

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 29 mei 2015
KENMERK CGM/150529-01
ONDERWERP Advies Classificatie van vier retrovirussen

Geachte mevrouw Mansveld,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende de classificatie van een aantal virussen deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht te adviseren over de classificatie van vier retrovirussen. Het betreft het Feline endogenous retrovirus RD-114 (RD-114), het *Gibbon ape leukemia virus* (GALV), het *Moloney murine sarcoma virus* (MoMSV) en het *Myeloproliferative sarcoma virus* (MPSV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

RD-114 komt wereldwijd voor in huiskatten, maar is niet geassocieerd met ziekte in deze gastheer. Voor zover bekend is infectie en ziekte bij andere dieren en bij de mens nooit waargenomen. Buiten de huiskat acht de COGEM het verspreidingspotentieel van RD-114 zeer klein.

Het GALV veroorzaakt een ernstige ziekte in jonge Gibbons. Infectie en ziekte van andere diersoorten of de mens is nooit waargenomen. Door het beperkte gastheerbereik van GALV acht de COGEM het verspreidingspotentieel van GALV verwaarloosbaar klein.

MoMSV en MPSV zijn beide replicatiedeficiënte virussen die tumoren kunnen veroorzaken in knaagdieren. Tot op heden zijn deze virussen niet geassocieerd met infectie en ziekte van andere dieren of van de mens. De COGEM acht het verspreidingspotentieel van beide virussen beperkt.

Op basis van bovenstaande adviseert de COGEM alle vier retrovirussen als strikt dierpathogeen aan te merken en in pathogeniteitsklasse 2 in te delen.



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
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

Classificatie van vier retrovirussen

COGEM advies CGM/150529-01

Inleiding

De COGEM is verzocht te adviseren over de classificatie van vier virussen die behoren tot de familie van de *Retroviridae*. Het betreft het Feline endogenous retrovirus RD-114 (RD-114), het *Gibbon ape leukemia virus* (GALV), het *Moloney murine sarcoma virus* (MoMSV) en het *Myeloproliferative sarcoma virus* (MPSV). Tevens is de COGEM gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

Retroviridae

De te classificeren virussen behoren binnen de familie van de *Retroviridae* allen tot het genus *Gammaretrovirus*.¹ In dit genus bevinden zich virussen van zoogdieren, reptielen en vogels. In de groep van zoogdiervirussen worden exogene en endogene virussen aangetroffen. Exogene virussen infecteren somatische cellen van de gastheer en worden horizontaal overgedragen door infectie van een nieuw individu. Het virale genoom van de groep van endogene virussen is geïntegreerd in de kiembaancellen van de gastheer en wordt via deze cellen verticaal overgedragen op het nageslacht. Er worden regelmatig virussen aangetroffen die door recombinatie tussen exogene en endogene virussen zijn ontstaan. De zoogdiervirussen omvatten zowel replicatie-competente als replicatie-defectieve virussen. Deze laatste virussen hebben veelal oncogenen in hun genoom opgenomen die afkomstig zijn van de gastheer.

Feline endogenous retrovirus

Feline endogenous retrovirus RD-114 is een replicatiecompetent endogeen retrovirus. Dit virus is oorspronkelijk geïsoleerd uit een humane rhabdomyosarcoma (RD) cellijn na passage van deze cellijn in foetale katjes.² Het RD-114 wordt beschouwd als een recombinant van een Feline endogeen retrovirus en het *Baboon endogenous retrovirus*.^{3,4}

RD-114 is endogeen aanwezig in huiskatten en is niet geassocieerd met ziekte.⁵ Het virale genoom wordt niet aangetroffen in grote kat-achtigen als de leeuw of puma. In *in vitro* studies is infectie en replicatie van RD-114 waargenomen in cellijnen van mensen, honden en nertsen.^{6,7} Onlangs is aangetoond dat verschillende commercieel verkrijgbare, levend geattenuerde vaccins voor honden en katten vervuild zijn met infectieus RD-114.⁵ Er zijn op dit moment geen aanwijzingen dat dit tot ziekte heeft geleid bij deze dieren.

