

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw W.J. Mansveld  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 17 maart 2014  
**KENMERK** CGM/140317-01  
**ONDERWERP** Advies Classificatie van twee lentivirussen van kleine herkauwers

Geachte mevrouw Mansveld,

Ter aanvulling op het advies 'Classificatie humaan- en dierpathogene RNA virussen' (CGM/131031-02) deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM heeft in 2013 twee adviezen uitgebracht waarin een groot aantal DNA en RNA virussen geïdentificeerd zijn. Tijdens de classificatie van deze virussen was het vanwege de tijdsdruk en de complexe afweging niet mogelijk om de lentivirussen die kleine herkauwers infecteren, te beschrijven. In het onderhavige advies worden de twee nauw verwante virussen *Caprine arthritis encephalitis virus* (CAEV) en *Visna/maedi virus* (VISNA) alsnog beschreven en ingedeeld in een pathogeniteitsklasse.

In Nederland is CAEV enzootisch bij geiten en VISNA bij schapen. Deze virussen veroorzaken een langdurige persisterende infectie die uiteindelijk dodelijk is. Overdracht van deze virussen vindt voornamelijk plaats via biest en melk. Er is geen vaccin of behandeling beschikbaar. Een virusvrije populatie kan verkregen worden door besmette dieren te ruimen en de lammeren direct na de geboorte van de moeder te scheiden en op te fokken met melk dat geen virus bevat. Er zijn geen aanwijzingen dat mensen met deze virussen geïnfecteerd kunnen worden.

Op basis van bovenstaande gegevens is de COGEM van mening dat CAEV en VISNA ingedeeld moeten worden in pathogeniteitsklasse 2.



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

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Vorzitter COGEM

c.c.           Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
               Dr. I. van der Leij, Ministerie van IenM

# Classificatie van lentivirussen van kleine herkauwers

## COGEM advies CGM/140317-01

### Inleiding

In het kader van de herziening van de Regeling ggo heeft de COGEM in 2013 een groot aantal DNA en RNA virussen geclassificeerd.<sup>1,2</sup> In deze adviezen heeft de COGEM virussen beschreven die mogelijk in de nabije toekomst gebruikt gaan worden in wetenschappelijk onderzoek. Tijdens het opstellen van deze adviezen was het vanwege de tijdsdruk en de complexiteit van de afweging niet mogelijk om twee lentivirussen die kleine herkauwers kunnen infecteren, binnen de gestelde termijn te classificeren. In het onderhavige advies deelt de COGEM *Caprine arthritis encephalitis virus* en *Visna/maedi virus* in een pathogeniteitsklasse in.

### Lentivirussen van kleine herkauwers

*Caprine arthritis encephalitis virus* (CAEV) en *Visna/maedi virus* (VISNA), ook wel Maedi-Visna virus (MVV) of zwoegerziektevirus genaamd, behoren tot de familie *Retroviridae* en het genus *Lentivirus*.<sup>3</sup> Retrovirussen komen voor in alle klassen van gewervelde dieren, zoals vissen, amfibieën, vogels en zoogdieren.<sup>4</sup> Lentivirussen hebben een smaller gastheerbereik en kunnen een beperkte groep van zoogdieren infecteren: mensen (HIV), overige primaten (SIV), katachtige (FIV en PLV), runderen (BIV), paarden (EIAV), en kleine herkauwers (CAEV en VISNA).<sup>3,5</sup>

In Nederland is CAEV enzootisch bij geiten (*Capra hircus*) en VISNA bij schapen (*Ovis aries*). Beide virussen veroorzaken een persisterende infectie. Vanwege de nauwe verwantschap tussen deze virussen wordt in de wetenschappelijke literatuur gesproken over lentivirussen van kleine herkauwers (SRLVs).<sup>6</sup> Overdracht van deze SRLVs vindt voornamelijk plaats via biest of melk. Daarnaast kan overdracht plaatsvinden via de luchtwegen, via mest of urine.<sup>7,8</sup> CAEV en VISNA komen wereldwijd voor en er is geen behandeling of vaccin tegen deze virussen. In 2007 zijn twee geiten beschreven die met zowel CAEV als VISNA geïnfecteerd waren, waaruit een virus ontstaan is met een chimeer *envelope* (Env) eiwit.<sup>9</sup>

