

Umsókn um leyfi til afmarkaðrar notkunar erfðabreyttra lífvera, í flokki IV

Umhverfisstofnun / 16.4.2019 15:35



Upplýsingar um umsækjanda

| | |
|----------------|-----------------------|
| Nafn | Hans Tómas Björnsson |
| Kennitala | 2009753409 |
| Heimilisfang | Valhúsabraut 3 |
| Póstfang | 170 |
| Sími | 8244639 |
| Bréfsími (Fax) | |
| Netfang | hanstb@landspitali.is |

Upplýsingar um rannsóknarstofu/athafnarsvæði

| | |
|---|--------------------------------------|
| Heimilisfang | ArcticLAS Krókhálsi 5d 110 Reykjavík |
| Háttalag og einkenni lífvera ef breytingar verða á lokuðu rými þar sem hin afmarkaða notkun fer fram, eða ef þeim er sleppt út í umhverfið | |
| Um er að ræða arfhreinar tilraunarottur á Sprague-Dawley bakgrunni. Slíkar tilraunarottur eru mjög gæfar og vanar að fá mat og vatn í búrið sitt og ólíklegt að þær myndu lifa af ef þær slyppu út. | |
| Þjálfun og hæfni starfsfólks | |
| Þeir sem koma til með að vinna með og sjá um dýrin hafa allir sótt réttindandanámskeið í meðferð tilraunadyra samkvæmt eða sambærileg kröfum og stöðlum FELASA. | |

Eðli og umfang starfseminnar

| | |
|--|---|
| Hvaða lífverur á að nota | |
| Sprague-Dawley rottur (Cst3L68Q): Þessar rottur koma frá evrópsku stökkbreytiverkefni (INFRAFRONTIER2020 Project) og bera stökkbreytingu sem fannst í íslenskum sjúklingum með arfgenga heilablæðingu. | |
| Hvaða genaferju/r á að nota? | Á ekki við, dýrin fengin frá erlendu stökkbreytiverkefni. |
| Hvert er meðalrúmmál rækta? | Hver kólónía verður 20-30 rottur per genotýpu. |
| Hvaða tækniferli er fyrirhugað að nota? | |
| Við stefnum ekki að því að útbúa nýja stofna en búumst við að framkvæma Svipgerðargreining á Cst3L68Q rottum. Þessar rottur hafa ekki verið svipgerðar. | |
| Lýsing á ríkjandi veðurfari og hugsanlegar hættur sem staðsetning rannsóknastofu/athafnasvæðis | Dýrin verða hýst innandyra á Krókhálsi 5d, í þar til gerðri tilraunadyraaðstöðu. Veðurfar hefur því ekki áhrif á dýrin. |

Upplýsingar um eiginleika arfþega og arfgjafa eða (þar sem við á) móðurlífveru

| | |
|---|---|
| Heiti og flokkun | Rattus (Rattus Norvegicus) – nagdýr (rodentia), - spendýr (mammalia), - hryggdýr (vertebrata). |
| Skyldleiki lífveru eða lífvera | Önnur nagdýr. |
| Uppruni lífveru eða lífvera | Þessar rottur koma úr alþjóðlegum rottubönkum (WT) eða stökkbreytiverkefnum (MUT). |
| Æxlunarkerfi (kynæxlun/kynlaus æxlun) arfgjafa | Kynæxlun. |
| Stöðugleiki móðurlífveru eða arfgjafa m.t.t. erfðaeinkenna sem skipta máli fyrir erfðabreytinguna | Mjög stöðugur. |
| Eiginleikar genaferju - nukleótíðaröð: | Arfgeng heilablæðing. Hafa einungis einn erfðabreytileika (L68Q) sem hefur verið sleginn inn með CRISPR-Cas9 tækni. |
| Eiginleikar genaferju - fartíðni (frequency of mobilization) | Ekki gert með genaferju. Engin fartíðni. |
| Eiginleikar genaferju - gen sem valda þoli (t.d. sýklalyfjaþoli) | Engin slík gen. |
| Hýsilsvið | Á ekki við. |
| Önnur lífeðlisfræðileg einkenni sem máli skipta varðandi stöðugleiki þeirra | Engin. |

