

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

**DATUM** 23 januari 2017  
**KENMERK** CGM/170123-01  
**ONDERWERP** Advies classificatie en inschaling werkzaamheden chimpansee adenovirussen

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier 'Chimpansee adenovectoren ChAdY25 en SAdV-25 met verschillende vaccin-antigenen' (IG 16-376\_2.8-000) ingediend door Janssen Vaccines & Prevention B.V. deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Chimpanzee adenovirus type Y25 (ChAdY25) en Simian mastadenovirus type 25 (SAdV-25). Tevens is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van *in vitro* en *in vivo* werkzaamheden met op deze adenovirussen gebaseerde genetisch gemodificeerde (gg-) vectoren. De aanvrager is van plan de gg-vectoren te gaan gebruiken voor het ontwikkelen van vaccins tegen hersenvliesontsteking, griep en chikungunya.

Adenovirus ChAdY25 en SAdV-25 zijn virustypes binnen de soort *Human mastadenovirus E* (voorheen Human adenovirus E). Eerder heeft de COGEM *Human mastadenovirus E* al ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Daarom adviseert zij ChAdY25 en SAdV-25 eveneens in klasse 2 in te delen. Beide virussen komen voor bij chimpansees, maar kunnen daarnaast ook mensen infecteren. De COGEM beschouwt daarom ChAdY25 en SAdV-25 niet als strikt dierpathogenen.

De voorgenomen kloneringswerkzaamheden in *Escherichia coli* adviseert de COGEM uit te voeren op ML-I inperkingsniveau. Met betrekking tot de *in vitro* en *in vivo* werkzaamheden met de beoogde gg-adenovirale vectoren, kan de COGEM niet uitsluiten dat er replicatie-competent gg-adenovirus aanwezig is. Zij heeft echter geen redenen om aan te nemen dat deze gg-adenovirussen pathogener zijn dan de uitgangsvirussen waarop ze gebaseerd zijn. Zij adviseert daarom deze activiteiten respectievelijk op ML-II en DM-II inperkingsniveau uit te voeren. Indien daarbij tevens enkele aanvullende voorschriften in acht worden genomen, acht de COGEM de risico's bij voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.



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

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

# **Classificatie van twee chimpansee adenovirussen en inschaling van werkzaamheden met hiervan afgeleide gg-adenovirale vectoren**

## **COGEM advies CGM/170123-01**

### **1. Inleiding**

Naar aanleiding van het dossier IG 16-376, getiteld 'Chimpansee adenovectoren ChAdY25 en SAdV-25 met verschillende vaccin-antigenen', is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van de uit apen geïsoleerde adenovirussen Chimpanzee adenovirus type Y25 (ChAdY25) en Simian mastadenovirus type 25 (SAdV-25). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als pathogeen voor mens én dier beschouwd dienen te worden, of als strikt dierpathogenen. Tenslotte is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met van ChAdY25 en SAdV-25 afgeleide genetisch gemodificeerde (gg-) virussen.

#### ***1.1 Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)***

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in oenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. 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. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant,
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen,
- c) 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,
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

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

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

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

### **1.2 Strikt dierpathogenen**

Naast de pathogeniteitsklasse-indeling wordt bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties in Bijlage 5 van de Regeling ggo ook onderscheid gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn, en virussen die pathogeen zijn voor mens en dier. In Bijlage 4 van de Regeling ggo is een lijst van virussen opgenomen met de pathogeniteitsklasse waarin zij ingedeeld zijn. Tevens wordt voor ieder van de virussen in deze Bijlage aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend.

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.<sup>1</sup> De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt: *Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.*

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.<sup>2</sup> De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen:

- a) het ziekmakende potentieel,
- b) de enzoötische aanwezigheid,
- c) het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme,
- d) de mogelijkheden om verspreiding in te perken.

Deze elementen belichten specifieke kenmerken van het betreffende micro-organisme en vormen ieder een onderdeel van de totale classificatie. De COGEM benadrukt hierbij dat geen van de elementen afzonderlijk een doorslaggevende rol heeft, maar altijd in samenhang met elkaar tot een classificatie leidt.

## **2. Adenovirussen**

Adenovirussen behoren tot de familie van de *Adenoviridae* en komen voor bij gewervelde dieren zoals mensen, apen, knaagdieren, runderen, slangen, varkens en vogels. De familie van de *Adenoviridae* omvat vijf genera, waaronder het genus *Mastadenovirus*.<sup>3,4</sup> Het genus *Mastadenovirus* omvat 27

verschillende species, waaronder *Human mastadenovirus A* tot en met *G* (HAdV; voorheen *Human adenovirus A* tot en met *G*).<sup>3,4,5</sup>

Binnen elke adenovirussoort worden typen onderscheiden op basis van onder meer hun onderlinge fylogenetische afstand, hemagglutinatiefunctie, gastheertropisme en de mogelijkheid tot recombinatie.<sup>3</sup> Deze typen worden aan de hand van een nummer weergegeven, zoals in betreffende aanvraag de adenovirussen ChAdY25 en SAdV-25.

### **2.1 Biologische eigenschappen adenovirussen**

Adenovirussen kennen een nauw gastheerbereik dat beperkt is tot één of enkele nauw verwante diersoorten, en infecteren de luchtwegen, het maag-darmstelsel of de ogen.<sup>3,5,6</sup> Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte symptomen, zonder noodzaak tot medische behandeling, en is doorgaans zelflimiterend. Bij patiënten met een sterk verzwakt afweersysteem kunnen ontstekingen aan de nieren en longen ontstaan met mogelijk fatale gevolgen.<sup>3</sup> Indien nodig, kan een adenovirale infectie met behulp van antivirale middelen behandeld worden.<sup>5,6</sup> Besmetting vindt plaats via direct contact, feces, urine en ten gevolge van aerogene transmissie.<sup>3,7</sup>

### **2.2 Structuur en genomische organisatie adenovirussen**

Adenovirusdeeltjes bestaan uit een lineair dubbelstrengs DNA molecuul omgeven door een eiwitmantel.<sup>5,8</sup> De eiwitmantel is opgebouwd uit hexonen en pentonbasen. In de pentonbasen zijn zogenaamde ‘fibers’ verankerd. Deze fibers steken uit boven het manteloppervlak en binden aan een receptor op de gastheercel.<sup>3</sup> De hexonen, pentonbasen en fibers bezitten antigene determinanten en spelen een belangrijke rol bij het immuunsysteem.<sup>6</sup> Adenovirussen worden niet door een enveloppe omhuld.<sup>3</sup>

Het genoom van een adenovirus is onderverdeeld in een zogenaamde vroege (Early of E) en late (Late of L) regio. De E-regio komt kort na binnenkomst van het virus in de cel tot expressie. De L-regio komt pas tot expressie als de DNA-replicatie is gestart.

De E-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.<sup>5,8,9</sup> De E4 regio codeert voor een aantal eiwitten die betrokken zijn bij het controleren van de celcyclus.<sup>8</sup> De L-regio bevat genen die coderen voor structurele eiwitten die betrokken zijn bij de opbouw van het virusdeeltje.<sup>8</sup>

### **2.3 Apenadenovirussen**

Veel bij apen voorkomende adenovirussen zijn fylogenetisch nauw verwant aan humane adenovirussen. De soorten *Human mastadenovirus A* tot en met *G* (genus *Mastadenovirus*) omvatten zowel humane als primatenadenovirussen.<sup>3,10,11</sup> Binnen het genus *Mastadenovirus* zijn ook drie virussoorten ondergebracht die specifiek adenovirus typen bevatten die voorkomen bij ‘Old World Monkeys’ (OWM; voornamelijk Afrika en Azië). Het betreffen *Simian mastadenovirus A* tot en met *C* (SAdV; voorheen Simian adenovirus).<sup>5</sup> Er zijn literatuurwijzingen dat het cluster van bij de OWM

voorkomende adenovirussen meer simian adenovirussen omvat (*Simian mastadenovirus D* tot en met *G*), maar het is op dit moment nog niet bekend hoe deze deze taxonomisch ingedeeld moeten worden.<sup>12,13</sup> Overdracht van apenadenovirussen naar de mens wordt regelmatig gerapporteerd.<sup>10,14,15,16,17,18</sup>

### 2.3.1 Chimpanzee adenovirus type Y25

ChAdY25 is geïsoleerd uit de feces van een chimpansee met hepatitis. Op basis van serologische typering werd in 1969 geconstateerd dat het een adenovirus betrof dat specifiek voorkomt bij chimpansees.<sup>19</sup> Aan de hand van aanvullende serologische typering en op basis van de genomsequentie, en specifiek de fiber-, hexon- en polymerasesequenties, is in 2012 voorgesteld het virus bij de soort *Human mastadenovirus E* onder te brengen.<sup>20,21</sup> Op dit moment is ChAdY25 nog niet definitief taxonomisch ingedeeld.

Over de prevalentie van ChAdY25 bij de mens is in de huidige wetenschappelijk literatuur weinig informatie aanwezig. In één studie is bij twee humane populaties (Ghana en het Verenigd Koninkrijk) aangetoond dat de titer van neutraliserende antilichamen tegen ChAdY25 laag was ten opzichte van andere chimpansee adenovirussen.<sup>20</sup>

### 2.3.2 Simian mastadenovirus type 25

SAdV-25 is in 1967 voor het eerst beschreven.<sup>22</sup> Het virus wordt in de literatuur en het publieke domein ook onder de afkortingen AdC68, C68, ChAd68, ChAdV-68, CV68 en Pan9 beschreven.<sup>18,23,24</sup> SAdV-25 is geïsoleerd uit de mesenteriale lymfklieren van een chimpansee die leed aan de ziekte 'Kuru'. Het virus is echter niet gerelateerd aan deze prionziekte.<sup>22,25</sup> Van het volledige virale genoom van SAdV-25 is de sequentie bepaald.<sup>12,18</sup> Op basis van deze sequentie en de sequentie coderend voor het hexon, is SAdV-25 ondergebracht bij de soort *Human mastadenovirus E*.<sup>3,18,26</sup>

Onderzoek naar de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen tegen chimpansee adenovirussen heeft uitgewezen dat SAdV-25 in 2-10% van de populatie in Sub-Sahara Afrika aantoonbaar is. In mindere mate is dit ook het geval bij mensen uit de Verenigde Staten en Thailand (2% prevalentie).<sup>14</sup> In een soortgelijk onderzoek in Brazilië zijn neutraliserende antilichamen tegen SAdV-25 gevonden bij 24% van de mensen.<sup>15</sup> In deze twee prevalentiestudies wordt niet beschreven of mensen ziektesymptomen hebben ondervonden die gerelateerd kunnen worden aan blootstelling aan chimpansee adenovirussen. In een prevalentiestudie onder gezonde mensen in de Verenigde Staten (50 individuen) werd bij 2% neutraliserende antistoffen tegen SAdV-25 gedetecteerd.<sup>18</sup> In een prevalentiestudie onder gezonde mensen in China (1154 individuen) werd bij 13% neutraliserende antistoffen tegen SAdV-25 gedetecteerd.<sup>17</sup>

## 3. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager wil gg-adenovirale vectoren vervaardigen ten behoeve van vaccinontwikkeling. Omdat de bestaande immuniteit onder de bevolking de werkzaamheid van op mensenadenovirussen gebaseerde vaccins bemoeilijkt, wil de aanvrager de uit apen geïsoleerde adenovirussen ChAdY25 en SAdV-25 als backbone voor vaccins gaan gebruiken. Uit deze virussen zal de E1- regio en al dan niet de E3- regio worden verwijderd. Daarnaast zal al dan niet het 'open reading frame 6' (ORF6) van de

E4 regio verwisseld worden met dat van HAdV-5 (species *Human mastadenovirus C*). Door de deletie van de E1- regio zullen de vectoren replicatie-deficiënt zijn.

In de adenovirale backbones zullen expressiecassettes met sequenties coderend voor antigene determinanten afkomstig van de bacteriesoort *Neisseria meningitidis* serogroep B, het *Influenza A virus*, of het *Chikungunya virus* ingebracht worden. Deze sequenties coderen voor het membraan gebonden 'factor H binding protein' (*N. meningitidis*; 'MemB-fHbp'), voor een fusie-eiwit van de structurele eiwitten NP en M1 (*Influenza A virus*; 'NP-M1'), en voor het structurele C-E3-E2-6K-E1 polyproteïne (*Chikungunya virus*). De sequenties zijn gekarakteriseerd en zullen ter plekke van de E1- of E3-regio, of tussen de E4-regio en de rechter 'inverted terminal repeat' van het adenovirale genoom worden geïnsereerd. De expressiecassettes coderen niet voor een schadelijk genproduct.

Voor de constructie van de adenovirale vectoren en klonering van de verschillende expressiecassettes zal *Escherichia coli* K12 gebruikt worden. De gg-virusdeeltjes zullen op verscheidene cellijnen van animale en humane oorsprong geproduceerd en getest worden. Ten slotte zullen de gg-virusdeeltjes als vaccin aan muizen en ratten worden toegediend, waarna cellen en weefsels van deze dieren onderzocht zullen worden.

#### 4. Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft in 2013 en 2014 geadviseerd om alle humane adenovirussoorten (*Human mastadenovirus A* tot en met *E*, voorheen Human adenovirus A tot en met *G*)<sup>4</sup> in te delen in pathogeniteitsklasse 2.<sup>27,28,29</sup> Daarnaast heeft de COGEM diverse malen advies uitgebracht over adenovirussen afkomstig van al dan niet in het wild levende humane en non-humane primaten. Zij adviseerde deze in te delen in pathogeniteitsklasse 2<sup>28,30,31,32,33</sup> en niet te beschouwen als een strikt dierpathogeen.<sup>30,31,33</sup>

Kloneringswerkzaamheden in *Escherichia coli* van delen van het genoom van verschillende open adenovirussen adviseerde de COGEM uit te voeren op ML-I inperkingsniveau.<sup>28,32,33</sup> De productie van de hierop gebaseerde gg-virale vectoren en transfectie in dierlijke cellen adviseerde zij uit te voeren op ML-II inperkingsniveau. Om mogelijke transmissie van gg-adenovirussen naar mensen daarbij te voorkomen, achtte de COGEM het van belang om inademing van infectieuze aërosolen door werknemers tegen te gaan. Zij adviseerde de standaardvoorschriften geldend voor aerogeen overdraagbare virussen in acht te nemen. Deze betroffen het uitvoeren van alle open handelingen in een veiligheidskabinet van klasse-II (VK-II kabinet) en het dragen van handschoenen tijdens de werkzaamheden.

Vaccinatie van muizen en ratten met enkele van de hierboven genoemde gg-adenovirale vectoren adviseerde zij uit te voeren op DM-II inperkingsniveau.<sup>33</sup> Om eventuele aerogene en contacttransmissie te voorkomen, achtte de COGEM het daarbij van belang dat de dieren gehuisvest werden in filtertopkooien, dat tijdens de werkzaamheden handschoenen werden gedragen, en dat open handelingen, waaronder alle handelingen waarbij een besmette filtertopkooi geopend werd, in een VK-II kabinet werden uitgevoerd. Activiteiten met cellen en weefsels afkomstig van de gevaccineerde

muizen en ratten adviseerde zij op ML-II inperkingsniveau uit te voeren onder dezelfde aanvullende voorwaarden als hierboven geschetst (open handelingen in een VK-II kabinet, handschoenen).

Voor de vaccinatie van non-humane primaten met gg-adenovirale vectoren gebaseerd op chimpansee adenovirus, stemde de COGEM ermee in om deze uit te voeren op DM-III niveau.<sup>31</sup> Dit hogere dan gewoonlijke inperkingsniveau werd toegepast, omdat het niet mogelijk is primaten in filtertopkooien te huisvesten. Tevens stemde zij ermee in tijdens de werkzaamheden een daartoe geëigend mond- en neuskapje en een veiligheidsbril te dragen, om besmetting van de medewerkers te voorkomen. Werkzaamheden met cellen van de gevaccineerde apen adviseerde zij op ML-II inperkingsniveau uit te voeren, wederom onder in achtneming van de hierboven genoemde standaard aanvullende voorschriften.

## **5. Overwegingen en advies**

### ***5.1 Pathogeniteitsclassificatie Chimpanzee adenovirus type Y25 en Simian mastadenovirus type 25***

Adenovirus type ChAdY25 en SAdV-25 komen voor bij chimpansees, zijn nauw verwant aan Human mastadenovirus type 4 (HAdV-4), en worden ondergebracht bij de soort *Human mastadenovirus E*.<sup>3,18,20,21,26</sup> Eerder heeft de COGEM *Human mastadenovirus E* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. ChAdY25 en SAdV-25 zijn niet geassocieerd met een ziekte bij aap of mens. Weliswaar werd ChAdY25 aanvankelijk gerelateerd aan het voorkomen van virale hepatitis bij apen, maar het is nooit aangetoond dat het virus daadwerkelijk hepatitis heeft veroorzaakt. De COGEM merkt daarbij op dat hepatitis veroorzakende virussen tot andere virusfamilies behoren dan de *Adenoviridae*.

De COGEM classificeert micro-organismen op soortniveau, niet op ondersoortniveau. Zij heeft *Human mastadenovirus E* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 en adviseert daarom ook ChAdY25 en SAdV-25 in klasse 2 in te delen. Dit is in lijn met haar eerdere adviezen over pathogeniteitsclassificaties van primate adenovirussen.

In diverse seroprevalentie-onderzoeken bij de mens zijn neutraliserende antistoffen tegen chimpansee adenovirussen gevonden. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat mensen ziek worden van bij apen voorkomende adenovirussen, kan niet uitgesloten worden dat zij ermee geïnfecteerd kunnen worden. De COGEM beschouwt ChAdY25 en SAdV-25 daarom niet als strikt dierpathogenen.

### ***5.2 Inschaling werkzaamheden***

Aangezien de beoogde gg-virussen na verwijdering van de E1 regio niet meer tot replicatie in staat zijn, is er een helpercellijn noodzakelijk voor de productie van en infectie met deze adenovirale vectoren. In de cellijn komt de HAdV-5 E1 regio tot expressie. Voor onderhavige aanvraag zal daartoe gebruik gemaakt worden van de helpercellijnen PER.C6, PER.55, HEK293, HER96, HER911 en daarvan afgeleide cellijnen.

De aanvrager geeft aan dat bij de voorgenomen activiteiten niet uitgesloten kan worden dat er in bepaalde cellijnen door middel van recombinatie replicatie-competent gg-adenovirus ontstaat. De COGEM is van oordeel dat de replicatie-competente gg-adenovirussen die zullen ontstaan, niet



pathogener zullen zijn dan de uitgangsvirussen waarop deze gebaseerd zijn (pathogeniteitsklasse 2). Dit vanwege de feiten dat donorsequenties MemB-fHbp, NP-M1, en C-E3-E2-6K-E1 niet coderen voor een schadelijk genproduct, en deze sequenties afkomstig zijn van organismen die niet verwant zijn aan de acceptorvirussen (respectievelijk een bacterie en geheel andere virusfamilies).

De aanvrager wil replicatie-deficiënte gg-adenovirale vectoren genereren. Gezien de bovenstaande overwegingen en de indeling van ChAdVY25 en SAdV-25 in pathogeniteitsklasse 2, adviseert de COGEM de voorgenomen kloneringswerkzaamheden in *E. coli* - conform Regeling ggo - onder de daarvoor geldende werkvoorschriften op ML-I inperkingsniveau uit te voeren.<sup>34</sup>

*In vitro* werkzaamheden met de gg-adenovirale vectoren (productie en infectie, en handelingen met cellen en weefsels afkomstig van met de gg-vectoren gevaccineerde muizen en ratten) adviseert de COGEM uit te voeren op ML-II inperkingsniveau. Om eventuele aerogene en contacttransmissie van gg-adenovirussen te voorkomen, acht de COGEM het van belang dat de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

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

De voorgenomen vaccinaties bij muizen en ratten adviseert de COGEM uit te voeren op DM-II inperkingsniveau. Om eventuele aerogene en contacttransmissie van gg-adenovirussen te voorkomen, acht de COGEM het van belang dat de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- de dieren zijn gehuisvest in filtertopkooien,
- tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen,
- open handelingen, waaronder alle handelingen waarbij een besmette filtertopkooi geopend wordt, worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd.

## 6. Conclusie

Chimpanzee adenovirus type Y25 (ChAdY25) en Simian mastadenovirus type 25 (SAdV-25) behoren tot de soort *Human mastadenovirus E*. Eerder heeft de COGEM deze soort ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. *In vitro* werkzaamheden met de beschreven gg-adenovirale vectoren adviseert zij uit te voeren op ML-II inperkingsniveau, *in vivo* werkzaamheden met deze beschreven gg-adenovirale vectoren in ratten en muizen adviseert zij uit te voeren op DM-II inperkingsniveau. Tevens adviseert zij daarbij enkele aanvullende voorschriften in acht te nemen. Op deze inperkingsniveaus en onder navolging van de aanvullende voorschriften, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij de voorgenomen *in vitro* en *in vivo* werkzaamheden, verwaarloosbaar klein zijn.

