

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw S.A.M. Dijkma  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 16 maart 2017  
**KENMERK** CGM/170316-04  
**ONDERWERP** Advies over werkzaamheden met aggregerende eiwitten en ggo's

Geachte mevrouw Dijkma,

Veel ongeneeslijke ziekten van het centraal zenuwstelsel, zoals Alzheimer en Parkinson, gaan gepaard met een ophoping of aggregatie van eiwitten in hersen- en zenuwcellen. Lichaamseigen eiwitten nemen hierbij een andere structuur (vouwing) aan en zetten naburige eiwitten aan om ook verkeerd te vouwen. Als gevolg hiervan klonteren deze eiwitten samen (aggregeren) en hopen ze zich op in cellen, waardoor deze verstoord raken en afsterven.

Er is nog veel onbekend over deze aggregerende eiwitten, maar er zijn zorgen dat ze infectieus en overdraagbaar zouden kunnen zijn. De COGEM heeft in de laatste twee jaar verschillende keren geadviseerd om bij werkzaamheden met aggregerende eiwitten uit voorzorg extra veiligheidsmaatregelen in acht te nemen.

Om tot een betere risicobeoordeling te komen, heeft de COGEM een inventarisatie laten uitvoeren van de beschikbare informatie over de aard van aggregerende eiwitten en de mogelijke risico's die de werkzaamheden met deze eiwitten met zich meebrengen.

Op basis van de wetenschappelijke informatie beschreven in het bijgevoegde onderzoeksrapport<sup>1</sup> is de COGEM van mening dat veel van de eerder uit voorzorg door haar geadviseerde inperkingsmaatregelen niet nodig zijn om de milieuveiligheid te waarborgen. Alleen bij handelingen met replicerende vectorsystemen in combinatie met aggregerende

---

<sup>1</sup> Geragousian B, Luider TM & De Vrij J (2016). Aggregated proteins; Are they infectious? [COGEM onderzoeksrapport CGM 2017-01](#)



eiwitten dienen extra inperkingsmaatregelen in acht genomen te worden. De COGEM signaleert dat vanuit ARBO-overwegingen wel veiligheidsmaatregelen getroffen moeten worden om laboratoriummedewerkers te beschermen.

#### *Aggregerende eiwitten*

Van een aantal neurodegeneratieve ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) en frontotemporale dementie, is bekend dat ze geassocieerd zijn met de aggregatie van eiwitten. Daarnaast zijn er aggregerende eiwitten die mogelijk een rol spelen bij ziekte van de nier, de lever, de milt of het hart. In totaal zijn er meer dan 30 verschillende aggregerende eiwitten bekend die geassocieerd zijn met een ziekte.

Van één type aggregerend eiwit, prionen, is bekend dat ze infectieus en overdraagbaar is en een ernstige ziekte veroorzaakt. Deze veroorzaken overdraagbare *spongieuze encephalopathieën* (TSE's). Dit zijn fatale neurale aandoeningen die zowel bij mens als dier voorkomen. De meest bekende vormen zijn de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD), het Gertsmann-Sträussler-Scheinker syndroom en Kuru bij de mens, scrapie in schapen en geiten, en bovine spongieuze encephalopathie (gekke koeienziekte; BSE) in runderen. Het lichaamseigen PrPc-eiwit komt voor bij alle zoogdieren. Door toevallige mutaties in het PrPc-gen kan het PrPsc-eiwit ontstaan. Deze eiwitten worden prionen genoemd (*proteinaceous infectious particle*), omdat ze nabijgelegen PrPc-eiwitten van vorm laten veranderen in PrPsc. Net als alle andere aggregerende eiwitten zijn prionen zeer stabiel en worden ze nauwelijks afgebroken in het lichaam. Aggregatie van PrPsc in hersenweefsel leidt tot progressieve neurodegeneratieve afwijkingen, met de dood tot gevolg. Behalve door een toevallige mutatie in het PrPc-gen kunnen TSE's ontstaan door de consumptie van producten die prionen bevatten, door transplantatie van organen of via bloedproducten. Het risico op besmetting is het hoogst bij contact met hersenmateriaal en ruggenmerg. PrPsc-eiwitten kunnen op deze wijze van mens-op-mens overgedragen worden, zoals in het geval van CJD en Kuru. Daarnaast kan BSE als enige TSE de soortgrens doorbreken en van dier-op-mens overgedragen worden.

Vanwege de overeenkomsten tussen aggregerende eiwitten en prionen, en de aard van de ziekten geassocieerd met aggregerende eiwitten, is er reden voor voorzichtigheid. In laboratoria waar onderzoek verricht wordt naar de relatie tussen aggregerende eiwitten en ziektes, worden deze eiwitten tot expressie gebracht in genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) en cellen, en mutaties aangebracht om te onderzoeken onder welke omstandigheden structuurveranderingen optreden en hoe deze eiwitten dat induceren bij andere eiwitten. Laboratoriummedewerkers kunnen daardoor blootgesteld worden aan hoge concentraties wildtype en mutante eiwitten en eiwitaggregaten. Indien deze eiwitten prionachtige eigenschappen zouden hebben, is verspreiding van ziekten niet volledig uitgesloten.



