

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

DATUM 02 maart 2017
KENMERK CGM/170302-01
ONDERWERP Advies classificatie van en inschaling werkzaamheden met (genetisch gemodificeerd) atypical porcine pestivirus (APPV)

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier 'Inschaling atypical porcine pestivirus (APPV)' (IG 17-003_2.8-000) ingediend door Intervet International B.V. deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van atypical porcine pestivirus (APPV). Tevens is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)APPV in associatie met dierlijke cellen en varkens.

APPV is in verband gebracht met het verschijnsel 'trilbiggen', een aangeboren aandoening waarbij het hoofd en de ledematen van pasgeboren biggen trillingen vertonen. Een gedeelte van de biggen sterft door ondervoeding als gevolg van deze aandoening. De symptomen van overlevende biggen nemen af na enkele weken tot maanden en zijn meestal geheel verdwenen in volwassen dieren.

Gezien de aard van de ziekte, de aanwezigheid van het virus in de varkenspopulatie van West-Europa, en aangezien aërogene transmissie onwaarschijnlijk is, adviseert de COGEM APPV als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

De COGEM adviseert de werkzaamheden met animale cellen en dieren in associatie met gg-APPV in te schalen op inperkingsniveau ML-II en DM-II. Kloneringswerkzaamheden en werkzaamheden met dierlijke en/of insectencellen voor de productie van structurele eiwitten van APPV adviseert de COGEM in te schalen op inperkingsniveau ML-I.

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 prof. dr. T. Boekhout niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Classificatie van en inschaling werkzaamheden met (genetisch gemodificeerd) atypical porcine pestivirus (APPV)

COGEM advies CGM/170302-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van het dossier IG 17-003, getiteld 'Inschaling atypical porcine pestivirus (APPV)', is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van het onlangs gekarakteriseerde APPV. Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als pathogeen voor mens én dier beschouwd dient te worden, of als strikt dierpathogeen. Tenslotte is de COGEM gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)APPV.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in oenschouw 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.

3. Strikt dierpathogenen

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.

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.¹ 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.² 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.

4. Atypical porcine pestivirus (APPV)

Het atypical porcine pestivirus (APPV) is in 2015 ontdekt in varkens in Amerika.³ APPV is genetisch verwant aan virussen van de familie *Flaviviridae* en het genus *Pestivirus*.^{3,4} Pestivirussen onderscheiden zich van andere virussen binnen de familie *Flaviviridae* vanwege de aanwezigheid van de N^{pro} en E^{ns} eiwitten.^{3,4} Dit geldt ook voor APPV.³

De 'International Committee on Taxonomy of Viruses' (ICTV) heeft APPV nog niet als soort binnen het genus *Pestivirus* opgenomen.⁴ Tot op heden zijn er vier virussen door de ICTV binnen

dit genus als soort opgenomen: *Border disease virus* (BDV), *Bovine viral diarrhoea virus 1* (BVDV-1), *Bovine viral diarrhoea virus 2* (BVDV-2) en *Classical swine fever virus* (CSFV).⁵

Virussen behorende tot dit genus infecteren varkens en herkauwers (waaronder schapen, geiten, koeien). Transmissie vindt plaats via direct en indirect contact (lichaamsvloeistoffen, feces, besmet voedsel) en via verticale transmissie.⁵

4.1 Congenitale tremor (CT)

APPV is in verband gebracht met het ziekteverschijnsel ‘trilbiggen’ of ‘congenitale tremor’ (CT) bij pasgeboren biggen.^{6,7} Er zijn diverse oorzaken die kunnen leiden tot het ontstaan van CT.¹² CT is voor het eerst beschreven in 1922 en kenmerkt zich door trillingen van het hoofd en ledematen die variëren in sterkte.¹⁰ De trillingen nemen af of verdwijnen geheel tijdens de slaap, terwijl de symptomen juist verergeren bij stress.^{7,8,9,10} De klinische symptomen van CT infectie bij biggen kunnen ernstig zijn, maar biggen kunnen ook drager zijn zonder enige symptomen te vertonen.⁷ Een gedeelte van de biggen sterft als gevolg van ondervoeding, omdat ze door de ernst van de trillingen niet gezoogd kunnen worden. De symptomen bij overlevende biggen nemen af na enkele weken tot maanden en zijn meestal geheel verdwenen in volwassen dieren.^{7,9}