Gibbon ape leukemia virus

Gibbon ape leukemia virus (GALV) is een zeer oncogeen, replicatiecompetent retrovirus dat chronische myeloïde leukemie bij jonge gibbons kan veroorzaken.⁸ Het virus werd in 1972 voor het eerst geïsoleerd en in 1989 is het volledige genoom in kaart gebracht.^{9,10} Op basis van de nucleotide-sequentie werd in 1989 geen homologie aangetroffen met bekende oncogenen. *In vitro*

kan GALV cellen van verschillende afkomst infecteren waaronder cellen van mensen, nertsen, runderen honden, katten en fretten. *In vivo* is GALV alleen aangetoond in gibbons.

Moloney murine sarcoma virus

Moloney murine sarcoma virus (MoMSV) is voor het eerst beschreven in 1984 en is ontstaan door recombinatie van *Moloney murine leukemia virus* (MoMLV) met cellulaire *mos* sequenties.¹¹ Door deze recombinatie ontbreekt in het genoom van MoMSV een groot deel van de retrovirale *env* regio en mist het delen van het *pol* gen. Doordat MoMSV deze essentiële delen mist, is het een replicatie-defectief retrovirus.¹²

Na intramusculaire injectie van MoMSV met helpervirussen ontwikkelen in volwassen muizen snel groeiende tumoren (sarcomen) die door tussenkomst van het immuunsysteem weer verdwijnen.¹³ In tegenstelling tot de situatie in muizen zijn alleen pasgeboren ratten gevoelig voor tumorinductie met MoMSV. Deze tumoren groeien langzaam en metastaseren vervolgens naar de regionale lymfeknopen en longen.^{14,15}

Myeloproliferative sarcoma virus

Het Myeloproliferative sarcoma virus (MPSV) is geïsoleerd na een aantal opeenvolgende transplantaties in muizen van een tumor die was ontstaan na infectie van een pasgeboren muis met een MoMSV en MoMLV als helpervirus.¹² Als zodanig kan MPSV als een afgeleide van het MoMSV worden gezien, of als het resultaat van een onafhankelijke recombinatie van MoMLV met het *c-mos* oncogen.¹⁶ Net als MoMSV is MPSV door de recombinatie met *c-mos* een replicatiedeficient retrovirus. Tevens induceert MPSV sarcoomontwikkeling na intramusculaire injectie in volwassen muizen. Anders dan MoMSV leidt een infectie met MPSV muizen ook tot onder meer proliferatie van erythroïde voorlopercellen, van hematopoïetische stamcellen en granulocyte-macrofaag voorlopercellen.^{17,18,19} Dit afwijkende oncogene profiel lijkt terug te voeren op een verschil in de 'long terminal repeat' (LTR) tussen MPSV en MoMSV.^{12,20}

Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. 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. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in **pathogeniteitsklasse 1**. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;

- c) 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;
- d) 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.

Naast de pathogeniteitsklasse-indeling wordt bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties in Bijlage 5 van de Regeling ggo ook onderscheid gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn en virussen die pathogeen zijn voor mens en dier.

In Bijlage 4 van de Regeling ggo is een lijst van virussen opgenomen met de pathogeniteitsklasse waarin zij ingedeeld zijn. Tevens wordt voor ieder van de virussen in deze Bijlage aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend.

Eerder COGEM advies

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.²¹ De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt:

Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.

In hetzelfde advies heeft de COGEM 114 virussen waaronder 9 virussoorten die tot de *Retroviridae* behoren als strikt dierpathogeen aangemerkt.²¹ Het betreft de virussen *Avian leukosis virus*, *Rous sarcoma virus*, *Murine leukemia virus*, *Bovine immunodeficiency virus*, *Equine infectious anemia virus*, *Feline immunodeficiency virus*, *Caprine arthritis encephalitis virus*, *Visna/maedi virus* en *Feline foamy virus*. Al deze virussen zijn door de COGEM in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld.

