

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu  
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat  
De heer A.A. Aartsen  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 22 december 2025  
**KENMERK** CGM/251222-01  
**ONDERWERP** Advies Inschaling handelingen met niet-SIN lentiviraal getransduceerde cellijnen

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag IG 250095\_001 getiteld 'Omlaagschaling van een lentiviraal getransduceerde cellijn, combinatie van een niet SIN lenti X transfervector en een tweede generatie packaging vector', ingediend door de stichting Amsterdam UMC, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is verzocht te adviseren over de mogelijkheid tot omlaagschaling van werkzaamheden met twee genetisch gemodificeerde (gg-)cellijnen afkomstig uit het buitenland. De cellen zijn verkregen met behulp van zogenaamde 'niet-SIN lentivirale vectoren' die zijn afgeleid van HIV-1. In het laboratorium van vervaardiging is niet getest of er mogelijk virus aanwezig is in de cellijnen, dat zich kan vermenigvuldigen (replicatiecompetent virus, RCL). De aanvrager heeft aangegeven dat de gg-cellen wel getest zijn op aanwezigheid van HIV-1 en -2, en dat deze resultaten negatief zijn bevonden. De aanvrager verzoekt om werkzaamheden met deze gg-cellijnen uit te voeren op inperkingsniveau II, met enkele aanvullende maatregelen. De COGEM is van oordeel dat zonder specifieke gegevens over de gevoeligheid van de test en de gebruikte controles niet gesteld kan worden dat HIV niet aanwezig is, maar enkel dat HIV niet gedetecteerd is. Op basis van de aangeleverde gegevens kan de COGEM niet geheel uitsluiten dat er RCL aanwezig is in de gg-cellijnen. Echter, wanneer naast de door de aanvrager voorgestelde aanvullende maatregelen, enkele extra aanvullende maatregelen worden gehanteerd, biedt dit voldoende inperking om ook bij eventuele aanwezigheid van RCL de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen. De COGEM is daarom van oordeel dat bij de uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden op ML-II, waarbij de door de aanvrager en COGEM voorgestelde aanvullende maatregelen in acht worden genomen, de risico's van de werkzaamheden met de gg-cellijnen voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

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

***Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is COGEM lid dr. A.T. Das niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.***

# Advies Inschaling van werkzaamheden met niet-SIN lentiviraal getransduceerde cellen op ML-II

## COGEM-advies CGM/251222-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met twee niet-SIN lentiviraal getransduceerde cellijnen (IG 250095\_001). De aanvraag is afkomstig van Stichting Amsterdam UMC. De getransduceerde cellen zijn afkomstig uit de Verenigde Staten en betreffen humane cancer-associated fibroblastcellen (CAF) die getransduceerd zijn met niet-SIN lentivirale vectordeeltjes. Voor de productie van de lentivirale vectordeeltjes is een niet-SIN translentivirale transfervector gecombineerd met 2<sup>e</sup> generatie lentivirale packaging vectoren. Het doel van de transductie is om de CAF te immortaliseren. Omdat de lentivirale vector voorafgaand aan transductie niet getest is op replicatiecompetent lentivirus (RCL), worden de werkzaamheden standaard ingeschaald op inperkingsniveau ML-III. De aanvrager stelt dat de cellen in het laboratorium van vervaardiging langere tijd gekweekt en gepasseerd zijn, en dat met PCR-test aangetoond is dat de cellijnen vrij zijn van HIV-1/-2. Verzocht wordt om werkzaamheden met de cellen op ML-II uit te voeren.

De COGEM is gevraagd of zij op basis van de aangeleverde gegevens kan instemmen met het uitvoeren van werkzaamheden met deze cellen op ML-II met inachtneming van de aanvullende voorschriften beschreven in de aanvraag.

### 2. Lentivirussen en lentivirale vectoren

Lentivirussen kunnen hun virale genoom in het genoom van de gastheercel integreren. Vanwege deze eigenschap worden replicatiedeficiënte vectoren op basis van lentivirussen ontwikkeld en toegepast als gentransfersysteem. Veel lentivirale vectorsystemen zijn afgeleid van het Human immunodeficiency virus 1 (HIV-1, huidige naam *Lentivirus humimdefi*).