CT wordt van oudsher onderverdeeld in type A of B.¹¹ Type A is geassocieerd met zichtbare histopathologische laesies (hypomyelinatie) in de hersenen en het ruggenmerg, terwijl bij type B geen laesies optreden.^{7,15} Type A wordt onderverdeeld in vijf subgroepen, afhankelijk van de oorzaak van de ziekte. CT type A kan veroorzaakt worden door een genetisch defect (type A-III en A-IV), als gevolg van blootstelling aan toxines tijdens de zwangerschap (type A-V), of optreden na een virale infectie met bijvoorbeeld CSFV (type A-1).^{7,12,15} De oorzaak van CT type A-II is onduidelijk.⁷ Er zijn aanwijzingen dat een virale infectie met APPV hieraan ten grondslag zou kunnen liggen.^{6,7,13}

4.2 Associatie APPV en congenitale tremor type A-II

Recent is APPV geïdentificeerd als mogelijke veroorzaker van CT type A-II.^{6,7,13} CT type A-II komt wereldwijd voor als sporadische ziekte onder biggen.^{6,15} Uitbraken van de ziekte blijven meestal beperkt tot één boerderij en verspreiden zich niet naar naastgelegen boerderijen.⁶ De ziekte komt vooral voor onder nakomelingen van zeugen die voor de eerste keer zwanger waren. De immuniteitsstatus van de zeug lijkt invloed te hebben op het ontstaan van ziekteverschijnselen bij nakomelingen.^{6,7}

APPV is geïdentificeerd in varkens uit de VS en verschillende Europese landen (Duitsland, Nederland, Spanje, Oostenrijk). Het is zowel in gezonde varkens als in biggen met ziekteverschijnselen van CT type A-II aangetroffen.^{3,6,7,13,14,15} Hoewel er aanwijzingen zijn dat APPV de veroorzaker is van CT type A-II, is dit nog niet bewezen omdat nog niet voldaan is aan de postulaten van Koch.^{6,15}

Er op dit moment nog weinig bekend over de epidemiologie, de transmissieroutes en het verspreidingspotentieel van APPV.¹⁵ Het virus wordt hoogstwaarschijnlijk overgedragen via de placenta van de drachtige zeug naar de ongeboren vrucht (verticale transmissie).^{6,7} In een studie

waarbij drachtige zeugen werden geïnfecteerd met APPV lag de mortaliteit rond de 26% in aangedane tomen, ten opzichte van 11% in de controle groep.⁷

APPV kan worden aangetroffen in het bloed, weefsel en lichaamsvocht van biggen met klinische CT symptomen.^{7,15} De initiële hoge aanwezigheid van het virus in het bloed (viremie) verdwijnt na enkele maanden.^{7,15} Bij persistent geïnfecteerde dieren kan het virus blijvend aangetoond worden in speeksel, mest en sperma, ook nadat de klinische symptomen van de ziekte zijn verdwenen.^{7,15} Het is nog niet vastgesteld of deze uitscheidingen infectieus virus bevatten en of het virus zich via deze wegen zou kunnen verspreiden naar andere dieren. De aanwezigheid van het virus in sperma, zou er mogelijk op kunnen wijzen dat het virus ook via seksueel contact kan worden overgedragen.¹⁵

5. 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).^{16,17,24} 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.^{16,17,24} 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.^{17,24} E^{ms} heeft daarnaast RNase-activiteit en speelt waarschijnlijk een rol bij de remming van de antivirale immuunrespons van de gastheer.^{17,24}

N^{pro} is een virulentiefactor die interfereert met de antivirale immuunrespons 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.^{18,19,20,21,22,24} 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.^{16,17,24} Het niet-structurele eiwit p7 wordt verondersteld betrokken te zijn bij de rijping van het virusdeeltje.^{16,24}

6. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over APPV. Wel heeft zij een aantal andere virussen behorende tot het genus *Pestivirus* geïnclassificeerd. BDV, BVDV-1 en BVDV-2 zijn als strikt dierpathogenen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.¹ CSFV is, gezien de ernst van het ziektebeeld, de hoge mate van besmettelijkheid en de mogelijkheid van verspreiding door de lucht over korte afstanden, als strikt dierpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4.²³ Recent heeft de COGEM het Bungowannah virus, 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, als strikt dierpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.²⁴

De COGEM heeft vier keer advies uitgebracht over werkzaamheden met gg-BVDV, al dan niet in associatie met dieren.^{25,26,24,27} Omdat overdracht van BVDV via (in)direct contact plaatsvindt en transmissie via keel-en neussecret alleen over korte afstanden kan plaatsvinden, adviseerde de COGEM werkzaamheden met deletiemutanten in kalveren op D-II niveau uit te voeren. Hierbij gold het aanvullende voorschrift om medewerkers tot een week na het laatste contact met het gg-virus niet in aanraking te laten komen met runderen.²⁵ Werkzaamheden met chimeer BVDV waar genen van het CSFV waren geïnsereerd, al dan niet in associatie met dieren, adviseerde de COGEM uit te voeren op ML-III en DM-III niveau.²⁷ Tevens adviseerde zij aanvullende voorschriften in acht te nemen ten einde uitsleep van gg-BVDV naar het milieu te voorkomen. Werkzaamheden met chimeer gg-BVDV-1 waar genen van het Bungowannah virus waren geïnsereerd, al dan niet in associatie met dieren, adviseerde de COGEM uit te voeren op ML-II en DM-II niveau.²⁴ Om mogelijke uitsleep van gg-BVDV-1 te voorkomen, adviseerde de COGEM op beide inperkingsniveaus enkele aanvullende werkvoorschriften in acht te nemen.

7. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is van plan om verschillende plasmideconstructen te maken en deze in *Escherichia coli* te kloneren. De donorsequenties betreffen individuele structurele genen van APPV én het volledige genoom van APPV. De aanvrager wil de geconstrueerde plasmiden gebruiken om verschillende structurele eiwitten tot expressie te brengen in zowel animale cellen als insectencellen. Het betreft hier de expressie van individuele genen. De aanvrager stelt dat de geproduceerde virale eiwitten potentieel als ‘subunit’ vaccin gebruikt kunnen worden. Verder is de aanvrager voornemens om gg-APPV te gaan produceren en hiermee animale cellen te infecteren. Daarnaast wil de aanvrager ten behoeve van vaccinontwikkeling varkens oraal of intramusculair infecteren met gg-APPV, en *in vitro* experimenten met de cellen afkomstig van deze varkens uitvoeren.

8. Overweging en advies

8.1 Pathogeniteitsclassificatie atypical porcine pestivirus

Ziekmakend potentieel

APPV is geassocieerd met CT type A-II bij pasgeboren biggen.^{6,7,13} De klinische symptomen van CT infectie bij biggen kunnen ernstig zijn, maar er worden ook besmette biggen geboren die asymptomatisch zijn.⁷ Overdracht van APPV vindt hoogstwaarschijnlijk voornamelijk plaats via drachtige zeugen.^{6,7} De symptomen bij overlevende biggen nemen af na enkele weken tot maanden en zijn meestal geheel verdwenen in volwassen dieren.^{7,9}

Enzoötische aanwezigheid

Het virus is in de VS en verschillende Europese landen aangetroffen in zowel gezonde varkens als in biggen met ziekteverschijnselen van CT type A-II.^{3,6,7,13,14,15} De genetische variatie tussen de geïsoleerde APPV stammen is groot (>10%).^{7,13,14,15} Dit maakt het waarschijnlijk dat het virus,

hoewel pas recent geïdentificeerd, al langere tijd in de varkenspopulatie aanwezig is. Serologische data van één studie suggereren een hoge prevalentie van APPV onder de varkenspopulatie.³ Deze studie liet zien dat APPV voorkomt in 5 verschillende staten van de VS waarbij 94% van de varkens positief waren voor de E^{ms} ELISA test. Ondanks de hoge sero-prevalentie werden er geen varkens aangetroffen met aantoonbare klinische symptomen.³ Dit alles maakt het aannemelijk dat APPV enzoötisch is in Europa en de VS.

