

Aan de Minister van  
Volkshuisvesting, Ruimtelijke  
Ordening en Milieubeheer  
Mevrouw dr. J.M. Cramer  
Postbus 30945  
2500 GX Den Haag

**DATUM** 11 november 2008  
**KENMERK** CGM/081111-01  
**ONDERWERP** Werkzaamheden met genetisch gemodificeerde *Talaromyces emersonii*

Geachte mevrouw Cramer,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de vergunningaanvraag met de titel "Genetische modificatie van *Talaromyces emersonii*" van DSM Anti-Infectives B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is verzocht om te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met de schimmel *Talaromyces emersonii*. Gevraagd wordt of deze soort beschouwd kan worden als een zogenaamd klasse 1 organisme en daarmee op Bijlage 1 geplaatst kan worden. Bijlage 1 is een lijst van micro-organismen die niet ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant. Met organismen van deze lijst mag onder bepaalde voorwaarden op het laagste inperkingsniveau, ML-I, gewerkt worden.

*Talaromyces emersonii* is een thermofiele schimmel die in de bodem en in compost wordt aangetroffen. *T. emersonii* wordt gebruikt voor de productie van enzymen omdat deze schimmel thermostabiele enzymen maakt die relatief eenvoudig gezuiverd kunnen worden omdat ze uitgescheiden worden in het groeimedium waarin de schimmel gekweekt wordt.

Er zijn geen beschrijvingen bekend van ziekten bij mens en dier veroorzaakt door *T. emersonii*. In slechts één geval is deze bacterie in een patiënt aangetroffen, die leed aan taaislijmziekte en daardoor beschikte over een verzwakt immuunsysteem. Op grond van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat *T. emersonii* beschouwd moet worden als een opportunistisch pathogeen.

Er zijn bij de COGEM geen publicaties bekend waaruit blijkt dat *T. emersonii* pathogeen is voor planten. In de Verenigde Staten en Duitsland mogen werkzaamheden met dit organisme op het laagste inperkingsniveau plaatsvinden.

Op basis van het bovenstaande is de COGEM van mening dat *T. emersonii* kan worden beschouwd als klasse 1 organisme en opgenomen kan worden op Bijlage 1.

De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman

Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs  
Dr. I. van der Leij

# Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde *Talaromyces emersonii*

## COGEM advies CGM/081111-01

### Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met de schimmel *Talaromyces emersonii*. De aanvrager verzoekt om een ML-I inschaling voor werkzaamheden met genetisch gemodificeerde *T. emersonii*.

### Kenmerken van *Talaromyces emersonii*

*T. emersonii* is een schimmel die in de bodem en in compost wordt aangetroffen (1). De schimmel behoort tot de klasse van de Ascomycota, de orde *Eurotiales* en de familie *Trichocomaceae*.

Ascomyceten kennen zowel een geslachtelijke als een ongeslachtelijke voortplanting. Bij de geslachtelijke voortplanting van ascomyceten wordt een sporenzakje (ascus) gevormd waarin zich gewoonlijk acht haploïde sporen bevinden. De vorming van de ascus wordt vooraf gegaan door de ontwikkeling van speciale hyfen waarin twee celkernen samensmelten. Eén celkern is afkomstig van een zogenaamde (+) schimmel (antheridium) en de andere van een (-) schimmel (ascogonium). Na de versmelting vindt direct meiotische celdeling plaats waardoor acht celkernen gevormd worden. De celkernen groeien uit tot een volwassen ascus met daarin in het algemeen acht ascosporen. De schimmels behorende tot de *Eurotiales* produceren hun asci in cleistothecia. Dit zijn gesloten vruchtlichamen. De cleistothecia die door *T. emersonii* worden gevormd zijn omgeven door een netwerk van schimmeldraden (10). Binnen de zachte cleistothecia bevinden zich ketens van asci (1). In een ascus van *T. emersonii* bevinden zich vier tot acht ascosporen (2). Voordat de sporen vrijkomen lyseren de wanden van de ascus waardoor de ascosporen vrijkomen in de cleistothecia. Uiteindelijk zullen de cleistothecia scheuren en komen de sporen vrij in het milieu (3).

Bij ongeslachtelijke voortplanting worden conidiosporen gevormd. Deze ontstaan door mitose. Conidiosporen worden niet omgeven door een sporenzakje maar worden geproduceerd op gespecialiseerde hyfen (conidioforen) (3). Het asexuele stadium van *T. emersonii* is bekend onder de naam *Penicillium emersonii*.

De ongeslachtelijk gevormde conidiosporen kunnen via de lucht verspreid worden. Ook geslachtelijk gevormde ascosporen kunnen zich, nadat het cleistothecium gescheurd is, via de lucht verspreiden.

*T. emersonii* is een thermofiele bodemschimmel die niet groeit bij temperaturen van 25°C en lager. De schimmel ontwikkelt zich optimaal bij temperaturen tussen de 40 en 45°C. Bij 55°C is er nog slechts een beperkte groei en boven de 60°C wordt geen groei meer gevonden (4). *T. emersonii* produceert thermostabiele enzymen en scheidt deze uit in het groeimedium waarin het gekweekt wordt (5). *T. emersonii* wordt gebruikt voor de productie van enzymen omdat uitgescheiden enzymen relatief eenvoudig gezuiverd kunnen worden. Bovendien zijn de enzymen die *T. emersonii* produceert thermostabiel waardoor deze ook gebruikt kunnen worden bij processen die bij hogere temperaturen verlopen.

