

**LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LES VACCINS
POUR ASSURER L'AVENIR DE NOS ENFANTS**

18 décembre 2013

M. José Manuel Barroso
Président de la Commission européenne
Bâtiment Berlaymont
200 Rue de la Loi, 13 e étage
1049 Bruxelles, Belgique

cc :

Mme Viviane Reding, Vice-présidente de la Commission européenne
Mme Maire Geoghegan-Quinn, Commissaire à la recherche, à l'innovation et à la science
M. Tonio Borg, Commissaire à la santé et à la politique des consommateurs
M. Neven Mimica, Commissaire chargé de la protection des consommateurs

RÉPONSE À LA LETTRE DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE VIROLOGIE
SUR LA RECHERCHE SUR LA GRIPPE "À GAIN DE FONCTION
ET
PROPOSITION D'ORGANISER UNE RÉUNION D'INFORMATION SCIENTIFIQUE
POUR LA COMMISSION EUROPÉENNE &
RÉALISER UNE ÉVALUATION COMPLÈTE DES RISQUES ET DES AVANTAGES

Cher président Barroso,

Nous vous écrivons au nom de la Fondation pour la recherche sur les vaccins et des 56 scientifiques soussignés pour vous exprimer notre préoccupation au sujet d'une lettre récente qui vous a été envoyée par la Société européenne de virologie (ESV). Severa ! les membres de notre groupe et les soussignés sont membres de l'ESV.

Nous aimerions corriger certaines des inexactitudes scientifiques contenues dans cette lettre. Nous aimerions également proposer : (1) un briefing scientifique pour la Commission européenne sur la recherche dite "gain de fonction", mieux définie comme une recherche visant à augmenter la pathogénicité, la transmissibilité ou à modifier la gamme d'hôtes de microbes hautement pathogènes à potentiel pandémique, y compris, mais sans s'y limiter, les virus de la grippe A tels que H5N1 et H7N9, et (2) à envisager une évaluation complète des risques et avantages de ce type de recherche. Il était en retard que les risques associés à la recherche sur le gain de fonction soient rigoureusement évalués et quantifiés. Les chercheurs sont prêts à mener des expériences de gain de fonction avec le coronavirus du SRAS et une foule d'autres microbes à potentiel pandémique.£

Inexactitudes

Nous tenons à réfuter certaines des déclarations scientifiques trompeuses contenues dans la lettre d'ESV du 16 octobre sur les lois, règles et règlements de l'UE régissant la soumission de manuscrits à des revues scientifiques internationales, en particulier la nécessité de licences d'exportation pour les articles décrivant les résultats des expériences de transmission dites "gain de fonction" avec des virus H5N1 de l'influenza aviaire hautement pathogènes menées par le Dr. Ron Fouchier au Centre médical Erasmus de Rotterdam(1).

Nous ne prenons pas position sur la question des licences d'exportation, bien que nous comprenions la préoccupation du gouvernement néerlandais.

En ce qui concerne les inexactitudes scientifiques dans la lettre d'ESV, nous nous opposons particulièrement à la phrase suivante : "Cependant, il convient de mentionner que, dans ce cas spécifique, le **"gain de fonction" a été utilisé pour reproduire la nature déjà choisie** (comme le démontre le séquençage des mutants sur le terrain) avec la variation que

LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LES VACCINS POUR ASSURER L'AVENIR DE NOS ENFANTS

Premièrement, l'affirmation selon laquelle le gain de fonction a été utilisé "pour reproduire la nature déjà sélectionnée" est incorrecte. Nature n'a pas déjà sélectionné un virus H5N1 facilement transmissible entre mammifères. Les virus H5N1 de l'influenza aviaire hautement pathogène sont principalement transmis entre les oiseaux, et non entre les mammifères, et ne sont transmis de manière inefficace qu'entre les humains, voire pas du tout.

Fouchier et al. ont créé de nouvelles souches mutantes de virus H5N1 qui sont génétiquement différentes de toute souche connue du virus H5N1 trouvée dans la nature et qui, ce qui, surtout, ont une propriété spécifique qui les rend plus dangereuses que tout virus H5N1 naturel connu, c'est-à-dire qu'elles sont transmises efficacement entre mammifères. À l'aide de furets, le modèle animal préféré pour la recherche sur les virus de l'influenza A, Fouchier et ses collègues ont utilisé des techniques de laboratoire qui n'existent pas dans la nature, notamment appelée "évolution forcée" dirigée en laboratoire, pour voir "ce qu'il faudrait" pour que les virus H5N1 deviennent transmissibles par voie des aérosols. Les virus H5N1 naturels sont très virulents pour les humains - tuant jusqu'à 60 % des personnes atteintes d'infections connues - mais ne sont pas facilement transmissibles entre les mammifères, y compris entre les humains. Le seul but des expériences en question était de générer des virus H5N1 qui pourraient être transmis entre mammifères aussi facilement que la grippe saisonnière par gouttelettes respiratoires, c'est-à-dire par la toux ou les éternuements.

Malgré une surveillance intensive sur le terrain menée par les autorités sanitaires nationales, les organismes gouvernementaux et les réseaux locaux et régionaux de surveillance des maladies en Asie du Sud-Est et ailleurs sur une période de 16 ans, *rien n'indique que des virus H5N1 transmissible efficacement par les mammifères n'aient jamais émergé naturellement à l'état sauvage.*

Alors qu'il est exact que certaines mutations individuelles et certains sous-ensembles de mutations identifiées par Fouchier et al., après passage répété de virus H5N1 entre furets, ont été trouvés dans la nature, ces mutations dans des origines génétiques différentes ne suffisent pas à conférer une liaison efficace aux récepteurs des mammifères. Les mutations supplémentaires sont nécessaires (2). La seule façon sans ambiguïté de savoir si un isolat de champ est capable de transmission d'aérosols entre furets est d'effectuer une expérience de transmission. De plus, on ne sait pas si les résultats de telles expériences pourraient s'étendre aux humains. La cartographie des mutations n'est pas un marqueur de substitution pour la transmission. En résumé, l'affirmation selon laquelle "gain de fonction" a été utilisée pour reproduire "la nature déjà sélectionnée (comme le démontre le séquençage des mutants sur le terrain)" est tout simplement fausse.

Deuxièmement, il n'existe aucune preuve convaincante ou fondement scientifique pour affirmer que la recherche sur le gain de fonction menée par Fouchier et al. - ou, en fait, par tout autre groupe (3,4) - peut nous aider à "prédire ou à anticiper l'évolution biologique et à nous fournir des informations essentielles pour spécifier des mesures préventives et thérapeutiques, par exemple, l'amélioration de la surveillance et l'évaluation appropriée des vaccins et des médicaments candidats".

