

Project

Groepen van gastheren, vectoren en
donorsequenties met een gelijk risicoprofiel

- **Rapport onderdeel A**

Document versie	Datum	Status document
V1.0	11 oktober 2016	Rapport – Definitief Besproken in SG+PG meeting op 11 oktober.

GROEPEN VAN GASTHEREN, VECTOREN EN DONORSEQUENTIES MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL

INLEIDING

Binnen het project Oplossen Knelpunten Besluit ggo is door de Stuurgroep op 15 juni goedkeuring gegeven aan de uitvoering van Onderdeel A van een apart project Groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties met een gelijk risicoprofiel.

Dit project heeft als doel de administratieve lasten in de uitvoering van het Besluit ggo te verminderen door de mogelijkheden vollediger te benutten die het Besluit ggo biedt om de risicobeoordeling te doen van groepen van ggo's met een gelijk risicoprofiel in plaats van een risicobeoordeling voor elk individueel ggo uit die groepen.

In totaal bestaat het project voor de ontwikkeling van groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties met een gelijk risicoprofiel uit drie onderdelen. In het vastgestelde projectplan zijn die als volgt omschreven:

- A. Definiëren van groepen met een gelijk risicoprofiel
- B. Mogelijkheden juridische verankering van de groepen
- C. Vullen van de groepen

Onderdelen A en B vallen binnen de reikwijdte van het project Oplossen Knelpunten Besluit ggo, omdat het ten dienste staat van alle betrokkenen. Bij onderdeel C, het vullen van de groepen, is het aan de individuele gebruikers of men van deze mogelijkheid gebruik wenst te maken. Men kan dat eventueel doen in een gezamenlijk initiatief.

Voor een volledige projectbeschrijving, wordt verwezen naar het goedgekeurde Projectvoorstel - Groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties met een gelijk risicoprofiel¹.

UITVOERING ONDERDEEL A

Voor de uitvoering van Onderdeel A heeft de Projectgroep een aparte Werkgroep ingesteld. Hiervoor is gekozen omdat enerzijds de benodigde kennis bij slechts een deel van de Projectgroep aanwezig is en anderzijds omdat de extra tijdsinvestering niet past binnen de voor de Projectgroep gereserveerde tijd.

De Werkgroep bestond uit een diverse groep BVF's en medewerkers van Bureau GGO:

- Bart Kooi (WUR)
- Eric van den Akker (BGGO)
- Daniëlle Horst (BGGO)
- Gijsbert van Willigen (LUMC)
- Jurgen Seppen (AMC UvA)
- Karin de Cock (Erasmus MC)
- Marijn van den Hondel (Radboud UMC)
- Marja Agterberg (BGGO)
- Marco Gielkens (BGGO)
- Natasja Kisters (MUMC+)
- Reinoud Bouwer (WUR)

¹ Projectvoorstel – 9 juni 2016. Groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties met een gelijk risicoprofiel (SG03, 15 juni 2016).

De Werkgroep heeft vier keer twee uur vergaderd. De eerste bijeenkomst was op 5 juli en de laatste op 3 oktober. Daarmee is voldaan aan de verwachte looptijd van drie maanden voor de uitvoering van Onderdeel A.

De resultaten van elke Werkgroep zijn besproken in de Projectgroep ter evaluatie van de bevindingen en voor het geven van mogelijk nadere instructies aan de Werkgroep.

RESULTATEN

Onderdeel A moest drie vragen beantwoorden:

1. Het vaststellen van definities voor groepen met een gelijk risicoprofiel van gastheren, vectoren en donorsequenties voor de vervaardiging van ggos die conform Bijlage 5 van de Regeling ggo 2013 ingeschaald worden op inperkingsniveau's I en IIk.
2. Risicobeoordelingen maken op basis van de diverse combinaties van groepen met een gelijk risicoprofiel van gastheren, vectoren en donorsequenties om de robuustheid van de definities te testen op concrete individuele ggo's en eventueel definities van de groepen bij te stellen.
3. Vaststellen in welke situaties de groepen met een gelijk risicoprofiel gebruikt kunnen worden op basis van risicobeoordeling (eventueel via flowschema's).