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. Derhalve heeft de COGEM vorig jaar in een signalering ook

inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.²² De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen: het ziekmakende potentieel, de enzoötische aanwezigheid, het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme en de mogelijkheden om verspreiding in te perken. Deze elementen belichten specifieke kenmerken van het betreffende micro-organisme en vormen ieder een onderdeel van de totale classificatie. De COGEM benadrukt hierbij dat geen van de elementen afzonderlijk een doorslaggevende rol heeft, maar altijd in samenhang met elkaar tot een classificatie leidt.

Classificaties wereldwijd

RD-114 is door de ATCC geclassificeerd als een ‘Biosafety level’ 2 virus.²³

Het GALV is in de *Duitse Technische Regeln für Biologische Arbeitstoffe 462* ingedeeld in ‘Risikogruppe’ 2.²⁴ In België is het GALV door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld als diervirus in pathogeniteitsklasse 2.²⁵ Het Zwitserse *Federal Office for the Environment (FOEN)* beschouwt het GALV als een dierpathogeen van klasse 2.²⁶ De Amerikaanse ATCC heeft het GALV ingedeeld in ‘Biosafety Level’ 2.²³

MoMSV wordt in de *Duitse Technische Regeln für Biologische Arbeitstoffe 462* ingedeeld in ‘Risikogruppe’ 1.²⁴ In België zijn alle Murine sarcomavirussen door het WIV-ISP ingedeeld als diervirus in pathogeniteitsklasse 3 ingedeeld.²⁵ Het FOEN beschouwt het MoMSV als een klasse 2 dierpathogeen.²⁶

Voor zover bekend is het MPSV in andere landen niet geclassificeerd.

Overweging en advies

Classificatie van RD-114

RD-114 is een endogeen retrovirus die wereldwijd in huiskatten voorkomt. Een infectie met RD-114 is niet geassocieerd met ziekte in deze gastheer. Endogene retrovirussen worden echter regelmatig in verband gebracht met oncogeniciteit. Er zijn enkele aanwijzingen dat RD-114 ook honden kan infecteren.⁵ Voor zover bekend is RD-114 nooit in verband gebracht met infectie of ziekte bij andere dieren of bij de mens. Door de natuurlijke transmissieroute via de kiembaan en het beperkte gastheerbereik acht de COGEM het verspreidingspotentieel van RD-114 zeer klein. Er is geen behandeling of vaccin beschikbaar, die infectie met RD-114 voorkomt of kan klaren. Replicatie van het virus kan mogelijk worden geremd met virusremmers.

Op basis van de bovenstaande argumenten adviseert de COGEM RD-114 als strikt dierpathogeen te beschouwen en in te delen in pathogeniteitsklasse 2

Classificatie van GALV

Het GALV veroorzaakt een ernstige ziekte in jonge Gibbons. Verspreiding naar andere diersoorten of de mens is nooit waargenomen. De COGEM is van mening dat het ziektmakend potentieel van GALV beperkt is tot deze specifieke apensoort. Door het ontbreken van de natuurlijke gastheer is GALV niet enzoötisch aanwezig in Nederland. Op basis van ditzelfde argument en het beperkte

gastheerbereik van GALV acht de COGEM het verspreidingspotentieel van GALV in Nederland verwaarloosbaar klein. Er is geen behandeling of vaccin beschikbaar, die een infectie met GALV kan voorkomen of verlichten. Replicatie van het virus kan mogelijk worden geremd met virusremmers.