Compte tenu de la nature hautement imprévisible des virus grippaux, il n'est pas possible de prédire ou de prévoir l'évolution biologique avec certitude et donc de prédire ou de prévoir la prochaine épidémie de grippe (5-13). En effet, les antécédents dans ce domaine sont extrêmement médiocres. Les pressions évolutives entraînent de multiples événements de réassortiment et de mutation qui ne suivent pas de voie claire et sont impossibles à prévoir ou à associer à un résultat spécifique dans une population (11,14). Le plan expérimental de ces expériences de gain de fonction grippale est tel que le résultat est fortement influencé par l'expérimentateur. Par conséquent, la probabilité d'anticiper la nature est en effet très faible.

Troisièmement, il n'y a aucun fondement scientifique à l'affirmation selon laquelle la recherche sur le gain de fonction peut conduire à la mise au point de vaccins plus efficaces, un argument majeur avancé par les partisans de la recherche sur le gain de fonction, en fournissant "des informations essentielles pour la bonne évaluation des vaccins candidats".

Une telle allégation n'apprécie pas la complexité de la façon dont les vaccins antigrippaux sont mis au point (14). Les études sur le gain de fonction sur les virus hautement pathogènes de l'influenza

**LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LES VACCINS
POUR ASSURER L'AVENIR DE NOS ENFANTS**

aviaire H5N1 menées à ce jour en Europe, en Amérique du Nord et en Asie n'ont rien contribué jusqu'à présent à la mise au point de nouveaux vaccins ou mesures prophylactiques. Le choix du virus H5N1 avec lequel fabriquer un vaccin est basé sur l'immunogénicité, et non sur la virulence. Les développeurs de vaccins auront besoin de la souche pandémique H5N1 réelle qui se propage pour faire cette sélection, plutôt que d'une souche obtenue par des expériences de gain de fonction. Les vaccins antigrippaux sont fabriqués depuis de nombreuses décennies sur la base de l'isolement d'un virus présentant un potentiel pandémique spécifique ou une prévalence saisonnière. Jusqu'à présent, il a été nécessaire de produire un nouveau vaccin pour se protéger contre tout virus de la grippe soupçonné d'une pandémie ou d'une menace saisonnière, quelle que soit la structure de l'hémagglutinine virale ou des mutations détectées dans sa séquence d'acides aminés. En outre, il est peu probable qu'un fabricant commence la production de vaccins épidémiques sans savoir avec certitude quelle souche utiliser. Dans ce contexte, il est difficile de voir comment la recherche sur le gain de fonction peut conduire à des vaccins plus efficaces, du moins dans un avenir proche.

Quatrièmement, il y a peu de preuves de l'affirmation selon laquelle la recherche sur le gain de fonction peut fournir "des informations essentielles pour la bonne évaluation des médicaments candidats". Nos 25 années d'expérience avec le VIH-1, un autre virus à forte propension à muter, nous ont appris que la seule façon d'évaluer l'efficacité des médicaments antiviraux candidats pour les virus à ARN est de mener des essais cliniques. Si jamais la grippe H5N1 devenait en pandémie, nous ne pouvions qu'espérer que la souche serait sensible à certains des médicaments antigrippaux existants. Il faudrait plusieurs années pour évaluer et mettre sur le marché un nouveau médicament antiviral.

Ensemble, ces affirmations audacieuses mais trompeuses faites par la Société européenne de virologie sont des affirmations qui ont été réfutées à plusieurs reprises (14,15). Ces inexactitudes affaiblissent leur cas et devraient être corrigées.

Le pouvoir de la biologie synthétique a reçu une attention considérable ces dernières années. Les biologistes synthétiques n'essayent pas délibérément d'augmenter le niveau de danger des agents pathogènes, des toxines ou de l'environnement dans lequel nous vivons. Ce serait du plus grand point de vue s'ils le faisaient. En revanche, les expériences de transmission du gain de fonction de la grippe menées par Fouchier et al. se distinguent par leur intention délibérée de rendre un agent pathogène plus dangereux pour l'humanité. Pour justifier de telles expériences, il doit y avoir des avantages pratiques extraordinaires qui l'emportent sur le risque accidentel libération communiqué.

Malgré des améliorations significatives des conditions de sécurité dans les laboratoires de recherche au cours de la dernière décennie, il n'y a pas de risque "zéro". Dans ce contexte, le risque de rejet accidentel d'un agent pathogène dangereux est réel, et non hypothétique, comme en témoigne une augmentation alarmante du nombre d'événements de rejet potentiels et réels dans les laboratoires travaillant avec des agents pathogènes à forte menace (16).

Le nombre d'événements de libération potentiels et réels en Europe n'a pas été enregistré. Cependant, entre 2003 et 2009, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont enregistré 395 événements de libération potentielle au niveau national dans des laboratoires travaillant avec des agents pathogènes à forte menace (17).

En Asie, trois cas d'infections à SRAS contractées en laboratoire ont été signalés en 2003, un à Singapour, un à Taiwan et un à Pékin (18-20). Ces infections acquises en laboratoire sont survenues après que l'OMS a déclaré la fin de l'épidémie de SRAS. De plus, les infections à SRAS de Pékin se sont propagées au-delà du laboratoire dans la communauté avant que les infections ne soient détectées et arrêtées.

Les accidents se produisent même dans les laboratoires à confinement élevé. L'accident de la libération même d'une souche virale atténuée peut avoir des conséquences mondiales.

Nous n'avons pas besoin de chercher plus loin que la réapparition du virus de la grippe H1N1 en 1977, après une interruption de 20 ans. La plupart des scientifiques qui ont enquêté sur l'épidémie de 1977 ont conclu que la réémergence était le résultat d'une libération accidentelle d'une source de laboratoire (21), très probablement d'un laboratoire de l'ancienne Union soviétique qui travaillait sur un vaccin vivant atténué contre le virus H1N1. Bien que le virus soit une souche atténuée, il

**LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LES VACCINS
POUR ASSURER L'AVENIR DE NOS ENFANTS**

était néanmoins très transmissible et est devenu mondialisé, provoquant une épidémie, bien que légère.

Pour cette raison, nous sommes principalement préoccupés par la sécurité de la recherche sur le gain de fonction et les conséquences d'une libération accidentelle. Nous sommes dans une situation où les probabilités d'un accident de laboratoire qui conduit à la propagation mondiale d'un virus muté échappé sont faibles mais limitées, tandis que l'impact de la propagation mondiale pourrait être catastrophique. De nombreux autres types de recherche sur la biologie des virus de la grippe sont possibles qui pourraient fournir des informations scientifiques cruciales sans créer un virus capable de transmission dans les mamans - c'est-à-dire sans le risque que comporte les expériences de Fouchier et al. Contrairement aux risques importants de la recherche sur le gain de fonction, les avantages d'une telle recherche sont au mieux hypothétiques. Il y a peu ou pas d'immunité préexistante dans la population générale au virus H5N1, et aucune au virus H7N9 découvert plus tôt cette année en Chine. En outre, il n'y a que des quantités limitées de vaccins H5N1 facilement disponibles et stockés (vaccins qui peuvent ne pas correspondre à un bon accord), et il n'existe pas de vaccin H7N9 homologué. En conséquence, l'accident ou la dissémination délibérée d'un virus H5N1 ou H7N9 artificiel, généré en laboratoire et transmissible par l'homme dans la communauté pourrait être difficile ou impossible à contenir. Il y a peu de situations où un risque petit mais fini pourrait, en cas de libération d'accidentelle, ont des conséquences aussi profondes.