| | |
|---|--|
| Náttúruleg búsvæði og landfræðileg dreifing | Rottur búa villtar um allt land. |
| Víxlverkun og áhrif á aðrar lífverur í umhverfinu (þar með taldar líklegar samkeppnislífverur eða hýslar) | Þessar rottur myndu ekki hafa áhrif á aðrar lífverur í umhverfinu umfram þau áhrif sem villtar íslenskar rottur hafa. |
| Háttalag og einkenni lífvera ef breytingar verða á lokuðu rými þar sem hin afmarkaða notkun fer | Rottur sem slyppu myndu þó hugsanlega síður spjara sig en villt dýr þar sem þær hafa ekki reynslu af að afla sér fæðu sjálfar og þær eru hvítar. |
| Hliðarafurðir sem verða til samfara fyrirhugaðri afurð erfðabreyttu lífveranna | Engin. |
| Yfirlit yfir hugsanlegar afleiðingar þess að erfðabreyttar lífverur sleppi út í umhverfið | Dýrin gætu hugsanlega æxlað sig við villtar rottur. |

Eiginleikar erfðabreyttu lífverunnar(anna)

Lýsing á erfðabreytingum svo og aðferð við að koma genaferju-innskoti fyrir í arfþega eða sú aðferð sem notuð er til að ná fram erfðabreytingum

1) Rottumódel fyrir arfgenga heilablæðingu (Cst3L68Q), þessar rottur hafa einbasa stökkbreytingu í Cystatin 3 geni. Breyting gerð með CRISPR-Cas9 og gRNA.

| | |
|---|--|
| Tilgangur erfðabreytingarinnar eða hlutverk nýja erfðaefnisins | Þessi stökkbreyting (L68Q) veldur aukningu á amyloid magni og gæti því verið sjúkdómsmódel fyrir arfgenga heilablæðingu. |
| Eðli og uppruni genaferju | Hér er ekki um að ræða fullar genaferjur heldur plasmíð sem notuð voru í stofnfrumum (e. embryonic stem cells). |
| Bygging eða fjöldi kjarnsýra úr genaferju eða arfgjafa sem verður eftir í erfðabreyttu lífverunni | Rottumódel fyrir arfgenga heilablæðingu (Cst3L68Q). Þessar rottur hafa stökkbreytingu í Cst3 geni (Cst3L68Q) en engar aðrar raðir í lífverunni. |
| Stöðugleiki svipfarseinkenna (traits) erfðabreyttu lífverunnar | Svipfarseinkenni eru algjörlega stöðug og afar ólíklegt að þau hverfi án inngripa. |
| Fartíðni innfelldu genaferjunnar og/eða hæfileiki til genaflutnings | Engin. |
| Magn og tjáningarhraði nýja erfðaefnisins | Þessar rottur (Cst3L68Q) hafa stökkbreytingu í Cst3 geni (Cst3L68Q) sem er tjáð í öllum vefjum sem Cst3 er almennt tjáð. Erfðaeefnið er tjáð á sama hraða og venjulegt Cst3. |
| Virkni hins tjáða próteins | Veldur myndun á amyloidi í vefjum rottana. |

Heilbrigðissjónarmið

| | |
|--|--|
| Ofnæmis- og eiturveikun ólífvænlegra lífvera og/eða efnaskiptaafurða þeirra | Þessi dýr hafa ekki áhrif á aðrar lífverur í þessu tilliti aðrar en mýs og rottur. |
| Hættur sem tengjast afurðum | Engar. |
| Samanburður á erfðabreyttum lífverum og arfgjafa, arfþega eða (þar sem við á) móðurlífveru m.t.t. meinvirkni | Meinvirkni þessara erfðabreyttu rotta er ekki önnur en villtra músa og rotta. |

Sé lífvera meinvirk mönnum með heilbriggt ónæmiskerfi þurfa eftirtaldar upplýsingar að koma fram

| | |
|--|-------------|
| Sjúkdómur sem hún veldur | Á ekki við. |
| Smitleiðir | Á ekki við. |
| Skammtur sem veldur smiti | Á ekki við. |
| Hýsilsvið | Á ekki við. |
| Lífsmöguleikar lífveru utan mennsks hýsils | Á ekki við. |
| Tilvist genaferju eða dreifingarleiðir | Á ekki við. |
| Mynstur sýklalyfjapöls | Á ekki við. |
| Líffræðilegur stöðugleiki | Á ekki við. |
| Ofnæmisvirkni | Á ekki við. |

Umhverfissjónarmið

Þættir sem hafa áhrif á lífslíkur, fjölgun og dreifingu erfðabreyttu lífveranna í umhverfinu

Rottur sem slyppu myndu þó hugsanlega síður spjara sig en villtar dýr þar sem þær hafa ekki reynslu af að afla sér fæðu sjálfar né varast hættur auk þess sem þær eru hvítar og yrðu því auðveld bráð.

