

Voorzitter: prof.dr.ir. B.C.J. Zoeteman

Aan de Staatssecretaris van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening
en Milieubeheer
De heer drs. P.L.B.A. van Geel
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

Uw kenmerk	Uw brief van	Kenmerk	Datum
		CGM/050630-01	30 juni 2005
Onderwerp	Signalerende brief "Gastheerbereik chimaere virussen"		

Geachte heer Van Geel,

Hierbij doe ik u het onderzoeksrapport "Recombinant and chimeric viruses: evaluation of risks associated with changes in tropism" toekomen dat in opdracht van de COGEM is opgesteld door dr. B.P.H. Peeters, werkzaam bij de Animal Sciences Group van de Wageningen Universiteit en Research Centrum.

Gezien het infectieuze en ziekteverwekkende karakter van virussen is de toepassing van virussen waarvan het gastheerbereik - opzettelijk dan wel onopzettelijk - veranderd is, niet zonder risico's. Om een beter inzicht te krijgen in de eventuele risico's ten gevolge van veranderingen in het gastheerbereik van genetisch gemodificeerde (gg) virussen, heeft de COGEM een literatuurstudie laten opstellen. In het desbetreffende rapport worden de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van humane en animale recombinante virussen en chimaere virussen in kaart gebracht. Verder wordt een inventarisatie gegeven van de factoren die kunnen leiden tot veranderingen in het gastheerbereik van gg-virussen. Tevens worden de hiermee gepaard gaande risico's beschreven. Tenslotte is er een zogenaamde 'checklist' opgesteld die als hulpmiddel kan dienen voor de risico-analyse van een specifieke vector-donor combinatie.

Achtergrondinformatie gastheerbereik

Virusdeeltjes kunnen lichaamscellen herkennen en binnendringen door interacties aan te gaan met een receptor op het celoppervlak. Of het virus vervolgens in staat is om zich in deze cellen te vermeerderen, is afhankelijk van verschillende factoren die zowel door het virus als door de gastheercel bepaald worden. Samen met de receptor bepalen deze factoren de cel-, weefsel- en gastheerspecificiteit van een virus. De gezamenlijke specificiteit wordt aangeduid met de term gastheerbereik (tropisme). Veranderingen in het gastheerbereik kunnen spontaan optreden door natuurlijke veranderingen in het erfelijk materiaal, zoals bijvoorbeeld het geval is (geweest) bij virussen als HIV, influenza en het SARS geassocieerde coronavirus.

Veranderingen kunnen echter ook het gevolg zijn van gerichte genetische modificatie. Eén van de toepassingen, waarbij vaak een gerichte verandering van het gastheerbereik van

virussen beoogd wordt, is gentherapie. Hierbij worden virussen zodanig genetisch veranderd dat ze het vermogen krijgen om therapeutisch relevante cellen of weefsels te infecteren die normaal gesproken niet door het oudervirus worden geïnfecteerd. In andere gevallen, bijvoorbeeld bij vaccinontwikkeling, is verandering van het gastheerbereik onbedoeld het gevolg van de inbouw van een oppervlakte-eiwit van het ene virus in het oppervlak van een ander virus. Een verandering in het gastheerbereik van een virus kan mogelijk leiden tot een toename in het ziekteverwekkend vermogen van een virus.

Risicofactoren

Uit het onderzoeksrapport blijkt dat niet altijd voorspelbaar is of een veranderd gastheerbereik daadwerkelijk leidt tot een toename in het ziekteverwekkende vermogen. Toch kan op basis van specifieke risicofactoren een inschatting worden gemaakt van de kans op een dergelijke gebeurtenis en de daarmee gepaard gaande risico's. In het rapport worden de belangrijke risicofactoren genoemd die onderverdeeld kunnen worden in vier categorieën te weten factoren die betrekking hebben op (1) de eigenschappen van het vectorvirus, (2) veranderingen in gastheerbereik met betrekking tot receptorinteracties, (3) veranderingen in gastheerbereik met betrekking tot antivirale afweerreacties van de gastheer en (4) de gezondheidsstatus van de gastheer.

Checklist

De belangrijkste risicofactoren die bijdragen aan een verandering in het gastheerbereik zijn in het onderzoeksrapport uitvoerig behandeld. Het is echter niet eenvoudig om te bepalen of een verandering in het gastheerbereik resulteert in een toename van het ziekteverwekkende vermogen. Tot op heden is namelijk de kennis omtrent de mate van invloed van risicofactoren op een verandering in het gastheerbereik beperkt. Bovendien kunnen de risicofactoren verschillende invloeden uitoefenen op de vele combinaties van een vectorvirus en een donorgen of -eiwit. Genetisch gemodificeerde virussen moeten daarom van geval tot geval beoordeeld blijven worden. Hierbij kan de opgestelde 'checklist' een hulpmiddel zijn waarmee een beter inzicht in de aard van risicofactoren verkregen kan worden. De 'checklist' is opgebouwd uit vragen die onder meer betrekking hebben op kenmerken van het vectorvirus en het donorgen, op overeenkomsten tussen het vectorvirus en het donorgene, op de gastheerspecificiteit van het vectorvirus en het donorgene en op de mogelijkheid om het immuunsysteem van de gastheer te beïnvloeden.

Indien meer ervaring en kennis is opgedaan met de 'checklist', zal dit kunnen leiden tot een gedetailleerd beeld van de belangrijkste risicofactoren voor een verandering in het gastheerbereik. Met behulp van deze factoren wordt het mogelijk om een 'beslisboom' op te stellen waarmee het classificeren van de werkzaamheden met gg-virussen vereenvoudigd wordt.

In de praktijk blijkt dat gg-virussen veilig gehanteerd kunnen worden onder de tot nu toe voorgeschreven inperkingsniveaus. Desondanks is het noodzakelijk om ook voor werkzaamheden met nieuwe gg-virussen de juiste veiligheidsmaatregelen te blijven hanteren. De COGEM is van mening dat de bevindingen in het onderzoeksrapport hiertoe kunnen bijdragen. Het rapport kan als achtergrondinformatie dienen bij de risico-analyse voor zowel de COGEM als de vergunningaanvrager vanwege de grondige uiteenzetting van de toepassingen van gg-virussen en de recente ontwikkelingen op het gebied van sturing van het

gastheerbereik. Tevens kan de evaluatie betreffende de risico's die geassocieerd zijn met een veranderd gastheerbereik en de toename van het ziekteverwekkend vermogen bijdragen aan een verdere onderbouwing van de risico-analyse. Hierbij is met name de opgestelde 'checklist' van groot belang.

De COGEM zal de 'checklist' als leidraad gaan hanteren bij haar beoordelingen ter waarborging van de consistentie van de advisering. De COGEM heeft verder het voornemen om de 'checklist' openbaar te maken om de vergunningaanvrager inzicht te geven in de criteria die gehanteerd worden bij de risicobeoordeling. Bovendien kan de checklist als hulpmiddel gebruikt worden door de aanvrager en de vergunningverlener voor het verkrijgen van een duidelijke risico-analyse.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized initial 'B' followed by a long horizontal stroke.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman,
voorzitter COGEM