

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw S.A.M. Dijkma
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 31 maart 2016
KENMERK CGM/160331-01
ONDERWERP Advies classificatie en inschaling werkzaamheden (gg-)Bungowannah virus

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een adviesvraag over vergunning IG 15-399_2.8-000 betreffende de 'Ontwikkeling van een BVDV vaccin met donorsequentie Bungowannah virus,' van Intervet International B.V. deelt de COGEM u het volgende mee.


Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de classificatie van het Bungowannah virus. Ook is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-) *Bovine viral diarrhea virus 1* (BVDV-1) dat coderende sequenties van oppervlakte-eiwitten van het Bungowannah virus, al dan niet in combinatie met het *Bovine viral diarrhea virus 2* (BVDV-2), bevat.

Het Bungowannah virus kan bij drachtige zeugen tot abortus leiden en bij foetussen en pasgeboren biggen ontsteking van de hartspier veroorzaken. Het virus is niet pathogeen voor de mens. Er zijn geen geneesmiddelen of vaccins tegen het virus beschikbaar. Het is niet aannemelijk dat het virus enzoötisch is in Nederland. Op dit moment is het niet bekend wat het verspreidingspotentieel van het virus is. Gezien de ernst van het ziektebeeld, de onbekendheid met de efficiëntie van verspreiding van het virus, de afwezigheid van therapie en het feit dat snelle monitoring bij een uitbraak niet mogelijk is, adviseert de COGEM het Bungowannah virus als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 3.


Op basis van literatuurgegevens is de COGEM van mening dat de geproduceerde gg-virussen verzwakt zullen zijn ten opzichte van wildtype BVDV. De COGEM adviseert daarom de *in vitro* werkzaamheden met gg-BVDV-1 in te schalen op ML-II niveau en de handelingen met gg-BVDV-1 in associatie met runderen in te schalen op DM-II niveau. Om mogelijke uitsleep van gg-BVDV-1 te voorkomen, adviseert de COGEM op beide inperkingsniveaus enkele aanvullende werkvoorschriften in acht te nemen.

Op genoemde inperkingsniveaus en onder navolging van de aanvullende werkvoorschriften acht de COGEM de risico's van de voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.



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

Met het oog op eventuele belangenverstremgeling is het COGEM lid dr. T. Boekhout niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Classificatie van Bungowannah virus en inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd Bungowannah virus

COGEM advies CGM/160331-01

Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van het Bungowannah virus. Daarnaast is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-) *Bovine viral diarrhea virus 1* (BVDV-1). De gg-virussen worden gemaakt door de coderende sequenties van oppervlakte-eiwitten van BVDV-1 te vervangen met die van het Bungowannah virus of die van het *Bovine viral diarrhea virus 2* (BVDV-2). De werkzaamheden worden uitgevoerd ten behoeve van de ontwikkeling van vaccins. De vergunningsaanvraag is ingediend door Intervet International B.V. te Boxmeer.

Bungowannah virus

Het Bungowannah virus is op basis van zijn genetische structuur verwant aan virussen van de familie Flaviviridae, genus *Pestivirus*. Hieronder vallen onder andere BVDV-1, BVDV-2, *Border disease virus* (BDV) en *Classical swine fever virus* (CSFV).^{1,2} De ‘International Committee on Taxonomy of Viruses’ (ICTV) heeft het Bungowannah virus wel erkend, maar (nog) niet binnen het genus *Pestivirus* opgenomen.³

Het is onbekend waar het Bungowannah virus oorspronkelijk vandaan komt.^{1,4} Mogelijk heeft het virus zich vanuit vleermuizen aangepast aan varkens.⁵ Het virus is in 2003 eenmalig in Australië bij varkens waargenomen en veroorzaakt myocarditis (hartspierontsteking) bij ongeboren en pasgeboren biggen. Prenatale infecties kennen een mortaliteit van 35%.⁶ Postnatale infecties kennen een lage morbiditeit.^{1,7} Na de uitbraak in 2003 waar twee varkensboerderijen bij betrokken waren, is er nooit meer melding gemaakt van andere Bungowannah virus infecties.

