

Advies betreffende: **Pilot study of prime-boost immunization with recombinant canarypox virus expressing the MAGE-1.a1 and the MAGE-3.a1 cytolytic T-lymphocytes epitopes [alvac-MAGE 1,3 minigene (vcp1469a)] followed by MAGE-1.a1 and MAGE-3.a1 peptides in cancer patients**

Kennisgever: **Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)**

COGEM kenmerk
CGM/010503-04

BGGO nummer
GGO 01/05

Datum advies
3 mei 2001

De aanvraag is een kopie van BGGO 99/18, van Pasteur Merieux, maar wordt nu ingediend door de uitvoerder, het LUMC. Op BGGO 99/18 is eerder door de COGEM advies uitgebracht (CGM/991215-01). De COGEM is tot de conclusie gekomen dat het hieronder weergegeven advies (CGM/991215-01) eveneens van toepassing blijft op de huidige aanvraag BGGO 01/05.

Advies

De voorgestelde toepassing van het genetisch gemodificeerde ALVAC virus met het MAGE1,3-minigen als insertie zal door de biologische inperking van het virus geen gevaar opleveren voor de mens in de omgeving van de patiënt, en voor het milieu in het algemeen. Patiënten die behandeld zijn met dit virus zijn aan te merken als dragers van het genetisch gemodificeerde organisme totdat aanwezigheid van het virus bij hen niet meer aantoonbaar is.

Overwegingen

De vector

Het in de genterapie toe te passen genetisch gemodificeerde kanariepokkenvirus is sterk biologisch ingeperkt omdat het gastheerbereik van het virus beperkt is tot vogelsoorten. De gebruikte gastheerstam van het kanariepokkenvirus, ALVAC, is bovendien sterk geattenuëerd ten gevolge van 200 achtereenvolgende passages in chicken embryo fibroblast cellen. De overwegingen die eerder door de commissie zijn gegeven in het kader van aanvraag BGGO 95/10 en BGGO 97/07, zijn hier in grote lijnen eveneens van toepassing.

Het virus is in staat tot infectie van humane cellen. Bij toediening van het gemodificeerde kanariepokkenvirus aan de patiënt zal een aantal humane cellen worden geïnfecteerd. Dit is het doel van de behandeling. Onder normale omstandigheden zal het toegediende virus zich niet buiten het lichaam van de patiënt verspreiden.

In geen van de geïnfecteerde cellen zal het virus tot replicatie komen: de replicatie verloopt abortief. Cellen die geïnfecteerd zijn door het virus sterven af als gevolg van cellulaire disorganisatie. Niet-infecterende viruspartikels zullen worden opgeruimd door het immuunsysteem. Na enige tijd zal geen virus meer aantoonbaar zijn.

Het is naar het oordeel van de commissie uitgesloten dat in de patiënt door replicatie, recombinitie of anderszins infectieus, replicatie-competent virus gevormd wordt. De conclusie is dat de behandelde patiënt slechts gedurende een korte periode drager zal zijn van het gemodificeerde kanariepokkenvirus.

Verspreiding van het genetisch gemodificeerde virus kan optreden bij onoordeelkundig handelen, bijvoorbeeld het laten vallen van de injectiespuit, prikaccidenten, het bloeden uit de injectie-opening en onzorgvuldig handelen met bloed of biopten die na de toepassing worden genomen, of wanneer de patiënt kort na de toediening bij een ongeval een uitwendige verwonding met bloedverlies oploopt. Ter voorkoming van prikaccidenten bij de toediening worden standaardrichtlijnen opgevolgd. Ook bij de handelingen met bloed of biopten van de patiënt zullen standaardrichtlijnen opgevolgd worden. Gezien de biologische inperking van het kanariepokkenvirus en het feit dat er bij zoogdieren geen replicatie optreedt, zijn dergelijke voorschriften voldoende om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen.

Het gen

Het ingebrachte gen, MAGE1,3, is een minigen gebaseerd op een combinatie van MAGE1 en MAGE3. Dit zijn genen afkomstig uit humane cellen coderend voor HLA-A1 restricted CTL-epitopen. Beide epitopen worden herkend door cytotoxische T-lymfocyten, wat tot een specifieke CTL-respons leidt. In normale weefsels komen MAGE1 en MAGE3 niet tot expressie, alleen in testiscellen wel. Aangezien deze cellen geen HLA klasse I moleculen tot expressie brengen, kunnen er in deze cellen geen MAGE antigenen gepresenteerd worden. De cytotoxische respons zal waarschijnlijk de testiscellen ongemoeid laten. Ongewenste neveneffecten voor de patiënt, en voor mens en milieu, zijn dan ook niet te verwachten.

Het ingebrachte gen, MAGE 1,3, codeert niet voor enigerlei functie waarmee de biologische inperking van de gebruikte vector gewijzigd kan worden. Hiermee is de verspreiding van het gen, en daarmee het risico voor mens en milieu, voldoende beperkt.