

Advies betreffende: **Oligonucleotiden als adjuvants bij vaccinaties**

Kennisgever:

COGEM kenmerk
CGM/021017-09

BGGO nummer

Datum advies
17 oktober 2002

Inleiding

Patiënten die leiden aan solide tumoren worden gevaccineerd met gedissocieerde, bestraalde tumorcellen ten einde een immuunrespons te genereren die ook effectief is tegen bestaande micro-metastasen. De patiënten worden intradermaal gevaccineerd met tumorcellen in combinatie met een adjuvant om een algemene immuunactivatie te induceren. Tot dusverre werd als adjuvant de BCG (Bacille Calmette Guérin) gebruikt. In toekomstige klinische studies zal het BCG vervangen door CpG. CpG is een puur synthetisch, phosphorothioate oligonucleotide van ongeveer 20 nucleotides dat geen coderende delen of primersequentie en dergelijke bevat en in het lichaam na verloop van tijd wordt afgebroken. Het zal worden toegevoegd aan de tumorcellen enkele minuten voor toediening van de combinatie aan de patiënt. Het enig doel van CpG is de welbekende adjuvante werking van CpG, daar het door het menselijk lichaam als lichaamsvreemd wordt herkend. CpG wordt momenteel wereldwijd in vele klinische studies toegepast (1; 2). De firma die CpG levert spreekt van een chemisch product en noemt het niet DNA, maar "DNA-like". Het gebruik van CpG wordt niet als vergunningplichtig gezien indien de toepassing niet kan leiden tot veranderingen in het genoom.

Overweging en Advies

De COGEM is van mening dat onder veranderingen in het genoom, deleties, puntmutaties en integraties wordt verstaan. Het CpG is een phosphorothioate oligonucleotide dat geen coderende delen of primersequentie bevat. Gezien de samenstelling van het ongeveer 20 nucleotides grote CpG acht de COGEM dat het oligonucleotide ingebouwd wordt en/of tot expressie komt uitgesloten. In het geval van DNA vaccinatie wordt er een vector met een complete coderende sequentie gebruikt van enkele honderden nucleotiden. De kans op integratie in het genoom is in dat geval vele malen groter dan voor het niet-coderende CpG oligonucleotide. Hierdoor vallen DNA vaccinatiestudies wel onder genetische modificatie. Concluderend adviseert de COGEM dat het gebruik van CpG oligonucleotiden slechts als adjuvant gebruikt wordt om de immuunreactie tegen de kankercellen te versterken en niet valt onder genetische modificatie.

1. Kawarada, Y., Ganss, R., Garbi, N., Sacher, T., Arnold, B., and Hammerling, G. J. (2001). *J Immunol* 167, blz. 5247-53
2. Warren, T. L., Bhatia, S. K., Acosta, A. M., Dahle, C. E., Ratliff, T. L., Krieg, A. M., and Weiner, G. J. (2000). *J Immunol* 165, blz. 6244-51