

Advies betreffende: **Combinatie vaccins voor HIV-1**

Kennisgever: **Stichting Biomedical Primate Research Centre**

COGEM kenmerk
CGM/030604-02

BGGO nummer
GGO 03-012/1

Datum advies
7 juni 2003

Inleiding

Bij de ontwikkeling van HIV-1 vaccins wordt gebruik gemaakt van diverse typen vectoren waaronder DNA vectoren, MVA vectoren, adenovirale vectoren en *Semliki forest virus* (SFV) vectoren. Dit laatste type vectoren zijn afgeleid van het *Semliki forest virus* welke behoort tot de *Alphavirussen*. Het genoom van *Alphavirussen* bestaat uit een enkelstrengs RNA molecuul (2). De virussen hebben een breed gastheerbereik en worden voornamelijk overgebracht via muggen (*Culicidae*). In het SFV vectorsysteem vindt de productie van de virusdeeltjes plaats op basis van cotransfectie van cellen met twee onafhankelijke stukken RNA's. Deze in de productiecel aanwezige RNA's coderen voor eiwitten die essentieel zijn voor de totstandkoming van het virusdeeltje dat het recombinante RNA molecuul bevat. De in dit systeem geproduceerde virusdeeltjes worden na zuivering gebruikt voor vaccinatie. Na vaccinatie worden de virusdeeltjes opgenomen door cellen waarna alleen expressie van het transgen zal plaatsvinden. Het gebruikte SFV vectorsysteem is suïcidaal aangezien het RNA molecuul defectief is en structurele genen betrokken bij de assemblage van het virus afwezig zijn (1; 3). Hierdoor kunnen er geen nieuwe virusdeeltjes ontstaan. In de aanvraag worden verschillende genen van HIV-1 gebruikt als transgen voor de SFV vector.

Het doel van de aanvraag is om nieuwe HIV-1 vaccins te ontwikkelen. Hiertoe worden rhesusapen gevaccineerd met suïcidale SFV vectoren al dan niet in combinatie met MVA vectoren. De gebruikte HIV-1 transgenen die door de vectoren tot expressie worden gebracht, worden geacht om een specifieke immuunrespons op te wekken tegen HIV-1. De COGEM is advies gevraagd aangezien de aanvrager verzoekt om de apen terug te plaatsen van D-II naar D-I niveau twaalf weken na de laatste toediening van de recombinante SFV virusdeeltjes.

Overwegingen en advies

Het gebruikte SFV vectorsysteem is uitvoerig beschreven in de literatuur, waarin aangetoond is dat de kans op het ontstaan van replicatiecompetent virus (RCV) tijdens de productie zeer onwaarschijnlijk is (1; 3). De zogenaamde suïcidale SFV vectoren zijn

gemaakt met behulp van een systeem met twee helpervectoren. Dit houdt in dat er twee recombinaties moeten plaatsvinden om een replicatiecompetent virus te vormen. Het gebruik van twee helpervectoren betekent dat er geen splitsing van het precursor-eiwit plaats hoeft te vinden zoals bij het wildtype SFV. Hierdoor is de mogelijkheid ontstaan om een extra veiligheid in te bouwen door in het vectorsysteem een mutatie aan te brengen in het gen dat betrokken is bij de splitsing van het precursoreiwit. In de literatuur wordt beschreven dat tijdens de virusproductie geen replicatiecompetente virussen gevonden worden in 4.6×10^9 deeltjes. Theoretisch wordt gesteld dat de kans op vorming van een replicatiecompetent SFV deeltje kleiner is dan 1.9×10^{-13} (3). Daarnaast vormen rhesusapen geen natuurlijk reservoir voor SFV en komt de mug die als vector fungeert van SFV niet in Nederland voor. Hierdoor is de kans nihil dat recombinatie optreedt tussen de vector en wildtype SFV in rhesusapen.

De COGEM is op basis van bovengenoemde argumenten van mening dat de kans op het ontstaan van replicatiecompetente virussen na vaccinatie van rhesusapen verwaarloosbaar klein is.

De aanvrager geeft aan dat de gevoeligheid van de gevalideerde PCR test voor de bepaling van de aanwezigheid van virusdeeltjes in bloed ongeveer 10 virusdeeltjes/ml is. Een negatief resultaat van een PCR test op een bloedmonster hoeft niet te betekenen dat recombinant virus niet elders in het lichaam nog aanwezig is. De kans hierop is echter uitermate gering, mede gezien het feit dat rhesusapen geen natuurlijk reservoir zijn voor SFV.

De COGEM acht terugplaatsing van de dieren naar minimaal D-I niveau twaalf weken na de laatste toediening van de SFV virusdeeltjes derhalve acceptabel, mits de gevalideerde diagnostische PCR test met een gevoeligheid van 10 virusdeeltjes/ml bloed negatief uitvalt. Terugplaatsing van de gevaccineerde rhesusapen naar minimaal D-I niveau zal volgens de COGEM geen ontoelaatbaar risico met zich meebrengen voor mens en milieu.

1. Atkins, G. J., Sheahan, B. J., and Liljestrom, P. (1999). *J Gen Virol* **80**, blz. 2287-97

2. *Virus Taxonomy, Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Virussen* (2000), blz. 880

3. Smerdou, C. and Liljestrom, P. (1999). *J Virol* **73**, blz. 1092-8