#### 2.1 *Lentivirus HIV*

HIV-1 is een enkelstrengs RNA-virus en behoort tot het genus van *Lentivirus* (subfamilie: *Orthoretrovirinae*).<sup>1</sup> Het genoom bevat drie structurele genen (*gag*, *pol* en *env*), twee essentiële regulatoire genen (*tat* en *rev*), een viertal accessoire genen (*vif*, *vpr*, *vpu* en *nef*), een packaging signaal ( $\Psi$ ), Rev-responsieve element (RRE) en aan weerszijden een zogenaamde 'Long Terminal Repeat' (LTR).

Het genoom is ingepakt in capsid-eiwitten (gecodeerd door het *gag*-gen) en wordt omhuld door een lipidenmembraan, de zogenoemde 'envelop'. In de envelop bevinden zich envelopeiwitten (gecodeerd door het *env*-gen) die het gastheertropisme van het virus bepalen. Het derde structurele gen *pol*, codeert voor een virus-specifieke polymerase: het reverse transcriptase (RT) dat het virale RNA omzet naar dubbelstrengs DNA, het provirale genoom.<sup>2,3</sup> Daarnaast codeert *pol* ook voor het enzym integrase, waardoor het provirale genoom in het DNA van de geïnfecteerde cel wordt geïntegreerd. De transcriptiemachinerie van de gastheercel zorgt voor de synthese van viraal RNA vanaf het geïntegreerde provirale DNA.

Het regulatoire gen *tat* codeert voor het Tat-eiwit dat noodzakelijk is om de transcriptie te activeren. Het *rev*-gen codeert voor een eiwit dat aan het RRE in het virale RNA bindt en een belangrijke rol heeft in

de export van dit RNA van de kern naar het cytoplasma. Voor de binding van het capside-eiwit met het virale RNA en de uiteindelijke vorming van virusdeeltjes is het packagingsignaal  $\Psi$  in het RNA essentieel.

De accessoire genen zijn *in vitro*, d.w.z. in virus-celweek in het laboratorium, niet essentieel voor virusreproductie, maar *in vivo* spelen ze een belangrijke rol in de virulentie.<sup>3,4,5</sup> Zonder de accessoire genen kunnen deze lentivirussen niet efficiënt repliceren in de mens (HIV-1 en HIV-2) of apen (SIV, Simian immunodeficiency virus).<sup>3</sup> De precieze functie van de verschillende accessoire eiwitten is echter nog niet geheel duidelijk.

## **2.2 Lentivirale vectoren**

Voor de productie van replicatiedeficiënte lentivirale vectordeeltjes wordt gebruik gemaakt van zogenaamde 'split packaging' systemen. Daartoe worden de verschillende virale genen en sequenties opgesplitst, en *in trans* over meerdere vectoren verdeeld. Door deze opsplitsing moet de vorming van RCL voorkomen worden. De volgende vectoren moeten gezamenlijk in een gastheercel getransfecteerd worden om virusdeeltjes te produceren:

- 1) de 'transfervector'. Dit construct bevat het gewenste transgen, geflankeerd door virale LTRs, en het packagingsignaal.
- 2) de 'pseudotyping vector'. Dit is een expressievector voor een envelopeiwit. Meestal wordt VSV-G als envelopeiwit gebruikt, waardoor de resulterende lentivirale vector een veel breder spectrum van doelwitcellen kan infecteren dan HIV-1.
- 3) het 'packagingconstruct'. Deze vector (of set van vectoren) codeert de HIV-1 eiwitten die nodig zijn voor de productie van virusdeeltjes. De *gag*-, *pol*- en *rev*-genen zijn de minimale componenten, maar daarnaast kan ook het *tat*-gen aanwezig zijn.

Bij een 2<sup>e</sup> generatie lentiviraal vectorsysteem zijn de *gag*, *pol*, *tat* en *rev* genen aanwezig in één packagingconstruct. Bij een 3<sup>e</sup> generatie lentiviraal vectorsysteem zijn de *gag* en *pol* genen op één packagingconstruct aanwezig, ontbreekt het *tat* gen, en is het *rev* gen aanwezig op een afzonderlijk plasmide. Het packagingsignaal en de LTRs ontbreken in de packagingconstructen.

