

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mr. drs. A.W.H. Bertram  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 25 juni 2026  
**KENMERK** CGM/260625-01  
**ONDERWERP** Advies Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIVΔG/LCMV-GP

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag over het dossier (IG 260043\_001) getiteld "Culturing and Infection of replication-competent VSVG<sup>P</sup>/LCMV", ingediend door het Academisch Ziekenhuis Leiden, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)Vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV), waarvan het gen coderend voor het G-eiwit volledig wordt vervangen door het gen coderend voor het GP-eiwit van het lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). De aanvrager verzoekt de werkzaamheden met het gg-virus (gg-VSIVΔG/LCMV-GP) uit te mogen voeren op ML-II, met inbegrip van enkele aanvullende voorschriften.

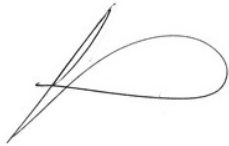
VSIV veroorzaakt ziekte in vee met symptomen die lijken op mond- en klauwzeer. LCMV komt voor in muizen en kan gemakkelijk van dier op mens overgedragen worden, waarbij infectie in sommige gevallen (ook tijdens zwangerschap) tot ernstige ziekte kan leiden.

Uit dierstudies blijkt dat de pathogeniteit van gg-VSIVΔG/LCMV-GP verminderd is ten opzichte van wildtype VSIV. Door uitwisseling van het G-gen van VSIV met het GP-gen van LCMV is naar verwachting het gastheerbereik aangepast aan LCMV. De COGEM kan niet uitsluiten dat dieren die vatbaar zijn voor LCMV en VSIV, geïnfecteerd kunnen worden met gg-VSIVΔG/LCMV-GP, waarbij verdere verspreiding zou kunnen optreden.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM om de werkzaamheden met gg-VSIVΔG/LCMV-GP in te schalen op ML-II, mits open handelingen plaatsvinden in een veiligheidskabinet van klasse II, handschoenen tot over de mouwen gedragen worden, zwangere vrouwen uitgesloten worden van de werkzaamheden, en contact met gevoelige diersoorten tot 3 dagen na de werkzaamheden vermeden wordt.

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 belangenverstrengeling is het COGEM lid prof. dr. M.C.W. Felkamp niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.***

# Advies Inschaling van werkzaamheden met gg-vesicular stomatitis Indiana virus met het oppervlakte-eiwit van Lymphocytic choriomeningitis virus

## COGEM-advies CGM/260625-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de omlaagschaling van productie- en infectiewerkzaamheden met replicatiecompetent, genetisch gemodificeerd (gg-)vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV) waarbij het gen coderend voor het G-eiwit volledig wordt vervangen door het gen coderend voor het glycoproteïne van het lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). De vergunning is aangevraagd door het Academisch Ziekenhuis Leiden (IG 260043). Er zal voornamelijk gewerkt worden met viraal materiaal afkomstig van een externe partij, maar ook zal gg-virus worden geproduceerd. De aanvrager verzoekt omlaagschaling van de werkzaamheden van ML-III naar ML-II. De COGEM wordt gevraagd of de door de aanvrager aangeleverde gegevens en risicoanalyse voldoende zijn om aan te kunnen nemen dat gg-VSIV $\Delta$ G/LCMV-GP geattenuëerd is ten opzichte van wildtype VSIV, en of zij kan instemmen met een inschaling op ML-II met inbegrip van enkele aanvullende voorschriften.

#### 1.1 Achtergrondinformatie over vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV)

Vesiculaire stomatitis virussen veroorzaken vesiculaire stomatitis in verschillende soorten hoefdieren. Deze ziekte is besmettelijk, wordt gekenmerkt door blaasjes op de tong, het tandvlees, de uiers en de hoeven van de dieren, en lijkt sterk op mond-en-klauwzeer.<sup>1,2</sup> VSIV (species *Vesiculovirus indiana*) heeft als primaire gastheren runderen, varkens en paarden, maar ook knaagdieren kunnen geïnfecteerd worden.<sup>3,4</sup> Het virus is enzoötisch in de Verenigde Staten, Midden-Amerika en een deel van Zuid-Amerika.<sup>2,5</sup> Het virus wordt overgedragen door insecten, via direct contact met wondjes op de huid van besmette dieren, of via inhalatie van virus bevattende aerosolen.<sup>1,2,6</sup> Een uitbraak van VSIV kan tot grote economische schade leiden.

