

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw S.A.M. Dijkma  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 9 november 2016  
**KENMERK** CGM/161109-01  
**ONDERWERP** Adviserende brief invasieve handelingen met alfa-synucleïne transgene muizen

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier 'Development of novel therapies against central nervous system diseases using transgenic animal models expressing potentially harmful gene products' (IG 16-326\_2.8-000), is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van invasieve handelingen met muizen die transgeen zijn voor het humane eiwit  $\alpha$ -synucleïne. Tevens is de COGEM gevraagd of zij  $\alpha$ -synucleïne als een schadelijk genproduct beschouwt, en of zij van mening is dat natuurlijke overdracht van  $\alpha$ -synucleïne van mens op mens kan worden uitgesloten.

$\alpha$ -Synucleïne is een eiwit dat betrokken is bij de signaaloverdracht tussen zenuwen in gewervelde dieren en komt onder meer voor in de hersenen. Onder specifieke condities kan het eiwit een andere structuur aannemen en gaan samenklonteren (aggregeren). De kennis over  $\alpha$ -synucleïne is op dit moment nog beperkt, maar er zijn sterke aanwijzingen dat de aggregaten bij de mens tot het ontstaan van neurodegeneratieve ziektebeelden kunnen leiden, zoals bepaalde vormen van dementie en de ziekte van Parkinson. Experimenteel onderzoek naar de transmissie van  $\alpha$ -synucleïne pathologie wijst uit dat deze via besmet hersenweefsel van dier op dier en van mens op dier geïnduceerd kan worden. Er zijn tot op heden echter geen aanwijzingen gevonden dat  $\alpha$ -synucleïne pathologie via natuurlijke transmissie-routes overdraagbaar is.

Omdat de kennis over  $\alpha$ -synucleïne beperkt is en er nog veel onzekerheid bestaat over de mogelijke natuurlijke transmissieroutes, heeft de COGEM in 2015 en 2016 vanwege het voorzichtigheidsprincipe geadviseerd om  $\alpha$ -synucleïne als schadelijk genproduct te beschouwen. Zij adviseerde daarom om *in vitro* handelingen met  $\alpha$ -synucleïne en daarvan



afgeleide mutanten op ML-II, en invasieve handelingen met muizen transgeen voor  $\alpha$ -synucleïne waarbij ‘seeds’ of genetisch gemodificeerde AAV-deeltjes die coderen voor  $\alpha$ -synucleïne werden toegediend, uit te voeren op DM-II inperkingsniveau.<sup>1,2,3,4</sup> Tevens adviseerde zij daarbij enkele aanvullende voorschriften te hanteren. Voor de huisvesting van muizen transgeen voor  $\alpha$ -synucleïne adviseerde zij D-I inperkingsniveau toe te passen.<sup>1,3</sup>

Aangezien er de laatste jaren steeds meer wetenschappelijk onderzoek naar ziekmakende aggregerende eiwitten gedaan wordt en de kennis hierover sterk toeneemt, heeft de COGEM begin dit jaar een onderzoeksproject uitgezet om de nieuwste inzichten over de pathogeniteit en transmissieroutes van potentieel aggregerende eiwitten in kaart te brengen. Dit onderzoek is momenteel nog gaande, maar wordt naar verwachting eind dit kalenderjaar afgerond.

Zodra het rapport ter beschikking komt, zal de COGEM op basis hiervan haar huidige standpunten met betrekking tot pathogeniteit, overdracht en verspreiding van ziekmakende aggregerende eiwitten evalueren, en een advies uitbrengen waarin de verschillende aspecten met betrekking tot experimenten met dergelijke eiwitten behandeld zullen worden. Tot dat moment zal zij, om niet op de bevindingen van dit onderzoek vooruit te lopen, haar huidige standpunt over (handelingen met)  $\alpha$ -synucleïne en daarvan afgeleide mutanten handhaven.

Met betrekking tot voorliggende adviesvraag betekent dit dat de COGEM  $\alpha$ -synucleïne op basis van het voorzichtigheidsprincipe vooralsnog als schadelijk genproduct blijft beschouwen. Zij adviseert daarom, in lijn met haar voorgaande adviezen, muizen transgeen voor  $\alpha$ -synucleïne te huisvesten op D-I niveau, maar bij invasieve handelingen met deze muizen de onderstaande aanvullende maatregelen in acht te nemen om besmettingen met endogeen of mutant  $\alpha$ -synucleïne te voorkomen:

- Open handelingen en voorgenomen invasieve handelingen met muizen transgeen voor  $\alpha$ -synucleïne dienen uitgevoerd te worden in een veiligheidskabinet klasse 2;
- Tijdens de handelingen dienen handschoenen te worden gedragen;
- Het gebruik van ‘sharps’ moet tot een minimum worden beperkt en is alleen toegestaan in combinatie met kevlarhandschoenen.

---

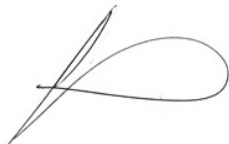
<sup>1</sup> COGEM advies CGM/150501-05. Inschaling van werkzaamheden met het aggregerende eiwit  $\alpha$ -synucleïne

<sup>2</sup> COGEM advies CGM/150824-01. Werkzaamheden met een gg-AAV vector coderend voor  $\alpha$ -synucleïne

<sup>3</sup> COGEM advies CGM/151019-01. Aanvullend advies over inschaling van werkzaamheden met  $\alpha$ -synucleïne transgene dieren

<sup>4</sup> COGEM advies CGM/160115-02. Advies over inschaling van *in vitro* werkzaamheden met  $\alpha$ -synucleïne coderende adenovirale vectoren

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.           Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
                  Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM