

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 13 maart 2018

**KENMERK** CGM/180313-02

**ONDERWERP** Vervolgadvies over vorming van 'virus-like vesicles' (VLVs) tijdens werkzaamheden met gg-replicons

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een advies van de COGEM (CGM/171024-01) over werkzaamheden met alphavirus-replicons met donorsequenties van griepvirussen, Human respiratory syncytial virus, en Marburg- en Ebolavirussen, is door Bureau GGO een aanvullende adviesvraag gesteld. Deze adviesvraag heeft betrekking op de mogelijke risico's voor mens en milieu in het geval 'virus-like vesicles' (VLVs) gevormd zouden worden bij de betreffende werkzaamheden.

De adviesvraag omvat een drietal vragen. De COGEM zal deze vragen hieronder beantwoorden en daarbij nadere toelichting geven.

*Adviesvraag van Bureau GGO*

“De COGEM geeft aan dat de voorgestelde additionele maatregelen hoofdzakelijk zijn gericht op de bescherming van de laboratoriummedewerker (met uitzondering van het voorschrift over de afwezigheid van SFV, SINV, VEEV en andere verwante virussen in het te gebruiken gastheermateriaal), en niet op de inperking van eventuele milieurisico's. Verder is de COGEM van oordeel dat de werkzaamheden met alphavirus-repliconsystemen ook op ML-I of DM-I inperkingsniveau ingeschaald kunnen worden en wijst de COGEM erop dat de eerder genoemde maatregelen ter bescherming van de medewerker onverkort gehandhaafd moeten blijven.”



*Vraag 1*

“De COGEM wordt verzocht aan te geven welke risico’s zij ziet voor de laboratoriummedewerker met betrekking tot eventuele blootstelling aan de VLVs waardoor medewerkerbescherming nodig is.”

*Antwoord*

In vergelijking met intacte virussen ontbreken bij VLVs de capsid eiwitten. Hierdoor zijn VLVs sterk biologisch ingeperkt, maar mogelijk nog wel infectieus. De COGEM heeft in haar advies aangegeven dat vorming van VLVs bij de betreffende werkzaamheden onwaarschijnlijk is, maar op theoretische gronden niet uitgesloten kan worden. Er zijn bij de COGEM geen onderbouwde gegevens bekend, of overlegd door de aanvrager, aangaande mogelijke risico’s van eventueel gevormde VLVs bij de werkzaamheden. Mocht er daadwerkelijk sprake zijn van blootstelling van de laboratoriummedewerker aan de VLVs, dan zal dit waarschijnlijk niet tot negatieve effecten leiden. Het valt echter niet geheel uit te sluiten dat negatieve effecten kunnen optreden. Dit zal onder andere afhangen van de aard van het VLV, de mate van blootstelling, het geïnfecteerde weefsel, de efficiëntie van infectie, etc. De COGEM is van mening dat de risico’s voor de laboratoriummedewerker die gepaard gaan met eventueel gevormde VLVs, zeer klein zijn. Zij heeft daarom gesignaleerd dat de voorgestelde additionele maatregelen passend zijn ter bescherming van de medewerker.


*Vraag 2*

“De COGEM wordt verzocht aan te geven welke potentiële schadelijke effecten voor mens en milieu zij ziet met betrekking tot eventuele verspreiding van de VLVs. De term hoofdzakelijk suggereert immers dat de voorgestelde additionele maatregelen ook nodig zijn om eventuele milieurisico’s in te perken. Dit zou tegenstrijdig kunnen zijn met het omlaagschalen van de werkzaamheden met de alphavirus repliconsystemen naar ML-I en DM-I inperkingsniveau en het gegeven dat de COGEM de kans op verspreiding naar derden verwaarloosbaar klein acht.”

*Antwoord*

De COGEM constateert dat het gebruik van het woord ‘hoofdzakelijk’ blijkbaar tot een misverstand heeft geleid. Dit woord heeft betrekking op hetgeen in dezelfde zin tussen haakjes staat vermeld: “met uitzondering van het voorschrift over de afwezigheid van SFV, SINV, VEEV en andere verwante virussen in het te gebruiken gastheermateriaal”.

