

Advies betreffende: **Onderzoek aan humaan metapneumovirus (hMPV)**

Kennisgever: **Erasmus Universiteit Rotterdam**

COGEM kenmerk
CGM/011212-01

BGGO nummer
GGO 01-154

Datum advies
20 december 2001

Inleiding

Het betreft onderzoek naar het humaan metapneumovirus (hMPV) met als uiteindelijk doel het ontwikkelen van een levend, geattenuerd vaccin.

hMPV behoort tot de Pneumovirinae die verder onderverdeeld worden in de genera Pneumovirus en Metapneumovirus, verwante virussen zijn respiratory syncytial virus (RSV), avian pneumovirus (APV), en parainfluenzavirus (PIV). Al deze virussen behoren tot de familie van de paramyxovirussen. Alle zijn pathogenen van klasse 2 en veroorzaken respiratoire symptomen bij mens en/of dier. Veel van de volwassenen hebben van 3 van deze 4 virussen wel eens een infectie opgelopen en zijn daardoor seropositief. Herinfecties komen echter regelmatig voor en kunnen gepaard gaan met ziekteverschijnselen.

De voorgenomen werkzaamheden omvatten de karakterisatie van individuele genen van hMPV. Tevens zullen chimere virussen worden gegenereerd waarbij gedurende dit proces delen van alle bovengenoemde virussen met elkaar zullen worden uigewisseld. De aanvrager is voornemens replicatie-competente chimere virussen te genereren t.b.v. vaccinatie doeleinden in proefdieren.

Overwegingen en advies

De in dit onderzoek beschreven handelingen betreffen onder andere handelingen met een relatief onbekend virus namelijk het humane metapneumovirus. Over de te ontwikkelen chimere recombinant virussen en de fenotypische eigenschappen hiervan is weinig bekend vanuit de wetenschappelijke literatuur. Er moet dan ook worden uitgegaan van een worst-case scenario: er kunnen pathogene, replicatie competente chimere paramyxovirussen ontstaan. Deze hebben waarschijnlijk een vergelijkbare host-range als de oudervirussen en behoren waarschijnlijk eveneens tot de pathogeniteitsklasse 2, maar de gegevens om deze aanname voldoende te onderbouwen ontbreken nog grotendeels. De aanvrager geeft aan dat naar verwachting deze chimere virussen kreupel en minder pathogeen zullen zijn dan de oudervirussen. Dit is gebaseerd op beschrijvingen van een beperkt aantal chimere paramyxovirussen (Tao et al [1], Whitehead et al [2], Buchholz [3]). De in deze artikelen beschreven chimeren zijn samengesteld uit paramyxovirussen zoals deze in het onderhavige project worden toegepast.

De geleverde literatuur geeft wel enige gegevens over de eigenschappen van een beperkt aantal in het verleden gevormde chimere virussen. Gegevens over chimeren waarbij gebruik gemaakt is van het APV als ouder ontbreken in het geheel. Gezien het gebrek aan gegevens over de eigenschappen (o.a. pathogeniteit, infectiviteit) van de te vormen chimere virussen is een hoger inperkingsniveau vereist dan op basis van de pathogeniteitsklasse van de gebruikte uitgangsvirussen in de Regeling wordt aangegeven.

De COGEM adviseert om de productie van de chimere virussen in te schalen op C-II niveau (5.5.6.b) [4], één inperkingsniveau hoger dan op basis van de pathogeniteitsklasse van de uitgangsvirussen verwacht mag worden. Gezien de verspreidingswijze van de gebruikte virussen (via de lucht/aërosolen) en het feit dat het chimere virussen met een onbekend virulentie fenotype betreft worden er aanvullende voorschriften gesteld om verspreiding te voorkomen. Open handelingen moeten in een veiligheidskabinet van klasse-II uitgevoerd te worden en tevens dienen er handschoenen gedragen te worden.

De klonering van chimere virussen in *Escherichia coli* zou op basis van dezelfde redenering ingeschaald moeten worden op C-I niveau (5.2.b) [4], waarbij open handelingen in een veiligheidskabinet van klasse-II uitgevoerd moeten worden en er tevens handschoenen gedragen dienen te worden.

Dierproeven met de chimere virussen dienen uitgevoerd te worden in onderdruk-isolatoren, experimentele handelingen met de dieren of materiaal afgenomen van geïnfecteerde dieren dienen of binnen de onderdukisolator uitgevoerd te worden of onder C-II condities uitgevoerd te worden. In het laatste geval moeten open handelingen in een veiligheidskabinet van klasse-II uitgevoerd te worden en dienen er handschoenen gedragen te worden. Vervoer van materiaal tussen dierverslijf en laboratorium dient te gebeuren conform Bijlage 9 van de Regeling.

Aanvullend op de hierboven beschreven inschaling wil de COGEM opmerken dat in theorie pathogene virussen kunnen ontstaan welke zich mogelijk snel kunnen verspreiden en slecht of niet te behandelen zijn. Het ontstaan van dergelijke virussen, eventueel behorend tot een hogere pathogeniteits klasse dan klasse 2, is echter onwaarschijnlijk en derhalve is de COGEM van mening dat de milieuveiligheid voldoende gewaarborgd blijft wanneer het bovengenoemde inperkingsniveau wordt gehanteerd. Met het oog op toekomstige aanvragen en om hiervoor een adequate inschaling te maken, wordt de aanvragers verzocht de virulentie gegevens welke uit de dierproeven zullen worden verkregen, aan de COGEM te verstrekken.

Omlaagschaling van de handelingen met het chimere paramyxovirus is alleen dan mogelijk als er op basis van de resultaten van de in vivo experimenten vastgesteld kan worden dat het gevormde chimere virus op veilige wijze op een lager inperkingsniveau gehanteerd kan worden. Tevens is het raadzaam om een nadere specificatie van de te gebruiken PIV isolaat op te vragen; er zijn bij de mens al vier verschillende varianten van dit virus beschreven. Deze gegevens kunnen relevant zijn bij de beoordeling van een verzoek om omlaagschaling.

Voor de overige handelingen kan de COGEM instemmen met de inschaling zoals deze gegeven wordt in het voorblad.

- [1] Tao Tao et al (2000), Journal of Virology, blz. 6448-6458
- [2] Whitehead, S.S., (1999), Journal of Virology, blz. 9773-9780
- [3] Buchholz, U.J., (2000), Journal of Virology, blz. 1187-1199
- [4] Regeling genetisch gemodificeerde organismen en richtlijnen van de COGEM bij deze regeling (juni 1998)