1. DEFINITIES VOOR GROEPEN MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL VAN GASTHEREN, VECTOREN EN DONORSEQUENTIES

Bijlage 1 van dit rapport presenteert de definities voor groepen met een gelijk risicoprofiel van gastheren, vectoren en donorsequenties. Deze zijn het resultaat van de discussies in de werkgroep en hierin zijn ook de uitkomsten van de validaties en risicobeoordelingen verwerkt, zoals die in het vervolg van dit rapport zijn beschreven.

Voor de gastheren zijn er in totaal 10 groepen gedefinieerd. Dit betreffen groepen van primaire cellen en cellijnen. Groepen van plantencellen en groepen van transgene dieren zijn voornamelijk niet opgenomen, omdat er niet voldoende tijd en capaciteit beschikbaar was om deze groepen te toetsen in een risicobeoordeling. Voor de definities van groepen van primaire cellen en cellijnen is afgesproken dat die vrij moeten zijn van wild type-virus, voor zover dit kan leiden tot een ongewenste verhoging van het risiconiveau in combinatie met met vector- of donor sequenties. Veelvoorkomende wildtype virussen die een risico verhogend zijn in combinatie met vectoren en niet via bijlage 5 deel II van aanvullende voorschriften worden voorzien zijn opgenomen in aparte groepen. Als leidraad zijn in de algemene toelichting bij de definities en bij de respectievelijke groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties nadere instructies opgenomen. De Projectgroep zal nog een aparte toelichting uitwerken wanneer het testen op de afwezigheid van wild type-virus in gastheren noodzakelijk is.

Een belangrijke voorwaarde is dat de definities moeten leiden tot een consistente indeling van individuele cellen en cellijnen in de respectievelijke groepen. Om dit te toetsen zijn twee validatie rondes uitgevoerd. De eerste betrof een lijst van 150 cellen en cellijnen die moesten worden ingedeeld. Deze arbeidsintensieve validatie (vereiste een inzet van 6 tot 8 uur), is door drie BVF's uit de Werkgroep gedaan. In totaal waren er 14 verschillen in indeling. Een nadere analyse van deze 14 gevallen liet zien dat in de meeste gevallen de oorzaak gelegen was in de beschikbare informatie over de cellen of cellijnen, niet de definities zelf. Aan de hand van deze resultaten zijn kleine wijzigingen aangebracht in de definities.

Een tweede validatie is gedaan met een lijst van 25 primaire cellen en cellijnen. Voor de validatie is onder de leden van het BVF Platform gevraagd deze uit te voeren. Het doel hiervan was een indruk te krijgen over de werkbaarheid met de definities door BVF's die niet of minder intensief bij de ontwikkeling van de groepen betrokken zijn geweest. Deze validatie is door zeven BVF's uitgevoerd. De resultaten gaven een wisselend

beeld met vijf BVF's die 19 tot 23 cellen goed indeelden en twee die er respectievelijk 14 en 15 goed indeelden. Omdat de zeven respondenten ook een schriftelijke toelichting hadden gegeven op hun ervaringen met deze validatie, kon een goede analyse worden gemaakt van de betekenis van deze uitkomsten. Allereerst zijn de definities van primaire cellen aangescherpt. Om tot een goede indeling te komen is het ook van belang om de juiste informatiebronnen te raadplegen en zorgvuldig de beschikbare informatie over gastheren, vectoren en donorsequenties te lezen en te beoordelen. Deze vereiste zorgvuldigheid geldt trouwens evenzeer voor het beschrijven en beoordelen van individuele ggo's en is daarom geen specifiek probleem bij het gebruik van groepen. Daarnaast is de eerste informatie die door een leverancier van bv. een cellijn wordt verstrekt, niet altijd voldoende. Het is dan nodig om meer achtergrondinformatie te verzamelen. Dit kost tijd en vergt toewijding.

Naar aanleiding van deze laatste observaties stelt de Werkgroep voor een instructiedocument op te stellen voor het indelen van gastheren in groepen te begeleiden. Hierin kan de lijst van 25 primaire cellen en cellijnen worden opgenomen als illustratief voorbeeld of als set om mee te oefenen.