Ter verduidelijking stelt de COGEM het volgende: van alle voorgestelde aanvullende voorschriften die de COGEM in haar advies heeft vermeld, en welke door Bureau GGO eveneens in haar adviesvraag waren aangegeven, is alleen het volgende voorschrift van belang om de mogelijke vorming van VLVs, en de verspreiding ervan, te voorkomen: “Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van SFV, SINV, VEEV en andere verwante virussen”. De COGEM ziet dan ook geen potentiële schadelijke effecten voor mens en milieu indien aan dit aanvullend voorschrift is voldaan. Immers, de aanwezigheid van virusspecies uit de *Togaviridae* zou kunnen resulteren in VLV-vorming, of vorming van een minder biologisch



ingeperkt virus als gevolg van complementatie of recombinatie. Met in achtneming van dit voorschrift is de COGEM van mening dat de werkzaamheden op ML-I en DM-I uitgevoerd kunnen worden.

### Vraag 3

“In eerdere adviezen (CGM/171024-01 en CGM/170322-03) is door de COGEM opgemerkt dat omlaagschaling van op VEEV gebaseerde replicon partikels alleen geldt onder voorbehoud dat de replicon-inserts het inperkende effect van de deleties in gg-VEEV niet ongedaan maken, zoals het geval zou kunnen zijn bij sequenties van virusspecies uit de *Togaviridae* of de *Rhabdoviridae*. De COGEM heeft erop gewezen dat expressie van het G-eiwit van het Indiana vesiculovirus in vergelijkbare alphavirus-repliconsystemen leidt tot de vorming van VLVs die zich van cel tot cel kunnen verspreiden. In een recent afgegeven advies (CGM/171030-03) is de COGEM van oordeel dat tijdens de productie van op Salmon pancreas disease virus (SPDV) gebaseerde replicon partikels, analoog aan het VEEV repliconsysteem, de kans verwaarloosbaar klein is dat er VLVs gevormd worden, omdat de desbetreffende donorsequenties niet afkomstig zijn van virusspecies uit de *Togaviridae* of de *Rhabdoviridae*. Deze laatste opmerking suggereert dat de COGEM van mening is dat de kans dat er VLVs gevormd worden alleen dan aanwezig is (e.g. groter is dan verwaarloosbaar klein) indien de donorsequenties afkomstig zijn van virusspecies uit de *Togaviridae* of de *Rhabdoviridae*. In het onderhavige advies (CGM/171024-01) acht de COGEM de kans op het ontstaan van VLVs bij expressie van de glycoproteïnen van HRSV, FLUAV, FLUBV, en Marburg- en Ebolavirussen in alphavirus-repliconsystemen zeer klein, maar niet geheel uit te sluiten.”

“De COGEM wordt verzocht deze ogenschijnlijke discrepantie nader toe te lichten.”

### Antwoord

De COGEM is van mening dat VLVs kunnen ontstaan, wanneer donorsequenties gebruikt worden die afkomstig zijn van virusspecies uit de *Togaviridae* of de *Rhabdoviridae*. De COGEM komt tot dit oordeel, omdat 1) voor virusspecies uit de *Togaviridae* geldt dat dit verwante virussen zijn aan VEEV en SPDV, en 2) op experimentele gronden aangetoond is dat VLVs gevormd zouden kunnen worden met virusspecies uit de *Rhabdoviridae*, zoals VSIV.

Zoals vermeld in advies CGM/171024-01, is de COGEM van mening dat VLV-vorming, in het geval van werkzaamheden met gg-VEEV-replicons in combinatie met donorsequenties van FLUAV, FLUBV, Ebolavirus, Marburgvirus en (H)RSV, zeer onwaarschijnlijk is, maar op theoretische gronden niet uitgesloten kan worden.

In CGM/171030-03 wordt geadviseerd aangaande werkzaamheden met gg-replicons in combinatie met donorsequenties van een aantal visvirussen. De vraag van Bureau GGO heeft betrekking op werkzaamheden met gg-SPDV replicons in combinatie met donorsequenties van deze visvirussen. De COGEM beaamt dat met de gekozen formulering in CGM/171030-03, er sprake lijkt van een discrepantie. Op theoretische gronden kan, idem aan CGM/171024-01, niet uitgesloten worden dat VLVs gevormd worden tijdens



werkzaamheden met gg-SPDV replicons in combinatie met de donorsequenties van de betreffende visvirussen. De risico's voor mens en milieu zijn echter verwaarloosbaar klein. Immers, in het onwaarschijnlijke geval er toch VLVs gevormd worden, zouden deze mogelijk alleen infectieus zijn voor bepaalde vissoorten. De COGEM acht de kans verwaarloosbaar klein dat, met deze experimentele setting, dergelijke vissoorten in aanraking zullen komen met deze VLVs, in zoverre ze al gevormd worden.

De COGEM hoopt met bovenstaande antwoorden de gewenste opheldering geboden te hebben.

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 IenW