

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

DATUM 16 februari 2017
KENMERK CGM/170216-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie van de schimmel *Talaromyces columbinus*

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een verzoek van Dutch DNA Biotech B.V. om de schimmel *Talaromyces columbinus* op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene organismen) te plaatsen (IG 16-398_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van de schimmel *Talaromyces columbinus* en de plaatsing van deze schimmel op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

T. columbinus is in 2013 als nieuwe soort beschreven. Deze schimmel is in staat snel te groeien bij hogere temperaturen. De soort toont veel gelijkenis met de schimmel *Penicillium piceum*, ook wel *Talaromyces piceus* genoemd, welke in pathogeniteitsklasse 1 is opgenomen. Op basis van genetische en fysiologische gegevens blijken *P. piceum* en *T. columbinus* echter verschillende soorten te zijn.

Van *T. columbinus* is bekend dat deze bepaalde toxines kan produceren. De COGEM heeft echter geen aanwijzingen gevonden dat *T. columbinus* een ziekte in gezonde mensen, dieren of planten kan veroorzaken. Zij adviseert daarom *T. columbinus* 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

Dit advies is mede tot stand gekomen met inbreng van Dr. J. Houbraken van het Westerdijk Fungal Biodiversity Institute.

1 **Pathogeniteitsclassificatie van de schimmel *Talaromyces columbinus***

2 3 **COGEM advies CGM/170216-02**

4 5 **1. Inleiding**

6 De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmel *Talaromyces*
7 *columbinus* en over de plaatsing van deze soort op Bijlage 2, lijst A1 (IG 16-398). Bijlage 2, lijst A1
8 maakt deel uit van de ‘Regeling genetisch gemodificeerde organismen’ (Regeling ggo)¹ en bestaat uit
9 een lijst van micro-organismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant. Opname op Bijlage 2,
10 lijst A1 betekent dat onder ML-I laboratorium-condities met het betreffende micro-organisme ggo’s
11 vervaardigd mogen worden indien hierbij vectoren en inserties worden gebruikt die voorkomen op de
12 A-lijsten (veilige vectoren en inserties).

13 14 **2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling ggo**

15 Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie van een micro-organisme de
16 risico’s voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden de micro-organismen
17 ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd
18 wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog
19 pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor
20 werkzaamheden met ggo’s van die klasse.

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

- 23
24
- 25 a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die
 - 26 ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
 - 27 b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij
 - 28 geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
 - 29 c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4,
 - 30 maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de
 - 31 virulentie;
 - 32 d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests
 - 33 aangetoond.
- 34

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

39

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

43
44 Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of
45 dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de
46 populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

47

48 **3. Taxonomie schimmels**

49 Schimmels vormen het rijk der Fungi. Het merendeel van de beschreven schimmels valt binnen de fyta
50 van de Ascomyceten en Basidiomyceten.² Omdat er veel schimmels zijn die zowel een geslachtelijk
51 (teleomorf) als een ongeslachtelijk (anamorf) stadium hebben en zij er in deze stadia verschillend
52 uitzien, hebben verscheidene schimmels in het verleden meerdere soortnamen gekregen. In 2011 is
53 door het 'International Botanical Congress' besloten dat het tot dan toe gebruikelijke duale
54 nomenclatuursysteem van schimmels zou komen te vervallen en dat vanaf januari 2013 één schimmel
55 slechts één naam mag hebben.³

56 De taxonomie van schimmels is complex. Mede door de toenemende informatie over
57 genomesequenties is de taxonomie aan verandering onderhevig. Dit vraagt om een zorgvuldige
58 identificatie van de te gebruiken schimmelsoort.

59

60 **5. *Talaromyces columbinus***

61 Het genus *Talaromyces* is in 1955 beschreven als de teleomorfe verschijningsvorm van verschillende
62 soorten uit het genus *Penicillium* (anamorfe vorm).⁴ Bepaalde soorten die voorheen tot het genus
63 *Penicillium* behoorden, worden nu in het genus *Talaromyces* ingedeeld.⁵

64 *Talaromyces columbinus* behoort tot het fylum Ascomycota, de klasse van de *Eurotiomyceten* en
65 de familie van de *Trichocomaceae*. Deze schimmelsoort is gevonden in luchtmonsters en maïs, en
66 bleek een nog onbekende soort te zijn die in 2013 door onderzoekers als de nieuwe soort *T.*
67 *columbinus* is beschreven.⁶ Hoewel de soort fenotypische overeenkomsten heeft met de schimmel
68 *Talaromyces piceus* (voorheen bekend als *P. piceum*)⁵, zo zijn beide soorten in staat snel te groeien bij
69 hogere temperaturen, reageert *T. columbinus* anders bij verschillende groeiomstandigheden
70 (temperatuur en voedingsmedia).⁶ Ook op basis van DNA-sequenties kunnen *T. piceus* en *T.*
71 *columbinus* onderscheiden worden.⁶