VSIV kan ook mensen infecteren. Infectie vindt vaak plaats via blootstelling aan geïnfecteerde dieren.<sup>7</sup> Ook is infectie door blootstelling aan het virus in het laboratorium beschreven.<sup>1,3</sup> Infecties in de mens verlopen meestal zonder klinische verschijnselen, hoewel sommigen griepachtige symptomen ontwikkelen.<sup>3</sup> In zeer uitzonderlijke gevallen kan encefalitis optreden na infectie met VSIV.<sup>8</sup> Verspreiding tussen mensen onderling is niet gerapporteerd.<sup>9</sup>

VSIV heeft een niet-gesegmenteerd negatief enkelstrengs RNA-genoom. Het genoom codeert voor vijf eiwitten: de nucleoproteïne (N), de phosphoproteïne (P), de 'large'-proteïne (L), de matrixproteïne (M) en de glycoproteïne (G). De N-, L- en P-eiwitten vormen een RNA-afhankelijk RNA-polymerase-complex dat verantwoordelijk is voor zowel virale transcriptie als replicatie. Het M-eiwit speelt een belangrijke rol in de vorming van het virusdeeltje, remming van de genexpressie van de gastheer, virus 'budding' en apoptose (geprogrammeerde celdood).<sup>1,10,11</sup> De virusdeeltjes worden omhuld door een membraan waarin het glycoproteïne (VSIV-G) verankerd zit.<sup>1,12</sup> Het VSIV-G eiwit kan binden aan de 'low density lipoprotein' receptor,<sup>13</sup> die op veel soorten cellen aanwezig is. VSIV heeft hierdoor een breed celtropisme.<sup>14</sup> Het VSIV-G eiwit wordt mede om die reden veel gebruikt om onder andere therapeutische lentivirussen te pseudotyperen.<sup>15</sup>

## 1.2 Achtergrondinformatie over Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)

De natuurlijke gastheer van LCMV (species *Mammarenavirus choriomeningitidis*, voorheen bekend als Lymphocytic choriomeningitis (mammarena)virus) is de muis (*Mus musculus*).<sup>16</sup> LCMV kan daarnaast andere knaagdieren, konijnen, apen en mensen infecteren.<sup>17</sup> In muizenpopulaties wordt het virus verticaal van generatie op generatie via intra-uteriene infectie (in de baarmoeder) overgedragen.<sup>18</sup> Bij muizen kan LCMV een persistente infectie veroorzaken, waarbij de muizen het virus gedurende hun gehele leven uitscheiden in uitwerpselen en lichaamsvloeistoffen zonder dat zij zelf ziektesymptomen vertonen.<sup>19</sup> LCMV is enzoötisch in Europa, Azië, Noord- en Zuid-Amerika, en mogelijk ook op andere continenten.<sup>17</sup>

Mensen kunnen geïnfecteerd raken met LCMV door direct contact met besmette knaagdieren, via beten of door blootstelling aan besmette urine, ontlasting, nestmateriaal of speeksel. Ook kunnen mensen geïnfecteerd worden door de inademing van virusdeeltjes.<sup>20</sup> In de wetenschappelijke literatuur zijn verschillende infecties van laboratoriummedewerkers met wildtype LCMV beschreven.<sup>21,22,23</sup> LCMV veroorzaakt geen chronische infectie bij de mens, na een acute fase van de ziekte wordt het virus geklaard uit het lichaam. Een derde van de infecties verloopt subklinisch, een derde leidt tot milde griepachtige verschijnselen en een derde van de infecties veroorzaakt ernstigere ziekteverschijnselen zoals meningitis (hersenvliesontsteking) of meningo-encefalitis (hersenen- en hersenvliesontsteking).<sup>24,25</sup> Ook in nagenoeg alle ernstige gevallen treedt volledig herstel op na een LCMV-infectie.<sup>26</sup> De mortaliteit bij gezonde mensen is minder dan 1%.<sup>16</sup>

