

Advies betreffende: **Gebruik van recombinant vaccinia virus, parasitaire antigenen tot expressie brengend, ter analyse van het vaccin potentieel van deze antigenen**

Kennisgever: **Stichting Biomedical Primate Research Centre**

COGEM kenmerk  
**CGM/011029-02**

BGGO nummer  
**GGO 95-259/2**

Datum advies  
**29 oktober 2001**

## **Inleiding**

De oorspronkelijke vergunning 95-259 en de daarop volgende wijziging 95-259/1 vergunnen werkzaamheden betreffende de vaccinatie van apen (chimpansees, resus apen en cynomolgus apen) met vaccinia virusstammen WR en MVA onder D-II. Daarnaast worden handelingen met vaccinia geïnfecteerde zoogdiercellen, en bloedmonsters en cellen van geïnfecteerde apen op C-I vergund. Aan de werkzaamheden in de dierverblijven is een groot aantal voorschriften gesteld. Onderdeel van deze adviesvraag betreft de overweging of de aanvullende voorschriften bijgesteld kunnen worden.

Een recent verzoek tot wijziging van de vergunning betreft de boostervaccinatie van resus en cynomolgus apen met recombinant fowlpox virus dat antigeen 85A van Mycobacterium tuberculosis tot expressie brengt. Het recombinante fowlpox virus waarmee gewerkt gaat worden is een geattenueerde FP9 stam die apathogeen is voor vogels en reeds veelvuldig gebruikt is als vaccin voor kippen en in klinische studies met mensen waarbij geen bijwerkingen werden geconstateerd. Gesteld wordt dat FP9 en het daarvan afkomstige recombinante FP9-Ag85A, net als alle andere avipox virussen, niet repliceert in zoogdiercellen.

Het recombinante fowlpox virus wordt uit Oxford verkregen en is aldaar geconstrueerd door antigeen 85A met een TPA leader sequentie in de fowlpox shuttle vector FP-GFP.TPA.85A te kloneren. Vervolgens werd fowlpox getransfecteerd met deze shuttle vector. De vector bevat GFP om het oppikken van de getransfecteerde virussen te vergemakkelijken. Deze werkzaamheden hebben dus elders plaats gevonden. De kennisgever verkrijgt deze virusstocks en gebruikt deze direct om apen te vaccineren. Het recombinant fowlpox virus zal intracutaan worden toegediend. Omdat het virus niet repliceert in zoogdiercellen, is de vermeerdering van de virale vector in apen en de kans op verspreiding na intracutane toediening onwaarschijnlijk. Besmetting met het virus is mogelijk ten gevolge van een prikaccident. Omdat het virus niet repliceert in zoogdiercellen is verdere verspreiding buiten een besmette medewerker niet mogelijk.

## Overwegingen en inschaling

### Vaccinia virusstammen WR en MVA

De vaccinia virusstam WR is een oude vaccinstam en niet zover geattenuëerd als MVA. De COGEM is hierdoor van mening dat MVA veel meer biologisch ingeperkt is dan WR.

De COGEM adviseert dat de in de kennisgeving beschreven activiteiten voor handelingen met de genetisch gemodificeerde vaccinia virussen WR en MVA in associatie met dieren (chimpansees, resus apen en cynomolgus apen) dienen te worden uitgevoerd onder D-II omstandigheden (artikel 6.8.2.b van de Regeling ). Vooruitlopend op de heroverweging van de uitsluitingscriteria stelt de COGEM de volgende aanvullende voorschriften voor de medewerkers:

a) De volgende medewerkers zijn uitgesloten van deelname aan activiteiten met vacciniavirus vectoren:

- medewerkers die lijden aan eczeem, en medewerkers die in hun naaste omgeving te maken hebben met lijders aan eczeem;
- medewerkers die zwanger zijn;
- medewerkers bij wie het immuunsysteem niet goed functioneert;
- medewerkers die seropositief zijn voor HIV;

b) Alle activiteiten dienen te worden uitgevoerd in een klasse-II veiligheidskabinet, waarbij de medewerkers handschoenen dienen te dragen tot over de mouw van de laboratoriumjas;

Gezien het biologisch ingeperkte karakter van MVA is de COGEM van mening dat voor activiteiten met de vaccinia virusstam MVA alle overige aanvullende voorschriften kunnen komen te vervallen. Echter, voor activiteiten met de vaccinia virusstam WR die niet zo ver is geattenuëerd als MVA en dientengevolge minder biologisch is ingeperkt, handhaaft de COGEM de volgende aanvullende voorschriften (artikel 4.1.4.2 van de Regeling<sup>1</sup>):

c) Dieren die geen deel uitmaken van een experiment mogen niet in het dierenverblijf aanwezig zijn;

d) Beschermende handschoenen, neus- en mondmaskers en veiligheidsbril worden gedragen;

e) Volledig beschermende kleding en apart schoeisel wordt gedragen. Kleding en schoeisel worden na afloop van de werkzaamheden in het verblijf of in de sluis achtergelaten. Kleding wordt ontsmet alvorens te worden gewassen;

f) Alle afvalwater wordt ontsmet met een gevalideerde methode;

g) Het dierverblijf wordt goed schoongehouden. Na morsen van besmet materiaal worden besmette oppervlakken direct ontsmet.

### Fowlpox virusstam FP9

De virusstam FP9 is in geen geval in staat tot replicatie in zoogdiercellen. Deze stam is bovendien sterk geattenuëerd voor de oorspronkelijke gastheer.

De in de kennisgeving beschreven activiteiten voor handelingen met genetisch gemodificeerd fowl pox virus (FP9) in associatie met dieren (rhesus apen, cynomolgus apen) dienen te worden uitgevoerd onder D-II omstandigheden (artikel 6.8.2.b van de Regeling<sup>1</sup>). De COGEM acht aanvullende voorschriften niet noodzakelijk.

De in de kennisgeving beschreven activiteiten voor de analyse van bloedmonsters van met genetisch gemodificeerd fowl pox virus (FP9) gevaccineerde dieren (rhesus apen, cynomolgus apen) dienen te worden uitgevoerd onder C-I omstandigheden (artikel 6.5.6.e van de Regeling [Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen en Richtlijnen van de COGEM bij deze regeling (1998)]). De COGEM acht aanvullende voorschriften voor de analyse van bloedmonsters eveneens niet noodzakelijk.