Hoewel dit virus in Gibbons tot een ernstige ziekte kan leiden, adviseert de COGEM op basis van het beperkte gastheerbereik, er geen infecties bij de mens zijn waargenomen en het beperkte verspreidingspotentieel dit virus als strikt dierpathogeen te beschouwen en in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Classificatie van MoMSV

Infectie van muizen en jonge ratten met MoMSV (met helpervirus) wordt geassocieerd met de inductie van tumoren. In muizen worden de tumoren door het immuunsysteem opgeruimd. Dit is niet het geval bij ratten. In de wetenschappelijke literatuur is geen melding gemaakt van infectie en tumorvorming bij andere dieren of de mens. De COGEM merkt hierbij op dat het MoMSV in de natuurlijke situatie muizen retrovirussen als helpervirus heeft. Hierdoor is MoMSV een ecotroop retrovirus en derhalve is zij van mening dat het gastheerbereik van MoMSV en het ziekmakende vermogen van nature beperkt is tot de muis en rat. Gezien het feit dat MoMSV een replicatiedeficient virus is dat voor replicatie afhankelijk is van een helpervirus, het een beperkt gastheerbereik heeft en het na replicatie overgedragen wordt door bloed-bloed contact acht de COGEM het verspreidingspotentieel van MoMSV zeer klein. Er is geen behandeling of vaccin beschikbaar voor een infectie met MoMSV. Replicatie van het (helper)virus kan mogelijk worden geremd met virusremmers.

Op basis van de bovenstaande argumenten adviseert de COGEM ecotroop MoMSV als strikt dierpathogeen te beschouwen en in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Met betrekking tot de inschaling van werkzaamheden met het MoMSV wijst de COGEM op de mogelijkheid dat de combinatie van MoMSV met een amphotrope of xenotrope retrovirus helper kan leiden tot de productie van een MoMSV met een uitgebreid gastheerbereik, waaronder mogelijk de mens. Zoals eerder aangegeven in haar advies “Inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met ecotrope muizen retrovirussen” kan de COGEM op basis van beschreven contaminatie van cellijnen met retrovirale sequenties niet uitsluiten dat dit onbedoeld zal plaatsvinden.²⁷ Gezien de mogelijke gevolgen van geactiveerd c-mos voor de medewerker dient onbewuste blootstelling aan amphotroop of xenotroop MoMSV voorkomen te worden. Derhalve adviseert de COGEM bij werkzaamheden met het MoMSV regelmatig te verifiëren dat er geen amphotroop of xenotroop MoMSV is ontstaan.

Classificatie van MPSV

Infectie van muizen met MPSV wordt onder andere geassocieerd met de ontwikkeling van sarcomen en leukemie. In de wetenschappelijke literatuur zijn geen aanwijzingen aangetroffen voor infectie en het ontstaan van deze kankervormen bij andere dieren of de mens. De COGEM merkt hierbij op dat het MPSV in de natuurlijke situatie muizen retrovirussen als helpervirus heeft en hierdoor een ecotroop retrovirus is. De COGEM is derhalve van mening dat het gastheerbereik van MPSV en het ziekmakende vermogen beperkt is tot deze knaagdieren. De COGEM heeft geen informatie over de

mogelijke enzoötische aanwezigheid van dit virus in Nederland. Gezien het feit dat MPSV een replicatiedeficient virus is dat voor replicatie afhankelijk is van een helpervirus, het een beperkt gastheerbereik heeft en het na replicatie overgedragen wordt door bloed-bloed contact, acht de COGEM het verspreidingspotentieel van MPSV zeer klein. Er is geen behandeling of vaccin beschikbaar, die een infectie met MPSV voorkomt of kan klaren. Replicatie van het (helper)virus kan mogelijk worden geremd met virusremmers.

Op basis van de bovenstaande argumenten adviseert de COGEM ecotroop MPSV als strikt dierpathogeen te beschouwen en in te delen in pathogeniteitsklasse 2. Net als voor MoMSV adviseert de COGEM bij werkzaamheden met het MPSV regelmatig te verifiëren dat er geen amphotroop of xenotroop MPSV is ontstaan.