2. RISICOBEOORDELINGEN OP BASIS VAN DE DIVERSE COMBINATIES VAN GROEPEN MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL VAN GASTHEREN, VECTOREN EN DONORSEQUENTIES

Door de BVF's van LUMC, MUMC+ en Erasmus MC is met de initiële set groepen definities voor 1052 combinaties een risicobeoordeling uitgewerkt. Voor zo'n 90 gevallen leidde dit tot een inschaling in niveau II-v, terwijl ruim 50 combinaties resulteerde in een niveau III indeling. Omdat het gebruik van groepen in een risicobeoordeling slechts voor niveau's I en II-k gewenst is, is gekeken naar de onderliggende oorzaken van deze resultaten. In veel gevallen was de oorzaak het gebruik van de groepen van LentiX en Translenti vectoren en vectoren die in artikel 5.4.3 van Bijlage 5 uit de Regeling ggo zijn benoemd. Deze groepen van vectoren zijn daarom uit de definities van groepen (voorlopig) verwijderd. Een verdere analyse door Bureau GGO en de Werkgroep heeft geresulteerd in nadere aanpassingen in de definities. Deze zijn allemaal verwerkt in de definities zoals gepresenteerd in Bijlage 1.

3. GEBRUIK VAN DE GROEPEN MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL

De definities van groepen zoals gepresenteerd in Bijlage 1, zijn opgesteld voor toepassing in de risicobeoordeling volgens Bijlage 5 voor inperkingsniveau's I en II-k. Het staat onderzoeksinstellingen vrij om bij het vullen van de groepen met bv. lijsten van gastheren hier andere informatie over deze gastheren aan toe te voegen waarmee de bruikbaarheid van deze lijsten wordt vergroot.

Het is geen verplichting om met groepen te werken. Het mag altijd en kan ook altijd later als dit nu niet direct mogelijk is voor een gebruiker of de instelling waar hij/zij werkzaam is. De groepen in Bijlage 1 kunnen in de toekomst verder worden aangevuld of uitgebreid. Daarbij is het van belang dat de definities eenduidig blijven en niet leiden tot het uiteen vallen in subgroepen die in een bepaalde combinatie tot andere uitkomsten van de risicobeoordeling leidt. Ook moeten groepen een brede doelgroep dienen; groepen moeten niet toegesneden zijn op specialistisch werk dat slechts op één of twee instituten plaatsvindt.

CONCLUSIES

De Werkgroep heeft intensief gewerkt aan het opstellen van definities van groepen gastheren, vectoren en donorsequenties met een gelijk risicoprofiel. De definities zoals gepresenteerd in Bijlage 1 zijn hiervan het resultaat. De definities zijn tot stand gekomen door een inhoudelijke discussie over de groepen in continue interactie met de validatie van voorlopige definities, risicobeoordelingen met de groepen en een discussie over

de resultaten en verwerking hiervan in de definities. De werkgroep is van oordeel dat het behaalde projectresultaat laat zien dat groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties eenduidig gedefinieerd kunnen worden en dat de gedefinieerde groepen kunnen worden toegepast in de huidige systematiek van risicobeoordelingen volgens Bijlage 5 van de regeling ggo 2013.

De Werkgroep is van mening dat hiermee voldoende robuuste definities zijn geformuleerd om de discussie te kunnen voeren hoe deze groepen geïmplementeerd kunnen worden in de uitvoeringspraktijk en in hoeverre een specifieke juridische verankering van de groepen (project Onderdeel B) noodzakelijk geacht wordt. Om in de tussentijd de toepassing van de groepen in de praktijk niet te laten wachten, zou een *pilot* gestart kunnen worden. Voor de uitvoering van een dergelijke pilot moeten er duidelijke randvoorwaarden worden geformuleerd die in afwachting van de resultaten van Onderdeel B gehanteerd worden. De *pilot* zal ook meer inzichten geven in het gebruik van de definities in de praktijk en daarmee de implementatie in de uitvoeringspraktijk (Onderdeel B) verder versterken.

BIJLAGE 1. DEFINITIES VOOR GROEPEN MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL VAN GASTHEREN, VECTOREN EN DONORSEQUENTIES.