Daarnaast zijn er zelf-inactiverende (self inactivating; SIN) transfervectoren ontwikkeld. In deze vectoren ontbreekt het domein van de 3' LTR dat de promotor en 'enhancer' elementen van de LTR bevat. Tijdens reverse transcriptie naar het provirale genoom wordt deze deletie overgenomen in de 5' LTR waardoor de in het DNA geïntegreerde vector geen functionele LTR promotor/enhancer activiteit meer bezit. Hierdoor wordt de initiatie van transcriptie verhinderd. Dit reduceert de kans op mobilisatie van de vector uit het genoom van de gastheer aanzienlijk.

## **3. Voorgenomen werkzaamheden**

De aanvrager verzoekt handelingen uit te voeren met twee vergelijkbare cellijnen die in het verleden getransduceerd zijn met lentivirale partikels. Vervaardiging van de cellen is beschreven in Ohlund et al. (2017).<sup>6</sup> De cellen betreffen cancer-associated fibroblasts (CAF) van primaire en metastatische tumoren afkomstig van patiënten met 'pancreatic ductal adenocarcinoma' (PDA), die zijn geïmmortaliseerd met niet-zelfinactiverende (niet-SIN) lentivirale vectoren, gepseudotyped met het G-eiwit van het vesicular stomatitis virus (VSV-G). De lentivirale vectoren zijn verkregen door co-transfectie van transfervector pLVX-SV40-LT-IRES-tdTomato (met intacte LTR's), packagingconstruct psPAX2 en pseudotyping vector pMD2.G. De aanvrager stelt dat de cellen in het laboratorium waar zij vervaardigd zijn, gedurende langere tijd en meerdere passages gekweekt zijn.

Van elk van de getransduceerde cellijnen is een monster afgenomen (M<sub>1</sub> en T<sub>1</sub>) om DNA te extraheren. De monsters zijn met behulp van een real-time PCR test getest op aanwezigheid van HIV-1 en -2, en negatief bevonden. De hiervoor gebruikte primers zijn volgens de aanvrager gericht op HIV-*gag*. In afwezigheid van HIV-Gag kan geen HIV-replicatie plaatsvinden, en volgens de aanvrager wordt door deze test aangetoond dat er geen replicatiecompetent lentivirus kan ontstaan in deze cellijnen.

De aanvrager zal met de getransduceerde cellen co-cultures maken met tumorcellijnen en immuuncellen van zoogdieren. Deze tumor- en immuuncellen zijn al dan niet genetisch gemodificeerd door met CRISPR/Cas knock-outs te maken in bepaalde genen, en zijn vervaardigd op ML-I. Op basis van de negatieve PCR, verzoekt de aanvrager om omlaagschaling van de werkzaamheden van inperkingsniveau ML-III naar ML-II. In de aanvraag is opgenomen dat gedurende de werkzaamheden enkele aanvullende voorschriften gehanteerd zullen worden:

- Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere lentivirussen (*standaard volgens artikel 9.1.1.3.3.5 van de Regeling ggo voor activiteiten met een genetisch gemodificeerd tweede generatie SIN lentiviraal vectorsysteem, derde generatie SIN lentiviraal vectorsysteem of translentiviraal vectorsysteem*);
- Open handelingen vinden plaats in een klasse II veiligheidskabinet (BSC-II/VK-II);
- Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen.

#### 4. Eerder COGEM advies

In 2021 heeft de COGEM een generiek advies uitgebracht over de inschaling van werkzaamheden (productie, transductie, en werkzaamheden met getransduceerde cellen) met lenti- en retrovirale vectoren.<sup>7</sup> Voor productie- of transductiewerkzaamheden met lentivirale vectoren en werkzaamheden met lentiviraal getransduceerde cellen heeft de COGEM een inschaling op inperkingsniveau ML-I geadviseerd indien aan de volgende voorwaarden voldaan wordt:

- De te gebruiken cellen zijn bij alle handelingen vrij van lentivirussen, teneinde het ontstaan van een recombinant virus, of mobilisatie van het vectorgenoom uit te sluiten;
- Bevestigd is dat er tijdens de productie geen RCL kan ontstaan, of in het geval van transductiewerkzaamheden (of daaropvolgend werkzaamheden met lentiviraal getransduceerde cellen) de toe te passen of toegepaste vectorbatches vrij zijn van RCL.

