

Advies betreffende: **Reverse genetics van polio- en non-polio enterovirus**

Kennisgever: **Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu**

COGEM kenmerk  
**CGM/021217-03**

BGGO nummer  
**GGO 02-225**

Datum advies  
**20 december 2002**

Naar aanleiding van de kennisgeving GGO 02-225, getiteld 'Reverse genetics van polio- en non-polio enterovirus', van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, en het voorblad dat daar door het Bureau GGO is opgesteld, heeft de COGEM op 2 september jl. een conceptadvies uitgebracht (CGM/020902-05). Het Bureau GGO heeft voor een aantal activiteiten, zoals de constructie van en werkzaamheden met chimere poliovirussen, een hogere inschaling in haar ontwerpbeschikking opgenomen dan door de COGEM geadviseerd. In samenhang hiermee, heeft Bureau GGO in een brief (020903-HH01) op dit COGEM conceptadvies gereageerd en verondersteld dat het desbetreffende conceptadvies mogelijk niet consistent is met eerdere adviezen (CGM/011212-01, CGM/990414-03, CGM/020823-06) betreffende chimere virussen. In de vergadering van de subcommissie Medisch Veterinair van 14 oktober jl. is deze brief aan bod gekomen. Op basis van de conclusies uit deze vergadering deelt de COGEM u het volgende mee.

Chimere virussen zijn opgebouwd uit delen van twee of meer verschillende virussen. Volgens bijlage 5 van de richtlijnen van de COGEM (5) worden chimere virussen, samengesteld uit componenten van virussen van pathogeniteitsklasse 2, beschouwd als pathogenen van klasse 2. Van deze regel kan worden afgeweken wanneer een infectieus virus kan ontstaan waarvan het gastheerbereik is uitgebreid, of de virulentie of pathogeniteit is toegenomen, dan wel de antigene samenstelling is gewijzigd, waardoor de kans op verspreiding bij mens of dier is vergroot.

In de huidige pre-eradicatiefase van de WHO behoort wildtype poliovirus tot de pathogeniteitsklasse 2. Dit geldt ook voor metapneumovirussen, nidovirussen en de meeste picornavirussen. In een tweetal projecten zijn chimere van nidovirussen en chimere picornavirussen door de COGEM ingeschaald als klasse 2 virussen. Dit houdt in dat activiteiten daarmee met gebruikmaking van dierlijke cellen moeten plaatsvinden onder C-I condities. Sommige activiteiten met metapneumovirussen en cocksackie- en mengovirussen werden hoger ingeschaald. De overwegingen waren de volgende.

Voor de inschaling van de chimere metapneumovirussen is een afwijkende inschaling gebruikt (CGM/011212-01). De redenen hiervoor waren dat het destijds een relatief onbekend en nieuw virus betrof, en de sequenties van het virus niet volledig bekend waren. Daarbij vindt verspreiding van metapneumovirussen voor zover bekend vooral via de lucht plaats.

Ook voor de chimere cocksackie- en mengovirussen heeft de COGEM destijds een hogere inschaling geadviseerd (CGM/020823-06) aangezien de aanvrager de virussen onvoldoende gekarakteriseerd en gespecificeerd had. Het kan niet worden uitgesloten dat de chimere virussen in deze gevallen een hogere pathogeniteit of virulentie kunnen hebben dan wildtype virussen.

Nidovirussen kunnen zich over een geringe afstand via de lucht verspreiden. Daarbij is niet geheel uit te sluiten dat het gastheerbereik van chimere nidovirussen zou kunnen veranderen. Daarom werd de voorwaarde gesteld dat handelingen met replicatie competent virus in een veiligheidskabinet klasse II zouden plaatsvinden (CGM/990414-03). Een aanvullende eis was het dragen van handschoenen tot over de mouw van de jas. Een hogere inschaling op C-II niveau werd niet geacht wezenlijk bij te dragen tot de protectie van de onderzoeker.

Voor wat betreft de inschaling van chimere poliovirussen heeft de COGEM onderstaande redenering aangehouden. De COGEM is van mening dat chimere poliovirussen beschouwd dienen te worden als pathogeniteitsklasse 2 virussen op basis van de volgende argumenten:

1 - De sequentie van het poliovirus is nauwkeurig bekend. In GenBank zijn een groot aantal poliovirus deelsequenties opgeslagen, daarnaast is van drie verschillende serotype tenminste één referentie stam volledig gesequenced (7)

2 - Vrijwel de gehele wereldpopulatie is ingeënt tegen de drie poliovirustypen (4). De WHO coördineert het wereldwijde poliovirus eradicatieprogramma. De meest recente gegevens zijn beschikbaar voor 2000. Hieruit blijkt dat er een wereldwijde dekking is 82% van kinderen onder de 12 jaar die een driemaalig OPV (Oral Polio Vaccine) toegediend hebben gekregen (10). Naar schatting zijn in er wereldwijd 2 miljard poliovaccinaties uitgevoerd in 2000.

3 - Poliovirus wordt primair verspreid via de orale-faecale route (8). In het begin van een infectie is het virus in de bovenste luchtwegen aantoonbaar. Gedurende deze korte periode bestaat de kans dat het virus met druppeltjes wordt uitgehoest. Het virus kan in dergelijke gevallen over korte afstand door de lucht verspreid worden, maar de besmettingsgraad is vele malen lager dan bij virussen zoals influenza (6).

4 – Humane enterovirussen, waartoe poliovirus behoort, zijn reeds sterk verspreid in de humane populatie. Het lijkt niet waarschijnlijk dat men in het laboratorium een combinatie van genen maakt die al niet een keer in de praktijk ontstond. De klassiek indeling van humane enterovirussen is gebaseerd op serotypering. Uit genoomanalyse (op nucleotide niveau) blijkt dat er vaak uitwisseling van het niet structurele eiwit coderende deel plaatsvindt tussen verschillende stammen (1-3, 9).

Op grond van bovenstaande argumenten is de COGEM van mening dat de inschaling zoals is geadviseerd in het conceptadvies CGM/020902-05 correct en consistent is met eerdere adviezen en conform de richtlijnen (1). Chimere virussen die bestaan uit een deel van een pathogeniteitsklasse 2 virus met een ander deel van een pathogeniteitsklasse 2 virus, dienen volgens de COGEM beschouwd te worden als een pathogeniteitsklasse 2 virus, tenzij bijvoorbeeld het gastheerbereik of virulentie veranderd is of voldoende informatie ontbreekt, zoals bijvoorbeeld het gebruik van onvoldoende gekarakteriseerde virussen. In een dergelijk geval dient het chimere virus beschouwd te behoren tot een hogere pathogeniteitsklasse.