72 Sommige isolaten die voorheen als *Penicillium piceum* (syn. *T. piceus*) zijn beschreven kunnen
73 mogelijk tot *T. columbinus* behoren. Zo is er mogelijk sprake van een misidentificatie in een publicatie
74 van twee 'case' studies waarbij verondersteld werd dat *P. piceum* gevonden is in de longen of het
75 bloed van immuungecompromitteerde patiënten.^{7,8} Uit later onderzoek bleek echter dat de sequentie
76 van de nuclear internal transcribed spacer region (ITS) van de schimmels 100% overeenkomt met de
77 ITS sequentie van *T. columbinus*.^{6,9}

78

79

80

81 **6. Eerder COGEM advies en classificaties andere beoordelende instanties**

82 De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over (handelingen met) *T. columbinus*. Wel heeft zij eerder
83 geadviseerd over de *Talaromyces* soorten *Talaromyces macrosporus*¹⁰ en *Talaromyces emersonii*¹¹, en
84 over *P. piceum*¹² (syn *T. piceus*) en deze ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.

85
86 **7. Overweging en advies**

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

92
93 Van *T. columbinus* is bekend dat deze, net als veel andere *Talaromyces* soorten, de mycotoxines
94 rugulosin A, skyrin en bepaalde tetracyclische bestanddelen produceert.¹³ Rugulosin A is een pigment
95 dat mogelijk hepatocarcinogeen is, maar ook antibacteriële effecten heeft. In 2001 en 2006 zijn ‘case
96 reports’ gepubliceerd over een infectie met *T. columbinus* (toen nog geïdentificeerd als *P. piceus*) bij
97 twee immuungecompromitteerde patiënten.^{7,8} Hieruit kan worden opgemaakt dat *T. columbinus*
98 opportunistisch pathogeen is. Er zijn geen gevallen bekend van infecties met *T. columbinus* in gezonde
99 mensen.

100 In de ‘Atlas of Clinical Fungi’, het naslagwerk met alle klinisch relevante schimmels, staat *T.*
101 *columbinus* niet vermeld als pathogene schimmel en wordt de verwante *P. piceum* (syn. *T. piceus*)
102 ingedeeld in BSL-1.¹⁴ Verder staat de schimmel niet vermeld in ‘online databases’ met informatie over
103 schimmelsoorten die ziekten bij planten veroorzaken.^{15,16,17,18}

104
105 Op grond van bovenstaande concludeert de COGEM dat *T. columbinus* niet pathogeen is. De soort
106 voldoet daarmee aan criterium ‘a’ voor indeling in pathogeniteitsklasse 1. Zij adviseert daarom deze
107 schimmelsoort in pathogeniteitsklasse 1 in te delen en op te nemen in Bijlage 2, lijst A1 van de
108 Regeling ggo.

109
110 **Referenties**

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2017-01-01> (bezoekt: 3 februari 2017)
2. James TY *et al.* (2006). Reconstructing the early evolution of fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443: 818-822
3. Hawksworth DL (2011). A new dawn for the naming of fungi: impacts of decisions made in Melbourne in July 2011 on the future publication and regulation of fungal names. *IMA Fungus* 2:155-162
4. Benjamin CR (1955). Ascocarps of *Aspergillus* and *Penicillium*. *Mycologia*, 47: 669–687
5. Samson RA *et al.* (2011). Phylogeny and nomenclature of the genus *Talaromyces* and taxa accommodated in *Penicillium* subgenus *Biverticillium*. *Stud. Mycol.* 70: 159-183

6. Peterson AW & Jurjević Ž (2013). *Talaromyces columbinus* sp. nov., and genealogical concordance analysis in *Talaromyces* clade 2a. PLoS One. 8: e78084
7. Horré R *et al.* (2001). Case report. Fungaemia due to *Penicillium piceum*, a member of the *Penicillium marneffei* complex. Mycoses 44: 502-504
8. Santos PE *et al.* (2006). *Penicillium piceum* infection: diagnosis and successful treatment in chronic granulomatous disease. Med. Mycol. 44: 749-753
9. Yilmaz N *et al.* (2016). Taxonomic re-evaluation of species in *Talaromyces* section *Islandici*, using a polyphasic approach. Persoonia 36: 37–56
10. COGEM (2006). Inschaling en inactivatie van de bodemschimmel *Talaromyces macrosporus*. COGEM advies CGM/060208-01
11. COGEM (2008). Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde *Talaromyces emersonii*. COGEM advies CGM/081111-01
12. COGEM (2014). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/141218-03
13. Yilmaz N *et al.* (2014). Polyphasic taxonomy of the genus *Talaromyces*. Stud. Mycol. 78: 175-341
14. Hoog de GS *et al.* (2014). Atlas of Clinical Fungi, Atlas version 4.1.4, 4e editie
15. USDA ARS Fungal database. <https://nt.ars-grin.gov/fungaldatabases/> (bezocht: 13 februari 2017)
16. American Phytopathological Society (APS) <http://www.apsnet.org/SearchCenter/Pages/results.aspx> (bezocht: 13 februari 2017)
17. Animal and Plant health Inspection Service (APHIS). <https://www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome> (bezocht: 13 februari 2017)
18. PHI-base <http://www.phi-base.org/searchFacet.htm?queryTerm=talaromyces+columbinus> (bezocht: 13 februari 2017)