Indien niet aan deze voorwaarden wordt voldaan, geldt een inschaling op ML-III.

Ook heeft de COGEM eerder geadviseerd over de mogelijkheid tot omlaagschaling van werkzaamheden met lentiviraal getransduceerde cellijnen. Het betrof hier J-lat cellijnen met een minimaal HIV-1 genoom verkregen door transductie met niet-SIN lentivirale vectoren verkregen met een 2<sup>e</sup> generatie lentiviraal vectorsysteem, en J-lat cellijnen met een bijna volledig HIV-1 genoom en een frameshift mutatie in het *env*-gen. Voor de cellen met een minimaal HIV-genoom oordeelde de COGEM dat een RCL-test niet noodzakelijk was, omdat deze cellijnen wereldwijd veel gebruikt zijn in laboratoria en aanwezigheid van infectieuze lentivirusdeeltjes nooit is gemeld. Voor de andere cellijnen was de COGEM van oordeel dat een uitgevoerde 'TZM-bl reporter cell line assay' onvoldoende uitsluitsel gaf over de afwezigheid van RCL. Omdat de werkzaamheden plaats zouden vinden in een speciaal toegewezen ML-II+ laboratorium waar verschillende aanvullende voorschriften worden gehanteerd die specifiek toegesneden zijn om overdracht van HIV te voorkomen (met als voornaamste maatregel dat er niet met scherpe voorwerpen gewerkt mag worden), kon zij toch instemmen met een inschaling op ML-II+.<sup>8</sup>

In een vervolgadvis heeft de COGEM naar aanleiding van vragen vanuit Bureau ggo verdere uitleg gegeven over haar inschalingsadvies. Hierin is aangegeven dat vanwege de heterogeniteit van productiesystemen die als 2<sup>e</sup> generatie systeem aangeduid worden (bijvoorbeeld door variatie in de gebruikte accessoire of regulatoire HIV genen), de COGEM een RCL-test van de vectorbatch noodzakelijk acht alvorens werkzaamheden met animale cellen die getransduceerd zijn met een niet-SIN vector geproduceerd met 2<sup>e</sup> generatie lentiviraal systeem, omlaag geschaald kunnen worden van ML-III naar ML-II niveau.<sup>9</sup> Wel heeft zij hierbij opgemerkt dat er onderscheid gemaakt dient te worden tussen cellen die pas getransduceerd zijn en reeds geransduceerde cellen die al langere tijd gekweekt worden. Voor de J-lat cellen met een minimaal HIV-1 genoom was niet te achterhalen of de vectorbatch die in het verleden gebruikt was voor de productie van deze J-lat cellen op aanwezigheid van RCL is getest. Echter, omdat deze cellijnen wereldwijd al langere tijd gekweekt worden in laboratoria en cytopathogene effecten nooit zijn gemeld, beschouwde de COGEM voor deze cellijnen het (veelvuldig) kweken als RCL-test en zag zij voor deze cellijnen geen aanleiding om ze te onderwerpen aan een RCL test.<sup>9</sup>

## **5. Overweging en advies**

In de onderhavige aanvraag wordt verzocht werkzaamheden met twee lentiviraal getransduceerde cellijnen uit te voeren op een lager inperkingsniveau (ML-II). Met deze cellen zullen co-cultures gemaakt worden met (al dan niet gg-)tumorcellen en -immuuncellen van zoogdieren. De getransduceerde cellen zijn in het buitenland vervaardigd, en zijn daar op ML-III gehanteerd. Voor vervaardiging is gebruik gemaakt van niet-SIN lentivirale vectoren, verkregen door gebruik te maken van een 2<sup>e</sup> generatie packagingconstruct. Voorafgaand aan transductie heeft geen RCL-test plaatsgevonden. De COGEM is gevraagd of een RCL-test noodzakelijk is voor omlaagschaling naar ML-II. Als zij deze noodzakelijk acht, wordt gevraagd of de beschreven PCR-test geschikt is (d.w.z. een geaccepteerde, gevoelige en gevalideerde methode is) om RCL te detecteren, of op basis van de testuitslag en verdere gegevens geconcludeerd kan worden dat er geen RCL in de getransduceerde cellen aanwezig is, en of zij kan instemmen met het uitvoeren van werkzaamheden met deze cellen op ML-II met inachtneming van de aanvullende voorschriften beschreven in de aanvraag.