### Genomische organisatie

Het genoom, van zowel CAEV als VISNA, heeft aan weerszijden een zogenaamde 'Long Terminal Repeat' (LTR). Deze LTR bevat signalen die van belang zijn voor de regulatie van de productie van het virus. Het genoom bevat de genen *gag*, *pol* en *env*. Deze genen coderen voor de structurele en enzymatische componenten van het virus. Het *gag* codeert voor drie verschillende structurele eiwitten die de basis vormen van het virusdeeltje. Het *pol* codeert voor de eiwitten die betrokken zijn bij de virusproductie. Het *Env* codeert voor het Env eiwit en speelt een rol bij de gastheerspecificiteit. Daarnaast bevat het genoom drie genen (*vif*, *vpr* en *rev*) die coderen voor eiwitten die essentieel zijn voor replicatie en virulentie van het virus.<sup>3,10</sup>

### *Caprine arthritis encephalitis virus*

CAEV is in 1981 voor het eerst geïsoleerd uit een geit met arteritis en is in 1987 voor het eerst geïsoleerd in Nederland.<sup>11,12</sup> Infectie met het virus kan hersenontsteking, chronische gewrichtsontsteking, chronische bindweefselontsteking en verminderde melkproductie veroorzaken. De ziekteverschijnselen zijn afhankelijk van de leeftijd van het dier op het tijdstip van infectie. Hersenontsteking komt vooral voor bij lammeren, terwijl artritis bij volwassen dieren voorkomt. Ontsteking van de uier kan tot een verminderde melkproductie leiden.<sup>13</sup> CAEV kan ook wilde kleine herkauwers infecteren. Het virus is aangetoond bij alpensteenbokken (*Capra ibex*) in de Franse Alpen die nauw contact hadden met geïnfecteerde geiten.<sup>14</sup> In de Verenigde Staten is CAEV aangetoond bij vier overleden sneeuwgeiten (*Oreamnos americanus*), drie van deze geiten waren grootgebracht met melk van een geit die CAEV positief bleek te zijn. De vierde geit was gehuisvest bij de andere drie geiten.<sup>15</sup> Daarnaast blijkt uit een experiment dat het mogelijk is om kruisingen van moeflon en schaaap (*Ovis musimon* x *Ovis* spp) te infecteren met CAEV.<sup>16</sup>

### *Visna/maedi virus*

VISNA is in 1862 voor het eerst beschreven door een Nederlandse dierenarts.<sup>17</sup> In 1958 is het virus geïsoleerd uit hersen- en longweefsel van schapen in IJsland.<sup>18,19</sup> Het virus kan twee verschillende ziektebeelden veroorzaken die dodelijk zijn bij schapen. Visna (IJslands voor encefalitis) is een progressieve aandoening van het centrale zenuwstelsel en maedi (IJslands voor pneumonie) is een progressieve longontsteking.<sup>20</sup> Daarnaast kan het virus de uier aantasten wat leidt tot verminderde melkproductie.

### **Classificatie**

De inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen is mede afhankelijk van de pathogeniteitsklasse van het organisme. Daartoe is het voor een correcte inschaling van de werkzaamheden van belang te weten tot welke pathogeniteitsklasse een organisme behoort. Volgens de 'Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen' worden micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen.<sup>21</sup> Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. De criteria voor indeling in pathogeniteitsklassen zijn als volgt gedefinieerd:

- Een indeling in **pathogeniteitsklasse 1** is van toepassing op een micro-organisme dat in ieder geval voldoet aan een van de volgende voorwaarden:
  - het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
  - het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
  - 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 de virulentie;

- van het micro-organisme is het niet-virulente karakter middels adequate tests aangetoond.
- Een indeling in **pathogeniteitsklasse 2** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat, alsmede een micro-organisme dat bij planten of dieren ziekte kan veroorzaken.
  - Een indeling in **pathogeniteitsklasse 3** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat die zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.
  - Een indeling in **pathogeniteitsklasse 4** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de bevolking verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding bestaat.

Door het Belgische Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid zijn CAEV en VISNA ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.<sup>22</sup> Beide virussen zijn door de ‘American Type Culture Collection’ (ATCC) en het Duitse Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>23,24</sup>

### **Eerder COGEM advies**

De COGEM heeft in het verleden geadviseerd over de classificatie van zes virussen van het genus *Lentivirus*. *Simian immunodeficiency virus* en *Human immunodeficiency virus 1* en *2* zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. *Bovine immunodeficiency virus*, *Equine infectious anemia virus* en *Feline immunodeficiency virus* zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>2</sup>

### **Overweging**

De SRLVs veroorzaken een traag verlopende, dodelijke ziekte bij geiten en schapen. CAEV veroorzaakt hersenontsteking en gewrichtsontsteking en VISNA veroorzaakt een progressieve aandoening van het centrale zenuwstelsel en de luchtwegen. Deze virussen worden voornamelijk via biest en melk overgedragen, hoewel overdracht via de luchtwegen, mest of urine ook mogelijk is. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur enkele gevallen beschreven van infectie van wilde kleine herkauwers (alpensteenbok en sneeuwgeit) met CAEV.<sup>14,15</sup> Deze dieren leefden in nauw contact met besmette gedomesticeerde geiten of waren gevoed met rauwe melk van geiten die besmet waren met CAEV.

In Nederland komen alleen binnen ‘Het Nationaal Park De Hoge Veluwe’ wilde kleine herkauwers voor. Deze moeflons (*Ovis ammon*) zijn in de 19<sup>e</sup> eeuw geïntroduceerd en behoren niet tot de inheemse zoogdieren.<sup>25</sup> De moeflons zouden mogelijk, wanneer in nauw contact met besmette geiten of schapen, geïnfecteerd kunnen worden door SRLVs. In de wetenschappelijke literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden dat CAEV of VISNA mensen kan infecteren.

Beide virussen zijn enzootisch in Nederland. Er bestaat een programma om geiten- en schapenboerderijen vrij te krijgen van CAEV en VISNA.<sup>26</sup> Het programma is gebaseerd op het ruimen van besmette dieren en het opfokken van lammeren met melk waarin geen virus aanwezig is. Hiervoor worden de lammeren direct na de geboorte van de moeder gescheiden (moederloze opfok). Er is echter geen wettelijke verplichting deel te nemen aan dit programma. De schapen die voor de vleesindustrie gehouden worden (90% van de schapen in Nederland), worden niet getest op de aanwezigheid van SRLVs.<sup>27</sup> In 1982 is begonnen met het certificeren van VISNA vrije kuddes. Bij de start van het programma had 59% van de deelnemende kuddes antilichamen tegen SRLVs, in 1994 was nog 8% van de kuddes positief. In de periode 2002-2008 was het aantal kuddes dat VISNA gecertificeerd is stabiel. Er is geen effectieve behandeling of vaccin tegen CAEV en VISNA voorhanden. De verspreiding van deze virussen is echter goed in te perken door middel van managementmaatregelen zoals moederloze opfok.

### Advies

CAEV en VISNA zijn enzootisch in Nederland en veroorzaken een ziekte bij geiten en schapen. Er is geen behandeling of vaccin beschikbaar, maar middels managementmaatregelen is het mogelijk om verspreiding van deze virussen te voorkomen. Vanwege bovenstaande argumenten adviseert de COGEM het *Caprine arthritis encephalitis virus* en *Visna/maedi virus* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

