

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

**DATUM** 10 januari 2017  
**KENMERK** CGM/170110-01  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie van de schimmel *Mycothermus thermophilus*

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een van een verzoek van Dutch DNA Biotech B.V. om de schimmel *Mycothermus thermophilus* op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene organismen) te plaatsen (IG 16-387\_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van de schimmelsoort *Mycothermus thermophilus* en de plaatsing van deze schimmel op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo. Voor 2015 stond deze schimmel bekend onder de naam *Scytalidium thermophilum*.

*M. thermophilus* is een schimmel die zeer goed bestand is tegen hoge temperaturen en die een optimale groeitemperatuur heeft van meer dan 45°C. De schimmel komt voor in composthopen en andere plaatsen waar bij hoge temperaturen organisch materiaal wordt afgebroken. *M. thermophilus* produceert enzymen die bij deze hoge temperaturen stabiel blijven en betrokken zijn bij de afbraak van organisch materiaal.

Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat *M. thermophilus* pathogeen is voor mens, dier of plant. Zij adviseert daarom *M. thermophilus* in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en op te nemen in Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.



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

# Pathogeniteitsclassificatie van de schimmel *Mycothermus thermophilus*

## COGEM advies CGM/170110-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoort *Mycothermus thermophilus* en over de plaatsing van deze soort op Bijlage 2, lijst A1 (IG 16-387). Bijlage 2, lijst A1 maakt deel uit van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo) en bestaat uit een lijst van micro-organismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant.<sup>1</sup> Opname op Bijlage 2, lijst A1 betekent dat onder ML-I laboratorium-condities met het betreffende micro-organisme ggo's vervaardigd mogen worden met vectoren en inserties die voorkomen op de A-lijsten (veilige vectoren en inserties).

### 2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling ggo

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie van een micro-organisme de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden de 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.

### 3. Taxonomie schimmels

Schimmels vormen het rijk der Fungi. Het merendeel van de beschreven schimmels valt binnen de fyta van de Ascomyceten en Basidiomyceten.<sup>2</sup> Omdat de geslachtelijke (teleomorfe) en ongeslachtelijke (anamorfe) stadia van deze schimmels er verschillend uitzien, hebben verscheidene schimmels in het verleden verschillende soortnamen gekregen. De taxonomie van schimmels is daardoor complex. Mede door de toenemende informatie over genomsequenties is de taxonomie aan verandering onderhevig. Dit vraagt om een zorgvuldige identificatie van de te gebruiken schimmelsoort.

### 4. Thermofiele schimmels

Thermofiele schimmels hebben een optimale groeitemperatuur tussen de 20°C en 50°C of hoger.<sup>3</sup> Zij worden vaak aangetroffen op plekken waar organische materie wordt afgebroken onder warme, vochtige en anaerobe omstandigheden, zoals in composthopen of faeces van herbivoren.<sup>3,4</sup> Door de productie van thermostabiele enzymen spelen deze schimmels een belangrijke rol bij de afbraak van organisch materiaal.<sup>5,6</sup>

#### 4.1 *Mycothermus thermophilus*

*Mycothermus thermophilus* is een thermofiele schimmel behorend tot de orde van de Sordariales (welke veelal aangetroffen worden in de bodem in associatie met dood organisch materiaal) en familie van de Chaetomiaceae in het fylum Ascomycota. In 1964 is *M. thermophilus* oorspronkelijk geclassificeerd als *Torula thermophila*, maar in 1976 is de schimmel op basis van morfologische en fysiologische eigenschappen in een nieuw genus ondergebracht, *Scytalidium*, met als nieuwe soortnaam *Scytalidium thermophilum*. Naar aanleiding van informatie uit nieuwe moleculaire analyses is de schimmel in 2015 opnieuw in een nieuw genus en species ingedeeld; *Mycothermus thermophilus*.<sup>7</sup>

Het genus *Mycothermus* kan morfologisch onderscheiden worden van het genus dat op basis van fylogenetische en sequentie-analyses het meest verwant is, *Remersonia*, door de zwaar gepigmenteerde conidiën (sporen) die intercalair of op korte laterale schimmeldraden geproduceerd worden.<sup>7</sup> *M. thermophilus* wordt al 20 jaar gebruikt in onderzoek en als bron voor enzymen voor industrieel gebruik. De schimmel heeft een optimale groeitemperatuur van meer dan 45°C en staat bekend om de productie van thermostabiele cellulases en hemicellulases, zoals glycosylhydrolases (xylanases,  $\beta$ -glucanases), die (ligno)cellulose en andere polysachariden af kunnen breken.<sup>4,6</sup>

## 5. Eerder COGEM advies en classificaties andere beoordelende instanties

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over (handelingen met) *M. thermophilus*. Wel heeft zij in een eerder COGEM advies een aantal *Scytalidium* soorten in pathogeniteitsklasse 1 en 2 ingedeeld.<sup>8</sup>

De ‘American Type Culture Collection’ (ATCC) en het Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS-KNAW) hebben werkzaamheden met *S. thermophilum* ingeschaald op het laagste veiligheidsniveau BSL-1.<sup>9,10</sup> De classificatie van beide instanties is gebaseerd op pathogeniteit voor de mens.

