

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

BEZOEKADRES:
A. VAN LEEUWENHOEKLAAN 9
3721 MA BILTHOVEN

POSTADRES:
POSTBUS 578
3720 AN BILTHOVEN

TEL.: 030 274 2777
FAX: 030 274 4476
INFO@COGEM.NET
WWW.COGEM.NET

DATUM 30 juni 2014
KENMERK CGM/140630-01
ONDERWERP Advies: Inschaling *in vitro* werkzaamheden met dierpathogene arbovirussen

Geachte mevrouw Mansveld,

Hierbij bied ik u het generieke advies met als titel ‘Omlaagschaling van *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met dierpathogene arbovirussen’ aan.

Samenvatting:

Volgens de Regeling GGO worden *in vitro* en *in vivo* laboratoriumwerkzaamheden met genetische gemodificeerde dierpathogene virussen, die tot pathogeniteitsklasse 3 behoren standaard ingeschaald op respectievelijk inperkingsniveau ML-III en DM-III. Strikt dierpathogene virussen zijn alleen ziekteverwekkend in dieren en een deel van deze virussen wordt alleen via insecten van dier op dier overgedragen. Dit zijn de zogenaamde dierpathogene arbovirussen.

De COGEM wijst er op dat bij *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden geen proefdieren betrokken zijn waarin dierpathogene arbovirussen zich kunnen vermenigvuldigen en waarop insecten een bloedmaal zouden kunnen nemen. Tevens acht de COGEM de kans zeer klein dat het benodigde insect in een ML-II laboratorium terecht komt, daaruit ontsnapt en zijn weg terug vindt naar de vrije natuur. De kans dat dierpathogene arbovirussen via een insect uit het laboratorium in het milieu terecht komen, acht zij hierdoor verwaarloosbaar klein. De COGEM ziet voor *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met dit type virussen derhalve geen toegevoegde waarde van een ML-III inperkingsniveau boven een ML-II inperkingsniveau.

Concluderend adviseert de COGEM *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met gg-dierpathogene arbovirussen die behoren tot pathogeniteitsklasse 3 en alleen via insecten overgedragen worden op ML-II inperkingsniveau in te schalen. De COGEM is van mening dat op dit inperkingsniveau en onder de standaard geldende werk- en inrichtingsvoorschriften de veiligheid voor mens en milieu afdoende is gewaarborgd.



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

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

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

Omlaagschaling van *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met dierpathogene arbovirussen

COGEM advies CGM/140630-01

1. Inleiding

In de Regeling ggo is de inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met genetisch gemodificeerde organismen (ggo) mede afhankelijk van de pathogeniteitsklasse van het uitgangsgo. Dit betekent dat *in vitro* en *in vivo* laboratoriumwerkzaamheden met een virus van pathogeniteitsklasse 2 volgens de vuistregel ingedeeld worden op respectievelijk ML-II en DM-II en dat deze werkzaamheden met een pathogeniteitsklasse 3 virus op respectievelijk ML-III en DM-III worden ingeschaald. Voor ieder van deze inperkingsniveau's zijn specifieke inrichtings- en werkvoorschriften geformuleerd.

Om laboratoriumwerkzaamheden met dierpathogene virussen in te perken acht de COGEM minder stringente maatregelen nodig dan voor laboratoriumwerkzaamheden met genetisch gemodificeerde humaanpathogene virussen.¹ In het onderhavige advies adviseert de COGEM *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met genetisch gemodificeerde dierpathogene arbovirussen, die behoren tot pathogeniteitsklasse 3 omlaag te schalen.