Propositions

1. Un briefing scientifique pour la Commission européenne

Puisque la controverse entourant H5N1 - et maintenant H7N9 (22) - la recherche sur le gain de fonction est une question scientifique complexe, et depuis les conséquences d'un accident affectent l'ensemble de la population de l'Union européenne, nous aimerions proposer qu'un briefing scientifique soit organisé pour la Commission européenne.

Un tel exposé pourrait être préparé à un délai relativement court. L'objectif de la réunion d'information serait d'informer les commissaires et leur personnel - et les membres du Parlement européen, s'ils le souhaitent - de la recherche sur le gain de fonction, en présentant des arguments en faveur et contre la recherche. Compte tenu de ces informations, les commissaires et les députés européens seraient mieux placés pour déterminer si les risques sont compensés par les avantages potentiels, par exemple dans la prédiction d'une pandémie ou la mise au point de vaccins plus efficaces. La National Academy of Sciences de Washington débattera bientôt de ces sujets lors d'un symposium. Il est d'une importance vitale que les voix européennes soient entendues et que les Européens participent à ce débat. En effet, l'Europe a l'occasion de prendre l'initiative sur cette question.

La *Foundation for Vaccine Research* a l'expérience et l'expertise nécessaires pour organiser une telle séance d'information, en tant qu'un des organisateurs et la force motrice d'un symposium international de 2 jours, "H5N1 Research : Biosafety, Biosecurity and Bioethics", qui s'est tenu à la Royal Society à Londres les 3 et 4 avril 2012. Le symposium était ouvert au public et diffusé en direct sur le Web. C'était la première et reste la plus grande réunion organisée à ce jour sur ce sujet. Nous serions heureux de faire un suivi avec une proposition détaillée ! sur la façon dont un tel briefing scientifique pourrait être organisé pour la Commission européenne.

2. Une évaluation complète des risques et des avantages de la recherche sur le gain de fonction

Malgré deux ans de controverse autour de la recherche sur le gain de fonction et l'absence d'un consensus scientifique, nous n'avons toujours pas d'analyse coûts-avantages complète, comme nous l'aurions espéré sur un domaine aussi important. De nombreuses organisations, groupes et individus en Europe et aux États-Unis, y compris la revue *Nature*, ont demandé une évaluation indépendante des risques et des avantages, mais jusqu'à présent sans succès (9,23). Une évaluation rigoureuse et complète des risques et des avantages pourrait aider à déterminer si les risques uniques pour la vie humaine posés par ce type d'expériences sont équilibrés par des avantages uniques pour la santé publique qui ne pourraient pas être obtenus par d'autres approches scientifiques sûres. Comme les scientifiques ne sont pas d'accord sur les mérites

**LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LES VACCINS
POUR ASSURER L'AVENIR DE NOS ENFANTS**

scientifiques de la recherche sur le gain de fonction, il sera difficile de quantifier les avantages. Cependant, les risques peuvent être quantifiés, comme cela a été suggéré dans plusieurs études préliminaires (24-28). Une évaluation complète des risques permettrait de quantifier les risques de dissémination d'un virus muté dans la communauté en termes de pertes en vies humaines, de coût pour les systèmes de soins de santé, de coûts financiers et socio-économiques et de coûts de responsabilité. Il s'agit de virus d'origine humaine et la responsabilité devient donc un problème de nombre, absent dans le cas d'une épidémie naturelle.

Compte tenu de votre position de président de la Commission européenne, de l'expérience et de l'expertise combinées des commissaires et de leur personnel, et des ressources que vous avez commandées, la Commission pourrait apporter une contribution importante et immédiate en appelant à une évaluation rigoureuse et complète des risques et avantages de la recherche sur les gains de fonctions afin d'informer les décideurs en Europe et dans le monde. Nous avons exploré la faisabilité d'une telle évaluation et serions heureux de faire un suivi auprès de votre personnel avec une proposition détaillée sur la façon dont une évaluation pourrait être entreprise.

Prochaines étapes

Nous serions honorés de faire un suivi direct avec la commissaire scientifique, Maire Geoghegan-Quinn, et son personnel, sur la façon dont une réunion d'information scientifique pour la Commission européenne pourrait être organisée à court préavis, ainsi que sur la façon dont une analyse complète risques-avantages pourrait être menée.

Nous sommes impatients de vous entendre,

Cordialement,

Professeur Simon Wain-Hobson, D.Phil.

Chef de l'Unité de rétrovirologie moléculaire
Département de virologie
Institut Pasteur, Paris
Président du conseil d'administration de FVR

Professeur Robin A. Weiss, Ph.D., F.R.S.

Chercheur principal
Professeur d'oncologie virale Division de l'infection et de l'immunité University College London
Vice-président FVR

Peter Hale

Fondateur & Directeur Exécutif
La Fondation pour la recherche sur les vaccins Washington, DC.

Professeur José M. Gatell, M.D., Ph.D.

Senior Consultant & Head,
Infectious Diseases & AIDS Units Clinical Institute of Medicine, Hospital Clinic
Professeur de médecine, Université de Barcelone Co-directeur, programme HIVACAT
Directeur FVR

Professeur Willem Hanekom, M.D.

Co-directeur, Initiative sud-africaine pour un vaccin contre la tuberculose

Professeur d'immunologie, Institut des maladies infectieuses et de médecine moléculaire,
Université du Cap
Directeur FVR

**LA FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LES VACCINS
POUR ASSURER L'AVENIR DE NOS ENFANTS**

Sylvie Le Gall, Ph.D.

Professeur adjoint de médecine
Directeur du Ragon Institute of MGH, MIT et Harvard FVR

Professeur Joseph M. McCune, M.D., Ph.D.

Professeur de médecine
Chef, Division de médecine expérimentale Université de Californie, San Francisco Directeur FVR

Professeur Paul A. Offit, M.D.

Chef, Division des maladies infectieuses
Maurice R. Hilleman Professeur de vaccinologie Hôpital pour enfants de Philadelphie
Directeur FVR

Professeur Stanley A. Plotkin, M.D.

Professeur émérite de médecine Université de Pennsylvanie
Directeur FVR

Professeur Mauro Schechter, M.D., Ph.D.

Professeur de maladies infectieuses
Chef du Laboratoire de recherche sur le sida
Hôpital universitaire Clementino Fraga Filho Université fédérale de Rio de Janeiro
Directeur FVR

Professeur Patrick G. Yeni, M.D.

