

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu  
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat  
drs. Ch.A. Jansen  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 09 juli 2024  
**KENMERK** CGM/240710-01  
**ONDERWERP** Aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport over endogene retrovirussen (ERV's)


Geachte heer Jansen,

De COGEM heeft een literatuurstudie laten uitvoeren om meer inzicht te krijgen in de mogelijke risico's voor mens en milieu die verbonden zijn aan de aanwezigheid van zogenaamde 'endogene retrovirussen' in het DNA van humane en dierlijke cellen bij laboratoriumonderzoek. Menselijke en dierlijke cellijnen zijn een belangrijk onderzoeksmiddel in het biomedische onderzoek. De aanwezigheid van endogene retrovirussen (ERV's) kan experimenten nadelig beïnvloeden, en een mogelijk risico voor mens en milieu vormen.

Endogene retrovirussen (ERV's) zijn restanten van retrovirussen die veelal miljoenen jaren geleden circuleerden. Retrovirussen kunnen hun genoom (het provirale genoom) inbouwen in het genoom van hun gastheer. Wanneer de integratie heeft plaatsgevonden in het DNA van een kiembaan- of geslachtscel, wordt het provirale genoom doorgegeven aan nakomelingen en daarmee aan opvolgende generaties. Een dusdanig geïntegreerde retrovirale sequentie wordt een endogeen retrovirus genoemd.

Gedurende de evolutie zijn met name deze (vrijwel) intacte ERV's onderhevig aan selectiedruk, waardoor zij uit populaties verdwijnen of geïnactiveerd worden door mutaties. De meerderheid van de ERV's die in het DNA van hedendaagse gewervelde dieren worden aangetroffen, zijn geïnactiveerd en coderen niet langer voor functionele eiwitten. In sommige diersoorten worden nog wel intacte (of vrijwel intacte) ERV's aangetroffen, waarin de meeste of zelfs alle virale elementen functioneel aanwezig zijn.

De aanwezigheid van ERV's is een complicerende factor in de milieurisicobeoordeling, omdat het risico bestaat dat de meestal inactieve of latent aanwezige ERV's onder bepaalde experimentele



condities geactiveerd kunnen worden, waarbij infectieuze virusdeeltjes gevormd kunnen worden. Ook kunnen ERV's problemen opleveren bij experimenten waarbij gebruik gemaakt wordt van virale vectoren die afgeleid zijn van retrovirussen (zogenaamde retrovirale vectoren) die biologisch ingeperkt zijn (d.w.z. die zich niet kunnen verspreiden). Wanneer ERV-eiwitten bij dergelijke experimenten tot expressie komen, kunnen deze invloed uitoefenen op de eigenschappen van de retrovirale vectoren, bijvoorbeeld door de vector te complementeren of hiermee te recombineren, waarbij de kans bestaat dat de voorheen biologisch ingeperkte virale vector zich weer kan verspreiden. Bij de inschaling van werkzaamheden met retrovirale vectoren is daarom eerder door de COGEM geadviseerd rekening te houden met de aanwezigheid van endogene retrovirussen in gebruikte cellijnen.<sup>1</sup>

Teneinde meer inzicht in de wetenschappelijke kennis over ERV's in humane en dierlijke cellen te krijgen en eventuele milieurisico's te identificeren, heeft de COGEM een systematische literatuur-analyse laten uitvoeren. De resultaten zijn beschreven in het onderzoeksrapport '[Considering endogenous retroviruses present in mammalian species in environmental risk assessment. A review of scientific information on endogenous retroviruses in respect to their risk for human health and environment during production and use of genetically modified organisms](#)' (CGM 2024-03).

### **1. Inhoud onderzoeksrapport**

Het rapport biedt een inventarisatie van de huidige wetenschappelijke informatie over ERV's en gaat in op de vragen hoe ERV's geactiveerd kunnen worden (i.e., het tot expressie komen van ERV-DNA), welke eiwitproducten hierbij gevormd kunnen worden en welke milieurisico's hiermee gepaard kunnen gaan. Ook worden methoden beschreven om ERV's en ERV-activiteit te detecteren en worden richtlijnen binnen en buiten Europa aangehaald. Deze richtlijnen hebben betrekking op het beoordelen van de mogelijke aanwezigheid van ERV's en eventuele maatregelen om ERV-deeltjes te verwijderen.

In drie annexen wordt een overzicht gegeven van cellijnen en weefsels waarvan bekend is dat er ERV's in voorkomen ([Annex I](#)), van virussen anders dan retrovirussen die ERV's kunnen activeren na infectie ([Annex II](#)) en van de beschikbare gegevens over chemische en fysische inductie van ERV's in cellen ([Annex III](#)).