### *Onderzoeksresultaten*

Aan de hand van een literatuurstudie hebben de auteurs van het onderzoeksrapport zeven van de meest 'verdachte' eiwitten geïdentificeerd. Alle zeven eiwitten beschikken in meer of mindere mate over prion-achtige eigenschappen. Ze aggregeren en kunnen structuurverandering induceren bij correct gevouwen eiwitten. Voor verschillende eiwitten is transmissie (overdracht) onder experimentele omstandigheden beschreven. De auteurs stellen dat voor de eiwitten amyloid B en serum amyloid A er aanzienlijke tot sterke aanwijzingen zijn dat ze prionachtige eigenschappen hebben. Echter voor geen van de zeven eiwitten is transmissie onder natuurlijke omstandigheden bekend.

De auteurs concluderen dat er reden is om voorzorgsmaatregelen te nemen, met name om blootstelling van laboratoriummedewerkers te voorkomen, en dat meer onderzoek noodzakelijk is naar de mogelijke risico's van overdracht in de kliniek bij operaties e.d. Eiwitaggregaten blijken zeer moeilijk te inactiveren en de auteurs pleiten voor het ontwikkelen van gevalideerde decontaminatiemethoden.

### *COGEM advies*

De COGEM merkt op dat voor enkele aggregerende eiwitten bewezen is dat in diersystemen onder experimentele omstandigheden overdracht van aggregerende eiwitten en het daarmee geassocieerde ziektebeeld mogelijk is. Maar anders dan bij prionen is tot op heden niet aangetoond dat deze aggregerende eiwitten via een natuurlijke route zich van mens-op-mens kunnen verspreiden. Er zijn geen aanwijzingen dat bloedtransfusies of orgaantransplantaties hebben geleid tot verspreiding van aggregerende eiwitten of neurodegeneratieve ziekten.

Op basis van de huidige wetenschappelijke kennis en inzichten is het niet uitgesloten dat laboratoriummedewerkers die blootgesteld worden aan een aggregerend eiwit door inhalatie of prikincidenten hiervan nadelige effecten kunnen ondervinden. Dit is met name een punt van aandacht omdat in laboratoria vaak met hoge concentraties wordt gewerkt of mutante vormen van de eiwitten gericht op inductie van aggregatie. De kans dat een besmette medewerker het eiwit of de geassocieerde ziekte vervolgens naar derden kan overdragen, is op basis van de huidige inzichten verwaarloosbaar.

De COGEM signaleert daarom dat bij werkzaamheden met aggregerende eiwitten aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn om de veiligheid van de betrokken laboratoriummedewerkers te waarborgen. Veiligheid voor medewerkers valt echter niet onder de ggo-regelgeving maar onder de Arbowet.

Eerder heeft de COGEM geadviseerd om uit voorzorg werkzaamheden met het aggregerende eiwit  $\alpha$ -synucleïne uit te voeren op ML-II en DM-II inperkingsniveau,<sup>2,3,4,5</sup> en  $\alpha$ -synucleïne

---

<sup>2</sup> COGEM (2015). Inschaling van werkzaamheden met het aggregerende eiwit  $\alpha$ -synucleïne. CGM/150501-05

<sup>3</sup> COGEM (2015). Werkzaamheden met een gg-AAV vector coderend voor  $\alpha$ -synucleïne. CGM/150824-01



op basis van het voorzichtigheidsprincipe vooralsnog als potentieel schadelijke genproduct te beschouwen. Later adviseerde de COGEM dat productie van wildtype en gg-*tau* in *E. coli* op ML-I kon plaatsvinden,<sup>6</sup> mede omdat overdracht van *tau*-aggregaten van mens tot mens of dier onder natuurlijke omstandigheden nooit is waargenomen en de eerste resultaten van dit onderzoeksproject beschikbaar kwamen.

Aangezien er geen aanwijzingen zijn dat aggregerende eiwitten en de daarmee geassocieerde ziekten (met uitzondering van prionen) onder natuurlijke omstandigheden door een mogelijk besmette medewerker naar derden overgedragen kunnen worden, is de COGEM van mening dat er geen wetenschappelijke basis is om aanvullende inperkingsmaatregelen op te leggen om mens en milieu te beschermen. De eerder door haar uit voorzorg geadviseerde veiligheidsmaatregelen kunnen in het kader van de ggo-regelgeving dan ook worden ingetrokken.

De COGEM maakt hierbij een uitzondering voor handelingen waarbij aggregerende eiwitten in combinatie met replicerende en zich verspreidende vectoren worden gebruikt. Door gebruik te maken van dergelijke ggo's kan verspreiding naar en blootstelling van derden aan een aggregerend eiwit met mogelijk sterk nadelige gevolgen, niet worden uitgesloten. Daarom zullen in deze gevallen aanvullende inperkende maatregelen noodzakelijk zijn om de veiligheid van mens en milieu te waarborgen. De aard van deze maatregelen zal daarbij afhangen van het specifieke ggo en zal casusgewijs bepaald moeten worden.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

---

<sup>4</sup> COGEM (2015). Aanvullend advies over inschaling van werkzaamheden met  $\alpha$ -synucleïne transgene dieren. CGM/151019-01

<sup>5</sup> COGEM (2016). Advies over inschaling van in vitro werkzaamheden met  $\alpha$ -synucleïne coderende adenovirale vectoren. CGM/160115-02

<sup>6</sup> COGEM (2016). Inschaling van werkzaamheden met het aggregerende eiwit tau. CGM/161018-01