Chef de service des maladies infectieuses, Hôpital Bichat
Professeur de médecine,
Université Paris Diderot
Service des maladies infectieuses et tropicales Hôpital Bichat, Paris
Directeur FVR

Auteur correspondant : Peter Hale, The Foundation for Vaccine Research.

Courriel : peter.hale@vaccinefoundation.org

45 scientifiques non affiliés à la Fondation, souhaitent exprimer leur soutien à cette lettre en cosignant (voir la liste des 45 scientifiques ayant signé le document original en anglais).

À propos de la Fondation

La Fondation pour la recherche sur les vaccins est une ONG internationale avec de fortes racines européennes basée à Washington, DC, qui se consacre à l'avancement de la recherche et du développement de vaccins au niveau mondial contre les maladies infectieuses, y compris la grippe pandémique.

La Fondation s'est fortement engagée dans la controverse sur la recherche sur la grippe H5N1 depuis qu'elle a éclaté fin 2011.

La Fondation a été l'un des organisateurs et la force motrice d'un symposium international de deux jours, "H5N1 Research : Biosafety, Biosecurity and Bioethics", à la Royal Society de Londres en avril 2012, qui a été la première et reste la plus grande réunion organisée à ce jour sur le sujet et l'une des rares ouvertes au public et diffusée en direct sur Internet (<http://royalsociety.org/events/2012/viruses/>).

La Fondation est indépendante de toute organisation ou groupe d'intérêt spécial et n'accepte pas d'argent de l'industrie ou du gouvernement.

The FOUNDATION *for* VACCINE RESEARCH

WORKING TO SECURE OUR CHILDREN'S FUTURE

December 18, 2013

Mr. José Manuel Barroso
President of the European Commission
Berlaymont Building
200 Rue de la Loi, 13th Floor
1049 Brussels, Belgium

cc:

Mrs. Viviane Reding, Vice President of the European Commission
Mrs. Máire Geoghegan-Quinn, Commissioner for Research, Innovation and Science
Mr. Tonio Borg, Commissioner for Health and Consumer Policy
Mr. Neven Mimica, Commissioner for Consumer Protection

RESPONSE TO LETTER BY THE EUROPEAN SOCIETY FOR VIROLOGY
ON "GAIN-OF-FUNCTION" INFLUENZA RESEARCH
AND
PROPOSAL TO ORGANIZE A SCIENTIFIC BRIEFING
FOR THE EUROPEAN COMMISSION &
CONDUCT A COMPREHENSIVE RISK-BENEFIT ASSESSMENT

Dear President Barroso,

We are writing to you on behalf of the Foundation for Vaccine Research and the 56 undersigned scientists to express our concern about a recent letter sent to you by the European Society for Virology (ESV). Several members of our group and the undersigned are members of the ESV.

We would like to correct some of the scientific misstatements in that letter. We would also like to propose: (1) a scientific briefing for the European Commission on so-called "gain-of-function" research, more properly defined as research to increase the pathogenicity, transmissibility, or alter the host range of highly pathogenic microbes with pandemic potential, including, but not limited to, influenza A viruses such as H5N1 and H7N9, and (2) consideration of a comprehensive risk-benefit assessment of this type of research. It is overdue that the risks associated with gain-of-function research be rigorously assessed and quantified. Researchers stand poised to conduct gain-of-function experiments with the SARS coronavirus and a host of other microbes with pandemic potential.

Misstatements

We would like to rebut some of the misleading scientific statements contained in ESV's letter of October 16 about EU laws, rules, and regulations governing the submission of manuscripts to international scientific journals, especially the need for export licenses for papers describing the results of so-called "gain-of-function" transmission experiments with highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses conducted by Dr. Ron Fouchier at the Erasmus Medical Center in Rotterdam (*1*).

We do not take a position on the issue of export licenses, although we do understand the Dutch government's concern.

Regarding the scientific misstatements in ESV's letter, we take particular exception to the following sentence:



Campaign for an
HIV, TB and
Malaria Vaccine

601 Pennsylvania Avenue NW, Suite 900, South Building, Washington, DC 20004
Tel +1 202 220 3008 • Fax +1 202 639 8238 • www.vaccinefoundation.org • www.itstimecampaign.org
THE IT'S TIME CAMPAIGN IS A PROGRAM OF THE FOUNDATION *for* VACCINE RESEARCH

“However, it has to be mentioned that, in this specific case, the **“gain of function” was used to reproduce what nature already selected** (as demonstrated by sequencing of field mutants) with the variation that the aim of the study was to predict/anticipate biological evolution and to provide us with critical information to specify preventive and therapeutic measures, e.g., the improved surveillance and proper evaluation of candidate vaccines and drugs.”

First, the statement that gain-of-function was used “to reproduce what nature already selected” is incorrect. Nature has *not* already selected an H5N1 virus that is readily transmissible between mammals. Highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses are primarily transmitted between birds, not between mammals, and are only inefficiently transmitted between humans, if at all.

Fouchier *et al.* created novel mutant strains of H5N1 viruses that are genetically different from *any* known H5N1 virus strain found in nature, and that, importantly, have a specific property that makes them more dangerous than *any* known natural H5N1 virus, i.e., they are efficiently transmitted between mammals via respiratory droplets. Using ferrets, the preferred animal model for research with influenza A viruses, Fouchier and colleagues employed laboratory techniques that do *not* exist in nature, notably laboratory-directed, so-called “forced evolution,” to see “what it would take” for H5N1 viruses to become transmissible via the aerosol route. Naturally occurring H5N1 viruses are highly virulent for humans – killing as many as 60% of those with known infections – but are not readily transmissible between mammals, including between humans. The sole purpose of the experiments in question was to generate H5N1 viruses that could be transmitted between mammals as readily as seasonal flu via respiratory droplets, i.e., by coughing or sneezing.

Despite intensive field surveillance conducted by national health authorities, government agencies, local and regional disease surveillance networks in Southeast Asia and elsewhere over a period of 16 years, *there is no evidence that efficiently mammalian-transmissible H5N1 viruses have ever emerged naturally in the wild.* Whereas it is correct that some individual mutations and some subsets of mutations identified by Fouchier *et al.*, after repeated passage of H5N1 viruses between ferrets, have been found in nature, these mutations in different genetic backgrounds do *not suffice* to confer efficient binding to mammalian receptors. Additional mutations are necessary (2). The only unambiguous way to find out whether a field isolate is capable of aerosol transmission between ferrets is to perform a transmission experiment. Furthermore, whether the results of such experiments could extend to humans is unknown. Mapping mutations is *not* a surrogate marker for transmission. In summary, the statement that “gain-of-function” was used to reproduce “what nature already selected (as demonstrated by sequencing of field mutants)” is simply untrue.