1.1 Classificatie van micro-organismen

Om de inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met ggo's te kunnen bepalen is het van belang te weten in welke pathogeniteitsklasse het uitgangsgo ingedeeld is. Onlangs is met de publicatie van de Ontwerpregeling ggo inzicht gegeven in de komende wijzigingen van de ggo regelgeving. Hieruit blijkt dat de definities voor de verschillende pathogeniteitsklassen worden aangepast en humaan- en dierpathogenen volgens eenzelfde classificatiesysteem in worden gedeeld.²

De definities voor de verschillende pathogeniteitsklassen zoals die verwoord zijn in de Ontwerpregeling zijn:

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 door middel van adequate tests aangetoond;

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 2** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 3** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 4** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

1.2 Inrichtings- en werkvoorschriften

De inrichtings- en werkvoorschriften voor laboratoria en dierverblijven (ML-I t/m ML-IV en DM-I t/m DM-IV) beogen zowel het voorkomen van eventuele verspreiding van ggo's in het milieu als het voorkomen van besmetting van de laboratoriumwerker. Doordat dierpathogene virussen geen ziekte veroorzaken in mensen is de bescherming van de laboratoriummedewerker in het geval van dierpathogene virussen van minder groot belang dan in het geval van humaanpathogene virussen.

De inschaling van gg-werkzaamheden met dierpathogene virussen is net als bij humaanpathogene virussen afhankelijk van de pathogeniteitsklasse. In de meeste gevallen zal dit voor zowel de dierpathogene als de humaanpathogene virussen resulteren in een correct inperkingsniveau. Voor de hogere inperkingsniveaus kan deze afhankelijkheid er echter toe leiden dat de geldende voorschriften voor werkzaamheden met dierpathogene virussen geen toegevoegde waarde hebben ten opzichte van een lager inperkingsniveau en de veiligheid ook gewaarborgd is op een lager inperkingsniveau.

2. Eerder COGEM advies

In 2006 heeft de COGEM in haar advies 'Classificatie van dierpathogene virussen' aangegeven dat bij gg-werkzaamheden met dierpathogene virussen de inperkingsmaatregelen primair gericht dienen te zijn op het voorkomen van ontsnapping uit het laboratorium en niet op de bescherming van de medewerkers.¹ Zij was daarom van mening dat voor de inperkingsniveaus ML-III, DM-III en ML-IV, DM-IV enkele aanpassingen in de werk- en inrichtingsvoorschriften mogelijk waren, zonder dat dit van invloed was op de veiligheid voor mens en milieu.

De COGEM heeft in het verleden een aantal dierpathogene virussen die verspreid worden via arthropoden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. Dit zijn *African horse sickness virus* (AHSV, Afrikaanse paardenpest), *Bluetongue virus* (BTV), *Equine encephalosis virus* (EEV) en *Epizootic hemorrhagic disease virus* (EHDV, Enzoötische haemorhagische ziekte virus) allen behorend tot de familie *Reoviridae* en het genus *Orbivirus*.^{3,4,5} BTV en EHDV repliceren uitsluitend in herkauwers en AHSV en EEV alleen in paardachtigen. Aangezien deze vier virussen geen ziekte en viremie veroorzaken in de mens beschouwd de COGEM ze als strikt dierpathogeen. Orbivirussen worden

overgedragen door beten van *Culicoide spp.* zoals knutten. Hoewel knuttensoorten op verschillende diersoorten en ook op de mens hun bloedmaal halen, zijn infecties van de bovengenoemde vier virussen alleen aangetoond bij herkauwers en / of paardachtigen.

In 2012 heeft de COGEM geadviseerd om het Schmallenberg virus (SBV) in te schalen in pathogeniteitsklasse 3.⁶ De *in vitro* gg-werkzaamheden met dit virus heeft zij in dit advies echter ingeschaald op ML-II inperkingsniveau. Dit was gebaseerd op het feit dat dit virus alleen via arthropoden (knutten) wordt overgedragen. De COGEM acht de kans klein dat knutten in laboratoria aanwezig zijn. Daarnaast kunnen knutten van nature alleen door een bloedmaal besmet worden met virussen als het SBV. Op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens en het feit dat het virus inmiddels enzoötisch is in Nederland heeft de COGEM SBV in 2013 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.⁷

3. Overweging

Laboratoriumwerkzaamheden met genetische gemodificeerde dierpathogene virussen van pathogeniteitsklasse 3 worden conform de Regeling ggo standaard op inperkingsniveau ML-III of DM-III ingedeeld. Onder deze groep van virussen bevinden zich een aantal virussen die alleen door arthropoden overgedragen worden. De verspreiding van deze zogenaamde dierpathogene arbovirussen uit een laboratorium is hierdoor afhankelijk van de aanwezigheid van de juiste vectoren en van zoogdieren die als gastheer kunnen dienen.