Met uitzondering van verticale transmissie en orgaandonatie zijn er geen aanwijzingen dat LCMV van mens op mens kan worden overgedragen.<sup>17,24,27</sup> Een congenitale LCMV infectie kan optreden als een vrouw tijdens de zwangerschap een primaire LCMV-infectie oploopt. Verticale transmissie naar het ongeboren kind kan leiden tot abortus, neonatale meningitis of ernstige geboortefwijkingen. In ongeveer 35% van de gevallen is verticale transmissie van moeder op foetus fataal voor het ongeboren kind.<sup>17,18</sup> Er is geen vaccin of specifieke profylaxe voor LCMV beschikbaar.

LCMV heeft een lipidenmembraan (virale envelop) en een negatief enkelstrengs RNA-genoom. Het genoom bestaat uit twee ambisense enkelstrengs RNA-segmenten: het kleinere (small) S-segment en het grotere (large) L-segment. Op het S-segment bevinden zich de genen die coderen voor de glycoproteïnen (GP) en nucleoproteïnen (NP). Op het L-segment bevinden zich de genen die coderen voor het RNA-afhankelijke RNA-polymerase en voor het RING Z-eiwit. De genen zijn onderling van elkaar gescheiden door 'intergenic regions' (IGR's). Elk genoomsegment is geflankeerd door de 5' en 3' 'untranslated regions' (UTR's).

## 2. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager wil in vitro de oncolytische eigenschappen van gg-VSIVΔG/LCMV-GP in bepaalde tumorcellen onderzoeken. De voorgenomen productie- en infectiewerkzaamheden met gg-VSIVΔG/LCMV-GP zijn als volgt:

- Kweek van gg-VSIVΔG/LCMV-GP op BHK-21 of Vero cellen via infectie met het virus;
- Kweek van gg-VSIVΔG/LCMV-GP op HEK 293(F)T, BHK-21 of Vero cellen via plasmide-transfectie;
- Infectie van BHK-21 of Vero cellen met gg-VSIVΔG/LCMV-GP voor titerdeterminatie;
- Infectie van primaire (tumor)cellen of tumor cellijnen (vrij van VSIV) met gg-VSIVΔG/LCMV-GP voor experimentele doeleinden. Deze cellen zijn direct geïsoleerd uit weefsels en worden zonder verdere bewerking gebruikt als gastheer.

Er zal gebruik worden gemaakt van gg-VSIVΔG/LCMV-GP geproduceerd door co-transfectie van pVSV-GP\_T3, dat een kopie van het gg-VSIV-genoom bevat met het LCMV GP-gen, en helperplasmiden met VSV-N /- P / -L achter een T7-promotor, in HEK 293(F)T cellen. Er wordt geen VSV-G plasmide gebruikt tijdens de productie van gg-VSIVΔG/LCMV-GP. Het geproduceerde gg-VSIV is eerder beschreven in Muik et al., 2014.<sup>28</sup>

De aanvrager heeft sequentiegegevens van de plasmiden en het geproduceerde gg-VSIV aangeleverd. De sequentie van het geproduceerde gg-VSIVΔG/LCMV-GP is vergeleken met de sequentie van pVSV-GP\_T3. Hierbij zijn 3 mutaties gedetecteerd; 2 stille puntmutaties en één puntmutatie in het L-eiwit (GAG → GAT). De uitvoerder verwacht niet dat deze puntmutaties invloed hebben op het GP van LCMV of de eerder beschreven eigenschappen van gg-VSIVΔG/LCMV-GP.<sup>28</sup>

De aanvrager verzoekt de werkzaamheden op ML-II uit te mogen voeren, waarbij de volgende aanvullende voorschriften in acht zullen worden genomen:

- Open handelingen worden uitgevoerd in een veiligheidskabinet van klasse II;
- Aerosolvorming moet tijdens de werkzaamheden tot een minimum gereduceerd worden.