### Referenties

1. COGEM (2013). Classificatie humaan- en dierpathogene DNA virussen. COGEM advies CGM/130917-01
2. COGEM (2013). Classificatie humaan- en dierpathogene RNA virussen. COGEM advies CGM/131031-02
3. King AMQ *et al.* (editors) (2012). Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, Elsevier Academic Press
4. Leroux C *et al.* (2010). SRLVs: A genetic continuum of lentiviral species in sheep and goats with cumulative evidence of cross species transmission. *Curr HIV Res.* 8(1):94-100
5. Thorma H. (2005). Maedi-visna virus and its relationship to human immunodeficiency virus. *AIDS Rev.* 7, 233–245
6. Shah C *et al.* (2004). Phylogenetic analysis and reclassification of caprine and ovine lentiviruses based on 104 new isolates: evidence for regular sheep-to-goat transmission and worldwide propagation through livestock trade. *Virology.* 319(1):12-26
7. Peterhans E. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Vet Res.* 35:257–274
8. Berriatua E *et al.* (2003). Transmission and control implications of seroconversion to Maedi-Visna virus in Basque dairy-sheep flocks. *Prev Vet Med.* 60:265-279

9. Pisoni G *et al.* (2007). Demonstration of coinfection with and recombination by caprine arthritis-encephalitis virus and maedi-visna virus in naturally infected goats. *J Virol.* 81(10):4948-55
10. Minardi da Cruz JC *et al.* (2013). Small ruminant lentiviruses (SRLVs) break the species barrier to acquire new host range. *Viruses.* 5(7):1867-84
11. Crawford TB & Adams DS. (1981). Caprine arthritis-encephalitis: clinical features and presence of antibody in selected goat populations. *J Am Vet Med Assoc.* 178, 713–719
12. Houwers DJ & van der Molen EJ. (1987). Initial cases of caprine arthritis-encephalitis in The Netherlands. *Tijdschr Diergeneeskd.* 112: 1054-1061
13. Ravazzolo AP *et al.* (2006). Viral load, organ distribution, histopathological lesions, and cytokine mRNA expression in goats infected with a molecular clone of the caprine arthritis-encephalitis virus. *Virology.* 350, 116–127
14. Erhouma E *et al.* Small ruminant lentivirus proviral sequences from wild ibexes in contact with domestic goats. *J Gen Virol.* 89:1478-84
15. Patton KM *et al.* (2012). Fatal Caprine arthritis-encephalitis virus-like infection in 4 Rocky Mountain goats (*Oreamnos americanus*). *J Vet Diagn Invest.* 24(2):392-6
16. Guiguen F *et al.* (2000). Experimental infection of Mouflon-domestic sheep hybrids with caprine arthritis-encephalitis virus. *Am J Vet Res.* 61(4):456-61
17. Loman DC. (1862). Het Texels schaap. *Magazijn voor Landbouw en Kruidkunde* II 66-70
18. Sigurdardottir B & Thormar H. Isolation of a viral agent from the lungs of sheep affected with maedi. *J Infect Dis.* 1964; 114: 55-60
19. Sigurdsson B *et al.* (1960). Cultivation of visna virus in tissue culture. *Arch Ges Virusforsch* 10: 368-381
20. Palsson PA. (1976). Maedi and visna in sheep. *Front Biol.* 44:17–43
21. VROM (2004). Integrale versie van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen en het Besluit genetisch gemodificeerde organismen
22. Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP). Biosafety and Biotechnology Unit (SBB), Belgian Biosafety Server [http://www.biosafety.be/PDF/2009\\_classification\\_lists/H\\_A\\_virus.pdf](http://www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf) (20 februari 2014)
23. ATCC: The Global Bioresource Center (20 februari 2014) VISNA [www.atcc.org/~ps/VR-779.ashx](http://www.atcc.org/~ps/VR-779.ashx) en CAEV <https://www.atcc.org/~ps/VR-905.ashx>
24. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) [http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile&v=4) (20 februari 2014)
25. Het Nationaal Park De Hoge Veluwe. <http://www.hogeveluwe.nl/nl/ontdek-het-park/flora-fauna/fauna/moeiflon/38636> (3 maart 2014)
26. De gezondheidsdienst voor dieren. <http://www.gddiergezondheid.nl/diergezondheid/dierziekten/de-ziekte-zwoegerziekte>
27. van Maanen C *et al.* (2010). Aspects of the epidemiology, research, and control of lentiviral infections of small ruminants and their relevance to Dutch sheep and goat farming. *Tijdschr Diergeneeskd.* 135(16):600-3