In 2014 is in de VS een surveillancestudie uitgevoerd bij overleden biggen (N=64) waarvan de doodsoorzaak niet bekend was en de ziekteverschijnselen leken te wijzen op een Bungowannahvirus-infectie.⁸ Het virus werd echter niet aangetoond. Ook bij een serologische surveillancestudie in Duitsland werden geen antilichamen tegen het virus gevonden.⁷

In een experiment waarbij pas gespeende biggen nasaal geïnoculeerd werden met Bungowannah virus, is aangetoond dat het virus in deze biggen een lage virulentie kent.⁹ Uit het experiment bleek dat uitscheiding van het virus vanaf 3 dagen na inoculatie via keel/neussecretie plaatsvond. Uitscheiding via urine of feces werd in mindere mate waargenomen.^{7,9} Overdracht van het virus kan plaatsvinden via direct contact met besmette dieren of besmette gebruiksvoorwerpen. Het virus kan ook overgedragen worden via de placenta van de zeug op de ongeboren vrucht.^{1,7,10}

Bovine viral diarrhea virus

De virussoorten BVDV-1 en BVDV-2 kunnen ‘mucosal disease’ (MD) bij rundvee veroorzaken.¹¹ Daarnaast kunnen de virussen ook andere dieren infecteren, zoals schapen, geiten en varkens.^{12,13,14,15,16,17} Varkens vertonen doorgaans geen ziekteverschijnselen.¹³

Er komen van BVDV-1 en BVDV-2 twee 'biotypes' voor: het cytopathogene (CP) en het niet-cytopathogene (NCP) type.¹² De biotypes worden van elkaar onderscheiden doordat ze al dan niet zichtbare veranderingen in celkweek veroorzaken. CP stammen zijn relatief zeldzaam en niet persistent.¹⁸ Ze ontstaan door recombinatie en mutaties in NCP-stammen. NCP stammen zijn persistent en kunnen vanwege dragerschap blijvend in een populatie circuleren.¹²

Een BVDV infectie kan ongemerkt voorbijgaan of resulteren in een fatale afloop (MD).¹¹ De belangrijkste transmissieroute is via (in)direct contact met persistent geïnfecteerde dieren. Het virus is overdraagbaar via speeksel, neus- en traanvocht, melk, mest, urine en sperma. Naast onderling contact tussen besmette dieren, kan verspreiding van het virus ook via mensen, materialen en bijtende insecten plaatsvinden.¹¹ Een studie met twee persistent geïnfecteerde kalveren heeft aangetoond dat onder experimentele omstandigheden aerogene transmissie over korte afstanden mogelijk is.¹⁹ Bestrijding van het virus vindt plaats door dieren te vaccineren, strikte hygiëne- en quarantainemaatregelen in acht te nemen en geïnfecteerde dieren te ruimen.¹¹

BVDV-1 en BVDV-2 zijn strikt dierpathogenen en over de gehele wereld endemisch in de veeteeltsector.¹¹

Genomische organisatie van pestivirussen

Pestivirussen hebben een positief enkelstrengs RNA genoom. Het genoom is ongeveer 12,3 kb groot en codeert voor één enkel polyproteïne. De coderende sequentie wordt aan weerszijden geflankeerd door een 'non-translated region' (NTR).^{3,12} Door splitsing van het polyproteïne worden er vier structurele eiwitten (C, E^{ms}, E1 en E2) en acht niet-structurele eiwitten (N^{pro}, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A en NS5B) gevormd.