### **5.1 Oorsprong van de gg-cellijnen**

De cellijnen betreffen CAFs die getransduceerd zijn met niet-SIN translentivirale vectordeeltjes. De aanvrager geeft in enkele documenten aan dat voor de productie van de lentivirale vectordeeltjes als transfervector pLVX-IRES-tdTomato is gebruikt.<sup>10</sup> In Ohlund et al.<sup>6</sup> wordt echter aangegeven dat zij gebruik maken van pLVX-SV40-LT-IRES-tdTomato; hierbij is een 'SV40 large T-antigen' in pLVX-IRES-tdTomato gekloneerd. Als packagingconstruct is psPAX2 gebruikt, een 2<sup>e</sup> generatie packaging plasmide,<sup>11</sup> en pMD2.G is gebruikt om de vectordeeltjes te pseudotypen met VSV-G. De verkregen gg-cellijnen zijn volgens de aanvrager in het laboratorium waar zij vervaardigd zijn, gedurende langere tijd en meerdere passages gekweekt. Er wordt in de aanvraag verder niet gespecificeerd om welke tijdstermijn dit gaat.

De COGEM heeft eerder gesteld dat voor omlaagschaling van werkzaamheden met cellen getransduceerd met een niet-SIN vector geproduceerd met 2<sup>e</sup> generatie lentiviraal systeem van ML-III naar ML-II een RCL-test van de vectorbatch noodzakelijk is. Wel heeft zij opgemerkt dat hierbij onderscheid gemaakt dient te worden tussen cellen die pas getransduceerd zijn en reeds

getransduceerde cellen die al langere tijd gekweekt worden. Zij heeft in het verleden een uitzondering gemaakt voor klonaal geselecteerde cellijnen met wereldwijd een lange geschiedenis van veilig gebruik, waarbij nooit melding is gemaakt is van aanwezigheid van infectieuze lentivirusdeeltjes.<sup>8,9</sup>

Hoewel een eventueel aanwezig infectieus lentivirus in de gg-cellen een lytische infectie veroorzaakt die zichtbaar is en dus waarschijnlijk opgemerkt zou worden, is de COGEM van oordeel dat de onderhavige aanvraag onvoldoende informatie bevat die onderbouwt dat er sprake is van een lange historie van veilig gebruik. De cellen zijn in het land van vervaardiging op ML-III gehanteerd. Het is daarbij niet uit te sluiten dat daar tijdens werkzaamheden met de gg-cellen mogelijk contaminatie op heeft getreden. Zij is daarom van oordeel dat een RCL-test op de twee cellijnen noodzakelijk is voor omlaagschaling naar ML-II.

### **5.2 Test op aanwezigheid van RCL in de gg-cellijnen**

De aanvrager heeft de resultaten aangeleverd van een PCR-test die in augustus dit jaar is uitgevoerd, waarin is aangegeven dat de getransduceerde cellijnen negatief zijn getest op aanwezigheid van HIV-1 en HIV-2. De aanvrager stelt dat de bij de test gebruikte primers specifiek zijn voor het HIV *gag*-gen, en dat de test is gevalideerd en uitgevoerd in een geaccrediteerd laboratorium. De aanvrager levert hiertoe algemene informatie over de real-time PCR-testen die het door het diagnostisch laboratorium worden uitgevoerd. Hierbij wordt onder andere ingegaan op de eisen die gesteld worden aan sensitiviteit en validatie van de PCR-testen en de procedure die gehanteerd wordt voor de kwaliteitscontrole. Er wordt gesteld dat de betreffende real-time PCR-testen ontwikkeld en gevalideerd zijn om  $\leq 10$  template kopieën per PCR-reactie te detecteren. Specifieke gegevens van de voor de aanvraag gebruikte PCR-test (protocol, sensitiviteit en validatie- en controlegegevens) zijn volgens de aanvrager niet voorhanden.