Verspreidingspotentieel

Er op dit moment nog weinig bekend over de epidemiologie, de transmissieroutes en het verspreidingspotentieel van APPV.¹⁵ APPV kan worden aangetroffen in het bloed, weefsel en speeksel van biggen met klinische CT symptomen^{7,15}, en kan via speeksel, mest en sperma worden uitgescheiden door persistent geïnfekteerde dieren die geen klinische symptomen vertonen.^{7,15} Het is nog niet bekend of het virus zich via deze wegen zou kunnen verspreiden naar andere dieren.

APPV is aangetroffen in monsters afkomstig van tonsillair weefsel (amandelen) van varkens.^{7,14} Dit suggereert dat uitscheiding vanuit de nasopharynx zou kunnen plaatsvinden. De mogelijkheid bestaat daarom dat APPV over korte afstanden via druppel-transmissie kan worden overgedragen van dier op dier. Transmissie door de lucht over korte afstanden is ook mogelijk gebleken bij de verwante virussen CSFS en BVDV.^{23,24,27} Er zijn echter geen aanwijzingen dat APPV zich aërogeen kan verspreiden over langere afstanden en gedurende langere tijd. De aanvrager stelt dat onderzoek in bedrijven met APPV besmette dieren, evenals experimenteel onderzoek bij MSD Animal Health, hebben aangetoond dat APPV niet overdraagbaar is wanneer dieren gescheiden gehuisvest worden in dezelfde ruimte.

Mogelijkheden om verspreiding in te perken

Op dit moment is er geen vaccin of geneesmiddel beschikbaar tegen APPV. Wel bestaan er serologische- en PCR-testen om het virus aan te tonen en kan er dus met behulp van deze testen worden gescreend op de aanwezigheid van APPV bij varkens.^{3,15}

Maatregelen die genomen kunnen worden om verspreiding van APPV te voorkomen, beperken zich tot het opsporen van dragers in combinatie met isolatie en uitsluiting voor fokkerij. Echter de effectiviteit van isolatie van aangedane biggen is beperkt aangezien persistent geïnfekteerde dieren het virus blijven uitscheiden via speeksel, mest en sperma.^{7,15}

Er is nooit melding gemaakt dat het virus pathogeen is voor de mens. APPV is genetisch verwant aan virussen van de familie *Flaviviridae* en het genus *Pestivirus*.^{3,4} Andere virussen behorende tot dit genus zijn strikt dierpathogeen en infecteren varkens en herkauwers (schapen, geiten, koeien).⁵ Er zijn ook geen infecties met APPV bekend bij personeel werkzaam in varkensboerderijen. Op basis van deze gegevens is de COGEM van oordeel dat APPV een strikt dierpathogeen is.

Alle bovenstaande informatie in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat APPV als strikt dierpathogeen ingedeeld kan worden in pathogeniteitsklasse 2.

8.2 Inschaling werkzaamheden

Kloneringswerkzaamheden

De aanvrager wil individuele genen van APPV én het volledige genoom van APPV kloneren in *E. coli*. Gezien de bovenstaande overwegingen en de indeling van APPV in pathogeniteitsklasse 2, adviseert de COGEM de voorgenomen kloneringswerkzaamheden in *E. coli*, - conform Regeling GGO -, onder de daarvoor geldende werkvoorschriften op ML-I inperkingsniveau uit te voeren.²⁸

Expressie van individuele genen

De voorgenomen *in vitro* werkzaamheden waarbij verschillende structurele eiwitten van APPV tot expressie worden gebracht in zowel animale cellen als insectencellen adviseert de COGEM uit te voeren op ML-I inperkingsniveau.

Productie van gg-APPV en infectie van gg-APPV in animale cellen

De COGEM adviseert, - conform een indeling in pathogeniteitsklasse 2 -, de voorgenomen *in vitro* werkzaamheden met gg-APPV (productie, infectie, en handelingen met cellen en weefsels afkomstig van met gg-APPV gevaccineerde varkens) uit te voeren op inperkingsniveau ML-II. Om eventuele contacttransmissie van gg-APPV te voorkomen, acht de COGEM het van belang dat de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- open handelingen dienen uitgevoerd te worden in een veiligheidskabinet van klasse-II,
- het dragen van handschoenen is verplicht.

Infectie van gg-APPV bij varkens

De voorgenomen *in vivo* werkzaamheden met varkens adviseert de COGEM uit te voeren op inperkingsniveau DM-II. Om eventuele contacttransmissie van gg-APPV te voorkomen, acht de COGEM het van belang dat de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- tijdens de werkzaamheden wordt apart schoeisel gedragen dat in de werkruimte wordt achtergelaten,
- het dragen van handschoenen is verplicht.

9. Conclusie

Indien de voorgenomen *in vivo* en *in vitro* werkzaamheden op de geadviseerde inperkingsniveaus en onder navolging van de genoemde aanvullende voorschriften worden uitgevoerd, is de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van de voorgenomen werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
2. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02

3. Hause BM *et al.* (2015). Discovery of a novel putative atypical porcine pestivirus in pigs in the USA. *J. Gen. Virol.* 96: 2994-2998
4. ICTV. Virus Taxonomy. The Online (10th) Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Pestivirus. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/361/genus-pestivirus (bezoekt: 21 februari 2017)
5. ICTV. Virus Taxonomy: 2015 Release. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt: 21 februari 2017)
6. Arruda BL *et al.* (2016). Identification of a Divergent Lineage Porcine Pestivirus in Nursing Piglets with Congenital Tremors and Reproduction of Disease following Experimental Inoculation. *PLoS One.* 11: e0150104.
7. de Groof A *et al.* (2016). Atypical Porcine Pestivirus: A Possible Cause of Congenital Tremor Type A-II in Newborn Piglets. 8:271
8. Done JT (1968). Congenital nervous diseases of pigs: a review. *Lab. Anim.* 2: 207-217
9. Patterson DS *et al.* (1976). Neurochemistry of the spinal cord in congenital tremor of piglets (type AII), a spinal dysmyelogenesis of infectious origin. *J. Neurochem.* 26: 481-485
10. Kinsley A (1922). Dancing pigs? *Vet. Med.* 17:123
11. Patterson DS *et al.* (1976). Neurochemistry of the spinal cord in congenital tremor of piglets (type AII), a spinal dysmyelogenesis of infectious origin. *J. Neurochem.* 26: 481-485
12. Pig Health – Congenital Tremor. <http://www.nadis.org.uk/bulletins/congenital-tremor.aspx?altTemplate=PDF> (bezoekt: 22 februari 2017)
13. Postel A *et al.* (2016). Presence of atypical porcine pestivirus (APPV) genomes in newborn piglets correlates with congenital tremor. *Sci. Rep.* 6:27735
14. Beer *et al.* (2016). High prevalence of highly variable atypical porcine pestiviruses found in Germany. *Transbound. Emerg. Dis.* doi: 10.1111/tbed.12532.
15. Schwarz L *et al.* (2018). Congenital infection with atypical porcine pestivirus (APPV) is associated with disease and viral persistence. 48: 1
16. 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
17. Lindenbach BD *et al.* (2013). Flaviviridae. In: *Fields Virology, volume 1, sixth edition.* Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
18. Peterhans E & Schweizer M (2013). BVDV: A pestivirus inducing tolerance of the innate immune response. *Biologicals* 41: 39-51
19. 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
20. Mayer D *et al.* (2004). Attenuation of classical swine fever virus by deletion of the viral *Npro* gene. *Vaccine* (22): 317-328
21. Gil LHV *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

22. 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
23. COGEM (2006). Classificatie van dierpathogene virussen - criteria en inperkingsmaatregelen voor pathogeniteitsklassen van dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/060420-04
24. COGEM (2016). Classificatie van Bungowannah virus en inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd Bungowannah virus. COGEM advies CGM/160331-01
25. COGEM (2001). Kennisgeving GGO 00-182. COGEM advies CGM/010115-02
26. COGEM (2001). Recombinant bovine virale diarrhee virussen voor de ontwikkeling van veterinaire vaccins. COGEM advies CGM010309-01
27. COGEM (2007). Advies Karakterisering van het genoom van varkenspestvirus en Bovine viral diarrhea virus. COGEM advies CGM/070626-03
28. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2017-01-01> (bezocht: 22 februari 2017)