genereren gebaseerd op Human adenovirus serotype 4, 36, 37, 40, 52, 53 en 56, op het Bovine adenovirus serotype 4, het Simian adenovirus serotype 13 en 19 en het Murine adenovirus serotype 2.

Adenovirussen worden gekenmerkt door een gastheerbereik dat is beperkt tot één soort of nauw verwante soorten. Infecties met adenovirussen verlopen doorgaans zonder symptomen of met een lichte verkoudheid, hoewel patiënten of dieren met een verzwakt immuunsysteem ziek kunnen worden. Alle eerder geclassificeerde adenovirussen zijn voor gg-werkzaamheden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.

De COGEM is van mening dat de elf humane en dierlijke adenovirussen ingedeeld kunnen worden in pathogeniteitsklasse 2. Dientengevolge adviseert zij om de klonering van de genoomfragmenten van bovengenoemde virussen uit te voeren op ML-I niveau. Daarnaast adviseert de COGEM de voorgenomen productie en transfectie experimenten in dierlijke cellen met deze adenovirussen in te schalen op ML-II niveau. Om de risico's voor mens en milieu verder te beperken, acht de COGEM het van belang dat alle open handelingen uitgevoerd worden in een veiligheidskabinet klasse-II en dat de medewerkers tijdens de werkzaamheden handschoenen dragen.

Met inachtneming van bovenstaande inperkingsmaatregelen en aanvullende voorschriften is de COGEM van mening dat de risico's voor mens en milieu, van de voorgenomen werkzaamheden, verwaarloosbaar klein zijn.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
 Dr. I. van der Leij, Ministerie van IenM

Classificatie van elf adenovirus serotypen

COGEM advies CGM/130606-01

Inleiding

De COGEM is verzocht te adviseren over een aanvraag tot wijziging van de vergunning voor de constructie en productie van virale vectoren op basis van adenovirussen. De aanvrager is van plan om replicatiedefectieve adenovirale vectoren te genereren gebaseerd op Human adenovirus serotype 4, 36, 37, 40, 52, 53 en 56, op het Bovine adenovirus serotype 4, het Simian adenovirus serotypen 13 en 19 en het Murine adenovirus 2. Deze virussen zijn replicatiedefectief aangezien zij het E1 gen missen.

Adenoviridae

Adenovirale vectoren zijn afgeleid van adenovirussen (*Adenoviridae*, genus *Mastadenovirus*) en worden veelvuldig gebruikt als een effectief genoverdrachtsysteem. De zeven *Human adenovirus* species (A tot en met G) kunnen onderverdeeld worden in meer dan 54 serotypen.¹ Adenovirussen komen ook voor bij onder andere apen, knaagdieren, honden, runderen en vogels. De primaten en humane adenovirus serotypen vallen voor een gedeelte in dezelfde species en er zijn aanwijzingen voor interspecies uitwisseling van deze virussen tussen mensen en apen.^{2,3} Adenovirussen hebben een gastheerbereik dat beperkt is tot één of enkele nauw verwante soorten.^{4,5,6} Adenovirussen kunnen de luchtwegen, het maag-darmstelsel en soms de ogen infecteren.⁷ Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte verkoudheidssymptomen, zonder noodzaak tot medische behandeling.⁸ De infectie is doorgaans zelflimiterend. Bij patiënten met een sterk verzwakt afweersysteem kunnen echter ontstekingen aan de nieren en longen ontstaan met mogelijk fatale gevolgen.⁵ De meeste adenovirusinfecties in mensen zijn subklinisch. Directe of indirecte transmissies vinden plaats via de feces of urine, afhankelijk van het virus type.¹ Infectie van de keel, longen en ogen kan optreden.

Structuur en genomische organisatie van adenovirussen

Adenovirale deeltjes bestaan uit een lineair dubbelstrengs DNA molecuul omgeven door een eiwitmantel.^{4,5} De eiwitmantel bestaat uit capsid-eiwitten met zogenaamde 'fibers', die uitsteken boven het manteloppervlak. De 'fibers' hebben een steel en een kleine kop, waarmee ze binden aan een receptor op de gastheercel.

De genomen van adenovirussen zijn onderverdeeld in een zogenaamde vroege (Early) en late (Late) regio. De vroege regio komt kort na binnenkomst van het virus in de cel tot expressie. De late regio komt pas tot expressie als de DNA-replicatie gestart is. De vroege regio bestaat uit vijf transcriptie-units (E1A, E1B, E2, E3 en E4). De E1A eiwitten zijn betrokken bij de inductie van virale replicatie en expressie van de overige vroege en late genen. De E1B eiwitten beschermen de gastheercel tegen geprogrammeerde celdood (apoptose). De E2 regio codeert voor eiwitten noodzakelijk voor replicatie van het virale genoom. De E3 eiwitten blokkeren de afweerreactie

tegen het virus.^{4,5,9} De E4 regio tenslotte, codeert voor een aantal eiwitten die betrokken zijn bij het controleren van de celcyclus.⁴

Werkzaamheden

De aanvrager is van plan om replicatiedefectieve adenovirale vectoren te genereren voor niet nader in de aanvraag omschreven doeleinden. Deze vectoren zullen gebaseerd zijn op Human adenovirus serotype 4, 36, 37, 40, 52, 53 en 56, op het bovine adenovirus serotype 4, het primaten adenovirus serotype 13 en 19 en het murine adenovirus serotype 2. Om genoemde adenovectoren te genereren, zal ± 5 kb van het linker gedeelte van het adenogeenoom in een plasmide en ± 30 kb van het rechter gedeelte van het adenovirusgenoom in een cosmide gekloneerd worden. Transfectie van dierlijke cellen met deze constructen zal leiden tot de productie van genetisch gemodificeerde (gg) adenovirussen.

Classificatie

De inschaling van werkzaamheden met gg-organismen is mede afhankelijk van de pathogeniteitsklasse van het organisme. Daartoe is het voor een correcte inschaling van de werkzaamheden van belang te weten tot welke pathogeniteitsklasse een organisme behoort. Volgens de 'Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen' worden micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen.¹⁰ Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. De criteria voor indeling in pathogeniteitsklassen zijn als volgt gedefinieerd:

- Een indeling in **pathogeniteitsklasse 1** is van toepassing op een micro-organisme dat in ieder geval voldoet aan een van de volgende voorwaarden:
 - het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
 - het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
 - het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
 - van het micro-organisme is het niet-virulente karakter middels adequate tests aangetoond.

- Een indeling in **pathogeniteitsklasse 2** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat, alsmede een micro-organisme dat bij planten of dieren ziekte kan veroorzaken.

- Een indeling in **pathogeniteitsklasse 3** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.
- Een indeling in **pathogeniteitsklasse 4** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.

Eerdere COGEM adviezen

In 2012 heeft de COGEM geadviseerd over de classificaties van humaan- en dierpathogene virussen.¹¹ In deze lijst werden Human adenovirus serotypen 2 en 5 (beiden behorend tot species *Human adenovirus C*) en Human adenovirus serotype 35 (behorend tot species *Human adenovirus B*) ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. In een eerder advies heeft de COGEM geadviseerd over de pathogeniteitsklasse van onbekende apenadenovirussen.¹² Op grond van de lage pathogeniteit van adenovirussen, de verwachte overeenkomsten tussen de nieuwe adenovirussen uit apen en reeds bekende apen- en humane adenovirussen, en het feit dat de te betrekken apen asymptomatisch zullen zijn en in nauw contact staan met mensen, gaf de COGEM aan dat zij de kans zeer klein achtte dat de te isoleren adenovirussen voor de mens pathogener zouden zijn dan eerder beschreven primatenadenovirussen. Daarom zag zij geen redenen om de uit mensapen te isoleren adenovirussen in een hogere pathogeniteitsklasse in te delen dan andere tot dan toe geclassificeerde primatenadenovirussen.

Overweging en advies

Classificaties humane adenovirussen

De aanvrager is van plan om replicatiedefectieve adenovirale vectoren te genereren gebaseerd op Human adenovirus serotypen 4, 36, 37, 40, 52, 53 en 56. Deze adenovirussen behoren allen tot het genus *Mastadenovirus*. COGEM merkt op dat HAdV-56 niet op de ICTV lijst voorkomt en dus nog niet taxonomisch ingedeeld is.¹ Directe of indirecte transmissies vinden plaats via de feces of urine, afhankelijk van het virus type.¹ Infectie van de keel, longen en ogen kan optreden. Er is geen vaccin beschikbaar voor deze adenovirussen.¹³

Human adenovirus serotype 4 (HAdV-4) behoort tot het *Human adenovirus E*.¹ HAdV-4 is voor het eerst geïsoleerd in een militair die gediagnostiseerd was met “acute respiratory disease” (ARD), een ernstige lucht-weg aandoening welke fataal kan aflopen, tijdens een epidemie in de winter van 1952-1953.¹⁴ Humane adenovirussen, en vooral HAdV-4 en -7, zijn verantwoordelijk voor 60-80% van de ARD patiënten in militaire trainingskampen.¹⁴ HAdV-4 kan in uitzonderlijke gevallen (ernstige) ziekte veroorzaken. Besmetting treedt op in omstandigheden waar grote groepen mensen, voor een langere tijd, nauw in contact met elkaar zijn.

Human adenovirus serotype 36 (HAdV-36) behoort tot het *Human adenovirus D*.¹ In 1978 is het virus voor het eerst geïsoleerd uit de feces van een meisje dat leed aan diabetes en gastro-enteritis aan de darmen.¹⁵ Er bestaat een vermoeden dat HAdV-36 betrokken is bij obesitas.^{15,16} Het is niet aangetoond dat HAdV-36 gastro-enteritis veroorzaakt. Tot op heden is het virus niet geassocieerd met enige andere ziekte.

Human adenovirus serotype 40 (HAdV-40) behoort tot het *Human adenovirus F*.¹ HAdV-40 is, samen met HAdV-41, gediagnostiseerd bij meer dan tweederde van de patiënten die last hebben van diarree veroorzaakt door adenovirussen.¹⁷ Na rotavirussen is HAdV-40, samen met HAdV-41, de grootste veroorzaker van acute gastro-enteritis bij jonge kinderen.¹

Human adenovirus serotype 52 (HAdV-52) behoort tot het *Human adenovirus G*.¹ HAdV-52 is geïsoleerd uit patiënten met gastro-enteritis.² Het is niet aangetoond dat HAdV-52 gastro-enteritis veroorzaakt. Tot op heden is het virus niet geassocieerd met enige andere ziekte.

Human adenovirus serotypen 37, 53 en 56 (respectievelijk HAdV-37, HAdV-53 en HAdV-56) behoren tot het *Human adenovirus D*.¹ Human adenovirus 37, 53 en 56 zijn allen geïsoleerd uit patiënten met epidemiologische keratoconjunctivitis (EKC) of urethritis.^{18,19,20,21,22} HAdV-37 is voor het eerst geïsoleerd in 1976 uit het oog van een 40 jarig man die sinds vijf dagen leed aan EKC.¹⁸ Patiënten met EKC hebben een ernstige oogontsteking met mogelijk langdurige problemen met het zicht. Het is een erg besmettelijke infectie en deze verspreidt zich gemakkelijk op drukke plaatsen zoals scholen, verpleeghuizen en ziekenhuizen. Bovendien kan het virus zich verspreiden via zwembadwater. EKC komt wereldwijd voor en is niet leeftijds- of seizoensgebonden.

Hoewel sommige van deze adenovirussen in uitzonderlijke gevallen (ernstige) ziekte kunnen veroorzaken, zijn allen endemisch en verloopt het overgrote deel van de infecties subklinisch.⁸ Op grond van deze overwegingen adviseert de COGEM om HAdV-4, -36, -40, -52, -37, -53 en -56 in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

De 'National Institutes of Health' uit de US heeft de adenovirussen op familieniveau ingeschaald in pathogeniteitsklasse 2.²³ Door de 'Belgian Biosafety Server'²⁴ zijn de adenovirussen op genusniveau ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Door het Duitse 'The Federal Institute for Occupational Safety and Health'²⁵ zijn HAdV-4, -36, en -40 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, terwijl de overige vier adenovirussen niet ingedeeld zijn.

Classificatie dierlijke adenovirussen

De aanvrager is van plan om replicatiedefectieve adenovirale vectoren te genereren gebaseerd op het Bovine adenovirus serotype 4, het Simian adenovirus serotype 13 en 19 en het Murine adenovirus serotype 2. Bovine adenovirus serotype 4 is ingedeeld in het genus *Atadenovirus*, terwijl de overige drie dierlijke adenovirussen ingedeeld zijn in het genus *Mastadenovirus*.^{1,6} Directe of indirecte transmissies vinden plaats via de feces of urine, afhankelijk van het virus type.¹

Infectie van de keel, longen en ogen kan optreden. Er is geen vaccin beschikbaar voor deze adenovirussen.¹³

Bovine adenovirus serotype 4 (BAdV-4) is geïsoleerd uit de longen van een kalf (*Bos taurus*) met pneumo-enteritis.²⁶ Het BAdV-4 kan pneumo-enteritis en diarree veroorzaken in runderen. Volgens de vergunningaanvrager zijn er geen aanwijzingen voor zoönose van dit dierlijke adenovirus.