Second, there is no compelling evidence or scientific basis for the assertion that gain-of-function research conducted by Fouchier *et al.* – or, indeed, by any other group (3,4) – can help us “predict or anticipate biological evolution and provide us with critical information to specify preventive and therapeutic measures, e.g., the improved surveillance and proper evaluation of candidate vaccines and drugs.”

Given the highly unpredictable nature of influenza viruses, it is not possible to predict or anticipate biological evolution with any certainty and thereby to predict or anticipate the next influenza outbreak (5-13). Indeed, the track record in this domain is extremely poor. Evolutionary pressures result in multiple reassortment and mutational events that follow no clear pathway and are impossible to predict or associate with a specific outcome in any population (11,14). The experimental design of these influenza gain-of-function experiments is such that the outcome is strongly influenced by the experimenter. Hence, the probability of anticipating nature is very low indeed.

Third, there is no scientific basis for the claim that gain-of-function research may lead to the development of more effective vaccines, a major argument advanced by proponents of gain-of-function research, by providing “critical information for the proper evaluation of candidate vaccines.”

Such a claim fails to appreciate the complexities of how influenza vaccines are developed (14). Gain-of-function studies on highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses conducted to date in Europe, North America and Asia have contributed nothing so far to the development of new vaccines or prophylactic measures. The choice of H5N1 virus with which to make a vaccine is based on immunogenicity, not on virulence. Vaccine developers will need the actual H5N1 pandemic strain that is spreading in order to make that selection, rather than one obtained via gain-of-function experiments. Influenza vaccines have been manufactured for many decades based on the isolation of a virus with a specific pandemic potential or seasonal prevalence. It has so far been necessary to produce a new vaccine to protect against every influenza virus suspected of pandemic or seasonal threat, irrespective of the structure of the viral hemagglutinin or detected mutations in its amino acid sequence. Moreover, it is unlikely that any manufacturer would start epidemic vaccine production without knowing with certainty which strain to use. In this context, it is difficult to see how gain-of-function research can lead to more effective vaccines, at least in the near future.

Fourth, there is little evidence for the claim that gain-of-function research can provide “critical information for the proper evaluation of candidate drugs.” Our 25 years of experience with HIV-1, another virus with a high propensity to mutate, has taught us that the only way to evaluate the efficacy of candidate antiviral drugs for RNA viruses is to conduct clinical trials. If ever H5N1 influenza went pandemic, we could only hope that the strain would be sensitive to some of the existing anti-influenza drugs. It would take several years to evaluate and get a new antiviral drug to market.

Taken together, these bold yet misleading claims made by the European Society for Virology are claims that have been repeatedly refuted (14,15). These misstatements weaken their case and should be corrected.

The power of synthetic biology has received considerable attention in recent years. Synthetic biologists do not deliberately try to increase the danger level of pathogens, toxins or the environment in which we live. It would be of the utmost concern if they did. By contrast, the influenza gain-of-function transmission experiments conducted by Fouchier *et al.* are notable for their *deliberate intent* to make a pathogen more dangerous for humanity. To justify such experiments, there must be extraordinary practical benefits that outweigh the risk of accidental release.

Despite significant improvements in safety conditions in research laboratories during the last decade, there is no such thing as “zero” risk. In this context, the potential for accidental release of a hazardous pathogen is real, not hypothetical, as demonstrated by an alarming increase in the number of potential and actual release events in laboratories working with high-threat pathogens (16). The number of potential and actual release events in Europe has not been recorded. However, between 2003 and 2009 the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recorded 395 domestic potential release events in laboratories working with high-threat pathogens (17). In Asia, three cases of laboratory-acquired SARS infections were reported in 2003, one in Singapore, one in Taiwan, and one in Beijing (18-20). These laboratory-acquired infections occurred after the WHO declared the end of the SARS outbreak. Moreover, the Beijing SARS infections spread beyond the laboratory into the community before the infections were detected and stopped.

Accidents do happen even in high-containment laboratories. The accidental release of even an attenuated virus strain can have global consequences. We need look no further than the re-emergence of the H1N1 influenza virus in 1977, after a 20-year hiatus. Most scientists who have investigated the 1977 outbreak concluded that the re-emergence was the result of an accidental release from a laboratory source (21), most likely from a laboratory in the former Soviet Union that was working on a live-attenuated H1N1 virus vaccine. Although the virus was an attenuated strain, it was nevertheless highly transmissible and went global, causing an epidemic, albeit a mild one.

For this reason, we are primarily concerned about the safety of gain-of-function research and the consequences of an accidental release. We are in a situation where the probabilities of a laboratory accident that leads to global spread of an escaped mutated virus are small but finite, while the impact of global spread could be catastrophic. Many other types of research on the biology of influenza viruses are possible that could provide crucial scientific information without creating a virus capable of transmission in mammals – that is, without the risk entailed by the experiments of Fouchier *et al.* In contrast to the substantial risks of gain-of-function research, the benefits of such research are hypothetical at best. There is little to no pre-existing immunity in the general population to the H5N1 virus, and none to the H7N9 virus discovered earlier this year in China. Moreover, there are only limited quantities of H5N1 vaccines readily available and stockpiled (vaccines which may not be a good match), and there is no licensed H7N9 vaccine. As a result, the accidental or deliberate release of an artificial, laboratory-generated, human-transmissible H5N1 or H7N9 virus into the community could be difficult or impossible to contain. There are few situations where a small but finite risk could, in the event of an accidental release, have such far-reaching consequences.

Proposals

1. A scientific briefing for the European Commission

Since the controversy surrounding H5N1 – and now H7N9 (22) – gain-of-function research is a complex scientific issue, and since the consequences of an accidental release affect the entire population of the European Union, we would like to propose that a scientific briefing be organized for the European Commission.

Such a briefing could be prepared at relatively short notice. The purpose of the briefing would be to inform Commissioners and their staff – and Members of the European Parliament, if desired – about gain-of-function research, presenting arguments in favour of and against the research. Given this information, Commissioners and MEPs would be in a better position to determine whether the risks are outweighed by the potential benefits, e.g., in predicting a pandemic or developing more effective vaccines. The National Academy of Sciences in Washington will shortly be debating these topics in a symposium. It is vitally important that European voices be heard and that Europeans participate in this debate. Indeed, there is an opportunity for Europe to take the lead on this issue.

The Foundation for Vaccine Research has the experience and the expertise to organize such a briefing, as one of the organizers and the moving force behind a 2-day international symposium, “H5N1 Research: Biosafety, Biosecurity and Bioethics,” held at the Royal Society in London on April 3-4, 2012. The symposium was open to the public and webcast live. It was the first and remains the largest meeting organized to date on this topic. We would be happy to follow up with a detailed proposal regarding how such a scientific briefing could be organized for the European Commission.

