

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

DATUM 22 januari 2019
KENMERK CGM/190122-01
ONDERWERP Advies 'Pathogeniteitsclassificatie schimmel *Thermoascus aurantiacus*'

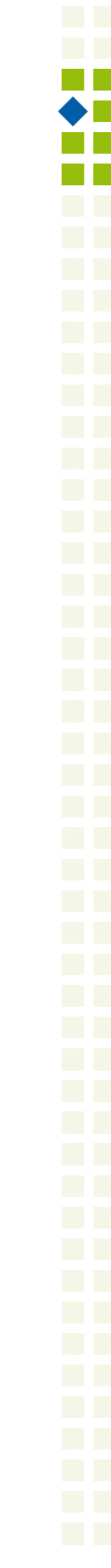
Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier '*Thermoascus aurantiacus*' (IG 18-231_2.13-000), ingediend door de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Thermoascus aurantiacus* (Goudgele stoofzakjeszwam) en de plaatsing van deze schimmel op Bijlage 2, lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'.

T. aurantiacus is een thermofiele schimmel die wereldwijd voorkomt in regio's met een warm klimaat. De schimmel produceert verschillende thermostabiele polysacharide afbrekende enzymen die interessant zijn voor industriële toepassingen, en kent een lange historie van veilig gebruik. De COGEM heeft geen aanwijzingen dat *T. aurantiacus* ziekte veroorzaakt. Daarom is zij van oordeel dat de schimmel niet pathogeen is, en adviseert zij *T. aurantiacus* in te delen in pathogeniteitsklasse 1. Tevens is zij van oordeel dat *T. aurantiacus* in aanmerking komt voor plaatsing op 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 '*Thermoascus aurantiacus*'

COGEM advies CGM/190122-01

Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (IG 18-231) is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoort *Thermoascus aurantiacus* en plaatsing van deze schimmel op Bijlage 2, lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Deze bijlage 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 laboratoriumcondities met het betreffende micro-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 milieurisico-beoordeling voor hoeft aan te leveren, direct na kennisgeving gestart worden.

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.

Schimmels

Schimmels vormen taxonomisch gezien een zeer heterogene groep en omvatten verschillende fyta, waaronder de ascomyceten en basidiomyceten.²

Op grond van hun leefwijze in het ecosysteem worden schimmels onder meer verdeeld in saprotrofe (ook wel saprofytische), parasitaire en symbiotische schimmels.^{2,3} Saprotrofe schimmels leven van dood organisch materiaal. Parasitaire schimmels infecteren levende organismen en kunnen deze beschadigen of zelfs doden. Symbiotische schimmels leven met andere soorten organismen samen, waarbij tenminste één van de soorten voordeel ondervindt. Indien de samenlevende soorten wederzijds voordeel van elkaar ondervinden, spreekt men van mutualisme.

Schimmels verspreiden zich via sporen die gevormd worden tijdens geslachtelijke of ongeslachtelijke voortplanting. Ongeslachtelijke of asexuele sporen worden onder meer gevormd door de fragmentatie of afsnoering van de schimmeldraad.³

Thermoascus aurantiacus

T. aurantiacus (Goudgele stoofzakjeszwam) is een thermofiele saprotrofe schimmel die behoort tot de ascomyceten.^{4,5} De schimmel is in 1907 voor het eerst uit hooi geïsoleerd en kent twee varianten: *T. aurantiacus* Míche var. *aurantiacus* en *T. aurantiacus* var. *levisporus*.^{6,7} De optimale groeitemperatuur van *T. aurantiacus* ligt tussen de 45 en 53°C, maar de schimmel kan ook bij lagere temperaturen groeien.^{4,8,9} De soort produceert verschillende thermostabiele polysacharide afbrekende enzymen die interessant zijn voor industriële toepassingen (zoals de productie van bioethanol), waardoor er veel onderzoek naar *T. aurantiacus* wordt gedaan.^{7,9,10}

T. aurantiacus komt wereldwijd in bodem, graslanden en regenwouden voor (Afrika, Australië, Azië, Europa, Noord-Amerika en Zuid-Amerika).^{8,11,12,13,14,15} De schimmel is ook aangetroffen op hazelnoten, olijven en in tabak.⁹ In Nederland is *T. aurantiacus* uiterst zeldzaam.⁵

In 1967 is een casus beschreven van een patiënt met een longinfarct, waarbij *T. aurantiacus* uit een 'broncho-alveolaire lavage' is geïsoleerd.^{9,16} In een publicatie uit 1975 wordt beschreven dat een extract van *T. aurantiacus* toxisch was voor kippenembryo's en ratten.^{9,17}

Eerder COGEM advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over *T. aurantiacus*. Wel heeft zij geadviseerd over *Thermoascus crustaceus* en deze schimmel ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.¹⁸

Andere beoordelende instanties

De ‘American Type Culture Collection’ (ATCC) die pathogeniteit voor de mens beoordeelt, heeft het uitvoeren van werkzaamheden met *T. aurantiacus* voor al haar stammen (meer dan 20) ingedeeld op het laagste veiligheidsniveau BSL1.¹⁹ De inschaling door deze instantie geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

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.