Het structurele eiwit C omhult het RNA en wordt omgeven door een membraan waarin zich de glycoproteïnen E^{ms}, E1 en E2 bevinden. Daarbij vormen E1 en E2 samen een heterodimeer.^{3,12,20} Alle drie de glycoproteïnen zijn betrokken bij de aanhechting van het virusdeeltje aan en het infecteren van de gastheercel. Op basis van *in vitro* studies wordt verondersteld dat E2 daarbij een functie vervult in het celtropisme.¹² E^{ms} heeft daarnaast RNase-activiteit en speelt waarschijnlijk een rol bij de remming van de antivirale immunrespons van de gastheer.^{12,21}

N^{pro} is een virulentiefactor die interfereert met de antivirale immunrespons van de gastheer. Het eiwit bevordert de afbraak van transcriptiefactor IRF-3 en blokkeert daardoor de interferonexpressie in geïnfecteerde cellen. Dit proces belemmert de afweerrespons tegen het virus.^{21,22,23,24,25} Het NS2 is een protease dat verantwoordelijk is voor de splitsing van NS2-3 in NS2 en NS3. Het NS3 is, met NS4A als cofactor, betrokken bij de verdere klieving van het polyproteïne. Daarnaast is NS3 met de andere niet-structurele eiwitten NS4A, NS4B, NS5A en NS5B betrokken bij de RNA replicatie.^{3,12} Het niet-structurele eiwit p7 wordt verondersteld betrokken te zijn bij de rijping van het virusdeeltje.³

Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager wil twee gg-BVDV-1 virussen produceren. Als basis gebruikt hij de backbone van BVDV-1 stam CP7 waaruit de virulentiefactor N^{pro} is verwijderd. Vervolgens wordt in het ene gg-virus het E^{ms} gen van BVDV-1 vervangen door het vergelijkbare E^{ms} gen van het Bungowannah virus. Bij het andere gg-virus zijn tevens de E1 en E2 sequenties van het BVDV-1 vervangen door de E1 en

E2 sequenties van het BVDV-2. De chimere virussen worden gebruikt voor de infectie van dierlijke cellen, voor handelingen in associatie met runderen, en voor activiteiten met cellen afkomstig van deze runderen.

Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft BVDV-1 en BVDV-2 als strikt dierpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.²⁶ Tevens heeft de COGEM drie keer advies uitgebracht over werkzaamheden met gg-BVDV, al dan niet in associatie met dieren.^{27,28,29} Omdat overdracht van BVDV via (in)direct contact plaatsvindt,²⁷ en aerogene transmissie via keel-en neussceet van immuuntolerante, persistent geïnfecteerde BVDV-dragers alleen over korte afstanden kan plaatsvinden,²⁹ adviseerde de COGEM werkzaamheden met deletiemutanten in kalveren op D-II niveau uit te voeren met onder meer het aanvullende voorschrift dat medewerkers tot een week na het laatste contact met het gg-virus niet in aanraking mochten komen met runderen.²⁷ Als alternatief werd een doucheprocedure geadviseerd met als argument dat in dat geval de kans op verspreiding van virus via kleding en huid verwaarloosbaar klein is.²⁸

Werkzaamheden met chimeer BVDV waar genen van het CSFV, een strikt dierpathogeen virus van pathogeniteitsklasse 4, waren geïnseerd, al dan niet in associatie met dieren, adviseerde de COGEM uit te voeren op ML-III en DM-III niveau.²⁹ Tevens adviseerde zij aanvullende voorschriften in acht te nemen ten einde uitsleep van gg-BVDV naar het milieu te voorkomen.

In 2013 heeft de COGEM positief advies uitgebracht over een marktaanvraag van een chimeer BVDV vaccin gericht tegen varkenspest (Suvaxyn CSF Marker). In dit vaccin is de coderende sequentie voor een oppervlakte-eiwit van het BVDV verwisseld met één van het CSFV. Omdat het een marktaanvraag betrof, is het advies vertrouwelijk en daarom niet inzichtelijk. Het vaccin is in 2015 toegelaten tot de Europese markt.³⁰

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.