2. A comprehensive risk-benefit assessment of gain-of-function research

Despite two years of controversy surrounding gain-of-function research and the lack of a scientific consensus, we still do not have a comprehensive risk-benefit analysis, as we would have hoped for on such an important topic. Many organizations, groups and individuals in Europe and the United States, including the journal *Nature*, have called for an independent risk-benefit assessment, but so far without success (9,23). A rigorous, comprehensive risk-benefit assessment could help determine whether the unique risks to human life posed by these sorts of experiments are balanced by unique public health benefits which could not be achieved by alternative, safe scientific approaches. Since scientists do not agree on the scientific merits of gain-of-function research, it will be hard to quantify the benefits. However, the risks *can* be quantified, as has been suggested in several preliminary studies (24-28). A comprehensive risk assessment would be able to quantify the risks of a release of a mutated virus into the community in terms of the loss of human life, the cost to health care systems, the financial and socio-economic costs, and the liability costs. These are man-made viruses and so liability becomes a novel issue, absent in the case of a naturally occurring epidemic.

Given your position as President of the European Commission, the combined experience and expertise of Commissioners and their staff, and the resources at your command, the Commission could make an important and immediate contribution by calling for a rigorous, comprehensive risk-benefit assessment of gain-of-function research to inform decision makers in Europe and worldwide. We have explored the feasibility of conducting such an assessment and would be happy to follow up with your staff with a detailed proposal regarding how an assessment could be undertaken.

Next steps

We would be honoured to follow up directly with Science Commissioner, Máire Geoghegan-Quinn, and her staff, on how a scientific briefing for the European Commission could be organized at short notice, as well as how a comprehensive risk-benefit analysis could be conducted.

We look forward to hearing from you,

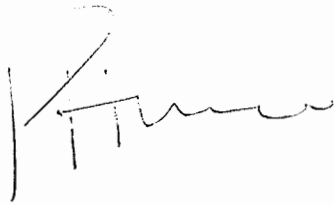
Sincerely,



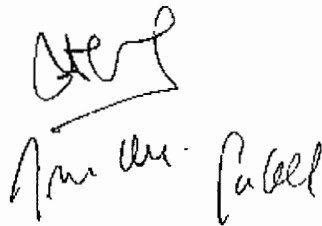
Professor Simon Wain-Hobson, D.Phil.
Chief, Molecular Retrovirology Unit
Department of Virology
Institut Pasteur, Paris
FVR Board Chair



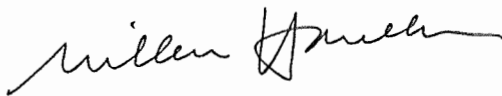
Professor Robin A. Weiss, Ph.D., F.R.S.
Senior Research Fellow
Professor of Viral Oncology
Division of Infection and Immunity
University College London
FVR Vice Chair



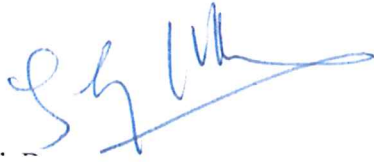
Peter Hale
Founder & Executive Director
The Foundation for Vaccine Research
Washington, DC.



Professor José M. Gatell, M.D., Ph.D.
Senior Consultant & Head, Infectious Diseases & AIDS Units
Clinical Institute of Medicine, Hospital Clínic
Professor of Medicine, University of Barcelona
Co-director, HIVACAT program
FVR Director



Professor Willem Hanekom, M.D.
Co-Director, South African TB Vaccine Initiative
Professor of Immunology, Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine
University of Cape Town
FVR Director



Sylvie Le Gall, Ph.D.
Assistant Professor of Medicine
Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard
FVR Director



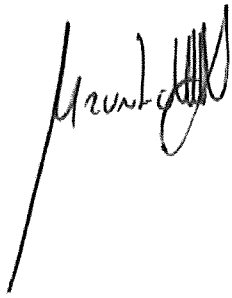
Professor Joseph M. McCune, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine
Chief, Division of Experimental Medicine
University of California, San Francisco
FVR Director



Professor Paul A. Offit, M.D.
Chief, Division of Infectious Diseases
Maurice R. Hilleman Professor of Vaccinology
Children's Hospital of Philadelphia
FVR Director



Professor Stanley A. Plotkin, M.D.
Emeritus Professor of Medicine
University of Pennsylvania
FVR Director



Professor Mauro Schechter, M.D., Ph.D.
Professor of Infectious Diseases
Head, AIDS Research Laboratory
Hospital Universitario Clementino Fraga Filho
Federal University of Rio de Janeiro
FVR Director



Professor Patrick G. Yeni, M.D.
Chair of Infectious Diseases Department, Bichat Hospital
Professor of Medicine, University Paris Diderot
Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Bichat, Paris
FVR Director

*Corresponding author: Peter Hale, The Foundation for Vaccine Research. E-mail:
peter.hale@vaccinefoundation.org*

The following scientists not affiliated with the Foundation would like to express their support for this letter by co-signing:

Austria



Johannes Rath, Ph.D., LL.M., M.Sc., MAS
Department of Integrative Zoology
University of Vienna
Former Chief Inspector for Biological Weapons, UNSCOM, Iraq

Canada

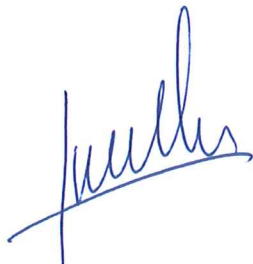


Professor David N. Fisman, M.D., M.P.H., FRCP(C)
Professor of Epidemiology
Dalla Lana School of Public Health
University of Toronto

France



Professor Brigitte Autran, M.D., Ph.D.
Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière
Université Pierre et Marie Curie
Paris



Professor Patrick Berche, M.D., Ph.D.
Former Dean, Necker-Enfants Malades Medical School
Paris



Bernadette Murgue, M.D., Ph.D.
Deputy Director
Institut de Microbiologie et Maladies Infectieuses
INSERM, Paris



Gérard Orth, D.V.M.
Honorary Professor
Institut Pasteur, Paris



Hervé Raoul, Ph.D.
Director, Laboratoire P4 Jean Mérieux-INSERM
Lyon



Professor Félix Rey, Ph.D.
Chief, Structural Virology Unit
Department of Virology
Institut Pasteur, Paris



Professor Olivier Schwartz, Ph.D.
Chief, Virus and Immunity Unit
Department of Virology
Institut Pasteur, Paris



Moshe Yaniv, Ph.D.
Honorary Professor
Institut Pasteur, Paris

Germany



Kathryn Nixdorff, Ph.D.
Professor Emeritus, Department of Microbiology and Genetics
Darmstadt University of Technology
University Interdisciplinary Working Group on Science, Technology and Security
working on biosecurity issues



Professor Kai Simons, Ph.D.
Director Emeritus
Max Planck Institute, Dresden



Professor Harald zur Hausen M.D. Ph.D.
2008 Nobel Laureate in Physiology or Medicine
Deutsches Krebsforschungszentrum
Heidelberg