Door de inrichtingsvoorschriften die gelden voor inperkingsniveau ML-II en hoger, acht de COGEM de kans zeer klein dat een arthropod als bijvoorbeeld de knut in deze laboratoria belandt en vervolgens in staat is om weer levend in het milieu terecht te komen. Zij wijst er daarbij op dat bij *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden geen proefdieren aanwezig zijn waarin de betreffende ggo's zouden kunnen repliceren en waarop een eventueel aanwezige vector een bloedmaal zou kunnen nuttigen. Zelfs in het theoretische geval dat een vector aanwezig is in een laboratorium waarin *in vitro* experimenten worden uitgevoerd, acht de COGEM de kans daarom verwaarloosbaar klein dat betreffende vector besmet raakt met gg-virussen en deze virussen in het milieu kan verspreiden. Dit is een belangrijk verschil met de humane arbovirussen aangezien de gastheer van deze virussen, in de vorm van de medewerker wel bij *in vitro* experimenten aanwezig is.

Dierpathogene virussen vormen geen gevaar voor de medewerker, maar kunnen via uitsleep door de medewerker in het milieu gebracht worden. Om dit te voorkomen zijn verschillende inrichtings- en werkvoorschriften van kracht. In het geval van strikt dierpathogene arbovirussen is transmissie echter alleen mogelijk via arthropoden. Hierdoor acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat uitsleep via de medewerker leidt tot besmetting van dieren. Zelfs in het uitzonderlijke geval van een prikincident bij werkzaamheden met dit type virussen is zij van mening dat de kans verwaarloosbaar klein is dat het virus via deze medewerker wordt overgedragen op dieren.

Op basis van bovenstaande acht de COGEM de kans verwaarloosbaar klein dat een gg-dierpathogeen arbovirus bij *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden op ML-II inperkingsniveau in het milieu terecht komt.

4. Advies

Concluderend is de COGEM van mening dat het ML-III inperkingsniveau voor *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met gg-dierpathogene arbovirussen die behoren tot pathogeniteitsklasse 3 geen toegevoegde waarde heeft boven het inperkingsniveau ML-II. Daarom adviseert zij *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met gg-virussen die voldoen aan de onderstaande voorwaarden:

- strikt dierpathogeen;
- pathogeniteitsklasse 3;
- alleen vectoroverdraagbaar.

in te schalen op ML-II inperkingsniveau.

Voor *in vitro* laboratoriumwerkzaamheden met genoemde virussen acht zij de veiligheid voor mens en milieu op inperkingsniveau ML-II afdoende gewaarborgd. Aangezien de afwezigheid van proefdieren een belangrijk element vormt in deze overweging adviseert de COGEM de werkzaamheden met deze virussen waarbij proefdieren betrokken zijn op DM-III in te blijven schalen.

5. Referenties

1. COGEM (2006). Classificatie van dierpathogene virussen - criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/060420-04
2. IenM. (2013). Ontwerpregeling met betrekking tot het ingeperkt gebruik en de doelbewuste introductie in het milieu van genetisch gemodificeerde organismen. Staatscourant 2013 nr. 34198
3. COGEM (2007). Classificatie van het Afrikaanse paardenpestvirus. COGEM advies CGM/070424-01
4. COGEM (2006). Classificatie van Bluetongue virus. COGEM advies CGM/061024-03
5. COGEM (2010). Classificatie en inschaling werkzaamheden met recombinante Orbivirussen. COGEM advies CGM/100712-05
6. COGEM (2012). Inschaling werkzaamheden met gg-Schmallenbergvirus. COGEM advies CGM/120829-02
7. COGEM (2013). Classificatie humaan- en dierpathogene RNA virussen. COGEM advies CGM/131031-02