## Referenties

1. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02

2. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
3. Harrach B *et al.* (2012). Family *Adenoviridae*. In *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (2015). <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (bezocht: 18 januari 2017)
5. Berk AJ (2013). *Adenoviridae*. In: *Fields virology, volume 2, sixth edition*. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
6. Wold WSM & Ison MG (2013). *Adenoviruses*. In: *Fields virology, volume 2, sixth edition*. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
7. Lion T (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 27: 441-462
8. McConnell MJ & Imperiale, MJ (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 15: 1022-1033
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. 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
11. Zhou C *et al.* (2014) The genome sequence of a novel simian adenovirus in a chimpanzee reveals a close relationship to human adenoviruses. *Arch. Virol.* 159: 1765-1770
12. Pantó L *et al.* (2015). Taxonomy proposal for Old World monkey adenoviruses: characterisation of several non-human, non-ape primate adenovirus lineages. *Arch. Virol.* 160: 3165-3177
13. Podgorski II *et al.* (2016). Genome analysis of four Old World monkey adenoviruses supports the proposed species classification of primate adenoviruses and reveals signs of possible homologous recombination. *J. Gen. Virol.* 97: 1604-1614
14. Xiang Z *et al.* (2006). Chimpanzee adenovirus antibodies in humans, Sub-Saharan Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 12: 1596-1599
15. Ersching J *et al.* (2010). Neutralizing antibodies to human and simian adenoviruses in humans and New-World monkeys. *Virology* 407: 1-6
16. Chiu CY *et al.* (2013). A novel adenovirus species associated with an acute respiratory outbreak in a baboon colony and evidence of coincident human infection. *MBio.* 4: e00084. doi: 10.1128/mBio.00084-13
17. Zhang S *et al.* (2013). Seroprevalence of neutralizing antibodies to human adenoviruses type-5 and type-26 and chimpanzee adenovirus type-68 in healthy Chinese adults. *J. Med. Virol.* 85: 1077-84
18. Farina SF *et al.* (2001). Replication-defective vector based on a chimpanzee adenovirus. *J. Virol.* 75: 11603-11613
19. Hillis WD *et al.* (1969). Serologic classification of chimpanzee adenoviruses by hemagglutination and hemagglutination inhibition. *J. Immunol.* 103: 1089-1095
20. Dicks MDJ *et al.* (2012). A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS ONE* 7:1-12

21. Wigand R *et al.* (1989). Chimpanzee adenoviruses are related to four subgenera of human adenoviruses. *Intervirology* 30: 1–9
22. Rogers NG *et al.* (1967). Latent viruses in chimpanzees with experimental kuru. *Nature* 216: 446-449
23. Roshorm Y *et al.* (2012). T cells induced by recombinant chimpanzee adenovirus alone and in prime-boost regimens decrease chimeric EcoHIV/NDK challenge virus load. *Eur. J. Immunol.* 42: 3243-3255
24. NCBI Taxonomy Browser.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=175567&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock&mod=1&log\\_op=modifier\\_toggle#modif](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=175567&lvl=3&keep=1&srchmode=1&unlock&mod=1&log_op=modifier_toggle#modif) (bezoekt 20 januari 2017)
25. Basnight M *et al.* (1971). Characterization of four new adenovirus serotypes isolated from chimpanzee tissue explants. *Am. J. Epidemiol.* 94: 166-171
26. Davison AJ *et al.* (2003). Genetic content and evolution of adenoviruses. *J. Gen. Virol.* 84: 2895-2908
27. COGEM (2013). Classificatie van human- en dierpathogene DNA virussen. COGEM advies CGM/130917-01
28. COGEM (2013). Classificatie van elf adenovirus serotypen. COGEM advies CGM/130606-01
29. COGEM (2014). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen. COGEM advies CGM/141218-02
30. COGEM (2015). Classificatie van vier primate adenovirussen. COGEM advies CGM/150615-01
31. COGEM (2016). Classificatie van en inschaling van werkzaamheden met chimpansee adenovirus type 3. COGEM advies CGM/160906-01
32. COGEM (2012). Experimenten met onbekende adenovirussen uit mensapen. COGEM advies CGM/121210-01
33. COGEM (2016). Classificatie van mensen-, apen- en slangenadenovirussen, en inschaling werkzaamheden met hiervan afgeleide gg-adenovirale vectoren. COGEM advies CGM/161124-02
34. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. [www.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2014-11317.html](http://www.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2014-11317.html) (bezoekt: 18 januari 2017)