Israel



Professor Ron Dagan, M.D.
Professor of Pediatrics and Infectious Diseases
Gunzburger Chair for Study of Infectious Diseases
Ben-Gurion University of the Negev

Director, Pediatric Infectious Disease Unit
Soroka University Medical Center
Beer-Sheva

Italy



Professor Vittorio Colizzi, M.D., Ph.D.
Full Professor of Immunology, Department of Biology
Director of the UNESCO Chair of Biotechnology
University of Rome Tor Vergata
President of the European Biotechnology Group
Rome

Japan



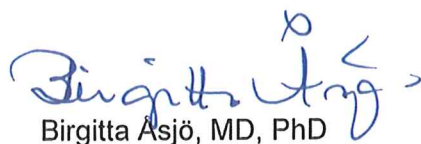
Professor Nariyoshi Shinomiya, M.D, Ph.D.
Department of Integrative Physiology and Bio-Nano Medicine
National Defense Medical College
Saitama

The Netherlands



Professor Roel Coutinho, M.D., Ph.D.
Julius Center for Health Sciences and Primary Care
University of Utrecht
Former Director, Netherlands Center for Infectious Disease Control

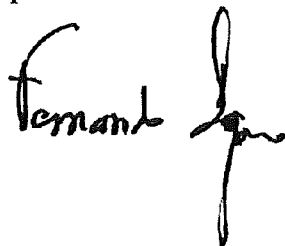
Norway



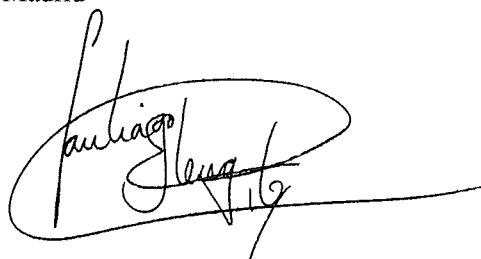
Birgitta Åsjö, MD, PhD

Professor Birgitta Åsjö, M.D., Ph.D.
The Gade Research Group for Infection and Immunity
Department of Clinical Science (K2)
University of Bergen

Spain

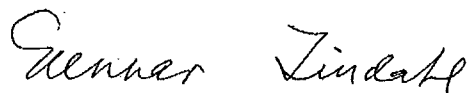


Professor Fernando Baquero
Scientific Director
Ramón y Cajal Institute for Health Research (IRYCIS)
Ramón y Cajal University Hospital
Department of Microbiology
Madrid



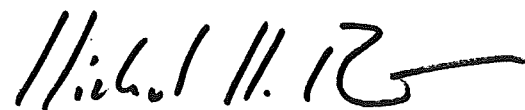
Professor Santiago F. Elena, Ph.D.
Evolutionary Systems Virology Group
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV)
Valencia, Spain

Sweden



Professor Gunnar Lindahl, M.D. Ph.D.
Department of Laboratory Medicine
Lund University

Switzerland



Professor Richard R. Ernst, Ph.D.
1991 Nobel Laureate in Chemistry
Honorary Director, The Technical University of Munich
Honorary Director, University of Zurich
Zurich

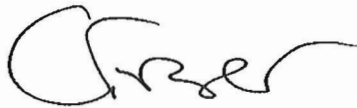


Amalio Telenti, M.D., Ph.D.
Professor of Medical Virology
University of Lausanne
Director, Institute of Microbiology
University Hospital of Lausanne

United Kingdom



Professor Malcolm Dando, Ph.D., D.Sc., F.B.S.
Professor of International Security
University of Bradford



Professor Christophe Fraser, Ph.D.
Professor of Theoretical Epidemiology
Imperial College, London



Professor Richard J. Jackson, F.R.S.
Department of Biochemistry
University of Cambridge



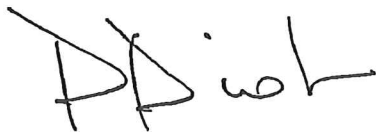
Professor Robert May, OM, AC, F.R.S.
Former Chief Scientific Adviser to the Prime Minister and
UK Government (1995-2000); Former President of the
Royal Society (2000-2005)



Sir Andrew McMichael, FRS, FMed Sci
Professor of Molecular Medicine
Nuffield Department of Medicine
University of Oxford



Professor Richard Moxon, MA, MB, BChir
Department of Pædiatrics
John Radcliffe Hospital
University of Oxford



Peter Piot, M.D., Ph.D., FRCP, FMedSci
Director, London School of Hygiene and Tropical Medicine
Former Executive Director, UNAIDS

United States



Professor Barry R. Bloom
Harvard University Distinguished Service Professor
Joan and Jack Jacobson Professor of Public Health
Harvard School of Public Health
Boston



Professor Michel Brahic, M.D., Ph.D.
Department of Genetics
Stanford University School of Medicine



Professor Richard H. Ebright, Ph.D.
Laboratory Director, Waksman Institute of Microbiology
Board of Governors Professor of Chemistry and Chemical Biology
Rutgers University



Professor Roberto Kolter, Ph.D.
Department of Microbiology
Harvard Medical School
Past President, American Society for Microbiology
Former Chair, Public and Scientific Affairs Board
American Society for Microbiology



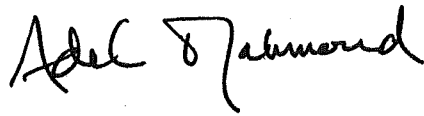
Professor Bruce R. Levin, Ph.D.
Samuel C. Dobbs Professor
Department of Biology
Emory University, Atlanta GA



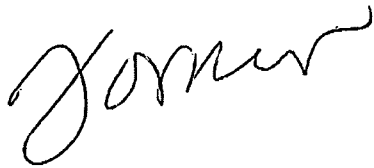
Professor W. Ian Lipkin, M.D.
John Snow Professor of Epidemiology
Director, Center for Infection and Immunity
Mailman School of Public Health
Professor of Pathology and Neurology
College of Physicians and Surgeons
Columbia University, New York



Professor Marc Lipsitch, D.Phil.
Professor of Epidemiology and Director
Center for Communicable Disease Dynamics
Harvard School of Public Health
Boston, MA



Professor Adel A.F. Mahmoud, M.D., Ph.D.
Woodrow Wilson School of Public and International Affairs &
Department of Molecular Biology
Princeton University
Former President, Merck Vaccines, Merck & Co. Inc.



