

Advies betreffende: **Evaluatie van een kandidaat nieuw mazelen vaccin gebaseerd op een replicatie-deficiënte recombinant adenovirale vector in cynomolgus apen**

Kennisgever: **Erasmus Universiteit Rotterdam**

COGEM kenmerk
CGM/020513-03

BGGO nummer
GGO 02-007

Datum advies
13 mei 2002

Inleiding

Het betreft hier een kopie van de vergunning 96-037/3 van Crucell te Leiden. Het gaat om een samenwerkingsverband tussen de afdeling Virologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam en Crucell Leiden. De experimenten met de cynomolgus apen worden uitgevoerd in Rotterdam.

Voor de toepassing wordt gebruik gemaakt van replicatie-defectieve E1/E3 gedeleteerde adenovirale vectoren Ad5 (adenovirus serotype 5) en Ad5Fib35, waarbij de fiber (receptor-bindende domein) van Ad5 is vervangen door die van adenovirus serotype 35, die de individuele mazelen virus genen F (fusie eiwit) en H (hemagglutinine-eiwit) tot expressie brengen. De vectoren zijn geproduceerd middels een "veilig productiesysteem" in de PER.C6 cellijn: (PerC6: humane embryonale retinoblast cellen, geïmmortaliseerd m.b.v. het E1 gen van humaan adenovirus serotype 5; voorziet de vector in trans met het E1 genproduct t.b.v. de productie van de virale partikels). Hierbij wordt het "non-overlap" principe gehanteerd. Homologe sequenties tussen vector en in PER.C6 aanwezige adenovirus E1 sequenties zijn geëlimineerd waardoor het ontstaan van RCA wordt voorkomen.

Deze vectoren zullen volgens een vaccinatieprogramma worden ingespoten in cynomolgus apen.

Hierbij zal de effectiviteit van de verschillende vectoren worden getest op de inductie van neutraliserende antilichamen, cellulaire respons en protectieve immuniteit tegen mazelen.

Momenteel zijn reeds zes apen behandeld volgens het vaccinatieprotocol. De laatste toediening dateert van de derde week van november 2001. Monitoring voor adenovirus vond de eerste 7 dagen na toediening middels real-time PCR plaats. Uit de geleverde data blijkt dat 3 dagen na de laatste (booster) vaccinatie geen vector DNA meer in de feces van de apen gedetecteerd kan worden. De aanvrager verzoekt op basis van deze data en aanvullende informatie m.b.t. shedding bij apen bij eerder uitgevoerde experimenten, om terugplaatsing van de apen naar D-I. Tevens levert de aanvrager gegevens omtrent de gevoeligheid en methodiek van de PCR assay om adenoviraal vector DNA te detecteren in feces van de apen.

Overwegingen en advies

Handelingen met genetisch gemodificeerde micro-organismen in associatie met dieren.
Voor de experimenten worden cynomolgus apen toegepast als gastheer organisme. De verschillende donorgenen coderen voor het fusie-eiwit (F) en hemagglutinine eiwit (H) van mazelenvirus Edmonston strain. Deze donorsequenties worden met behulp van diverse recombinant adenovirale vectoren (Ad5 MV-F, Ad MV-H AdFib35 MV-F, AdFib35 MV-H) aan de proefdieren toegediend.

De meegeleverde real-time PCR data tonen aan dat 3 dagen na de laatste (booster) vaccinatie geen adenoviraal DNA meer in de feces van de apen kan worden gedetecteerd. Er worden geen metingen in het serum van de apen gedaan. De COGEM is van mening dat de beschreven experimenten uitgevoerd dienen te worden op DII niveau waarbij tevens de onderstaande aanvullende voorschriften opgevolgd moeten te worden:

- de dieren worden gehuisvest in onderdrukisolatoren;
- de apen dienen minimaal 1 week na toediening van het vaccin op D-II gehuisvest te blijven;
- de afwezigheid van vector DNA in feces van de apen dient met een adequate test te zijn aangetoond;
- terugplaatsing naar D-I kan plaatsvinden nadat de testuitslag voor zeven opeenvolgende dagen na de laatste toediening negatief heeft uitgewezen.

Handelingen met genetisch gemodificeerde micro-organismen in associatie met dieren:
Huisvesting.

De COGEM acht het van belang dat de cynomolgus apen minimaal 1 week na toediening van het recombinant vaccin gehuisvest blijven in een DII verblijf. Als middels een gevalideerde real-time PCR experiment aangetoond wordt dat 7 dagen na de laatste (booster) vaccinatie geen adenoviraal DNA meer in de feces van de apen kan worden gedetecteerd, dan acht de COGEM huisvesting in een DI verblijf toereikend.

Handelingen met bloedcellen en serum afkomstig van de apen

Naast een vector gebaseerd op Ad5 wordt gebruik gemaakt van een adenovirale Ad5 vector met een fiber van Ad35. Hierdoor is de host range van de vector veranderd en is de vector in staat om in elk geval door Ad5 infecteerbare celtypes efficiënter te infecteren. Dit is gebaseerd op in vitro gegevens.

De totale host range en biodistributie van wild type Ad 35 is niet bekend en verschilt wellicht van die van Ad5. Verspreiding van adenovirus vindt plaats via de lucht (aërosolvorming). De aanvrager geeft aan dat de batches vectoren vrij zijn van RCA. De COGEM acht het op basis van de beschikbare gegevens toereikend de betreffende experimenten uit te voeren op CI niveau.