

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

DATUM 15 september 2020
KENMERK CGM/200915-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsklasse porcine deltacoronavirus (*Coronavirus HKU15*)

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,


Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier 'Porcine deltacoronavirus (PDCoV)' (IG 20-195_2.13-000), ingediend door Universiteit Utrecht, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Porcine deltacoronavirus (PDCoV), oftewel het *Coronavirus HKU15*. Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd kan worden.

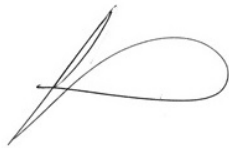
PDCoV is een besmettelijk varkenscoronavirus dat in 2012 in Hong Kong en in 2014 ook in Amerika ontdekt is, en zich inmiddels verspreid heeft door varkenspopulaties in Azië en Noord-Amerika. PDCoV kan acute waterige diarree veroorzaken, gepaard met overgeven. Geïnfecteerde dieren kunnen hierdoor gedehydrateerd raken, met soms fatale consequenties voor met name pasgeboren biggen. Verspreiding van PDCoV vindt waarschijnlijk plaats via de fecaal-orale route, en via besmette voorwerpen ('fomites'). Mogelijk kan ook via de luchtwegen infectie optreden. PDCoV kan in het laboratorium menselijke cellen infecteren. Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat mensen op natuurlijke wijze met dit virus geïnfecteerd kunnen worden.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het porcine deltacoronavirus (PDCoV, *Coronavirus HKU15*) als strikt-dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo. Aangezien PDCoV niet endemisch is in Nederland en een uitbraak tot biggensterfte en economische schade kan leiden, signaleert de COGEM dat het wenselijk is om met name bij dierproeven additionele maatregelen te hanteren om verspreiding naar de varkenspopulatie te voorkomen.



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.

- Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
- Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
DG Milieu en Internationaal

Pathogeniteitsclassificatie van het porcine deltacoronavirus (*Coronavirus HKU15*)

COGEM advies CGM/200915-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag getiteld 'Porcine deltacoronavirus (PDCoV)' (IG 20-195) van de Universiteit Utrecht, is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het porcine deltacoronavirus (ook bekend als *Coronavirus HKU15*) en voor plaatsing van deze virussoort in Bijlage 4 van de Regeling ggo.¹ Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd kan worden.

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. 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.

2.1 Strikt dierpathogene virussen

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.² 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.³ 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.

3. Porcine deltacoronavirus (PDCoV)/ *Coronavirus HKU15*

Het porcine deltacoronavirus (PDCoV), of *Coronavirus HKU15*, is een coronavirussoort uit het genus *Deltacoronavirus* (subgenus *Buldecovirus*), familie *Coronaviridae* (subfamilie *Orthocoronavirinae*).⁴ Van alle bekende varkenscoronavirussen (zoals Transmissible gastroenteritis virus (TGEV) of *Porcine epidemic diarrhoea virus* (PEDV)) is PDCoV de enige soort die behoort tot het genus *Deltacoronavirus*. De overige tot dusver bekende varkenscoronavirussen zijn ingedeeld in de genera *Alphacoronavirus* of *Betacoronavirus*.⁵

PDCoV is een enkelstrengs positief RNA virus met een envelop en een genoomgrootte van ongeveer 25,4 kb. Het genoom codeert voor 4 structurele eiwitten: de spike (S), envelop (E), membraan (M) en nucleocapside (N) eiwitten, en 4 accessoire eiwitten (ORF1a/1b, ORF6 en ORF7).^{5,6,7} Het virus is in 2012 geïdentificeerd in zieke varkens (met diarree) in Hong Kong en in 2014 is het virus ook in Amerika geïsoleerd uit varkens met diarree. Inmiddels circuleert het virus door varkenspopulaties in verschillende landen in Azië en Noord-Amerika.^{8,9}

PDCoV is zeer besmettelijk. Het virus kan de epitheelcellen in de darmen van varkens infecteren en daarmee acute waterige diarree veroorzaken die vaak gepaard gaat met overgeven. Geïnfecteerde dieren

kunnen hierdoor gedehydrateerd raken, met soms fatale consequenties voor met name jonge varkens (passegeboren biggen).^{5,7} De ziekteverschijnselen zijn vergelijkbaar met die van PEDV, maar infectie met PDCoV wordt in het algemeen minder ernstig geacht dan met PEDV.^{5,7,8,10} Van PDCoV zijn sterftepercentages bij zogende biggen gerapporteerd variërend tussen de 40% en meer dan 80%.⁷ In sommige gevallen is ook co-infectie met PEDV gerapporteerd.^{7,10} Een infectie die optreedt in varkensfokkerijen is meestal zelflimiterend en verdwijnt wanneer drachtige zeugen antistoffen tegen het virus produceren, die in de moedermelk aan de biggen worden overgedragen.⁵

Voor infectie maakt PDCoV gebruik van de aminopeptidase N (APN, ook wel CD13 genoemd) receptor van de gastheer. Hoewel deze receptor in verschillende weefsels tot expressie komt (o.a. in nierepitheelcellen, in de luchtwegen en het gastro-intestinaal systeem), lijkt infectie van PDCoV in varkens voornamelijk beperkt tot het darmstelsel (met name jejunum en ileum¹¹).¹² Aanwezigheid van de APN receptor wordt daarom als een belangrijke factor gezien voor infectie, maar er zijn waarschijnlijk ook andere factoren bij betrokken.^{12,13} De exacte transmissieroute van het virus is nog niet geheel duidelijk. Er wordt verondersteld dat de transmissieroute van PDCoV vergelijkbaar is met die van PEDV: voornamelijk verspreiding via de fecaal-orale route, of via geïnfecteerde 'fomites'. Of PDCoV via aerosolen verspreid kan worden, is nog onduidelijk.⁷ In sommige gevallen is het virus ook aangetoond in de neusholte van varkens, wat erop zou kunnen wijzen dat het virus ook via de respiratoire route zou kunnen verspreiden.⁹

Coronavirussen zijn normaal gesproken zeer soort-specifiek, maar hebben de potentie om zich aan te passen aan een nieuwe gastheer en hierbij van dier op mens (zoönose) of van mens op dier (omgekeerde zoönose) over te springen ('host-shifting'). Recente voorbeelden van voor de mens ziekmakende zoönotische coronavirussen zijn Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV) en Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), en het huidige circulerende SARS-CoV-2.

Verondersteld wordt dat PDCoV een overstap gemaakt heeft van vogels naar zoogdieren, omdat er grote genetische gelijkenis is met een vogelcoronavirus (sparrow CoV HKU17), en deltacoronavirussen in het algemeen in vogels aangetroffen worden.¹² Uit onderzoek naar experimentele infectie bij kuikens (van kippen en kalkoenen) blijkt dat vogels geïnoculeerd met het virus geïnfecteerd raken, diarree ontwikkelen en het virus over kunnen dragen aan contactvogels.⁸ Ook blijkt uit experimenten dat kalveren vatbaar zijn voor infectie met PDCoV na orale inoculatie, maar geen klinische verschijnselen hebben.¹⁴ *In vitro* experimenten hebben aangetoond dat PDCoV menselijke cellen kan infecteren,¹² maar volgens de aanvrager zijn er geen infecties van mensen met dit virus bekend. De aanvrager stelt daarom voor PDCoV als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft verscheidene varkenscoronavirussen geïdentificeerd: *Alphacoronavirus 1* subspecies Porcine respiratory coronavirus, *Betacoronavirus 1* subspecies Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus en *Porcine epidemic diarrhea virus* (PEDV) heeft zij allen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen.¹⁵ De COGEM heeft nog geen coronavirussen uit het

genus *Deltacoronavirus* geclassificeerd. Met uitzondering van het *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (SARS-CoV),¹⁶ het *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV)¹⁷ en SARS-CoV-2¹⁸ – die zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3 – zijn alle overige geclassificeerde coronavirussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.