Algemene toelichting op het gebruik van groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties:

- Bij handelingen met cellen en cellijnen in associatie met plasmide vectoren of een virale vector dient, naast met de vector en de donorsequentie, rekening te worden gehouden met (de mogelijke) aanwezigheid van (wildtype) virussen en virale sequenties die bij de vervaardiging van de cellijn zijn toegepast of die als besmetting in de cellen aanwezig kunnen zijn. Er dient in de risicoanalyse rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van recombinatie en/of complementatie met deze wildtype virussen en/of virale sequenties, waardoor er een recombinant virus kan ontstaan.
- De schadelijkheid van een genproduct dient te allen tijde bepaald te worden in de context van het ggo en de uit te voeren werkzaamheden.
- Het inperkingsniveau mag bij het gebruik van de groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties niet anders zijn dan I of II-k.

1. GROEPEN VAN GASTHEREN MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL

LET OP:

- De cellen en cellijnen dienen vrij te zijn van wildtype virussen en van genetisch gemodificeerde virussen en virale vectoren, tenzij nadrukkelijk anders vermeld staat in de omschrijving van de groep.
 - Besmetting van animale cellen en cellijnen met retrovirussen wordt als gegeven beschouwd, dit geldt ook voor humane cellen en cellijnen.
- De animale cellen en cellijnen mogen alleen afkomstig zijn van de volgende soorten: zoogdieren; vogels; vissen: *Danio rerio*; Insecten: *Drosophila melanogaster*; *Xenopus*; *C. elegans*.
- Tenzij nadrukkelijk anders vermeld betreft het alleen cellen en cellijnen afkomstig van niet genetisch gemodificeerde organismen.

Algemene benaming van centrale container

A. Primaire cellen

Hieronder worden cellen verstaan die direct geïsoleerd zijn uit organen en weefsels en zonder bewerkingen worden gebruikt als gastheer. Cellen uit tumoren moeten ingedeeld worden in groep D.

B. Primaire cellen van genetisch gemodificeerde zoogdieren, vogels, vissen, *Xenopus* of *Drosophila melanogaster* ingeschaald op D-I inperkingsniveau conform 5.6.1.a van de regeling

Hieronder worden cellen verstaan die direct geïsoleerd zijn uit organen en weefsels en zonder bewerkingen worden gebruikt als gastheer.

C. Embryonale fibroblasten van genetisch gemodificeerde zoogdieren, vogels, vissen, *Xenopus* of *Drosophila melanogaster* ingeschaald op D-I inperkingsniveau conform 5.6.1.a van de regeling

D. Primaire tumorcellen

Hieronder worden cellen verstaan die direct geïsoleerd zijn uit tumoren en zonder bewerkingen worden gebruikt als gastheer.

E. Tumorcellijnen

Hieronder worden cellijnen verstaan die uit tumorweefsel zijn geïsoleerd en zijn gekweekt zonder verdere modificatie.

F. Niet viraal geïmmortaliseerde cellen niet vervaardigd d.m.v. genetisch modificatie

Hieronder worden cellijnen verstaan die spontaan zijn geïmmortaliseerd of zijn vervaardigd met technieken zoals chemische immortalisatie, serum of groeifactor selectie.

G. Niet viraal geïmmortaliseerde cellen vervaardigd d.m.v. genetische modificatie

Bij de genetische modificatie van de cellen zijn plasmiden gebruikt van groep 3 van de vectoren groepen met hTERT of SV40 LargeT of iPS genen (Oct-3/4, Sox family, Klf family, myc family, Nanog, LIN28, GLIS1) en COS-1 t/m -6.

Productie cellen voor virale deeltjes

H. Productiecellen van 2^e en 3^e generatie lentivirale partikels

Deze groep bevat de volgende cellijnen: 293, 293T, 293Tt, 293FT, Flp-In 293, HEK-293, HEK-293T, 911, 911T, 911tT, 911t/TS-E4, HER-XhoICl, PerC6, PerC6T, PerC6tT, Caco-2, HepG2, SAOS.

Cellen die zijn geïmmortaliseerd met of wildtype virussen bevatten

I. EBV positieve cellen

Hieronder worden cellen verstaan die met een wildtype EBV virus zijn geïnfecteerd en hierdoor zijn geïmmortaliseerd. Ook cellen/cellijnen die zijn geïsoleerd uit EBV geïnduceerde tumoren, zoals Burkitts lymphoma, en lymfocyten van de mens waarbij er een gerede kans is op de aanwezigheid van wildtype EBV vallen hieronder.