Simian adenovirus serotype 13 (SAdV-13) is geïsoleerd uit centraal zenuwstelsel weefsel van een Macaca soort.^{27,28} Het weefsel was afkomstig uit een test voor het poliomyelitis vaccin bij apen. Het is onbekend of infectie van apen met dit virus resulteert in ziekteverschijnselen. Er zijn bij de COGEM geen rapportages bekend over zoönose van SAdV-13.

Simian adenovirus serotype 19 (SAdV-19) is in 1962 geïsoleerd uit de feces van een baviaan, die destijds recent gevangen was en die in minimaal contact met de mens is geweest (minder dan twee weken).²⁹ Het is onbekend of infectie van apen met dit virus resulteert in ziekteverschijnselen. Er zijn bij de COGEM geen rapportages bekend over zoönose van SAdV-19.

Murine adenovirus serotype 2 (MAdV-2) is geïsoleerd uit feces van gezonde muizen.³⁰ Het is onbekend of infectie van muizen met dit virus resulteert in ziekteverschijnselen. Er zijn bij de COGEM geen rapportages bekend over zoönose van MAdV-2.

COGEM merkt op dat de virussen SAdV-13, SAdV-19 en MAdV-2 door de ICTV lijst nog niet officieel als serotype beschreven zijn.¹

Uitgaande van de afwezigheid van ziekteverschijnselen of milde ziekteverschijnselen bij hun gastheer, dat de virussen de mens niet kunnen infecteren, en in analogie met overige adenovirussen adviseert de COGEM om BAdV-4, SAdV-13, SAdV-19 en MAdV-2 in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Inschaling van de werkzaamheden

Gezien bovenstaande overwegingen en de daaruit voortkomende indeling van de humane en dierlijke adenovirussen in pathogeniteitsklasse 2, is de COGEM van mening dat het kloneren van de genoemde delen van de genomen van deze adenovirussen uitgevoerd kan worden onder ML-I inperkingsniveau en de daarvoor geldende werkvoorschriften.

De aanvrager is voornemens om animale cellen met de constructen van de humane en dierlijke adenovirussen te transfecteren, en vervolgens animale cellen te infecteren met de resulterende adenovirale vectoren. De COGEM is van mening dat deze werkzaamheden uitgevoerd kunnen worden op ML-II niveau. Om infectie van de medewerker met en daarmee verspreiding van de adenovirussen te voorkomen adviseert ze de volgende aanvullende voorschriften:

- Open handelingen dienen uitgevoerd te worden in een veiligheidskabinet van klasse-II;
- het dragen van handschoenen is verplicht.

De adenovirussen HAdV-37, -53 en -56 kunnen epidemische keratoconjunctivitis veroorzaken. Om infectie van de medewerker met en daarmee verspreiding van HAdV-37, -53 en -56 te voorkomen, is in de adviesvraag toevoeging van een aanvullend voorschrift betreffende het dragen van een beschermende bril voorgesteld. De COGEM is van mening dat het toepassen van een klasse 2 veiligheidskabinet en handschoenen voldoende bescherming biedt om te voorkomen dat, met adenovirussen geïnfecteerd, vocht in de ogen spat of men in de ogen wrijft. Een bril biedt hierbij geen extra bescherming.

Conclusie

Concluderend is de COGEM van mening dat de elf humane en dierlijke adenovirussen ingedeeld kunnen worden in pathogeniteitsklasse 2. Dientengevolge adviseert zij om de klonering van de genoomfragmenten van bovengenoemde virussen uit te voeren op ML-I niveau. Daarnaast adviseert de COGEM de voorgenomen productie en andere werkzaamheden met deze adenovirussen in te schalen op ML-II niveau. Daarbij acht de COGEM het van belang dat alle open handelingen uit gevoerd worden in een veiligheidskabinet klasse-II en dat de medewerkers tijdens de werkzaamheden handschoenen dragen. Met inachtneming van bovenstaande inperkingsmaatregelen en aanvullende voorschriften is de COGEM van mening dat de risico's voor mens en milieu, verbonden aan de productie van en werkzaamheden met replicatiedeficiënte vectoren op basis van de elf humane en dierlijke adenovirussen, verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. King AMQ *et al.* (editors) (2012). Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, Elsevier Academic Press
2. Jones MS *et al.* (2007). New Adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J. Virol.* 81:5978-5984
3. Wevers D *et al.* (2011). Novel adenoviruses in wild primates: a high level of genetic diversity and evidence of zoonotic transmissions. *J Virol* 85:10774-10784
4. McConnell MJ & Imperiale, MJ (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 15:1022-1033
5. Knipe DM & Howley PM (2001). Fields virology, volume two, fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
6. Davison AJ *et al.* (2003). Genetic content and evolution of adenoviruses. *Journal of General Virology.* 84:2895-2908
7. Vorburger SA & Hunt KK (2002). Adenoviral gene therapy. *Oncologist* 7:46-59
8. Brew BJ & Garrick R (1987). Gliomas presenting outside the central nervous system. *Clin Exp Neurol* 23: 111-117

