

Advies betreffende: **Immunisatie van rhesusapen met adenovirus-hepatitis C virus (HCV) recombinante virus vectoren en DNA expressie vectoren**

Kennisgever: **Stichting Biomedical Primate Research Centre**

COGEM kenmerk  
**CGM/010724-03**

BGGO nummer  
**GGO 99-187/1**

Datum advies  
**24 juli 2001**

## Inleiding

De voorgenomen wijziging heeft betrekking op experimenten die vallen binnen het onderzoek naar de ontwikkeling van hepatitis C virus vaccins. De aanvrager heeft hiertoe experimenten uitgevoerd met recombinante replicatie-deficiënte adenovirale vectoren in rhesusapen onder D-II condities. De aanvrager verzoekt hierbij om de dieren terug in de kolonie onder D-I condities te plaatsen nadat is aangetoond dat de dieren vrij zijn van recombinant adenovirus.

Hiertoe heeft de aanvrager een kwantitatieve PCR assay uitgevoerd met sera van ongeveer 10 maanden tevoren gevaccineerde apen die geïnjecteerd zijn met  $3 \cdot 10^{11}$  virusdeeltjes per dier. De test is uitgevoerd met specifieke adenovirus primers en een commerciële PCR kit.

Op T=44,5 weken was het resultaat van de test voor alle apen PCR-negatief. Tevens is berekend hoeveel adenovirus dan theoretisch nog aanwezig zou kunnen zijn (onder de detectiegrens). Hiertoe is voorafgaand aan de immunisatie van iedere aap een titratie van adenovirus DNA in aanwezigheid van serum uitgevoerd. Met PCR is vervolgens de laagst mogelijk detecteerbare concentratie aan adenovirale sequenties in aanwezigheid van serum bepaald. Vervolgens is de verhouding input/teruggevonden adenoviruspartikels bepaald (detectiegrens).

## Overweging

De uitslag van de experimentele test was negatief: geen detectie van virale vector. Serum lijkt, gezien de toedieningswijze, die hiervoor is gebruikt, een adequaat substraat om op shedding te testen. De test is met behulp van sera gevalideerd. In aanvulling hierop wordt uitgaande van de detectiegrens van de PCR test een theoretische basis gegeven voor de maximaal mogelijk aanwezige, en juist niet detecteerbare, hoeveelheid vrij adenovirus-vector DNA in serum. Een theoretische bovengrens ligt tussen de  $3,9 \cdot 10^3$  tot maximaal  $2 \cdot 10^4$  partikels per ml. Vermoedelijk ligt het aantal partikels nog lager omdat de apen, die grote hoeveelheden vector kregen toegediend, een immuunrespons ontwikkeld zullen hebben. Hiermee is voor de COGEM echter niet onomstotelijk aangetoond dat de dieren adenovirus vrij zijn. De vector is echter niet replicatiecompetent, zodat bij eventuele uitscheiding en opname door een ander dier geen vermeerdering zal optreden.

## Inschaling

De aangereikte data en het gegeven dat onderzoekers een replicatie defectieve vector hebben gebruikt én het feit dat het humane adenovirus niet of slecht replicateert in Rhesusapen maken het voor de COGEM voldoende aannemelijk dat in deze ongeveer 10 maanden tevoren gevaccineerde Rhesusapen geen replicatie van adenovirale vector plaatsvindt. De COGEM is van mening dat op grond van artikel 6.8.2 van de Regeling<sup>1</sup> inschaling op DI niveau gerechtvaardigd is en meent dan ook dat herplaatsing van gevaccineerde apen in de kolonie geen onacceptabel risico voor mens en milieu zal opleveren.

---

<sup>1</sup> Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze regeling (1998)