T. aurantiacus komt wereldwijd in de natuur voor. Activiteiten met *T. aurantiacus* worden sinds 1967 beschreven. Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er geen publicaties waarin melding wordt gemaakt dat *T. aurantiacus* pathogeen is voor gezonde mensen, dieren of planten. In de literatuur is er slechts één geval gerapporteerd waarbij *T. aurantiacus* met ziekte was geassocieerd. Dit betrof een patiënt met een longinfarct. De schimmel staat niet vermeld in de ‘Atlas of Clinical Fungi’, het naslagwerk met alle klinisch relevante schimmels. Tevens staat *T. aurantiacus* niet vermeld als plantpathogeen in ‘online databases’ met informatie over schimmelsoorten die ziekten bij planten veroorzaken.^{20,21,22,23,24,25} In de literatuur is eenmaal in 1975 melding gemaakt dat *T. aurantiacus* toxine kan produceren, maar bij de COGEM zijn geen andere publicaties bekend over toxineproductie door *T. aurantiacus*. De schimmel staat niet vermeld in recente overzichten van soorten die mycotoxines produceren.^{26,27}

De bovenstaande aspecten in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat *T. aurantiacus* niet ziekteverwekkend is. Tevens is zij van oordeel dat de schimmel een lange historie van veilig gebruik kent onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen. Omdat *T. aurantiacus* voldoet aan criteria a en b van pathogeniteitsklasse 1, adviseert de COGEM de schimmel in te delen in pathogeniteitsklasse 1. Tevens is zij van oordeel dat *T. aurantiacus* in aanmerking komt voor plaatsing op lijst A1 van Bijlage 2 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: 11 januari 2019)

2. James TY *et al.* (2006). Reconstructing the early evolution of Fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443: 818-822
3. Gould AB (2010). Fungi: Plant pathogenic. In: *Encyclopedia of Microbiology*. Third edition. Eds Schaechter M *et al.* Academic Press, Elsevier, Oxford (UK)
4. Romanelli RA *et al.* (1975). Studies on thermophilic cellulolytic fungi. *Appl. Microbiol.* 30: 276-281
5. Nationale Databank Flora en Fauna (NDFD). Verspreidingsatlas paddenstoelen. www.verspreidingsatlas.nl/1041010 (bezocht: 14 januari 2019)
6. Index Species Fungorum. www.speciesfungorum.org/Names/SynSpecies.asp?RecordID=122028 (bezocht: 14 januari 2019)
7. Brienzo M *et al.* (2009). Enzymology of the thermophilic ascomycetous fungus *Thermoascus aurantiacus*. *Fungal Biology Rev.* 22: 120–130
8. Wang DM & Li DC (2005). Four species of thermophilic fungi newly reported from China. *Mycosystema* 24: 19–23
9. The Genozymes Project. http://genome.fungalgenomics.ca/species/Thermoascus_aurantiacus_final_img.html (bezocht: 15 januari 2019)
10. McClendon SD *et al.* (2012). *Thermoascus aurantiacus* is a promising source of enzymes for biomass deconstruction under thermophilic conditions. *Biotechnol. Biofuels* 5: 54-70
11. Global Biodiversity Information Facility. www.gbif.org/occurrence/search?offset=20&taxon_key=2598392 (bezocht: 15 januari 2019)
12. Azevedo Carvahlo AF *et al.* (2010). Purification and characterization of the α -glucosidase produced by thermophilic fungus *Thermoascus aurantiacus* CBMAI 756. *J. Clin. Microbiol.* 48: 452-459
13. Jain KK *et al.* (2015). Production of thermostable hydrolases (cellulases and xylanase) from *Thermoascus aurantiacus* RCKK: a potential fungus. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 38: 787-796
14. Powell AJ *et al.* (2012). Thermophilic fungi in an aridland ecosystem. *Mycologia* 104: 813-825
15. Abdullah SK *et al.* (2010). Soil mycobiota of date palm plantations in Elche, SE Spain. *Czech Mycol.* 61: 149-162
16. Pore RS & Larsh HW (1967). First occurrence of *Thermoascus aurantiacus* from animal and human sources. *Mycologia* 59: 927-928
17. Davis ND *et al.* (1975). Toxigenic thermophilic and thermotolerant fungi. *Appl. Microbiol.* 29: 455-457
18. COGEM (2018). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal pathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/180430-01
19. American Type Culture Collection (ATCC). www.lgcstandards-atcc.org/search#q=thermoascus&sort=relevancy (bezocht: 14 januari 2019)
20. USDA ARS Fungal database. <https://nt.ars-grin.gov/fungaldatabases/> (bezocht: 11 januari 2019)
21. American Phytopathological Society (APS). www.apsnet.org/SearchCenter/Pages/results.aspx (bezocht: 11 januari 2019)
22. Animal and Plant health Inspection Service (APHIS). www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome (bezocht: 11 januari 2019)
23. Plant-Host Interactions, www.phi-base.org/searchFacet.htm?queryTerm (bezocht: 11 januari 2019)

24. Mycobank. Fungal Databases, Nomenclature & Species Banks. www.mycobank.org (bezocht: 14 januari 2019)
25. Q-Bank. Comprehensive databases on quarantine plant pests and diseases. www.q-bank.eu/Fungi/ (bezocht: 11 januari 2019)
26. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012). Fungi producing significant mycotoxins. IARC Sci. Publ. 1-30
27. Wang Y *et al.* (2016). Ochratoxin A Producing Fungi, Biosynthetic Pathway and Regulatory Mechanisms. Toxins (Basel). 8