

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw W.J. Mansveld  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 25 februari 2014  
**KENMERK** CGM/140225-01  
**ONDERWERP** Aanbieding onderzoeksrapport 'Recombinant Allergens: working safely with recombinant allergenic biologicals'

Geachte mevrouw Mansveld,

Het Bureau GGO en de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) hebben onderzoek laten verrichten naar de risico's van werkzaamheden van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in combinatie met allergenen. In dit onderzoek is aandacht besteed aan de milieurisicoanalyse van werkzaamheden in laboratoria en de op te leggen inperkingsniveaus om de veiligheid te waarborgen. In de Regeling GGO zijn allergenen aangemerkt als schadelijk genproduct, net als bijvoorbeeld toxines. Zo worden organismen van pathogeniteitsklasse 1 die allergenen tot expressie brengen standaard ingeschaald in klasse 2.<sup>1</sup> Aangezien allergenen niet voor alle mensen schadelijk zijn, is onderzocht of de huidige inschalingsystematiek voor micro-organismen die allergenen tot expressie brengen, correct is. De vraag van het Bureau GGO en de COGEM was welke maatregelen nodig zijn om de veiligheid van mens en milieu te garanderen wanneer er met ggo's gewerkt wordt die allergenen produceren.

Hierbij bied ik u het onderzoeksrapport '*Recombinant Allergens: working safely with recombinant allergenic biologicals*' aan. Dit onderzoek is uitgevoerd door dr. Patrick L.J. Rüdelsheim en dr. ir. Greet Smets van Perseus.

Het onderzoeksrapport geeft een uitgebreid overzicht van de wetenschappelijke kennis over allergenen. Deze informatie kan door vergunningaanvragers, Bureau GGO en de COGEM gebruikt worden bij de risicobeoordeling van werkzaamheden met ggo's die allergenen produceren in

---

1. VROM (2004). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen



laboratoria. Het rapport geeft een uitgebreide beschrijving van de risico's van het werken met ggo's die allergenen tot expressie brengen, en hoe die risico's beperkt kunnen worden.

Er zijn verschillende soorten allergenen (bv. respiratoire-allergenen en voedselallergenen) die reacties kunnen geven variërend van niezen, astmatische klachten, tintelingen in de mond tot fatale reacties, zoals in het geval van pinda's en wespensteken. Voedselallergenen kunnen een allergische reactie veroorzaken nadat deze geconsumeerd zijn, terwijl respiratoire-allergenen een reactie veroorzaken na inademing.

In het onderzoeksrapport wordt een voorstel gedaan voor de classificatie van allergene eiwitten. De volgende elementen spelen hierbij een rol: het percentage van mensen dat allergisch is voor een eiwit en reageert op het allergeen, de ernst van de effecten die het allergeen kan veroorzaken, de natuurlijke aanwezigheid van het eiwit in het milieu, en de mate waarin het allergene eiwit middels kruisreactiviteit een allergische reactie kan veroorzaken op een erop lijkend ander eiwit (een persoon die allergisch is voor berkenpollen kan ook allergisch zijn voor bv. hazelnoten of appels). Op basis van deze factoren onderscheiden de onderzoekers vier groepen van allergenen: bekende allergenen, mogelijke allergenen (enkele aanwijzingen in de wetenschappelijke literatuur), eiwitten waarvan onduidelijk is of ze allergeen zijn (zeer weinig of tegenstrijdige informatie in de wetenschappelijke literatuur) en eiwitten die zeker niet allergeen zijn. Daarnaast wordt in het rapport uitgebreid ingegaan op het voorkomen van blootstelling van laboratoriummedewerkers aan allergenen.

### **Eerder advies van de COGEM**

De COGEM heeft in het verleden geadviseerd over werkzaamheden met ggo's die allergenen tot expressie brengen.<sup>2</sup> In 1999 zijn werkzaamheden beoordeeld met respiratoire-allergenen die geen fatale allergische reacties kunnen veroorzaken en werkzaamheden met een voedselallergeen dat in verband gebracht is met acute anafylactische reactie na inname. Tijdens deze werkzaamheden werden verschillende allergene eiwitten gekloneerd. Bij de beoordeling is veel aandacht besteed aan de inperking van het ggo en de COGEM heeft geadviseerd dat de werkzaamheden op ML-I kunnen plaatsvinden. Bij de overweging speelde een belangrijke rol dat de eiwitten geproduceerd zouden worden door middel van een induceerbare promotor. Hierdoor zou alleen eiwit geproduceerd worden na toevoegen van een promotor inducerende stof, die niet algemeen in het milieu voorkomt. Zodoende wordt na een eventuele introductie in het milieu de kans op productie van de allergenen als minimaal beschouwd.

---

2. COGEM (1999). Recombinant allergenen ten behoeve van de diagnostiek. CGM/990419-04



## Overwegingen van de COGEM

De relatie tussen gezondheidsklachten en blootstelling aan allergenen heeft in de afgelopen 10 jaar geleid tot een terughoudender beleid op het gebied van blootstelling aan allergenen.<sup>3</sup> Zo stelde de Gezondheidsraad in 2008 in een advies over inhaaleerbare allergenen dat de drempel voor het ontwikkelen van een allergie in de meeste gevallen waarschijnlijk erg laag ligt, en het met de huidige techniek niet goed mogelijk is om het laagste blootstellingsgebied te bepalen. Daarnaast is de complexiteit van het ontstaan van allergieën hoog: er zijn heel veel allergenen, er bestaat kruisreactiviteit, er is een natuurlijke achtergrond en er bestaan verschillen in gevoeligheid bij mensen voor allergenen.

