

Advies betreffende: **Onderzoek naar bloedvatwand eiwitten en coderende mRNAs**

Kennisgever: **Universitair Medisch Centrum Utrecht**

COGEM kenmerk
CGM/020612-07

BGGO nummer
GGO 96-315/1

Datum advies
12 juni 2002

Inleiding

In dit project richt men zich op de vaatwand en beoogt men door transductie van cellen van de vaatwand van proefdieren (konijn, varken) met adenovirale vectoren die genen dragen die coderen voor vaatwandeiwitten, de efficiëntie van procedures zoals bypass, shunting, dotteren en het plaatsen van een stent te verbeteren. In de kennisgeving is ook sprake van toepassing van AAV vectoren.

De proefdieren worden voor infectie met genetisch gemodificeerde adenovirussen gehuisvest in de normale dierverblijven van het GDL. De infectie met genetisch gemodificeerde adenovirus geschiedt in een catheterisatiekamer van de afdeling Experimentele Cardiologie van het GDL. Deze kamer is op de juiste wijze ingericht voor het verrichten van deze werkzaamheden, maar deze is niet geclassificeerd als C-I of D-II. De vraag is welke voorschriften gesteld moeten worden bij de uitvoering van de werkzaamheden. Na de infectie worden de dieren in het D-II verblijf van het GDL gehuisvest. Voor terminatie worden de dieren weer vervoerd naar de catheterisatiekamer waar ook de monsters voor analyse worden genomen.

Overwegingen en inschaling

De aanvrager heeft in de kennisgeving niet aangegeven regelmatig metingen te verrichten naar de adenostatus van gebruikte proefdieren waarmee kan worden aangetoond dat deze vrij zijn van replicatie-competent adenovirus (RCA). Evenmin worden controles uitgevoerd waarmee wordt aangetoond dat de gebruikte batches adenovirus aantoonbaar vrij zijn van RCA. Daarom bestaat er naar mening van de COGEM bij de huisvesting van proefdieren, die behandeld zijn met replicatie-deficiënte adenovirussen, wel degelijk een mogelijkheid dat er complementatie optreedt en dientengevolge RCA wordt gevormd. De COGEM adviseert dan ook om de huisvesting van de konijnen en varkens die behandeld zijn met genetisch gemodificeerde adenovirussen in te schalen op D-II niveau (artikel 6.8.2 van de Regeling) met de volgende aanvullende voorschriften:

- dieren die geen deel uitmaken van het experiment mogen niet in het dierverblijf aanwezig zijn;
- tijdens de werkzaamheden in het dierverblijf wordt beschermende kleding, mond- en neuskapjes, schoenbeschermers en handschoenen gedragen;
- materiaal dat in aanraking is geweest met genetisch gemodificeerde organismen, mond- en neuskapjes en handschoenen worden dagelijks na gebruik gesteriliseerd of

ontsmet met een gevalideerde methode voordat het wordt gewassen, hergebruikt of als afval afgevoerd. Gebruikte beschermende kleding wordt wekelijks vervangen en vervolgens gesteriliseerd, voordat het wordt gewassen.

Voorts is de COGEM van mening dat het gebruik van AAV vectoren in associatie met proefdieren niet kan worden ingeschaald aangezien onvoldoende informatie is geleverd om een risicoinschatting mogelijk te maken.

Met betrekking tot de transfectie van bloedvaten in vivo, de transplantatie van met adenovirussen geïnfecteerde bloedvaten naar proefdieren en de terminatie van geïnfecteerde dieren komt de COGEM tot de volgende advisering. De in de adenovirale vector gekloneerde gensequenties coderen voor vaatwandeiwitten. Deze bevatten geen genetische informatie die codeert voor een schadelijk genproduct. Daarom adviseert de COGEM om de beschreven handelingen te verrichten op C-I niveau (artikel 6.5.6.e van de Regeling¹) of D-II niveau (artikel 6.8.2.b van de Regeling¹).

De COGEM adviseert om het verrichten van handelingen in de catheterisatiekamer toe te staan onder voorwaarde dat de volgende inrichtingsvoorschriften en werkvoorschriften in acht worden genomen (artikel 4.1.1.3 van de Regeling¹):

Inrichtingsvoorschriften

- de deur van de catheterisatiekamer is voorzien van het biorisico-teken;
- de deur van de werkruimte is voorzien van een optische signalering die waarschuwt als de deur niet geopend mag worden;
- de werkruimte is afsluitbaar;
- de werkruimte is goed te reinigen. Deuren en vloeren zijn naadloos en met niet-absorberend materiaal afgewerkt en bestand tegen desinfecteermiddelen;
- overbodige materialen en apparatuur worden voor de operatie uit de werkruimte verwijderd;
- een wastafel en een dispenser met zeep zijn in de werkruimte aanwezig, waarbij zowel de kraan van de wastafel als de dispenser bediend kunnen worden zonder dat de handen daarbij gebruikt worden.

Werkvoorschriften

- de werkruimte is tijdens de werkzaamheden gesloten;
- tijdens de werkzaamheden in de werkruimte wordt beschermende kleding, mond-, neus- en haarkapjes, veiligheidsbril, schoenbeschermers en handschoenen gedragen;
- materiaal dat in aanraking is geweest met genetisch gemodificeerde organismen en beschermende kleding, mond- en neuskapjes en handschoenen worden direct na gebruik gesteriliseerd of ontsmet met een gevalideerde methode voordat het wordt gewassen, hergebruikt of als afval afgevoerd;
- injectiespuiten mogen uitsluitend gebruikt worden voor het opzuigen van vloeistof uit flesjes of het injecteren in of het afnemen van vloeistof uit dieren. Voor vloeistoffen die genetisch gemodificeerde organismen bevatten worden spuiten met vastgezette naalden gebruikt. De spuit met naald wordt na gebruik in een voor naalden ondoordringbare houder geplaatst en gesteriliseerd voordat zij worden hergebruikt of vernietigd;
- de vorming van aërosolen wordt zoveel mogelijk voorkomen;

- biologisch afval, inclusief feces en urine, wordt verzameld in bakken, die direct worden afgesloten. Dit afval wordt geïnactiveerd voordat men zich ervan ontdoet;
- het varken of konijn dient verdoofd te worden in het dierverblijf waarna het vervoerd wordt naar de catheterisatiekamer alwaar het dier tijdens de handelingen onder anesthesie wordt gehouden;
- het varken of konijn verblijft in een gesloten en lekvrije bak totdat deze uit de verdoving is ontwaakt, waarna het vervoerd zal worden (in deze bak) naar het dierverblijf.