De aanvrager stelt dat in afwezigheid van HIV-Gag geen replicatiecompetent lentivirus kan ontstaan in deze cellijnen. Het Gag-eiwit is essentieel voor HIV en het ontstaan van RCL. De COGEM is echter van oordeel dat zonder verdere gegevens over de gevoeligheid van de specifieke HIV-*gag* real-time PCR en de gebruikte controles, niet kan worden gesteld dat HIV(-*gag*) niet aanwezig is, maar enkel dat HIV(-*gag*) niet is gedetecteerd. De resultaten van een gevalideerde 'product-enhanced reverse transcriptase' (PERT)-test (een functionele assay waarmee 'reverse transcriptase' (RT-)activiteit van eventueel aanwezig RCL of lenti-/retrovirus in cellijnen kan worden aangetoond) zou hier meer uitsluitel over kunnen geven. De COGEM kan op basis van de aangeleverde gegevens daarom niet geheel uitsluiten dat er RCL aanwezig kan zijn in de getransduceerde cellen.

De aanvrager verzoekt om de werkzaamheden op ML-II uit te voeren, met inachtneming van de volgende voorwaarden: i) het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere lentivirussen, ii) open handelingen vinden plaats in een VK-II, en iii) tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen.

De COGEM is van oordeel dat de voorgenomen maatregelen op ML-II verdere inperking bieden, maar adviseert naast de door de aanvrager voorgestelde voorschriften ook de volgende aanvullende voorschriften te hanteren:

- Alle experimenten worden uitgevoerd in een veiligheidskabinet van klasse II;

- Het gebruik van 'sharps' moet tot een minimum worden beperkt en is alleen toegestaan onder condities waarbij prik- en snijaccidenten worden voorkomen (bijvoorbeeld in combinatie met kevlarhandschoenen).

Met inachtneming van deze aanvullende voorschriften, kan zij instemmen met het uitvoeren van de voorgenomen werkzaamheden op ML-II.

## 6. Conclusie

Concluderend is de COGEM van oordeel dat bij de uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden in een ML-II laboratorium, met inachtneming van de door de aanvrager en door de COGEM voorgestelde aanvullende maatregelen, de risico's van de werkzaamheden met de niet-SIN lentiviraal getransduceerde cellijnen voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

## Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) taxonomy. Taxonomy of Lentivirus humimdef1. [https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode\\_id=202305030](https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202305030) (bezocht op 8 december 2025)
2. Goff SP (2013). Retroviridae. In: Fields virology, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
3. Freed EO & Martin MA (2013). Human immunodeficient viruses: Replication. In: Fields virology, volume 2, sixth edition. Ed. Knipe DM et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
4. Strebel K (2013). HIV accessory proteins versus host restriction factors. Curr. Opin. Virol. 3: 692-699
5. Gramberg T et al. (2009). Accessories to the crime: recent advances in HIV accessory protein biology. Curr HIV/AIDS Rep. 6: 36-42
6. Ohlund D et al. (2017). Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. J. Exp. Med. 214: 579-596
7. Heroverweging inschaling werkzaamheden met replicatiedeficiënte lenti- en gammaretrovirale vectordeeltjes onder Ingeperkt Gebruik. COGEM-advies CGM/210218-01
8. COGEM (2020). Omlaagschaling werkzaamheden met genetisch gemodificeerde cellijnen met HIV-1 constructen. COGEM-advies CGM/200520-03
9. COGEM (2020). Vervolgadvies over omlaagschaling werkzaamheden met gg-cellijnen met HIVconstructen. COGEM-advies CGM/200713-01
10. ClonTech. pLVX-IRES-tdTomato Vector Information. Catalog No. 631238 <https://www.takarabio.com/documents/Vector%20Documents/pLVX-IRES-tdTomato%20Vector%20Information.pdf> (bezocht op 8 december 2025)
11. Addgene. psPAX2 (Plasmid #12260). <https://www.addgene.org/12260/> (bezocht op 8 december 2025)