In de Regeling GGO zijn allergenen aangemerkt als schadelijk genproduct, net als bijvoorbeeld toxines. Er zijn modellen voor het voorspellen van allergeniciteit van contactallergenen van laag molecuulgewicht, maar niet voor respiratoire- en voedselallergenen.

Werknemers kunnen door blootstelling aan geringe hoeveelheden van de allergenen een allergie ontwikkelen. Er zijn echter ook personen die ondanks langdurige blootstelling van hoge concentraties van een allergeen geen allergie ontwikkelen. Wanneer een persoon allergisch is, moet blootstelling worden voorkomen, waardoor werkzaamheden met dat allergeen alleen mogelijk zijn met extra managementmaatregelen (bv. luchtwegbescherming).

Tijdens laboratoriumwerkzaamheden met organismen die allergenen tot expressie brengen, zijn de allergene eiwitten aanwezig in de cel of het medium, waardoor de blootstelling van medewerkers beperkt is. Wanneer het eiwit gezuiverd wordt, is er geen milieurisico, maar is blootstelling van medewerkers aan het eiwit wel een risico. De risico's van blootstelling van werknemers aan allergenen en andere schadelijke stoffen wordt niet beoordeeld in de milieurisicoanalyse van de COGEM, maar valt onder de Arbowet en regelgeving

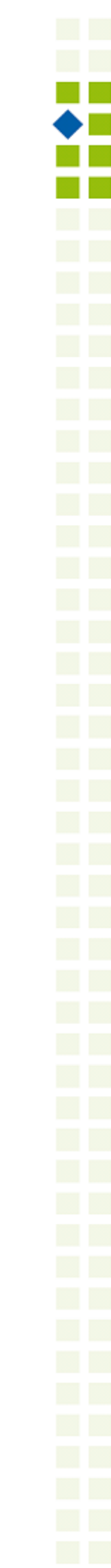
De COGEM merkt op dat bij de risicobeoordeling van werkzaamheden met ggo's het risico van onbedoelde verspreiding uit laboratoria een rol speelt. De aanwezigheid van een allergeen zal de risico's op verspreiding van een ggo niet vergroten, maar bij onvoorziene verspreiding van het ggo is de mogelijke impact op mens of dier wel groter.

### Advies

De COGEM is van mening dat de uitkomsten van het onderzoek aanleiding geven tot enkele aanpassingen van de huidige risicobeoordeling en inschaling. Op dit moment worden allergenen in de Regeling GGO aangemerkt als schadelijk genproduct waardoor werkzaamheden met een organisme van pathogeniteitsklasse 1 op ML-II uitgevoerd moeten worden en werkzaamheden met organismen van pathogeniteitsklasse 2 op ML-III uitgevoerd moeten worden.

---

3. Gezondheidsraad (2008). Preventie van werkgerelateerde luchtwegallergieën. Advieswaarden en periodieke screening



In de milieurisicoanalyse bij werkzaamheden in laboratoria staat het risico op verspreiding van ggo's centraal. De COGEM komt naar aanleiding van het onderzoeksrapport tot de conclusie dat in onderstaande gevallen de milieurisico's verwaarloosbaar klein zijn, wanneer de werkzaamheden op ML-I inperkingsniveau plaatsvinden.

De COGEM adviseert dat het kloneren van een allergeen kan plaatsvinden op ML-I inperkingsniveau wanneer:

- het donororganisme is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1;
- het allergeen alleen tot expressie kan worden gebracht door middel van een induceerbare promoter;
- laboratoriummedewerkers met bekende allergie tegen het allergeen in kwestie uitgesloten worden van de werkzaamheden.

Daarnaast kan de expressie van allergenen plaatsvinden op ML-I inperkingsniveau wanneer:

- het donororganisme is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1;
- het geen respiratoir allergeen is;
- het allergeen geproduceerd wordt door middel van een induceerbare promoter;
- tijdens de werkzaamheden handschoenen gedragen worden;
- laboratoriummedewerkers met bekende allergie tegen het allergeen in kwestie uitgesloten worden van de werkzaamheden.

De COGEM wijst erop dat werkzaamheden met ggo's die allergenen produceren vooral een risico vormen voor de werknemers. De aanwezigheid van een allergeen zal de risico's op verspreiding van een ggo niet vergroten. In de werkvoorschriften van een ML-II laboratorium staat dat werkzaamheden waarbij aerosolen kunnen ontstaan altijd in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd moeten worden. Het ML-III inperkingsniveau biedt voor werkzaamheden met ggo's die allergenen tot expressie brengen geen extra bescherming voor de medewerker ten opzichte van het ML-II inperkingsniveau.

De COGEM is daarom van mening dat werkzaamheden met ggo's die allergenen tot expressie brengen, wanneer het een donororganisme van pathogeniteitsklasse 2 betreft, op ML-II inperkingsniveau kunnen plaatsvinden. Hierbij geldt als aanvullend voorschrift dat het dragen van handschoenen tijdens de werkzaamheden verplicht is.

De COGEM sluit zich aan bij de opmerkingen uit het onderzoeksrapport dat een veiligheidskabinet van klasse II niet per definitie geschikt is voor werkzaamheden met allergenen. In het onderzoeksrapport wordt opgemerkt dat bij afvoer van de lucht uit het veiligheidskabinet in de laboratoriumruimte blootstelling kan plaatsvinden aan allergenen, waardoor medewerkers een risico kunnen lopen. De blootstelling zou voorkomen kunnen worden door het plaatsen van



geschikte filters voor het betreffende allergeen of een andere vorm van luchtafvoer uit het veiligheidskabinet.

De COGEM adviseert bovengenoemde wijzigingen op te nemen in de Regeling GGO en acht de risico's onder de genoemde inperkingsniveaus en onder navolging van de aanvullende voorschriften bij de voorgenomen werkzaamheden met ggo's die allergenen tot expressie brengen voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM