

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 16 februari 2018
KENMERK CGM/180216-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie van de bodembacterie *Rhodococcus rhodochrous*

Geachte mevrouw Van Veldhoven,


Naar aanleiding van een verzoek van de Rijksuniversiteit Groningen om de bacterie *Rhodococcus rhodochrous* op Bijlage 2, lijst A1 te plaatsen (IG 17-281_2.8-000) deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacterie *Rhodococcus rhodochrous* en de plaatsing van deze bacterie op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene gastheerorganismen) van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'.

R. rhodochrous is een staafvormige, rood gepigmenteerde veelvoorkomende bodembacterie en heeft een optimale groeitemperatuur van 26 °C. Er zijn zeldzame gevallen van *R. rhodochrous* infecties beschreven bij patiënten met een onderliggend ziektebeeld, zoals patiënten met een verzwakt immuunsysteem.

De COGEM heeft echter geen redenen om aan te nemen dat *R. rhodochrous* ziekte bij gezonde mensen, dieren of planten veroorzaakt. Daarom is zij van mening dat *R. rhodochrous* een opportunistisch pathogeen is, en adviseert zij *R. rhodochrous* in te delen in pathogeniteitsklasse 1.



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 IenW

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid prof. dr. ir. D.J. van Elsas niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van de bodembacterie *Rhodococcus rhodochrous*

COGEM advies CGM/180216-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van de Rijksuniversiteit Groningen (IG 17-281) is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de bacteriesoort *Rhodococcus rhodochrous* en plaatsing van deze bacterie op Bijlage 2, lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Deze bijlage bestaat uit een lijst van gastheerorganismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant. Opname op Bijlage 2, lijst A1 betekent dat onder ML-I laboratoriumcondities met het betreffende organisme genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) vervaardigd mogen worden indien hierbij vectoren worden gebruikt die wél, of inserties die níet, op de A-lijsten staan (respectievelijk 'lijst A2 veilige vectoren' en 'lijst A3 inserties'). Activiteiten met deze ggo's kunnen, zonder dat een aanvrager daar een milieurisicobeoordeling voor hoeft aan te leveren, direct na kennisgeving gestart worden.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling 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.

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem, worden in de regel als niet pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van de ‘Regeling genetisch gemodificeerde organismen’ (Regeling ggo)¹ geplaatst worden. Bijlage 2, lijst A1 bestaat uit een lijst van micro-organismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant. Opname op Bijlage 2, lijst A1 betekent dat onder ML-I laboratoriumrestricties met het betreffende micro-organisme ggo’s vervaardigd mogen worden, indien hierbij vectoren worden gebruikt die wél, of inserties die níet, op de A-lijsten staan (lijst A2 veilige vectoren en lijst A3 inserties).

3. Beschrijving van het organisme

3.1 *Rhodococcus rhodochrous*

Rhodococcus rhodochrous behoort tot de familie *Nocardiaceae* en het genus *Rhodococcus*. De genus naam *Rhodococcus* is voor het eerst beschreven door Zopf in 1891, waarna deze naam in ongebruik is geraakt. In 1977 is de naam opnieuw in gebruik genomen, geherdefinieerd en zijn stammen van het ‘rhodochrous complex’ in het genus *Rhodococcus* ondergebracht. Deze bacteriestammen zijn verwant aan, maar behoren niet tot, de genera *Mycobacterium*, *Corynebacterium* en *Nocardia*.² Rhodococci zijn aerobe, gram-positieve, niet-beweeglijke, mycolzuur-bevattende actinomyceten.^{3,4} De hyfen van deze bacteriën fragmenteren in staaf- en bolvormige elementen.⁷

R. rhodochrous is een staafvormige, rood gepigmenteerde veelvoorkomende bodembacterie.^{5,7} De bacterie heeft een optimale groeitemperatuur van 26 °C. Voorheen was de bacterie bekend als *Mycobacterium rhodococcus*.⁸ De genomsequentie van verschillende isolaten is bepaald, het genoom van *R. rhodochrous* is ongeveer 6,11 Mbp.⁶ Er zijn zeldzame gevallen beschreven van *R. rhodochrous* infecties bij patiënten met een onderliggend ziektebeeld, zoals patiënten met een verzwakt immuunsysteem.⁷ Ook is er één geval beschreven van een chronische hoornvlieszweer die geïnfecteerd was met deze bacterie, bij een (voor de rest) gezond persoon.⁸

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over *R. rhodochrous*. Wel heeft zij een aantal andere *Rhodococcus* soorten geclassificeerd.⁹ De bacterie *Rhodococcus erythropolis* is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1 en de bacteriën *Rhodococcus equi* en *Rhodococcus gordoniae* zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Verder heeft de COGEM de bacterie *Rhodococcus fascians* als strikt plantpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.

5. Classificaties door andere beoordelende instanties

De 'American Type Culture Collection' (ATCC) die pathogeniteit voor de mens in ogenschouw neemt, heeft *R. rhodochrous* stammen ingedeeld op biosafety level (BSL) 1.¹⁰ De 'Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH' (DSMZ), die pathogeniteit voor mens, dier en plant in ogenschouw neemt, heeft *R. rhodochrous* stammen ingedeeld in risicogroep 1.¹¹ De 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA) die pathogeniteit voor de mens beoordeelt, heeft *R. rhodochrous* als een apathogeen ingedeeld in de laagste risicogroep (groep 1), met de opmerking dat de bacterie infectie kan veroorzaken in immuun-gecompromitteerde individuen.¹²

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 bacteriën weinig literatuur over apathogeniteit voor handen.

R. rhodochrous is een veelvoorkomende bodembacterie. Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er geen publicaties waarin melding wordt gemaakt dat *R. rhodochrous* pathogeen is voor gezonde mensen, dieren of planten. *R. rhodochrous* veroorzaakt in zeldzame gevallen infecties bij patiënten met een onderliggend ziektebeeld, zoals immuungecompromitteerden. De COGEM merkt op dat op basis van de gepubliceerde genomesequentiegegevens, *R. rhodochrous* geen bekende virulentiefactoren en toxinegenen lijkt te bezitten. De COGEM is van oordeel dat *R. rhodochrous* een opportunistische pathogeen is.

Het voorgaande in overweging nemende adviseert de COGEM *R. rhodochrous* in te delen in pathogeniteitsklasse 1. Tevens is zij van oordeel dat *R. rhodochrous* in aanmerking komt voor plaatsing op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2017-01-01> (bezoekt: 12 december 2017)
2. Goodfellow M & Alderson G (1977). The actinomycete-genus *Rhodococcus*: a home for the "rhodochrous" complex. J. Gen. Microbiol. 100: 99-122
3. Bell KS *et al.* (1998). The genus *Rhodococcus*. J. Appl. Microbiol. 85: 195-210
4. de Carvalho CC *et al.* (2014). Membrane transport systems and the biodegradation potential and pathogenicity of genus *Rhodococcus*. Front. Physiol. 5: 133 doi: 10.3389/fphys.2014.00133
5. Chen BS *et al.* (2013). Draft genome sequence of *Rhodococcus rhodochrous* strain ATCC 17895. Stand. Genomic Sci. 9: 175-184
6. The National Center for Biotechnology Information (NCBI). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=Rhodococcus+rhodochrous> (bezoekt: 5 februari 2018)

7. Patolia S *et al.* (2014). Disseminated *Rhodococcus rhodochrous* infection in an immunocompromised patient. IJCRI 5: 126-130 doi:10.5348/ijcri-2014-02-456-CR-8
8. Gopaul D *et al.* (1988). Isolation of *Rhodococcus rhodochrous* from a chronic corneal ulcer. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 10: 185-190
9. COGEM (2017). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties groot aantal bacteriën. COGEM advies CGM/170929-03
10. American Type Culture Collection (ATCC). *Rhodococcus rhodochrous*. https://www.lgcstandards-atcc.org/Search_Results.aspx?dsNav=Ntk:PrimarySearch%7cRhodococcus+rhodochrous%7c3%7c.Ny:Tr ue.Ro:0.N:1000552&searchTerms=Rhodococcus+rhodochrous&redir=1 (bezocht: 5 februari 2018)
11. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ). *Rhodococcus rhodochrous*. https://www.dsmz.de/catalogues/details/culture/DSM-43269.html?tx_dsmzresources_pi5%5BreturnPid%5D=304https://www.dsmz.de/catalogues/details/culture/DSM-43269.html?tx_dsmzresources_pi5%5BreturnPid%5D=304 (bezocht: 5 februari 2018)
12. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). *Rhodococcus rhodochrous*. TRBA 466 "Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen". https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-466.pdf;jsessionid=48D660FD0283709A577F08DE51D1B3E2.s1t 2?__blob=publicationFile&v=3 (bezocht: 12 februari 2018)