Classificatie dierpathogenen

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.²⁶ 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.

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.³¹ De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen:

- a) het ziekmakende potentieel,
- b) de enzoötische aanwezigheid,
- c) het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme,
- d) 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.

Overwegingen en advies

Classificatie Bungowannah virus

Het Bungowannah virus kan tot een ernstig ziektebeeld bij drachtige zeugen leiden. De ziekteverschijnselen uit zich in de vorm van abortus van de ongeboren vrucht, en myocarditis bij varkensfoetussen en pasgeboren biggen. Bij pas gespeende biggen en volwassen dieren veroorzaakt het virus geen ernstig ziektebeeld. Er is nooit melding gemaakt dat het virus pathogeen is voor de mens. Op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat het Bungowannah virus een strikt dierpathogeen is.

Overdracht van het virus vindt plaats via direct contact met besmette dieren of via besmette gebruiksvoorwerpen. Ook kan het virus overgedragen worden via de placenta van de zeug op de ongeboren vrucht. Er is weinig bekend over de verspreidingsefficiëntie.

Het virus heeft in Australië eenmalig tot een uitbraak op twee varkensboerderijen geleid. ‘Stamping out’ (onder meer strikte surveillance en monitoring, het nemen van hygiëne- en quarantaine-maatregelen en het ruimen van besmette dieren)³² bleek afdoende om verdere verspreiding van het virus tegen te gaan. Surveillance studies in de Verenigde Staten en Duitsland wijzen erop dat het virus niet enzoötisch aanwezig is in de varkenspopulatie. Tot op heden is het bij de COGEM niet bekend dat er in Nederland melding is gemaakt van ziekteverschijnselen bij drachtige zeugen die erop wijzen dat het virus in de Nederlandse varkenspopulatie aanwezig zou zijn.

Er is geen vaccin of geneesmiddel tegen het Bungowannah virus voor handen. Wel zijn er serologische- en PCR-testen beschikbaar om het virus aan te tonen.^{4,8} Voor zover bij de COGEM bekend, wordt de Nederlandse varkensstapel echter niet met behulp van deze testen op de aanwezigheid van het Bungowannah virus gescreend.

Er is nog weinig bekend over Bungowannahvirusinfecties. Daarbij wijst de COGEM er op dat de varkensstapel in Nederland omvangrijk is (12,6 miljoen dieren).³³ Aangezien het Bungowannah virus bij drachtige zeugen een ernstig ziektebeeld veroorzaakt, het niet aannemelijk is dat het virus in Nederland enzoötisch is, er geen geneesmiddel of vaccin tegen het virus voor handen is, er op dit moment weinig bekend is over het verspreidingspotentieel van het virus en, als het virus eventueel uit het laboratorium of dierverblijf zou ontsnappen, er geen adequate testmethoden beschikbaar zijn om snel de oorzaak van een eventuele uitbraak in kaart te kunnen brengen en zo passende inperkings-

maatregelen te kunnen treffen, adviseert de COGEM het Bungowannah virus gezien de onzekerheden gecombineerd met de feiten die wel zeker zijn, in te delen in pathogeniteitsklasse 3.

Samenvattend adviseert de COGEM het Bungowannah virus als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 3.

Inschaling van de werkzaamheden

De aanvrager wil gaan werken met twee gg-BVDV-1 virusvarianten die gebaseerd zijn op de CP7 stam. Uit deze stam is het N^{pro} gen verwijderd. Daarnaast is het E^{ms} gen van het BVDV-1 vervangen door het E^{ms} gen van het Bungowannah virus, en zijn de *E1* en *E2* genen van het BVDV-1 al dan niet vervangen door de *E1* en *E2* genen van het BVDV-2.