## 6. Overweging en advies

Wetenschappelijk gezien is de pathogeniteit van een micro-organisme goed aan te tonen. De afwezigheid van pathogeniteit is echter moeilijk te bewijzen. Daarbij worden gevallen van pathogeniteit gepubliceerd, terwijl er nauwelijks wordt gerapporteerd over de apathogeniteit van micro-organismen. Hierdoor is van veel micro-organismen weinig literatuur over apathogeniteit voorhanden.

Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er geen aanwijzingen gevonden in de literatuur waarin melding wordt gemaakt dat *M. thermophilus* (Syn. *S. thermophilum*, *T. thermophila*) pathogeen is voor mens, dier of plant. De optimale groeitemperatuur van *M. thermophilus*, 45°C of hoger, komt daarbij niet overeen met de fysiologische condities van mensen en warmbloedige dieren. Ook zijn er geen publicaties bekend waarin melding wordt gemaakt dat de schimmel over toxische of allergene eigenschappen beschikt. In een onderzoek gepubliceerd in 1993 werden geen antistoffen gevonden tegen sporen van *S. thermophilum* bij medewerkers van champignonboerderijen, die met regelmaat blootgesteld worden aan sporen van thermofiele schimmels. Wel werden er antistoffen gevonden tegen sporen van andere thermofiele schimmels.<sup>11</sup>

Het voorgaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat *M. thermophilus* apathogeen is voor mens, dier en plant. Zij adviseert daarom de schimmel in te delen in pathogeniteitsklasse 1. Tevens is zij van mening dat *M. thermophilus* in aanmerking komt voor plaatsing op Bijlage 2, lijst A1.

## Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2017-01-01> (bezocht: 2 januari 2017)
2. James TY *et al.* (2006). Reconstructing the early evolution of fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443: 818-822
3. Maheshwari R *et al.* (2000). Thermophilic fungi: Their physiology and enzymes. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 64(3): 461–488
4. Van den Brink J *et al.* (2015). Thermophilic growth and enzymatic thermostability are polyphetic traits within *Chaetomiaceae*. *Fungal Biology* 119: 1255-1266

5. Lee H *et al.* (2014). Isolation and analysis of the enzymatic properties of thermophilic fungi from compost. *Mycobiology* 42(2): 181-184
6. Basotra N *et al.* (2016). *Mycothermus thermophilus* (Syn. *Scytalidium thermophilum*): Repertoire of a diverse array of efficient cellulases and hemicellulases in the secretome revealed. *Bioresour. Technol.* 222:413-421
7. Natvig DO *et al.* (2015). *Mycothermus thermophilus* gen. Et com. Nov., a new home for the itinerant thermophile *Scytalidium thermophilum* (*Torula thermophila*). *Mycologia* 107(2): 319-327
8. COGEM (2014). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/141218-03
9. American Type Culture Collection. Products. Fungi and yeasts. *Scytalidium thermophilum*.  
[https://www.lgcstandards-atcc.org/Search\\_Results.aspx?dsNav=Ntk:PrimarySearch%7cScytalidium+thermophilum%7c3%7c.Ny:True,Ro:0,N:1000552&searchTerms=Scytalidium+thermophilum&redir=1](https://www.lgcstandards-atcc.org/Search_Results.aspx?dsNav=Ntk:PrimarySearch%7cScytalidium+thermophilum%7c3%7c.Ny:True,Ro:0,N:1000552&searchTerms=Scytalidium+thermophilum&redir=1) (bezocht: 3 januari 2017)
10. CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre.  
<http://www.cbs.knaw.nl/Collections/BioloMICS.aspx?Table=CBS%20strain%20database&Rec=28217&Fields=All> (bezocht: 3 januari 2017)
11. van den Bogart HG *et al.* (1993). Mushroom worker's lung: serologic reactions to thermophilic actinomycetes present in the air of compost tunnels. *Mycopathologia* 122(1): 21-8