Professor Jonathan D. Moreno, Ph.D.
Professor of Medical Ethics and Health Policy and
of History and Sociology of Science
University of Pennsylvania



Joshua B. Plotkin, Ph.D.
Associate Professor of Biology (SAS),
Computer and Information Science (SEAS)
University of Pennsylvania



Mark C. Poznansky, M.D., Ph.D.
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director - Vaccine and Immunotherapy Center
Infectious Diseases Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, MA



Professor Douglas R. Richman, M.D.
University of California San Diego and
VA San Diego Healthcare System
Distinguished Professor of Pathology and Medicine

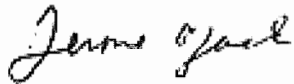
Director, Center for AIDS Research
Florence Seeley Riford Chair in AIDS Research
La Jolla, CA

A handwritten signature in black ink that reads "R. J. Roberts". The signature is written in a cursive style with a long, sweeping underline.

Sir Richard Roberts, Ph.D., F.R.S.
1993 Nobel Laureate in Physiology or Medicine
Chief Scientific Officer, New England Biolabs
Boston, MA

A handwritten signature in black ink that reads "Lone Simonsen". The signature is written in a cursive style with a long, sweeping underline.

Lone Simonsen, Ph.D.
Research Professor
Department of Global Health
George Washington University
Washington, DC

A handwritten signature in black ink that reads "Jerome A. Zack". The signature is written in a cursive style with a long, sweeping underline.

Professor Jerome A. Zack, Ph.D.
Professor, Departments of Medicine, Microbiology,
Immunology & Molecular Genetics
Director, UCLA Center for AIDS Research
The David Geffen School of Medicine
University of California, Los Angeles

References

1. Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, *et al.* Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*, June 2012.
2. Tharakaraman K, Raman R, Viswanathan K, *et al.* Structural determinants for naturally evolving H5N1 hemagglutinin to switch its receptor specificity. *Cell*, June 2013.
3. Imai M, Watanabe T, Hatta M, *et al.* Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*, May 2012.
4. Zhang Y, Zhang Q, Kong H, *et al.* H5N1 hybrid viruses bearing 2009/H1N1 virus genes transmit in guinea pigs by respiratory droplet. *Science*, June 2013.
5. Lipsitch M, Plotkin JB, Simonsen L, Bloom BR. Evolution, safety, and highly pathogenic influenza viruses. *Science*, June 2012.
6. Hale P, Wain-Hobson S, May R. The dangerous folly of resuming avian flu research. *The Financial Times*, August 2012.
7. Lipsitch M, Bloom BR. Rethinking biosafety in research on potential pandemic pathogens. *mBio*, Sept./Oct. 2012.
8. Morse SS, Mazet JA, Woolhouse M, *et al.* Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, December 2012.
9. Wain-Hobson S. H5N1 viral-engineering dangers will not go away. *Nature*, March 2013.
10. Holmes EC. What can we predict about viral evolution and emergence? *Current Opinions in Virology*, April 2013.
11. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Pandemic influenza viruses: Hoping for the road not taken. *The New England Journal of Medicine*, June 2013.
12. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. H7N9 avian influenza A virus and the perpetual challenge of potential human pandemicity. *MBio*, July/August 2013.
13. Wain-Hobson S. Pandemic influenza viruses: Time to recognize our inability to predict the unpredictable and stop dangerous gain-of-function experiments. *EMBO Molecular Medicine*, November 2013.
14. Mahmoud A. Gain-of-function research: Unproven technique. *Science*, October 2013.
15. Rey F, Schwartz O, Wain-Hobson S. Gain-of function research: Unknown risks. *Science*, October 2013.
16. High-Containment Laboratories. United States Government Accountability Office, Washington, DC. Letter to Congressional Requesters, February 25, 2013. Available at: <http://www.gao.gov/assets/660/652308.pdf>. In 2010, 1,495 laboratories were registered with the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) as cited in Jocelyn Kaiser, "Taking Stock of the Biodefense Boom," *Science*, Sept. 2, 2011. However, this is only an incomplete estimate of the total number of all high-containment laboratories in the United States since there are an undetermined number of laboratories that do not work with select agents.
17. CIDRAP (Center for Infectious Disease Research and Policy). Report: 395 mishaps at US labs risked releasing select agents. University of Minnesota, St. Paul, MN. Sept. 26, 2011. Available at: <http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/bioprep/news/sep2811accidents.html>
18. SARS case in Singapore linked to accidental laboratory contamination. World Health Organisation, SARS in Singapore, Update 2, Sept. 24, 2003. Available at: http://www.who.int/csr/don/2003_09_24/en/
19. Case of SARS reported in a laboratory research worker in Taiwan. *Euro Surveill.* 2003;7(51). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2347>
20. Altmann LK. SARS's Second Act, Playing in Laboratories. *The New York Times*, May 18, 2004. Available at: <http://www.nytimes.com/2004/05/18/health/the-doctor-s-world-sars-s-second-act-playing-in-laboratories.html>

21. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective – Emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N Engl J Med*, July, 2009.
22. Fouchier RA, Kawaoka Y, Cardona C, *et al.* Gain-of-function experiments on H7N9. *Nature*, August 2013.
23. Nature editorial. Vigilance needed: Experiments that make deadly pathogens more dangerous need the utmost scrutiny. *Nature*, January 2013.
24. Lloyd's. Pandemic Potential Insurance Impacts. Lloyd's Emerging Risks Team Report. London, October 2008. Available at: www.lloyds.com/~media/lloyds/reports/emerging%20risk%20reports/er_pandemic_insuranceimpacts_v2.pdf
25. Verikios G, Sullivan M, Stojanovski P, Giesecke J, Woo G. The global economic effects of pandemic influenza. Centre of Policy Studies and the Impact Project, Monash University, October 2011. Available at: www.monash.edu.au/policy/ftp/workpaper/g-224.pdf
26. RMS Life Risks. Influenza Pandemic Risk. Risk Management Solutions White Paper, London, January 2013. Available at: www.rms.com/.../papers/white-papers/rms-liferisks-whitepaper-influenza-pandemic-risk-jan-2013.pdf
27. Klotz L. Risk Assessment: The Human Fatality Burden of Gain of Function Flu Research. A report by The Center for Arms Control and Non-Proliferation, Washington, DC. September 2013. Available at: http://armscontrolcenter.org/publications/reports/risk_assessment_human_fatality_gain_of_function/
28. Merler S, Ajelli M, Fumanelli L, Vespignani A. Containing the accidental laboratory escape of potential pandemic influenza viruses. *BMC Medicine*, November 2013. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/252>

About the Foundation

The Foundation for Vaccine Research is an international NGO with strong European roots based in Washington, DC, dedicated to advancing vaccine research and development globally against infectious diseases, including pandemic influenza. The Foundation has been heavily engaged in the H5N1 influenza research controversy since it erupted in late 2011. The Foundation was one of the organizers and the moving force behind a 2-day international symposium, "H5N1 Research: Biosafety, Biosecurity and Bioethics," at the Royal Society in London in April 2012, which was the first and remains the largest meeting convened to date on the topic and one of the few open to the public and webcast live (<http://royalsociety.org/events/2012/viruses/>). The Foundation is independent of any organization or special interest group and does not accept money from industry or government.