De natuurlijke gastheer van de virussoorten BVDV-1 en BVDV-2 is rundvee, maar de virussen wordt een breed gastheerbereik toegeschreven. Ze zijn in staat de soortbarrière te overschrijden en andere soorten te infecteren zoals schapen, geiten, varkens en wilde dieren binnen de orde van de *Artiodactyla* (evenhoevigen).^{15,16,17} De COGEM acht het niet waarschijnlijk dat de uitwisseling van de *E1* en *E2* sequenties tussen de beide virussoorten leidt tot een wijziging in het al brede gastheertropisme.

Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat het N^{pro} eiwit de afweerrespons van de gastheer tegen het virus belemmert en van belang is voor de virulentie van het virus.^{21,24,25,25} Daarnaast blijkt uit eerdere vergelijkbare studies dat de uitwisseling van de E^{ms} sequentie tussen het Bungowannah virus en de BVDV-1 CP7 stam een negatief effect heeft op de *in vitro* replicatie van het chimere virus.³⁴ Op basis van het bovenstaande is de COGEM van mening dat de gg-BVDV-1 virussen in de voorliggende vergunningsaanvraag geattenuerd en minder virulent zijn ten opzichte van wildtype BVDV-1.

Aangezien BVDV-1 en BVDV-2 in pathogeniteitsklasse 2 zijn ingedeeld, en de COGEM adviseert het Bungowannah virus in klasse 3 in te delen, zou conform de ggo-regelgeving inschaling van *in vitro* werkzaamheden met de gg-BVDV-1 virusvarianten op ML-III inperkingsniveau voor de hand liggen. De COGEM acht de gg-BVDV-1 varianten echter geattenuerd omdat het N^{pro} gen afwezig is, en de uitwisseling van de E^{ms} sequentie tussen het Bungowannah virus en de BVDV-1 CP7 stam een negatief effect heeft op - in ieder geval - de *in vitro* replicatie van het chimere virus. Zij is van mening dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn als de voorgenomen werkzaamheden op ML-II inperkingsniveau worden uitgevoerd en adviseert daarom de *in vitro* werkzaamheden met gg-BVDV-1 uit te voeren op ML-II niveau.

De belangrijkste transmissieroute van BVDV is via contact met geïnfecteerde dieren, hun lichaamssecretata, en besmette materialen. Gezien deze transmissieroute acht de COGEM de kans klein dat op het bovengenoemd inperkingsniveau uitsleep van het gg-BVDV-1 plaatsvindt, maar zij kan dit niet helemaal uitsluiten. Ten einde de kans op uitsleep te minimaliseren adviseert zij daarom aanvullend de volgende werkvoorschriften in acht te nemen:

- tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen
- open handelingen worden uitgevoerd in een VK-II kabinet.

Naast laboratoriumwerkzaamheden zullen handelingen met gg-BVDV-1 worden uitgevoerd in associatie met runderen. Zoals hierboven vermeld is het gg-BDV-1 gebaseerd op virussen van pathogeniteitsklasse 2 en 3, maar is het geattenuerd. De COGEM adviseert daarom de *in vivo* werkzaamheden met runderen in te schalen op DM-II niveau. Gezien de transmissieroute van het virus acht de COGEM de kans klein dat op het bovengenoemd inperkingsniveau uitsleep van het gg-BVDV-1 plaatsvindt. Zij kan dit echter niet helemaal uitsluiten. Ten einde de kans op uitsleep te minimaliseren adviseert zij daarom aanvullend de volgende werkvoorschriften in acht te nemen:

- tijdens de werkzaamheden wordt apart schoeisel gedragen. Dit schoeisel wordt, conform het standaardvoorschrift voor passende beschermende kleding, na afloop van de werkzaamheden in de werkruimte achtergelaten
- bij het verlaten van het verblijf is douchen verplicht

Conclusie

Op genoemde inperkingsniveaus en onder navolging van de aanvullende werkvoorschriften acht de COGEM de risico's van de voorgenomen werkzaamheden voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.

