

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 11 februari 2020
KENMERK CGM/200211-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier 'inschaling werkzaamheden met onbekende coronavirussen' (IG 20-008_2.8-000) van het Erasmus MC, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de classificatie van het nieuwe coronavirus met de voorlopige naam 2019-nCoV uit Wuhan, China. Besmetting met 2019-nCoV kan leiden tot koorts, respiratoire symptomen en longontsteking, met in het ergste geval de dood tot gevolg (mortaliteit ongeveer 2% onder gediagnosticeerde personen). Er is geen vaccin of antivirale therapie voorhanden.

2019-nCoV vertoont in meerdere opzichten sterke overeenkomsten met SARS-CoV, waaronder het gebruik van dezelfde receptor bij binnenkomst van de gastheer cel. De oorsprong van 2019-nCoV wordt gezocht in vleermuizen en er wordt aangenomen dat het virus via een intermediaire gastheer overgesprongen is naar de mens. Overdracht met 2019-nCoV vindt ook van mens-op-mens plaats. Hoewel er nog veel onduidelijk is over de exacte transmissieroute wordt aangenomen dat overdracht mogelijk is via de lucht (aerosolen).

Gezien de aard van de ziekte die het virus veroorzaakt en de afwezigheid van effectieve profylaxe of behandeling, adviseert de COGEM 2019-nCoV in pathogeniteitsklasse 3 in te delen en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo. De COGEM adviseert om werkzaamheden met replicatiecompetent (gg-) 2019-nCoV op ML-III inperkingsniveau uit te voeren met aanvullende maatregelen. De COGEM is van oordeel dat indien werkzaamheden op dit inperkingsniveau worden uitgevoerd met inbegrip van enkele aanvullende voorschriften, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM-lid dr. S. Herfst niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan

COGEM advies CGM/200211-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de classificatie van het nieuwe coronavirus met de voorlopige naam 2019-nCoV uit Wuhan, China (IG 20-008). De aanvrager wil het virus bestuderen met behulp van ‘reverse genetics’ zodat wildtype en genetisch gemodificeerde varianten van het virus gemaakt kunnen worden. De COGEM wordt gevraagd of, en zo ja, in welke pathogeniteitsklasse 2019-nCoV ingedeeld kan worden. Daarnaast wordt de COGEM gevraagd of zij kan instemmen met ML-III inperkingsniveau met inbegrip van aanvullende voorschriften bij de voorgenomen werkzaamheden.

1.1 Het nieuwe coronavirus 2019-nCoV

Sinds december 2019 is er een uitbraak gaande met een nieuw coronavirus, dat 2019-nCoV wordt genoemd in afwachting van officiële naamgeving door de *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV).¹ Het virus verspreidt zich op dit moment vooral in China, hoewel het virus ook in verschillende andere landen van de wereld, waaronder in Europese landen, is aangetoond. Besmetting met 2019-nCoV kan leiden tot koorts, respiratoire symptomen en longontsteking, met in het ergste geval de dood tot gevolg (mortaliteit ongeveer 2% bij gediagnosticeerde personen). Er is op dit moment geen vaccin of antivirale therapie voorhanden.

Al snel na de ontdekking van het virus, zijn de gehele genomesequenties van vijf patiënten-isolaten gepubliceerd.² Hieruit blijkt dat het nieuwe virus behoort tot het genus *Betacoronavirus*, familie *Coronaviridae*, en dat de genomesequentie sterk overeenkomt met een coronavirus dat uit de vleermuissoort *Rhinolophus affinis* is geïsoleerd (96% identieke nucleotiden). Daarnaast is het virus sterk verwant aan het Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV; ongeveer 75% identieke nucleotiden).²

2019-nCoV bezit een enkelstrengs positief RNA genoom van 29.891 nucleotiden lang, waarop zich 11 ‘open reading frames’ (ORFs) bevinden. De rangschikking van het genoom is typisch voor coronavirussen: twee grote, deels overlappende ORFs bevinden zich aan het 5’ uiteinde van het genoom, beslaan ongeveer twee derde van het genoom en coderen voor de replicase polyproteïnen die een rol spelen bij RNA replicatie. De andere ORFs aan het 3’ uiteinde coderen voor de structurele eiwitten S (‘spike’), E (‘envelope’) en M (‘membrane’) en het N eiwit (‘nucleocapsid’) en de zogenoemde ‘accessory’ eiwitten.²

Het S-eiwit is belangrijk voor het tropisme ofwel gastheerbereik van het virus. S is geïntegreerd in de virale envelop, waarbij onder meer het ‘receptor-binding domain’ (RBD), verantwoordelijk voor de aanhechting van het virus aan de receptor van de gastheercel, uit het virusdeeltje steekt. Na binding aan de receptor vinden structurele modificaties plaats in het S-eiwit, waarbij de virale envelop versmelt met het plasmamembraan van de gastheer, en het virale RNA de gastheercel binnendringt. Analyse van de 2019-nCoV eiwitsequentie van S laat zien dat 9 van de in totaal 14 residuen die belangrijk zijn voor aanhechting aan de receptor identiek zijn aan SARS-CoV, en nog eens 4 zijn vergelijkbaar.³ Deze data

suggereren dat 2019-nCoV dezelfde receptor gebruikt als SARS-CoV, namelijk ‘angiotensin converting enzyme’ (ACE)-2. In celkweekstudies is inmiddels aangetoond dat 2019-nCoV gebruik kan maken van ACE-2 in verschillende zoogdiersoorten, waaronder de mens, vleermuis en civetkat.^{2,4}

1.2 Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is van plan met behulp van ‘reverse genetics’ replicatiecompetente infectieuze 2019-nCoV virusdeeltjes te produceren. Daarbij zullen in de natuur voorkomende puntmutaties, deleties of inserties in het genoom worden geïntroduceerd. Daarnaast zullen zogenaamde ‘tags’ of reporter genen, zoals het ‘green fluorescent protein’ GFP, worden geïnsereerd in het virale genoom, wat de detectie van het virus eenvoudiger maakt. Ook wil de aanvrager met wildtype 2019-nCoV genetisch gemodificeerde humane en zoogdiercellen infecteren.