In het inschalingsvoorstel van BGGO worden voor deze experimenten de aanvullende voorschriften voorgesteld zoals opgenomen in bijlage 9 van de Regeling ggo<sup>29</sup> voor activiteiten met genetisch gemodificeerde micro-organismen die aërogeen kunnen verspreiden, of die infectieus zijn via wondjes van de huid:

- Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen tot over de mouw van de werkkleding gedragen;
- Open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd.

### 3. Eerdere COGEM-adviezen

De COGEM heeft VSIV ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3, omdat het virus gemakkelijk tussen dieren wordt overgedragen en de consequenties van een ontsnapping naar het milieu aanzienlijk kunnen zijn.<sup>30</sup> In 2025 heeft de COGEM geadviseerd VSIV niet meer als strikt-dierpathogeen virus te beschouwen.<sup>31</sup> LCMV is door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3 op basis van de ernst en aard van de ziekte, de verspreiding, en het ontbreken van een effectief vaccin of profylaxe tegen LCMV.<sup>32,33</sup>

De COGEM heeft meerdere malen geadviseerd over de inschaling van werkzaamheden met VSIV(ΔG)-chimeren met heterologe oppervlakte-eiwitten. In enkele gevallen achtte de COGEM de onderbouwing voor de attenuatie van gg-VSIV niet voldoende om omlaagschaling naar ML-II mogelijk te maken,<sup>30,34</sup> of waren de validatietestgegevens ontoereikend om uit te sluiten of recombinatie en reversie naar wildtype op kon treden tijdens de productie.<sup>35,36</sup>

In verschillende verzoeken tot omlaagschaling van gg-VSIV, waarbij het gen coderend voor het G-eiwit vervangen werd door het gen coderend voor het G-eiwit van het Ebola virus (gg-VSIV-ZEBOV)<sup>37</sup>, het GPC-eiwit van het Lassa virus (VSIVΔG/LASVGPC)<sup>38</sup> of het S-eiwit van verschillende coronavirussen (gg-VSIVΔG-CoV-S)<sup>39</sup>, was de COGEM van oordeel dat het betreffende gg-VSIV voldoende geattenuëerd was ten opzichte van wildtype VSIV om omlaagschaling van ML-III naar ML-II niveau te rechtvaardigen, onder voorwaarde van enkele aanvullende voorschriften. Ook is geadviseerd over omlaagschaling van gg-VSIVΔG met het gen coderend voor het GPC-eiwit van het Lassa virus, het GP-

eiwit van het Marburg (MARV) of Sudan (SUDV) ebolavirus (VSIVΔG/LASVGPC, VSIVΔG/MARV-GP en VSIVΔG/SUDV-GP), dat geproduceerd wordt in aanwezigheid van VSIV-G sequenties. Op basis van de aangeleverde testgegevens, achtte de COGEM de kans op aanwezigheid van wildtype VSIV in de virusbatches verwaarloosbaar klein.<sup>40</sup>

Ook heeft de COGEM positief geadviseerd over de omlaagschaling van werkzaamheden met een gg-VSIV waarin de sequentie van het G-eiwit gedeleteerd is, en het virusdeeltje gepseudotypeerd is met de glycoproteïne van ebolavirussen (o.a. SUDV), of MARV.<sup>41</sup> Het virale genoom van de deeltjes in die aanvraag bevat niet de coderende sequentie van de oppervlakte-eiwitten.

Recentelijk heeft de COGEM geadviseerd over een verzoek tot omlaagschaling van gg-VSIV, waarbij het gen coderend voor het G-eiwit vervangen werd door het de coderende sequentie van de glycoproteïnen van Sindbis virus (gg-VSIVΔG/SINV).<sup>42</sup> Ook hierbij was de gg-VSIVΔG geproduceerd door een andere partij, in aanwezigheid van de VSIV-G-sequentie. De COGEM was van oordeel dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn op ML-II, mits gegevens overlegd kunnen worden waaruit blijkt dat de aanwezigheid van recombinanten uitgesloten is, en enkele aanvullende voorschriften werden nagevolgd.