De aanwezigheid van ERV's is beschreven in meer dan 100 celtypen afkomstig van onder andere de mens, kip, muis, hamster, kat, varken, koala, herkauwers en niet-humane primaten. In menselijke cellen bestaat circa 8% van het genoom uit ERV's. Veel van deze cellen worden gebruikt in het biomedisch onderzoek. In het rapport worden drie verschillende vormen van ERV's onderscheiden: ERV's waarbij enkel nog de niet-coderende uiteinden van het retrovirale genoom (zogenaamde LTR-sequenties) aanwezig zijn, ERV's waarbij delen van het virale genoom aanwezig zijn, en ERV's waarbij (vrijwel) het gehele (pro)virale genoom aanwezig is. Tevens worden in het rapport

---

1. COGEM (2021). Heroverweging inschaling werkzaamheden met replicatiedeficiënte lenti- en gammaretrovirale vectordeeltjes onder Ingeperkt Gebruik. COGEM advies CGM/210218-01



voorbeelden gegeven van ERV-sequenties die in de loop van de evolutie een belangrijke functie hebben gekregen in hun gastheer. Ook hun mogelijke rol bij het ontwikkelen van ziekten komt aan bod.

In het rapport wordt ook ingegaan op de mogelijke milieurisico's van de aanwezigheid van ERV-sequenties in cellijnen. De voornaamste risico's betreffen activatie van ERV's (door bijvoorbeeld chemische reagentia of straling) en complementatie van, of recombinatie met (waarbij sequenties worden uitgewisseld), retrovirale vectoren. Hierdoor kunnen – afhankelijk van de aanwezige genen in het ERV-genoom – al dan niet infectieuze virusdeeltjes gevormd worden. Ook is eerder aangetoond dat in muizencellen verschillende ERV's kunnen recombineren, waardoor infectieuze virus deeltjes gevormd worden.

Uit een analyse uitgevoerd door de uitvoerders, waarbij gezocht is naar de aanwezigheid van ERV's en producten hiervan (RNA of eiwit) in 106 wetenschappelijke studies, werden in 28 unieke gevallen, in cellijnen, primaire cellen of weefsels, virus-achtige deeltjes geïdentificeerd. Het betrof in 10 gevallen infectieuze virusdeeltjes, waarvan 7 volledig replicatie-competent bleken te zijn, d.w.z. zich konden verspreiden naar en vermeerderen in nieuwe cellen.

In het onderzoeksrapport wordt opgemerkt dat er met betrekking tot potentiële milieurisico's van ERV's weinig literatuur beschikbaar is. Activatie van ERV's wordt niet fundamenteel onderzocht, en in de literatuur wordt anekdotisch bewijs aangehaald waarbij vaak niet wordt ingegaan op mogelijke (milieu)risico's. In de farmaceutische industrie en klinische setting worden wel richtlijnen gehanteerd voor screening op ERV's. Ook vindt er, met name in het kader van vaccinproductie en xenotransplantatie, onderzoek plaats naar het inactiveren van ERV's, bijvoorbeeld met CRISPR/Cas-technologie.

## **2. Conclusie COGEM**

Het rapport biedt een systematisch overzicht van de huidige wetenschappelijke kennis over ERV's. ERV's zijn overvloedig aanwezig in gewervelde dieren en het is zeer waarschijnlijk dat het genoom van cellen en weefsels waarmee in laboratoria gewerkt wordt, ERV's bevatten. Het voornaamste risico van de aanwezigheid van ERV's bij werkzaamheden met replicatiedeficiënte (niet-verspreidende) retrovirale vectoren - met name wanneer intacte sequenties aanwezig zijn die coderen voor de oppervlakte-eiwitten van ERV's - betreft het vormen van infectieuze vectordeeltjes door complementatie of recombinatie. Het onderzoeksrapport bevestigt hiermee de problematiek die de COGEM eerder heeft aangekaart over het gebruik van retrovirale vectoren in



cellijnen met (in)complete ERV's.<sup>1,2,3,4</sup> Op basis van de resultaten van het onderzoek zijn vooralsnog geen additionele risico's geïdentificeerd.

Het rapport is een belangrijke stap in het onderzoek naar mogelijke milieurisico's met betrekking tot de activatie van ERVs, en mogelijke recombinitie en complementatie tijdens experimenten. De COGEM benadrukt, mede op basis van deze onderzoeksresultaten, het belang van goede identificatie van cellijnen waarmee gewerkt wordt om het risico van mogelijk aanwezige ERV's in te kunnen schatten. Zij hoopt dat dit rapport bijdraagt aan (verdere) bewustwording in het werkveld.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.

- Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal

- 
2. Van der Meulen K. & Rüdelsheim PLJ. (2023). Detection of replication competent virus formation during production and use of lenti- and gammaretroviral vectors. COGEM report CGM/2023-01
  3. COGEM (2023). Aanbiedingsbrief onderzoeksrapport detectiemethoden replicatiecompetente lenti- en retrovirale vectoren. COGEM aanbiedingsbrief CGM/230131-01
  4. COGEM (2022). Generieke omlaagschaling van werkzaamheden met virale replicons afgeleid van alfavirussen en flavivirussen. COGEM advies CGM/221223-01