Signalerende opmerking

De COGEM merkt op dat de vergunningaanvrager een aantal stellingen poneert zonder daar wetenschappelijke onderbouwing voor aan te leveren. Zo stelt de aanvrager dat door de deletie van het N^{pro} gen de mutant verzwakt is ten opzichte van wildtype BVDV. Verder stelt hij dat de uitwisseling van het E^{ms} gen leidt tot verminderde replicatie van het virus. Bovendien gaat de aanvrager niet in op de mogelijke effecten van de uitwisseling van de E1 en E2 sequenties.

De COGEM wijst erop dat aanvragers een volledige milieurisicobeoordeling bij hun vergunningsaanvraag uit moeten voeren en aanleveren. Doordat de aanvrager de onderhavige aanvraag onvoldoende met (literatuur)gegevens heeft onderbouwd, was de COGEM genoodzaakt een groot deel van deze gegevens zelf te verzamelen ten einde haar afwegingen te kunnen maken en tot een eindbeoordeling te kunnen komen. De COGEM signaleert dat dit bij toekomstige vergelijkbare (onvolledige) vergunningsaanvragen ertoe kan leiden dat, vanwege de korte tijdstermijnen en de capaciteit die de COGEM voor dit type werkzaamheden ter beschikking heeft, zij de milieurisico's niet kan beoordelen en geen advies kan uitbrengen.

Referenties

1. Finlaison DS *et al.* (2009). Field and laboratory evidence that Bungowannah virus, a recently recognised *Pestivirus*, is the causative agent of the porcine myocarditis syndrome (PMC). *Vet. Microbiol.* 136: 259-265
2. Kirkland PD *et al.* (2007). Identification of a novel virus in pigs - Bungowannah virus: A possible new species of pestivirus. *Virus Res.* 129: 26-34

3. Simmonds P *et al.* (2012). Family Flaviviridae. In: Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Eds. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
4. Kirkland PD *et al.* (2015). Genetic and antigenic characterization of Bungowannah virus, a novel *Pestivirus*. *Vet. Microbiol.* 178: 252-259
5. Richter M *et al.* (2014). The viral envelope is not sufficient to transfer the unique broad cell tropism of Bungowannah virus to a related *Pestivirus*. *J. Gen. Virol.* 95: 2216–2222
6. McOrist S *et al.* (2004). An infectious myocarditis syndrome affecting late-term and neonatal piglets. *Australian Vet. J.* 82: 509-511
7. American Swine Association Veterinarians (2012). Pestiviruses. In: Disease of Swine, section II, 10th edition. Ed. Zimmerman JJ *et al.* Wiley-Blackwell, Iowa, USA
8. Abrahante JE *et al.* (2014). Surveillance of Bungowannah Pestivirus in the Upper Midwestern USA. *Transb. Emerg. Dis.* 61: 375-377
9. Finlaison DS *et al.* (2012). An experimental study of Bungowannah virus infection in weaner aged pigs. *Vet. Microbiol.* 160: 245-250
10. Finlaison DS *et al.* (2010). Experimental infections of the porcine foetus with Bungowannah virus, a novel pestivirus. *Vet. Microbiol.* 144: 32-40
11. Intestinal diseases in cattle. In: The Merck Veterinary Manual.
www.merckvetmanual.com/mvm/digestive_system/intestinal_diseases_in_ruminants/intestinal_diseases_in_cattle.html?qt=BVDV&alt=sh (bezoekt 18 maart 2016)
12. Lindenbach BD *et al.* (2013). Flaviviridae. In: Fields Virology, volume 1, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
13. Tao J *et al.* (2013). *Bovine viral diarrhea virus* (BVDV) infection in pigs. *Vet. Mic.* 165: 185-189
14. Becher P & Thiel H-J (2011). Pestivirus. In: The Springer index of viruses, 2nd edition. Eds. Tidona C & Daraj G Springer Science & Business media. https://books.google.nl/books?id=p-hV6RiWocC&pg=PA485&lpg=PA485&dq=The+Springer+index+of+viruses,+bovine+diarrhea&source=bl&ots=Hm_Bw0SYAq&sig=azmiWQVUt2zRKwQOqy_izfgjnZs&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwjF4PGb4NvLAhWD73IKHaOKAGA06AEIHDA#v=onepage&q=The%20Springer%20index%20of%20viruses%2C%20bovine%20diarrhea&f=false (bezoekt 25 maart 2016)
15. Becher P *et al.* (1997). Phylogenetic analysis of pestiviruses from domestic and wild ruminants. *J. Gen. Vir.* 78: 1357-1366
16. Becher P *et al.* (1999). Genetic diversity of pestiviruses: Identification of novel groups and implications for classification. *Virol.* 262: 64-71
17. Becher P *et al.* (2003). Genetic and antigenic characterization of novel pestivirus genotypes: implications for classification. *Virol.* 311: 96-104
18. Peterhans E. *et al.* (2010). Cytopathic bovine viral diarrhea viruses (BVDV): emerging pestiviruses doomed to extinction. *Vet. Res.* 41: 44
19. Mars MH *et al.* (1999). Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions. *Vet. Microbiol.* 66: 197-207