De aanvullende voorschriften die de COGEM normaliter adviseert bij werkzaamheden met chimeer gg-VSIV om te voorkomen dat de medewerker besmet raakt met het gg-VSIV, en om eventuele verspreiding naar het milieu te minimaliseren, zijn:

- Open handelingen worden uitgevoerd in een VK-II kabinet;
- Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen tot over de mouw van de werkkleding gedragen;
- Alle medewerkers van het laboratorium mogen geen contact hebben met dieren die voor het virus bevattelijk zijn tot 3 dagen na werkzaamheden met de gepseudotypeerde gg-VSIVΔG.

#### **4. Overweging**

De aanvrager is voornemens om werkzaamheden uit te voeren met replicatiecompetent chimeer gg-VSIV waarvan de sequentie van het VSIV-G-eiwit is vervangen door de sequentie van het glycoproteïne van LCMV. Voor de overweging van de inschaling van de werkzaamheden met gg-VSIVΔG/LCMV-GP spelen een aantal aspecten een rol, die hieronder puntsgewijs zullen worden behandeld.

##### **4.1 Attenuatie van gg-VSIVΔG/LCMV-GP**

De mate van attenuatie van gg-VSIVΔG/LCMV-GP is onderzocht in dierstudies en een fase I klinische studie. In muizen is gekeken naar het neurotropisme en de neurotoxiciteit van gg-VSIVΔG/LCMV-GP in vergelijking met wildtype VSIV.<sup>28</sup> In tegenstelling tot wildtype VSIV, resulteerde de toediening van gg-VSIVΔG/LCMV-GP in de hersenen van muizen (maximaal 10<sup>8</sup> plaquevormende eenheden; PFU) niet in neurologische verschijnselen of sterfte na een observatieperiode van 40, 100 of 250 dagen. Ook is gekeken naar biodistributie en andere vormen van toxiciteit na intraveneuze toediening van maximaal 10<sup>9</sup> PFU gg-VSIVΔG/LCMV-GP in muizen. Hoewel 1 tot 3 dagen na toediening gewichtsverlies werd waargenomen, nam het gewicht hierna weer toe en bleven de muizen gezond. Er werden geen nieuwe toxische eigenschappen waargenomen.

Tevens is een fase I klinische studie goedgekeurd waarin gebruik gemaakt wordt van gg-VSIVΔG/LCMV-GP.<sup>43</sup> Hierbij wordt het gg-VSIV als oncolytisch virus toegepast in patiënten met

geavanceerde metastatische solide tumoren, al dan niet in combinatie met immunotherapie (ezabenlimab). De eerste resultaten van deze dosisescalatie studie zijn kort beschreven in de wetenschappelijke literatuur.<sup>44,45</sup> In totaal ontvingen 17 patiënten via intratumorale toediening (IT), en 7 patiënten via intraveneuze (IV) toediening. Een groot deel van de patiënten (12 van de 17 uit de IT groep en 3 van de 7 uit de IV groep) zijn met de behandeling gestopt, met name door ziekteprogressie, of vanwege het optreden van bijwerkingen. Eén patiënt is overleden, maar er is niet beschreven wat hiervan de oorzaak was. Bij 10 patiënten bleef de ziekte stabiel na de IT-of IV-behandeling.

De vergunningaanvrager stelt dat de gerapporteerde bijwerkingen optreden na toediening van hoge concentraties gg-VSIV en dat het onrealistisch is dat laboratoriummedewerkers accidenteel aan dergelijke concentraties blootgesteld worden. De bijwerkingen van incidentele blootstelling aan kleine hoeveelheden worden derhalve veel minder ingeschat dan tijdens de klinische studie geobserveerd zijn.

Op basis van de resultaten van de dierproeven is de COGEM van oordeel dat gg-VSIVΔG/LCMV-GP geattenuëerd is ten opzichte van wildtype VSIV. Het gg-VSIVΔG/LCMV-GP is tevens toegepast in ernstig zieke kankerpatiënten. Hoewel in sommige gevallen bijwerkingen gerapporteerd worden na toediening van gg-VSIVΔG/LCMV-GP, wordt het construct bij lage dosering in het algemeen goed getolereerd. De COGEM kan niet geheel uitsluiten dat gg-VSIVΔG/LCMV-GP mogelijk een risico zou kunnen vormen voor zwangere vrouwen. Zij adviseert daarom als aanvullend voorschrift op te nemen dat zwangere vrouwen worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden.