5. Overweging en advies

PDCoV (*Coronavirus HKU15*) is een besmettelijk varkenscoronavirus dat zich heeft verspreid door varkenspopulaties in Azië en Noord-Amerika, en acute waterige diarree kan veroorzaken, gepaard met overgeven. Vooral pasgeboren biggen zijn gevoelig voor infectie en voor hen kan de ziekte fataal zijn. Het virus is niet endemisch in Nederland. De wijze waarop verspreiding van PDCoV plaatsvindt, is nog niet geheel duidelijk. Verondersteld wordt dat, eender aan andere varkenscoronavirussen, verspreiding via de fecaal-orale route plaatsvindt, en via ‘fomites’. Op basis van sequentieanalyses, en gezien het natuurlijke reservoir voor deltacoronavirussen (voornamelijk vogels) wordt gedacht dat het virus van vogels naar zoogdieren is overgesprongen. PDCoV kan in het laboratorium menselijke cellen infecteren. Ondanks dat de kans op kruisbesmetting van varkens naar mensen tijdens virusuitbraken in varkenshouderijen aanwezig is, zijn er bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat mensen op natuurlijke wijze met dit virus geïnfecteerd kunnen worden.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het porcine deltacoronavirus (PDCoV, *Coronavirus HKU15*) als strikt-dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

5.1 Signalerende opmerking

PDCoV is niet endemisch in Nederland. Omdat een uitbraak door uitsleep uit het laboratorium tot biggensterfte en economische schade kan leiden, signaleert de COGEM dat het wenselijk is om met name bij dierproeven additionele maatregelen te hanteren om verspreiding naar de varkenspopulatie te voorkomen.

Referenties

1. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezoekt: 2 september 2020)
2. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
3. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
4. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt: 2 september 2020)
5. Vlasova AN *et al.* (2020). Chapter 4, Porcine coronaviruses. In: Emerging and transboundary animal viruses, livestock disease and management. Eds. Malik YS *et al.* Springer Nature Singapore Pte Ltd.
6. Wang L *et al.* (2014). Complete genome sequence of porcine coronavirus HKU15 strain IN2847 from the United States. *Genome Announc.* 2:e00291-14

7. Jung K *et al.* (2016). Porcine deltacoronavirus infection: Etiology, cell culture for virus isolation and propagation, molecular epidemiology and pathogenesis. *Virus Res.* 226: 50-59
8. Boley PA *et al.* (2020). Porcine deltacoronavirus infection and transmission in poultry, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 26: 255-264
9. Woo PCY *et al.* (2017). Coronavirus HKU15 in respiratory tract of pigs and first discovery of coronavirus quasispecies in 5'-untranslated region. *Emerg. Microbes Infect.* 6: e53
10. Ma Y *et al.* (2015). Origin, evolution, and virulence of porcine deltacoronaviruses in the United States. *mBio* 6:e00064-15
11. Jung K *et al.* (2015). Pathogenicity of 2 porcine deltacoronavirus strains in gnotobiotic pigs. *Emerg. Infect. Dis.* 21: 650-654
12. Li W *et al.* (2018). Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility. *PNAS* 115: E5135-E5143
13. Zhu X *et al.* (2018). Contribution of porcine aminopeptidase N to porcine deltacoronavirus infection. *Emerg. Microbes Infect.* 7: 65
14. Jung K & Saif LJ (2017). Calves are susceptible to infection with the newly emerged porcine deltacoronavirus, but not with the swine enteric alphacoronavirus, *Porcine epidemic diarrhea virus*. *Arch. Virol.* 162: 2357–2362
15. COGEM (2019). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen (2019). COGEM advies CGM/190905-02
16. COGEM (2003). Toekenning pathogeniteitsklasse voor het aan SARS geassocieerde coronavirus. COGEM advies CGM/030429-01
17. COGEM (2013). Classificatie en werkzaamheden met *Middle East respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV). COGEM advies CGM/130822-01
18. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan. COGEM advies CGM/200211-01