J. Polyomavirus positieve cellen

Hieronder worden cellen verstaan die met een wildtype polyomavirus zijn geïnfecteerd en hierdoor zijn geïmmortaliseerd. Alleen van toepassing op PG2 polyomavirussen vermeld in bijlage 4 van de Regeling ggo 2013, overige polyomavirussen zijn uitgesloten.

Ook cellen/cellijnen die geïsoleerd zijn uit polyomavirus geïnduceerde tumoren vallen hieronder.

NB:

- SV-40 is een klasse 2 polyomavirus hierdoor vallen ook de volgende cellen en cellijnen in deze groep:
 - o Wildtype SV40 bevattende cellen en SV40 geïmmortaliseerde cellen
 - o cellen/cellijnen van apen waarbij er een gerede kans is op de aanwezigheid van wildtype SV40 vallen hieronder

2. GROEPEN VAN VECTOREN MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL

LET OP:

De vectoren dienen aan onderstaande criteria (aangepast uit Regeling ggo 2013 bijlage 5, artikel 5.2) te voldoen, tenzij nadrukkelijk anders vermeld staat in de omschrijving van de groep:

- i. de grootte van de vector is bekend;
- ii. er is een vectorkaartje of beschrijving beschikbaar waarop alle samenstellende delen en relatieve posities van de vector zijn aangegeven;
- iii. de functie en de herkomst van de samenstellende delen is bekend;
- iv. de in de vector aanwezige ori's zijn bekend;
- v. de samenstellende delen behoren niet tot de groep van inserties zoals bedoeld in bijlage 2 lijst A3 van de REGELING GGO 2013; indien dit wel het geval is dienen die delen beschouwd te worden als donorsequenties;
- vi. de vector bevat geen virale sequenties afkomstig van virussen die hogere eukaryoten als gastheer hebben, waardoor de vector als virale vector zou kunnen functioneren; indien dit wel het geval is, dienen die sequenties beschouwd te worden als donorsequenties. Bovendien bevat de vector geen virale sequenties, afkomstig van muizen gammaretrovirussen, EBV en verwante virussen, polyomavirussen en HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere non-humane lentivirussen.

1. Virale vectoren onderverdeling op systeem:

Lentivirale vectoren van een 2^e of 3^e generatie SIN lentiviraal systeem

Systemen voldoen alleen aan de definitie "2^e generatie SIN lentiviraal systeem" of "3^e generatie SIN lentiviraal systeem" als ze voldoen aan de omschrijving zoals opgenomen in de Regeling ggo 2013, Artikel 2 onder Afdeling 1.2 "Begripsbepalingen". Zie ook de [informatie](#) op de site van bGGO. Voor de productie van lentivirale deeltjes mogen alleen de cellijnen van groep H worden gebruikt.

- 1.1. Lentivirale transfervectoren 3^e generatie SIN
 - 1.1.1. Zonder virale ori
 - 1.1.2. Met een SV40 ori / SV40 promotor
 - 1.1.3. Met een EBV ori / EBNA1
- 1.2. Lentivirale transfervectoren 2^e generatie SIN
 - 1.2.1. Zonder virale ori
 - 1.2.2. Met een SV40 ori / SV40 promotor
 - 1.2.3. Met een EBV ori / EBNA1
- 1.3. Lentiviraal packaging systemen 3^e generatie SIN (alleen envelop VSV-G)
- 1.4. Lentiviraal packaging systemen 2^e generatie SIN (alleen envelop VSV-G)

2. Overige plasmide vectoren (geen virale vectoren) groepen op basis van sequenties die de inschaling kunnen beïnvloeden i.c.m. gastheer:

- 2.1. Plasmide met EBV-ori / EBNA 1
- 2.2. Plasmide met Polyomavirus ori
Alleen van toepassing op ori's afkomstig van PG2 polyomavirussen vermeld in bijlage 4 van de Regeling ggo 2013, ori's afkomstig van overige polyomavirussen zijn uitgesloten. SV40 is een PG2 polyomavirus. Daardoor vallen in deze groep ook vectoren met een SV40 ori of SV40 promotor
- 2.3. Plasmide met muizen gammaretrovirale sequenties met meer dan 1 LTR

3. Overige plasmide vectoren (geen virale vectoren).

Deze vectoren kunnen afkomstig zijn uit bijlage 2 lijst A2 van de Regeling ggo 2013 indien ze voldoen aan de criteria gesteld aan het begin van dit hoofdstuk, maar ook overige vectoren die voldoen aan deze criteria vallen onder deze groep.