20. Wang F-I *et al.* (2015). Structures and functions of pestivirus glycoproteins: not simply surface matters. *Viruses* 7: 3506-3529
21. Peterhans E & Schweizer M (2013). BVDV: A pestivirus inducing tolerance of the innate immune response. *Biologicals* 41: 39-51
22. Hilton L *et al.* (2006). The NPro product of *Bovine Viral Diarrhea Virus* inhibits DNA binding by interferon regulatory factor 3 and targets it for proteasomal degradation. *J. Virol.* 80: 11723-11732
23. Mayer D *et al.* (2004). Attenuation of classical swine fever virus by deletion of the viral *Npro* gene. *Vaccine* (22): 317-328
24. Gil LHV G *et al.* (2006). The amino-terminal domain of *Bovine Viral Diarrhea Virus* Npro protein is necessary for alpha/beta interferon antagonism. *J. of Virol.* 80: 900-911
25. Meyers G *et al.* (2007). *Bovine Viral Diarrhea Virus*: prevention of persistent fetal infection by a combination of two mutations affecting Erns RNase and Npro protease. *J. Virol.* 81: 3327-3338
26. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
27. COGEM (2001). Kennisgeving GGO 00-182. COGEM advies CGM/010115-02
28. COGEM (2001). Recombinant bovine virale diarrhee virussen voor de ontwikkeling van veterinaire vaccins. COGEM advies CGM/010309-01
29. COGEM (2007). Inschaling werkzaamheden met genetisch gemodificeerd *Hog cholera virus* (varkenspestvirus) en *Bovine viral diarrhoea virus*. COGEM advies CGM/070626-03
30. European Medicines Agency.
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/002757/vet_med_000314.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c (bezocht 21 maart 2016)
31. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
32. Food and Agriculture Organization of the United Nations (2001). Manual on procedures for disease eradication by stamping out. www.fao.org/docrep/004/y0660e/y0660e00.htm (bezocht 24 maart 2016)
33. Centraal Bureau voor de Statistiek (2016).
[http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=80780NED&D1=500-517,538,542,550&D2=0&D3=0,5,\(1-2\),\(1-1\),1&HDR=G1,G2&STB=T&VW=T](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=80780NED&D1=500-517,538,542,550&D2=0&D3=0,5,(1-2),(1-1),1&HDR=G1,G2&STB=T&VW=T) (bezocht 29 maart 2016)
34. Richter M *et al.* (2011). Complementation studies with the novel 'Bungowannah virus' provide new insights in the compatibility of pestivirus proteins. *Virology* 418: 113-122