#### **4.2 Gastheerbereik van gg-VSIVΔG/LCMV-GP**

Het gastheerbereik van VSIV is zeer breed en omvat knaagdieren, runderen, varkens, paarden en ook mensen kunnen geïnfecteerd worden. LCMV kan naast mensen ook verschillende diersoorten infecteren, maar kent een minder divers bereik dan VSIV. Voor LCMV wordt in de literatuur gemeld dat honden in zeldzame gevallen geïnfecteerd kunnen raken, met subklinische symptomen,<sup>46</sup> maar onderbouwende experimentele gegevens lijken te ontbreken. Ook is gerapporteerd dat kippen geïnfecteerd zouden kunnen worden, maar voor deze bevindingen ontbreken vooralsnog voldoende en overtuigende gegevens. Zowel honden als kippen zijn geen beschreven gastheren van VSIV.<sup>47</sup> De aanvrager stelt dat het waarschijnlijk is dat door de volledige vervanging van het G-eiwit van VSIV door het GP-eiwit van LCMV, het gastheerbereik van gg-VSIVΔG/LCMV-GP overeen zal komen met dat van LCMV. De aanvrager stelt dat een mogelijke verandering van gastheerbereik van gg-VSIV naar kippen of honden geen risico vormt, mede omdat kippen en honden niet aanwezig zijn in de betreffende laboratoriumruimten van het LUMC.

De COGEM acht het aannemelijk dat het LCMV glycoproteïne in gg-VSIVΔG/LCMV-GP voor een verandering in het van het gastheerbereik kan zorgen. Voor infectie moet het GP-eiwit binden aan de receptoren op de cellen van de gastheer. Door de uitwisseling van het VSIV-G voor het LCMV-GP kan de chimeer binden aan de receptoren op de cellen van de LCMV-gastheren, maar niet alle VSIV-gastheren bezitten receptoren waaraan het LCMV-GP kan binden.

#### **4.3 Verspreiding in het milieu**

VSIV infecteert voornamelijk dieren. Hoewel mensen ook geïnfecteerd kunnen worden, is transmissie tussen mensen tot op heden niet gerapporteerd. Ook voor LCMV zijn er geen aanwijzingen dat dit virus van mens op mens kan worden overgedragen, met uitzondering van verticale transmissie en transmissie

door orgaandonatie. De COGEM acht het onwaarschijnlijk dat uitwisseling van het VSIV-G eiwit met het LCMV-GP eiwit voor een betere transmissie tussen mensen zal leiden, dan reeds beschreven is voor LCMV. Ook voor het ebolavaccin rVSIVΔG-ZEBOV-GP, waarbij de receptor voor het ingebrachte Ebolavirus GP-eiwit alleen voorkomt in mensen en apen, is geen transmissie van mens op mens waargenomen.<sup>48</sup>

De COGEM kan niet uitsluiten dat een eventueel besmette medewerker infectieus virus in het milieu zal uitscheiden. Daarnaast is het niet geheel uit te sluiten dat gg-VSIVΔG/LCMV-GP meerdere diersoorten zou kunnen infecteren. Door BGGO worden de volgende aanvullende maatregelen voorgesteld om eventuele verspreiding tegen te gaan: open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet van klasse II, en er worden handschoenen tot over de mouwen gedragen. De COGEM adviseert daarnaast ook als voorschrift op te nemen dat de medewerkers van het laboratorium geen contact mogen hebben met dieren die mogelijk voor gg-VSIVΔG/LCMV-GP bevattelijk zijn, tot 3 dagen na werkzaamheden met gg-VSIVΔG/LCMV-GP. Gezamenlijk zijn deze maatregelen voldoende om te voorkomen dat de medewerker besmet raakt met het gg-VSIVΔG/LCMV-GP en om eventuele verspreiding in het milieu te minimaliseren.

## 5. Advies

De COGEM is van oordeel dat het gg-VSIVΔG/LCMV-GP voldoende geattenuëerd is ten opzichte van het wildtype VSIV om omlaagschaling van de voorgenomen werkzaamheden van ML-III naar ML-II niveau te rechtvaardigen.