### **Adviesvraag**

De aanvrager verzoekt om handelingen met genetisch gemodificeerde *T. emersonii* te kunnen uitvoeren op inperkingsniveau ML-I. De COGEM is vervolgens door het ministerie van VROM gevraagd of stam FGB1 van deze schimmel en/of de gehele schimmelsoort in aanmerking komt voor erkenning als organisme van klasse 1 en daarmee op de zogenaamde Bijlage 1 geplaatst kan worden.

Bijlage 1 is een lijst van micro-organismen die in principe apathogeen zijn voor mens, dier en plant. Deze lijst is voor vergunningaanvragers van belang omdat met deze micro-organismen onder bepaalde voorwaarden op het laagste inperkingsniveau, ML-I, gewerkt mag worden. Om tot de klasse 1 te behoren, moet een micro-organisme voldoen aan tenminste één van de volgende voorwaarden:

1. Het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
2. Het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen zijn getroffen;
3. Het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor virulentie;
4. Van het micro-organisme is het niet-virulente karakter middels adequate tests aangetoond.

In de huidige inschalingspraktijk wordt een micro-organisme als pathogeen gezien als deze bij immunocompetente mensen een ziekte kan veroorzaken. Opportunistische pathogenen, die een ziekte veroorzaken bij immungecompromiteerde individuen, worden als niet pathogeen (apathogeen) beschouwd en kunnen op Bijlage 1 geplaatst worden.

### **Overweging en advies**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van de schimmel *T. emersonii*. Deze schimmel is ook bekend onder de naam *Penicillium emersonii*. Zij is gevraagd of *T. emersonii* stam FGB1 en de soort *T. emersonii* in aanmerking komt voor inschaling op ML-I niveau en/of erkenning als organisme van klasse 1. Organismen van klasse 1 worden als veilig beschouwd en worden op de zogenaamde Bijlage 1 geplaatst.

Er zijn bij de COGEM geen publicaties bekend waaruit blijkt dat *T. emersonii* pathogeen is voor planten.

Er zijn verscheidene *Talaromyces* soorten die mycotoxinen kunnen produceren (6). *T. emersonii* vormt echter geen mycotoxinen (10).

Een infectie van mensen door *T. emersonii* is erg zeldzaam. Alhoewel deze schimmel bij lichaamstemperatuur kan groeien is er in de literatuur slechts één geval bekend waarbij *T. emersonii* in een patiënt werd aangetroffen. *T. emersonii* was langdurig aanwezig in het ademhalingskanaal en induceerde een immuunrespons bij een patiënt met taaislijmziekte (7). Deze patiënt was ook geïnfecteerd met *Aspergillus fumigatus*, een schimmel die veel wordt aangetroffen bij mensen met een verzwakt immuunsysteem.

In Duitsland heeft de bedrijfsvereniging van de chemische industrie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie) een lijst opgesteld waarop micro-organismen afhankelijk van hun pathogeniteit worden ingedeeld in klasse 1 (apathogeen) tot klasse 4 (zeer pathogeen) (8). Deze zogenaamde 'Duitse lijst' wordt bijgehouden door het Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie (IMMIP). In 1998 vormde de 'Duitse lijst' de basis van Bijlage 1. Deze 'Duitse lijst' classificeert *T. emersonii* als klasse 1 organisme (8). Verder vermeldt de American Type Culture Collection dat werkzaamheden met het organisme uitgevoerd mogen worden onder Biosafety level 1, dat vergelijkbaar is met ML-I omstandigheden. (9).

Op basis van het bovenstaande is de COGEM van mening dat *T. emersonii* kan worden beschouwd als apathogeen. De COGEM adviseert om dit organisme te erkennen als een klasse 1 organisme en op te nemen op Bijlage 1.

## Referenties

1. Stolk AC and Samson RA (1972). The genus *Talaromyces*. Studies on *Talaromyces* and related genera II. Studies in Mycology, No 2
2. *Talaromyces emersonii*, Taiwan Fungal Flora Knowledge, Bioresource Collection and Research Centre, [www.bcrc.firdi.org.tw/fungi/fungal\\_detail.jsp?id=FU200802030014](http://www.bcrc.firdi.org.tw/fungi/fungal_detail.jsp?id=FU200802030014). Internet, 3 november 2008
3. Carlile MJ en Watkinson SC (1994). The fungi. Academic Press, Londen
4. Stolk AC (1965) Thermophilic species of *Talaromyces* Benjamin and *Thermoascus* Miede. *Antonie van Leeuwenhoek* 31, 262-276
5. World intellectual property organization, (WO/2007/091231) *Talaromyces emersonii* enzyme systems. [Http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2007091231&IA=IE2007000016&DISPLAY=DESC](http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2007091231&IA=IE2007000016&DISPLAY=DESC). Internet, 5 november, 2008
6. Frisvad JC et al. (1990) Chemotaxonomy of the genus *Talaromyces*. *Antonie van Leeuwenhoek* 57: 179-189
7. Cimon B et al. (1999). Chronic airway colonization by *Penicillium emersonii* in a patient with cystic fibrosis. *Medical Mycology* 37:4 291-293
8. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, <http://www.dsmz.de/microorganisms/html/strains/strain.dsm002432.html>. Internet, 5 november 2008
9. American Type Culture Collection, <http://www.lgcstandards-atcc.org/LGCAdvancedCatalogueSearch/ProductDescription/tabid/1068/Default.aspx?ATCCNum=16479&Template=fungiYeast>. Internet, 5 november 2008
10. Geraadpleegde externe deskundige (voor niet gepubliceerde data): J. Dijksterhuis (Centraalbureau voor Schimmelcultures)