

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

DATUM 02 december 2020
KENMERK CGM/201202-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie NDV stam LaSota (en afgeleiden)

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag van Stichting Wageningen Research (IG 20-248_2.13-000) betreffende een 2.13a verzoek voor de indeling van de vaccinstam LaSota (en daarvan afgeleide niet genetisch gemodificeerde stammen, in het bijzonder Clone 30) van het Newcastle disease virus in pathogeniteitsklasse 2 en de plaatsing op bijlage 4 van de Regeling ggo, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

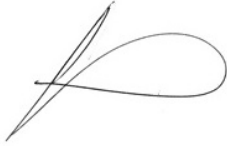
De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van vaccinstam LaSota (en daarvan afgeleide niet genetisch gemodificeerde stammen, in het bijzonder Clone 30) van het Newcastle disease virus (NDV), en de plaatsing van deze vaccinstam op Bijlage 4 van de Regeling ggo. NDV kan 'Newcastle disease' (pseudovogelpest) veroorzaken, een ernstige en zeer besmettelijke ziekte die verschillende vogelsoorten kan treffen. De ziekte wordt overgedragen door direct of indirect (via voer, uitwerpselen, water of kleding) contact, of via de lucht (aerosolen). Lentogene (niet-virulente) vaccinstammen LaSota en de daarvan afgeleide Clone 30 worden al lange tijd gebruikt als vaccin bij pluimvee en veroorzaken soms milde ziekteverschijnselen. Bij mensen wordt infectie met NDV zelden gerapporteerd en kan in zeldzame gevallen tot zelflimiterende conjunctivitis leiden. NDV kan niet worden overgedragen van mens naar mens.

Lentogene NDV stammen, waaronder LaSota en Clone 30, bevatten een monobasisch aminozuur op de klievingsplaats van het F₀-eiwit en voor deze stammen is een intracerebrale pathogeniteitsindex (ICPI) vastgesteld van minder dan <0,7. Op basis van deze eigenschappen worden zij avirulent geacht.

Al het bovenstaande in overweging nemende, adviseert de COGEM de NDV vaccinstammen LaSota en Clone 30 in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen en te plaatsen op Bijlage 4 van de Regeling ggo. Ook andere lentogene NDV stammen die een monobasische klievingsplaats bevatten in het F₀-eiwit en een ICPI van <0,7 adviseert de COGEM in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen.

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

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling zijn de COGEM leden prof. dr. J. Kortekaas, dr. ir. G.P. Pijlman en dr. B.P.H. Peeters niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van de Newcastle disease virus (NDV) vaccinstam LaSota (en afgeleiden)

COGEM advies CGM/201202-02

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een 2.13a verzoek van Stichting Wageningen Research (IG 20-248) betreffende de indeling van de vaccinstam LaSota van het Newcastle disease virus (NDV, *Avian paramyxovirus* type 1 (APMV-1) in pathogeniteitsklasse 2, en plaatsing van deze vaccinstam op bijlage 4 van de Regeling ggo. De COGEM is tevens gevraagd of aan van LaSota afgeleide niet-genetisch gemodificeerde stammen, in het bijzonder Clone 30, ook een pathogeniteitsklasse 2 toegekend kan worden. Een 2.13a verzoek wordt gedaan voor het aanvragen van de plaatsing van pathogene micro-organismen (van klasse 2, 3 en 4) op bijlage 4. In een 2.13a verzoek worden geen werkzaamheden beschreven.

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.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.

3. Newcastle disease virus (NDV)

3.1 Newcastle disease

Newcastle disease virus (NDV) (*Avian orthoavulavirus 1*, voorheen Avian paramyxovirus (APMV)-1)) is een negatief enkelstrengs RNA virus behorende tot het genus *Orthoavulavirus*, familie *Paramyxoviridae*.³ Het virus kan 'Newcastle disease', ofwel pseudovogelpest, veroorzaken, een zeer besmettelijke ziekte bij vele soorten vogels, waaronder kippen, fazanten, duiven, papegaaien en valkparkieten. Newcastle disease is wereldwijd één van de belangrijkste pluimveeziektes en staat vermeld op de lijst van meldingsplichtige dierziekten van de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE).^{4,5,6}

Niet elke soort is even gevoelig voor Newcastle disease; zo zijn kippen vatbaarder voor NDV dan eenden of ganzen. Ook variëren NDV stammen in virulentie en weefseltropisme.⁶ Op basis van de virulentie van het virus bij geïnfecteerde kippen, worden NDV stammen in verschillende pathotypen onderscheiden.^{6,7} De velogene (virulente) stammen veroorzaken ernstige systemische infecties met hoge morbiditeit en mortaliteit (beide oplopend tot wel 100%). Virussen die neurotroop velogeen zijn, veroorzaken hoge mortaliteit als gevolg van neurologische symptomen (draainek, verlammingen) en ademhalingsproblemen. Virussen die viscerotroop velogeen zijn, veroorzaken acute dodelijke infecties met onder meer bloederige darmontsteking en groene diarree. Mesogene (mild-virulente) stammen veroorzaken luchtweginfecties, afname in de eiproductie en neurologische verschijnselen en hebben een lage mortaliteit (<10%). Lentogene (niet-virulente) stammen veroorzaken een milde infectie van de luchtwegen (niezen, hoesten) en een geringe afname in eiproductie. Als laatste zijn er ook virussen die asymptomatische infecties veroorzaken, waarbij de virusreproductie hoofdzakelijk in de darmen plaatsvindt.^{6,7,8}