9. Miller DL *et al.* (2006). Adenovirus type 5 exerts genome-wide control over cellular programs governing proliferation, quiescence, and survival. *Genome Biology* 8:R58
10. VROM (2004). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen
11. COGEM (2012). Classificaties van humaan- en dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/120301-01
12. COGEM (2012). Experimenten met onbekende adenovirussen uit mensapen. COGEM advies CGM/121210-01
13. Leen AM *et al.* (2006). Adenoviral infections in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*. 12:243-251
14. Purkayastha A *et al.* (2005). Genomic and Bioinformatics Analysis of HAdV-4, a Human Adenovirus Causing Acute Respiratory Disease: Implications for Gene Therapy and Vaccine Vector Development. *J. Virol.* 79(4): 2559-2572
15. Wigand R *et al.* (1980). New Human Adenovirus (Candidate Adenovirus 36), A Novel Member of Subgroup D. *Archives of Virology*, 64:225--233
16. Arnold J *et al.* (2010). Genomic characterization of human adenovirus 36, a putative obesity agent. *Virus Research*. 149:152–161
17. Wadell G (1988). *Adenoviridae: the adenoviruses*. In: Balows A *et al.* (editors). *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases, Principles and Practice. Viral, Rickettsial and Chlamydial Diseases*, vol. 2. New York, Springer-Verlag. 284–300
18. De Jong JC *et al.* (1981). Adenovirus 37: Identification and characterization of a medically important new adenovirus type of subgroup D. *Journal of Medical Virology*. 7:105-118
19. Walsh MP *et al.* (2009). Evidence of molecular evolution driven by recombination events influencing tropism in a novel human adenovirus that causes epidemic keratoconjunctivitis. *PLoS One*. 4(6):e5635. doi: 10.1371/journal.pone.0005635.
20. Kaneko H *et al.* (2011). Recombination analysis of intermediate human adenovirus type 53 in Japan by complete genome sequence. *J Gen Virol*. 92(Pt 6):1251-9. doi: 10.1099/vir.0.030361-0
21. Robinson CM *et al.* (2011). Computational analysis and identification of an emergent human adenovirus pathogen implicated in a respiratory fatality. *Virology*. 409(2):141-7. doi: 10.1016/j.virol.2010.10.020.
22. Hiroi S *et al.* (2012). A Case of Urethritis Caused by Human Adenovirus Type 56. *Jpn J Infect Dis*. 65(3):273-4.
23. NIH Office of Biotechnology Activities
http://oba.od.nih.gov/oba/rac/Guidelines/NIH_Guidelines_prn.pdf (4 maart 2013)
24. Belgian Biosafety Server http://www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf (20 februari 2013)
25. The Federal Institute for Occupational Safety and Health (BauA). http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile&v=4 (20 februari 2013)
26. Dan A *et al.* (1998). Analysis of the hexon gene sequence of bovine adenovirus type 4 provides further support for a new adenovirus genus (*Atadenovirus*). *Journal of General Virology* 79, 1453-1460

27. Kidd AH *et al.* (1995). Human and simian adenoviruses: phylogenetic inferences from analysis of VA RNA genes. *Virology*. 207(1):32-45
28. Hull RN *et al.* (1958). New viral agents recovered from tissue cultures of monkey kidney cells. III. Recovery of additional agents both from cultures of monkey tissues and directly from tissues and excreta. *Am J Hyg.* 68(1):31-44.
29. Fuentes Marins R *et al.* (1963). Isolation of enteroviruses from the “normal” baboon (*Papio doguera*). *J Bacteriol.* 85:1045-50.
30. Jacques C *et al.* (1994). Molecular cloning, physical mapping and cross-hybridization of the murine adenovirus type 1 and type 2 genomes. *Journal of General Virology*. 75:1311-1317.