De COGEM kan niet uitsluiten dat een eventueel besmette medewerker infectieus virus in het milieu zal uitscheiden. De COGEM is van oordeel dat de volgende aanvullende maatregelen voldoende zijn om te voorkomen dat de medewerker besmet raakt met het gg-VSIVΔG/LCMV-GP en om de kans op verspreiding naar het milieu te minimaliseren:

- Open handelingen worden uitgevoerd in een veiligheidskabinet van klasse II;
- Tijdens de werkzaamheden worden handschoenen tot over de mouw van de werkkleding gedragen;
- Zwangere vrouwen worden uitgesloten van de werkzaamheden;
- Laboratoriummedewerkers die werkzaamheden verrichten met gg-VSIVΔG/LCMV-GP mogen geen contact hebben met knaagdieren, schapen, varkens, paarden en grote of kleine herkauwers tot 3 dagen na werkzaamheden.

Alles in overweging nemende, is de COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van de voorgenomen werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn op ML-II, mits de bovengenoemde aanvullende voorschriften worden nagevolgd.

## Referenties

1. Lyles DS et al. (2013). Rhabdoviridae. In: Fields Virology, 6th ed. Ed. Knipe MD & Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
2. Letchworth GJ et al. (1999). Vesicular stomatitis. Vet. J. 157: 239-260
3. Lichty BD et al. (2004). Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. Trends Mol. Med. 10: 210-216
4. Jonkers AH et al. (1964). Cocal virus, a new agent in Trinidad related to vesicular stomatitis virus, type Indiana. Am. J. Vet. Res. 25: 236-242
5. Liu G et al. (2021). Vesicular stomatitis virus: from agricultural pathogen to vaccine vector. Pathogens. 10: 1092
6. Rozo-Lopez P et al. (2018). Vesicular stomatitis virus transmission: A comparison of incriminated vectors. Insects 9: 190

7. Fine SM (2014). Vesicular stomatitis virus and related vesiculoviruses. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2014; Volume 2, pp. 1981–1983.e1
8. Quiroz E et al. (1988). A human case of encephalitis associated with vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39: 312-314
9. Public Health Agency of Canada (2012). [www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/vesicular-stomatitis-virus.html](http://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/vesicular-stomatitis-virus.html) (bezocht: 15 juni 2026)
10. Ahmed M et al. (2003). Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J. Virol.* 77: 4646-4657
11. von Kobbe C et al. (2000). Vesicular stomatitis virus matrix protein inhibits host cell gene expression by targeting the nucleoporin Nup98. *Mol. Cell* 6: 1243-1252
12. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Genus: Vesiculovirus. <https://ictv.global/report/chapter/rhabdoviridae/rhabdoviridae/vesiculovirus> (bezocht: 15 juni 2026)
13. Finkelshtein D et al. (2013). LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110: 7306-7311
14. Nikolic J et al. (2018). A Structural basis for the recognition of LDL-receptor family members by VSV glycoprotein. *Nat. Commun.* 9: 1029
15. Munis AM et al. (2020). A tool with many applications: Vesicular stomatitis virus in research and medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 20: 1187-1201
16. Buchmeier MJ et al. (2013). Arenaviridae. In: Fields virology, 6th edition. Ed. Knipe DM et al., Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
17. Public Health Agency Canada (2011). Lymphocytic choriomeningitis virus. Pathogen Safety Data Sheet – Infectious Substances. [www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/lymp-cho-eng.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/lymp-cho-eng.php) (bezocht: 15 juni 2026)
18. Wright R et al. (1997). Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: a disease that mimics congenital toxoplasmosis or Cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 100:E9
19. Salvato MS et al. (2012). Family Arenaviridae. In Virus taxonomy, ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. Ed. King AMQ et al., Elsevier Inc., Amsterdam
20. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV). <https://www.rivm.nl/wilde-knaagdieren-en-zo-nosen/ziekteverwekkers/lymphocytic-choriomeningitis-virus-lcmv> (bezocht: 15 juni 2026)
21. Hotchin J et al. (1974). Lymphocytic choriomeningitis in a hamster colony causes infection of hospital personnel. *Science* 185: 1173-1174
22. Baum SG et al. (1966). Epidemic nonmeningitic lymphocytic-choriomeningitis-virus infection. An outbreak in a population of laboratory personnel. *N. Engl. J. Med.* 274: 934-936
23. Dykewicz CA et al. (1992). Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute. *JAMA* 267: 1349-1353
24. Bonthius DJ (2012). Lymphocytic choriomeningitis virus: an underrecognized cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult. *Semin. Pediatr. Neurol.* 19: 89-95
25. Barton LL & Mets MB (2001). Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: decade of rediscovery. *Clin. Infect. Dis.* 33: 370-374
26. Verhaegh EM et al. (2014). Meningitis na muizenbeet. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 158: A7033
27. Fischer SA et al. (2006). Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 354: 2235-2249
28. Muik A et al. (2014). Re-engineering vesicular stomatitis virus to abrogate neurotoxicity, circumvent humoral immunity, and enhance oncolytic potency. *Cancer Res.* 74: 3567-3578
29. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. Bijlage 9 <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2026-04-01#Bijlage9> (bezocht: 15 juni 2026)
30. COGEM (2011). Classificatie van Vesicular stomatitis virus en inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde VSV deeltjes. COGEM-advies CGM/110815-03
31. COGEM (2025). Advies Heroverweging pathogeniteitsclassificatie van Newcastle disease virus en drie vesiculaire stomatitis virussen. COGEM-advies CGM/250228-01
32. COGEM (2011). Classificatie en inschaling van werkzaamheden met Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). COGEM advies CGM/110921-03
33. COGEM (2016). Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus. COGEM-advies CGM/160513-01
34. COGEM (2012). Inschaling van onderzoek naar Ebolavirus en Marburgvirus infecties met genetisch gemodificeerd VSIV. COGEM-advies CGM/120417-02

