

Advies betreffende: **Proefdier-experimenten met baculovirus geproduceerde eiwitten**

Kennisgever: **Intervet International B.V.**

COGEM kenmerk  
**CGM/011015-01**

BGGO nummer  
**GGO 96-249/3**

Datum advies  
**15 oktober 2001**

## **Inleiding**

Dossier 96-249 vergunt de kennisgever handelingen met proefdieren die gevaccineerd zijn met preparaten die nog actief recombinant baculovirus kunnen bevatten, op DII niveau te mogen uitvoeren. De kennisgever verzoekt nu om een omlaagschaling van DII naar DI omdat zijns inziens door de combinatie van proefdier en recombinant baculovirus voldoende inperking wordt verkregen.

Het recombinant baculovirus wordt ingezet ten behoeve van de productie van een vaccin in insectencellen. Tijdens de zuivering van het vaccin kan niet uitgesloten worden dat er levend recombinant baculovirus aanwezig blijft in het preparaat. Inactivatie van het virus door behandeling met beta-propiolacton (carcinogene stof) is niet wenselijk met het oog op de veiligheid van de medewerkers en de nadelige effecten op het vaccin. Het vaccin wordt intramusculair aan de proefdieren (pluimvee, knaagdieren, landbouwhuisdieren, gezelschapsdieren) toegediend.

Baculovirussen hebben een zeer beperkt gastheerbereik: slechts enkele insectensoorten behorend tot de orde van Lepidoptera zijn gevoelig. Het gebruikte baculovirus replicateert alleen in rupsencellen. Levend, recombinant baculovirus is reeds toegelaten voor insecten bestrijding in het veld. Daarbij zijn geen nadelige effecten voor mens, dier of plant gerapporteerd.

In het rapport 'safety assessment of veterinary vaccines based on baculovirus expressed proteins' wordt uitgebreid ingegaan op de risico's van niet geïnactiveerd recombinant baculovirus in vertebraten. Aangegeven wordt dat het virus niet kan repliceren in vertebraten en na toediening niet door het dier uitgescheiden kan worden. Opname van het virus uit het proefdier door bloedzuigende insecten kan er toe leiden dat enig virus opgenomen wordt, maar replicatie van het baculovirus in deze insecten is niet mogelijk.

## **Overwegingen en inschaling**

Op grond van de ervaringen in het veld en op grond van het bijgevoegde rapport "safety assessment of veterinary vaccines based on baculovirus expressed proteins" is de COGEM er van overtuigd dat tijdens het uitvoeren van experimenten met proefdieren die worden geïnjecteerd met preparaten die niet vrij zijn van recombinant baculovirus verspreiding van het recombinant baculovirus niet plaats vindt. De COGEM vindt dat dergelijke experimenten in het algemeen op D-I niveau kunnen plaatsvinden zolang de vervaardiging van en de handelingen met recombinant baculovirus op VMT niveau is

ingeschaald. Dit is het geval voor de in de aanvraag gedefinieerde donorsequenties die genen bevatten coderend voor antigene eiwitten van veterinair relevante virussen en parasieten of genen coderend voor cytokines, interferonen, groeifactoren en hormonen (van kip, hond, kat, paard, rund of varken).

Hierbij wordt echter een beperking gelegd op het toepassen van recombinant baculovirussen met sequenties van veterinair relevante virussen die autonoom, dan wel na recombinatie of complementatie met virussen in het betreffende proefdier kunnen repliceren. Indien niet kan worden aangetoond dat een dier vrij is van dat betreffende pathogeen dan adviseert de COGEM inschaling op D-II niveau.

Daarnaast dient voor het gebruik van recombinant baculovirussen die op een hoger niveau dan VMT zijn ingeschaald elk geval op zich worden beoordeeld.

De COGEM stemt in met de voorgestelde omlaagschaling van D-II naar D-I onder voorwaarde dat de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- toediening van het vaccin gebeurt via injectie;
- na afloop van de experimenten worden de proefdieren vernietigd;
- materiaal dat in aanraking is geweest met genetisch gemodificeerd baculovirus wordt gesteriliseerd of ontsmet voordat het wordt gewassen, hergebruikt of als afval afgevoerd;

De COGEM is van mening dat in het geval van toepassingen gericht op vaccinatie van proefdieren met preparaten die niet vrij zijn van actief recombinant baculovirus voldoende inperking is verkregen door de combinatie van het dier en het genetisch gemodificeerde micro-organisme. Gezien bovenstaande overwegingen adviseert de COGEM de betreffende werkzaamheden, onder toepassing van de bovengenoemde aanvullende voorschriften, in te schalen op D-I niveau (artikel 6.8.2.a van de Regeling [Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze regeling (1998)]).