Tiltæk tækni við að finna, greina og hafa eftirlit með erfðabreyttu lífverunni

Rotturnar eru geymdar í lokuðum búrum, í lokuðum skápum, í lokuðu herbergi, á lokuðum gangi, í lokaðri byggingu að Krókhálsi 5d í Reykjavík. Hægt er að raðgreina til að finna þær.

Tiltækar aðferðir við að hreinsa svæði ef erfðabreyttar lífverur berast út í umhverfið Ef rotturnar slyppu út yrði haft samband við meindýraeyði

Þekkt og fyrirsjáanleg búsvæði erfðabreyttu lífverunnar Engin

Lýsing á vistkerfum þar sem erfðabreyttum lífverum kynni að vera dreift fyrir slysi Hús, hýbýli og náttúra

Væntanlegur gangur í og afleiðingar víxlverkana milli erfðabreyttu lífveranna og lífvera sem kynnu að verða fyrir áhrifum ef erfðabreyttar lífverur berast fyrir slysi út í umhverfið Ef rotturnar slyppu út er ekki að vænta neinna áhrifa á umhverfið

Þekkt og fyrirsjáanleg áhrif á dýr og plöntur svo sem meinvirkni, smitnæmi, eiturverkun, smithætta, ofnæmisvirkni og myndun kólónía Engin fyrirsjáanleg áhrif á dýr og plöntur önnur en þau sem villtar rottur geta valdið

Meðferð úrgangs

Tegund, magn og hugsanlegar hættur af úrgangi sem á rætur að rekja til notkunar lífvera

Sag úr búrum rottanna, sem inniheldur þvag og saur, er að öllum líkindum ekki hættumeira en frá óerfðabreyttum músum og rottum og verður urðað. Önnur líffssýni verða brennd.

Tæknilegt fyrirkomulag við meðferð úrgangs, þar með talin söfnun úrgangs í vökvaformi, og aðferðir til að gera hann óvirkan Skrokkum og blóði er eytt með brennslu.

Endanlegt form og förgunarstaður útgangs sem gerður hefur verið óvirkur

Gámaþjónustan sér um förgun hræja fyrir ArcticLAS-Brennsla. Efnamóttaka Gámaþjónustunnar sér um að koma sóttmengudu úrgangi í brennslu þegar það á við. Annar úrgangur er losaður í gám ArcticLAS.

Slysavarnir og viðbragðsáætlanir

Rót hættu og skilyrði sem kynnu að skapa hættu Þessar rottur skapa ekki meiri hættu en aðrar rottur

Forvarnaráðstafanir, t.d. varðandi öryggisbúnað, viðvörunarkerfi, einangrunaraðferðir og ráðstafanir ásamt tiltækum hjálparúrræðum

Rottur verða hýstar í búrum sem geymd eru í sérstökum loftræstum skápum sem geymist inni lokuðu herbergji með takmarkaðan aðgang. Það eru aðgangstakmarkanir hjá ArcticLAS. Öll dýr eru skráð inn og út

Þær upplýsingar sem starfsfólk fær í hendur Hræ og undirburður frá þessum dýrum meðhöndlast á sama hátt og frá óerfðabreyttum dýrum- Brennast

Nauðsynlegar upplýsingar sem veita þarf hlutaðeigandi yfirvöldum til þess að þau geti hannað og komið upp viðhlítandi öryggisáætlunum til nota fyrir utan rannsóknarstofuna/athafnasvæðið Ef rottur skyldu sleppa frá ArcticLAS verða hluteigandi yfirvöld látin vita án tafar. Einnig yrði haft samband við meindýraeyði ef slíkt kæmi upp.

Dagsetning

Dagsetning umsóknar 16.04.2019