Referenties

1. Stoye JP *et al.* (2012). Family Retroviridae. In Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
2. McAllister RM *et al.* (1972). C-type virus released from cultured human rhabdomyosarcoma cells. *Nat New Biol* 235: 3-6
3. Reeves RH & O'Brien SJ (1984). Molecular genetic characterization of the RD-114 gene family of endogenous feline retroviral sequences. *J Virol* 52: 164-171
4. van der Kuyl AC *et al.* (1999). Discovery of a new endogenous type C retrovirus (FcEV) in cats: evidence for RD-114 being an FcEV(Gag-Pol)/baboon endogenous virus BaEV(Env) recombinant. *J Virol* 73: 7994-8002
5. Yoshikawa R *et al.* (2014). Contamination of live attenuated vaccines with an infectious feline endogenous retrovirus (RD-114 virus). *Arch Virol* 159: 399-404
6. Yoshikawa R *et al.* (2011). Contamination of infectious RD-114 virus in vaccines produced using non-feline cell lines. *Biologicals* 39: 33-37
7. Yoshikawa R *et al.* (2012). Canine ASCT1 and ASCT2 are functional receptors for RD-114 virus in dogs. *J Gen Virol* 93: 603-607
8. Kawakami TG *et al.* (1980). Oncogenicity of gibbon type-C myelogenous leukemia virus. *Int J Cancer* 25: 641-646
9. Kawakami TG *et al.* (1972). C-type virus associated with gibbon lymphosarcoma. *Nat New Biol* 235: 170-171
10. Delassus S *et al.* (1989). Genetic organization of gibbon ape leukemia virus. *Virology* 173: 205-213
11. Linial M & Blair D (1984). Genetics of retroviruses. In Molecular biology of tumorviruses. RNA tumor viruses Ed. Weiss R *et al.*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York
12. Stacey A *et al.* (1984). Comparison of myeloproliferative sarcoma virus with Moloney murine sarcoma virus variants by nucleotide sequencing and heteroduplex analysis. *J Virol* 50: 725-732
13. D'Andrea E *et al.* (1992). Tumours induced by Moloney murine sarcoma virus are clonal in rats, not clonal in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 118: 141-146
14. Perk K *et al.* (1968). Pathogenesis of a rhabdomyosarcoma (undifferentiated type) in rats induced by a murine sarcoma virus (Moloney). *Cancer Res* 28: 1197-1206
15. Azzarello G *et al.* (1987). Myosin isoform expression in rat rhabdomyosarcoma induced by Moloney murine sarcoma virus. *J Cancer Res Clin Oncol* 113: 417-429
16. Chirigos MA *et al.* (1968). Biological, pathological and physical characterization of a possible variant of a murine sarcoma virus (Moloney). *Int J Cancer* 3: 223-227

17. Le Bousse-Kerdiles MC *et al.* (1980). Study of a virus-induced myeloproliferative syndrome associated with tumor formation in mice. *Eur J Cancer* 16: 43-51
18. Ostertag W *et al.* (1980). Myeloproliferative virus, a cloned murine sarcoma virus with spleen focus-forming properties in adult mice. *J Virol* 33: 573-582
19. Jasmin C *et al.* (1980). The physiopathology of the disease induced in DBA/2 mice by MPSV. In *In vivo and in vitro erythropoiesis: the Friend system*. Ed. Rossi GE Elsevier/North-Holland Publishing Co., Amsterdam
20. Stocking C *et al.* (1985). Long terminal repeat sequences impart hematopoietic transformation properties to the myeloproliferative sarcoma virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82: 5746-5750
21. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
22. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
23. Collection ATC (2015). Product sheets. American Tissue Culture Collection
24. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA) (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462). www.baua.de/cae/servlet/contentblob/672902/publicationFile/48593/TRBA-462.pdf (bezocht: 27 mei 2015)
25. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid/ Institut Scientifique de Santé Public (WIV-ISP) (2008). List of viruses and unconventional agents presenting at the wild state a biological risk for immunocompetent humans and/or animals and corresponding maximum biological risk. www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf (bezocht: 8 april 2015)
26. Federal Office for the Environment FOEN (2013). Classification of Organisms. Part 2: Viruses. Status January 2013 www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01614/index.html?lang=en (bezocht: 8 april 2015)
27. COGEM (2014). Inschaling van laboratoriumwerkzaamheden met ecotrope muizen retrovirussen. COGEM advies CGM/140228-01