De aanvrager is van mening dat het virus vanwege grote gelijkenis met SARS-CoV en de afwezigheid van effectieve behandeling van infecties geclassificeerd moet worden als een pathogeniteitsklasse 3 (PG-3) organisme. Na classificatie wil de aanvrager 2019-nCoV aan een bestaande vergunning voor werkzaamheden op ML-III niveau met Middle East respiratory syndrome (MERS)-CoV toevoegen. Tijdens de werkzaamheden zullen als aanvullende maatregelen handschoenen tot over de mouw van de werkkleding gedragen worden, een mond- en neuskapje (P2 of hogere specificatie) en een veiligheidsbril.

2. 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.⁵ Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoogpathogene 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. Classificaties door andere beoordelende instanties

Het Centers for Disease Control and Prevention (USA) adviseert om werkzaamheden met 2019-nCoV in een BSL-3 laboratorium uit te voeren.⁶ Ook in Canada is het virus als PG3 virus geclassificeerd.⁷ De inschaling door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

4. Overweging en advies

2019-nCoV vertoont in meerdere opzichten sterke overeenkomsten met SARS-CoV, waaronder de genomsequentie en het gebruik van dezelfde receptor bij binnenkomst van de gastheer cel. In het verleden heeft de COGEM SARS-CoV als PG-3 virus ingedeeld, vanwege de hoge mortaliteit en het ontbreken van een effectieve behandeling.⁸ Dezelfde overwegingen hebben geleid tot classificatie van het genetisch verder verwijderde coronavirus MERS-CoV als PG-3 organisme.⁹ Werkzaamheden met deze twee virussen dienen onder ML-III inperking plaats te vinden met aanvullende maatregelen.

2019-nCoV kan ernstige respiratoire ziekte veroorzaken bij de mens, met een mortaliteit van ongeveer 2% van de gediagnosticeerde gevallen. 2019-nCoV is zoönotisch, wat betekent dat het virus van dier naar mens kan worden overgedragen. De oorsprong van 2019-nCoV moet gezocht worden in vleermuizen en er wordt aangenomen dat het virus via een intermediaire gastheer overgesprongen is naar de mens. De laatste berichten suggereren dat het schubdier, ook wel termieteneter genoemd, de intermediaire gastheer zou kunnen zijn.¹⁰ Overdracht met 2019-nCoV vindt ook van mens-op-mens plaats. Hoewel er nog veel onduidelijk is over de exacte transmissieroute wordt algemeen aangenomen dat overdracht mogelijk is via de lucht (aerosolen).^{11,12} Of overdracht via besmette oppervlakten mogelijk is, is vooralsnog onduidelijk; het virus lijkt slechts een aantal uren stabiel te zijn op deze oppervlakten.^{11,12} Op dit moment is er nog geen effectieve behandeling of vaccin beschikbaar.

Gezien de aard van de ziekte en de afwezigheid van effectieve profylaxe of behandeling, adviseert de COGEM 2019-nCoV in pathogeniteitsklasse 3 in te delen en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo. De COGEM adviseert om werkzaamheden met replicatiecompetent (gg-) 2019-nCoV op ML-III inperkingsniveau uit te voeren. Gezien de routes van transmissie acht de COGEM de volgende door de aanvrager voorgestelde aanvullende maatregelen noodzakelijk:

- Het dragen van handschoenen tot over de mouwen van de werkkleding;
- Het dragen van een mond- en neuskapje (P2 of hogere specificatie) en een veiligheidsbril.

De COGEM is van oordeel dat indien werkzaamheden met replicerend (gg-) 2019-nCoV op ML-III inperkingsniveau worden uitgevoerd in combinatie met de voorgenomen aanvullende voorschriften, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. Lefkowitz EJ *et al.* (2018). Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Research* 46: D708–D717
2. Zhou P *et al.* (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Wan Y *et al.* (2020). Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* JVI.00127-20; DOI: 10.1128/JVI.00127-20
4. Michael C & Letko VM (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. www.biorxiv.org.
5. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezocht: 6 februari 2020)
6. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html> (bezocht: 11 februari 2020)
7. Government of Canada (2020). Novel Coronavirus from Wuhan, China (2019-nCov), Biosafety Advisory. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/biosafety-directives-advisories-notifications/novel-coronavirus-january-27.html#tbfn1-0-rf> (bezocht: 11 februari 2020)
8. COGEM (2003). Toekenning pathogeniteitsklasse voor het aan SARS geassocieerde coronavirus. COGEM advies CGM/030429-01
9. COGEM (2013). Classificatie en werkzaamheden met *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV). COGEM advies CGM/130822-01
10. Cyranoski D. (2020). Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature News* 7 February 2020 https://www.nature.com/articles/d41586-020-00364-2?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=5ec0d7212c-briefing-dy-20200210&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-5ec0d7212c-44177153 (bezocht: 11 februari 2020)
11. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html> (bezocht: 11 februari 2020)
12. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses> (bezocht: 11 februari 2020)