3. GROEPEN VAN DONORSEQUENTIES MET EEN GELIJK RISICOPROFIEL

LET OP:

- Voor alle groepen geldt dat schadelijke genproducten zoals bedoeld in bijlage 8.1.2.2 van de Regeling ggo 2013 zijn uitgesloten
- Voor groep III en IV geldt dat indien het enkele virale genproduct afkomstig is van een virus dat slechts één ORF bevat, dit genproduct is uitgesloten van deze groepen
- Groep III en IV van de donorsequenties is alleen te gebruiken voor vectoren en vector systemen die onder 5.2, 5.4.1 en 5.4.2 vallen.
- Sequenties uit de groepen I t/m X die codon geoptimaliseerd zijn mogen ingedeeld worden in de groep waarin de oorspronkelijke sequenties zijn ingedeeld.

- I. Gekarakteriseerde sequenties inclusief regulatoire sequenties van zoogdieren; land- en tuinbouwgewassen; *Arabidopsis thaliana*; organismen van bijlage 2 lijst A1 van de Regeling ggo 2013; vogels; vissen: *Danio rerio*; Insecten: *Drosophila*; *Xenopus* en *C. elegans*.
- II. Marker- en reporter genen (fluorescerend, bioluminescent, LacZ).
- III. Sequenties coderend voor een enkel genproduct of regulatoire sequentie van pathogeniteitsklasse 2 strikt dier pathogene virussen genoemd op bijlage 4 van de Regeling ggo 2013, uitgezonderd regulatoire sequenties afkomstig van muizen gammaretrovirussen, EBV en verwante virussen, polyomavirussen en HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere non-humane lentivirussen.
- IV. Sequenties coderend voor een enkel genproduct of regulatoire sequentie van pathogeniteitsklasse 2 humaan pathogene virussen genoemd op bijlage 4 van de Regeling ggo 2013, uitgezonderd regulatoire sequenties afkomstig van muizen gammaretrovirussen, EBV en verwante virussen, polyomavirussen en HIV-1, HIV-2, HTLV-1 en -2, SIV en andere non-humane lentivirussen.
- V. Sequenties coderend voor een enkel genproduct of regulatoire sequentie van bacteriën, schimmels en parasieten van pathogeniteitsklasse 2 genoemd op bijlage 4 van de Regeling ggo 2013.
- VI. Tag sequenties van niet-virale oorsprong (His, FLAG, GST, MBP, CBP, Myc-tag, Strep-tag, protein C-tag, E-tag, Fc-tag).
- VII. Tag sequenties van virale oorsprong afkomstig van virussen van pathogeniteitsklasse 2 en 3 genoemd op bijlage 4 van de Regeling ggo 2013 (HA, V5-tag, VSV-G tag).
- VIII. Recombinatiegenen en -sequenties (Cre, LoxP, FRT en Gateway sequenties)
- IX. Antibiotica resistentie genen genoemd in onderstaande lijst van stofnamen en gen namen van antibiotica / antibiotica resistentie genen.
- X. miRNA, shRNA en siRNA gericht tegen genen van container I.

LIJST VAN ANTIBIOTICA RESISTENTIE GENEN BEHOREND BIJ GROEP IX

- bla of AmpR (Ampicilline resistentie)
- nptI, NeoR (Neomycine / Kanamycine / Geneticin (= G418) resistentie)
- nptII (Neomycine / Kanamycine resistentie)
- erm (Erythromycine resistentie)
- aacC1 of aacA-aphD (Gentamicine resistentie)
- tetA (Tetracycline resistentie)
- ble (Bleomycine / Phleomycine (= Zeocine) resistentie)
- CAT, CamR of CmR (Chloramphenicol resistentie)
- aadA (Spectinomycine / Streptomycine resistentie)
- hph of hpt (Hygromycine B resistentie)
- nat1 (Nourseothricine resistentie)
- bsr, bsd of bls (Blasticidine resistentie)
- pac (Puromycine resistentie)