35. COGEM (2016). Inschaling werkzaamheden met HIV-Env gepseudotypeerd gg-Vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV). COGEM-advies CGM/161221-01
36. COGEM (2017). Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIV. COGEM-advies CGM/170426-01
37. COGEM (2016). Omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg)-Vesicular stomatitis Indiana virus. COGEM-advies CGM/160310-01
38. COGEM (2018). Inschaling van werkzaamheden met Vesicular stomatitis Indiana virus voorzien van het oppervlakte-eiwit van Lassavirus. COGEM-advies CGM/181025-01
39. COGEM (2023). Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIV gepseudotypeerd met het S-glycoproteïne van verschillende coronavirussen. COGEM-advies CGM/230308-01
40. COGEM (2025). Advies Inschaling van werkzaamheden met vesicular stomatitis Indiana virus met de oppervlakte-eiwit(ten) van Lassa virus, Marburg virus of Sudan virus. COGEM-advies CGM/250306-01
41. COGEM (2016). Omlaagschaling van werkzaamheden met gepseudotypeerd, 'single-round' genetisch gemodificeerd Vesicular stomatitis Indiana virus. COGEM-advies CGM/160502-04
42. COGEM (2024). Advies omlaagschaling werkzaamheden met gg-VSIV. COGEM-advies CGM/241113-01
43. Porosnicu M et al. (2022). Phase I study of VSV-GP (BI 1831169) as monotherapy or combined with ezabenlimab in advanced and refractory solid tumors. *Future Oncol.* 18: 2627-2638
44. Champiat S et al. (2024). 1026P Updated results from the phase I 1456-0001 study for intratumoral (IT) VSV-GP (BI 1831169) in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology* 35: S2-S693
45. Bernal MO et al. (2024). First results for intravenous (IV) VSV-GP (BI 1831169) in patients (pts) with advanced solid tumors from the 1456-0001 study. *Annals of Oncology* 35: S2-S693
46. Spickler AR (2020). Lymphocytic Choriomeningitis. Center for Food Security and Public Health <http://www.cfsph.iastate.edu/DiseaseInfo/factsheets.php>.
47. World Animal Health (OIE) (2013). Technical Disease Cards - Vesicular stomatitis
48. Monath et al. (2019). rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated Vg20) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine: X* 1:100009.