NDV wordt overgedragen door direct contact met geïnfecteerde vogels, of indirect via contact met besmet voer, uitwerpselen, water of kleding. Daarnaast is NDV ook door de lucht overdraagbaar via aerosolen.^{6,7} Vooral in mest kan het virus een lange tijd infectieus blijven.⁶ Wereldwijd wordt pluimvee gevaccineerd tegen NDV, met vaccinstammen afgeleid van lentogene virusstammen.¹⁶

Mensen kunnen in potentie geïnfecteerd raken met NDV, zowel door virulente stammen als ook door niet-virulente vaccinstammen.¹¹ Dergelijke infecties zijn zelflimiterend en leiden niet tot ernstige ziekte.¹¹ Er zijn enkele sporadische gevallen van conjunctivitis bij mensen gerapporteerd.⁹ Er is onder andere een uitbraak van NDV in een pluimveebedrijf beschreven, waarbij 40 personen geïnfecteerd raakten en kortdurende conjunctivitis ontwikkelden (3-4 dagen) zonder systemische symptomen.¹⁰ Mens-op-mens transmissie is nog nooit gerapporteerd.¹¹ NDV kan efficiënter repliceren in humane kankercellen dan in normale humane cellen.^{12,20} Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er in normale cellen een interferon-respons opgang komt na infectie met NDV, terwijl interferon-signalroutes vaak defectief zijn in kankercellen.²⁰ NDV wordt om deze reden als oncolytisch agens voor humaan gebruik toegepast.^{12,13,20,14}

3.2 Genomische organisatie van NDV

Het enkelstrengs negatief RNA genoom van NDV is ~15 kb lang en codeert voor zes eiwitten: het nucleocapside (N), fosfoproteïne (P), matrix-eiwit (M), fusie-eiwit (F), haemagglutinine-neuraminidase eiwit (HN) en het 'large' polymerase eiwit (L).^{15,16} Door 'RNA editing' tijdens de transcriptie van het P gen worden twee additionele eiwitten (genaamd V- en W-eiwit) geproduceerd.¹⁶ Het RNA-afhankelijke RNA-polymerase bestaat uit de P en L eiwitten. Het RNA-genoom, ingepakt door het N-eiwit, vormt samen met het RNA-afhankelijke RNA-polymerase, een zogenaamd ribonucleoproteïne (RNP) complex. Het M-eiwit bekleedt het binnenoppervlak van het lipidemembraan en is betrokken bij het vrijkomen van het virus uit de cel en de regulatie van de transcriptie. De oppervlakte-glycoproteïnen HN en F bevinden zich in het lipidemembraan en zijn respectievelijk verantwoordelijk voor de binding aan sialzuur (SA) receptoren van de gastheer cel, en fusie van de virale envelop met de gastheer cel.^{15,16} Sialzuren zijn wijd verspreid aanwezig op het oppervlakte van alle celtypen van gewervelde en

sommige ‘hogere’ ongewervelde dieren.¹⁷ De gehele replicatie-cyclus van NDV vindt plaats in het cytoplasma van de gastheercel.²⁰

Het F-eiwit is een belangrijke bepalende factor voor NDV virulentie. Voordat nieuwgevormde virusdeeltjes infectieus zijn, moet het F₀ molecuul door proteases van de gastheercel gesplitst worden in de F₁- en F₂-eiwitten. De F-eiwitten van lentogene NDV stammen bezitten een basisch aminozuur bij de klievingsplaats van het F₀ eiwit, en kunnen enkel door extracellulaire trypsine-achtige proteases die in de luchtweg- of - maagdarmkanaalcellen van de gastheer aanwezig zijn, worden gesplitst. Virulente NDV stammen hebben meerdere basische aminozuren bij de klievingsplaats van het F₀ precursor eiwit.^{18,19} Deze kunnen door intracellulaire furine proteases die aanwezig zijn in vrijwel alle lichaamscellen, worden gekliefd. Hierdoor kunnen deze NDV stammen in veel verschillende weefsels repliceren en fatale systemische infectie veroorzaken.^{16,20} Uit onderzoek blijkt dat aanpassing van het enkele basische aminozuur op de klievingsplaats van een lentogene stam naar een polybasisch motief, de virulentie doet toenemen. Naast het F-eiwit kan ook het NH eiwit een rol spelen bij de virulentie.²¹ Zo kan de virulentie van een lentogene stam ook verhoogd worden door substitutie van het NH gen met die van een virulente stam.²²

3. 3 Lentogene NDV vaccinstammen LaSota en Clone 30

De lentogene NDV stam LaSota replicateert hoofdzakelijk in de luchtwegen van kippen. Deze stam wordt wereldwijd al decennia lang als levend vaccin ingezet om pluimvee tegen Newcastle disease te beschermen, en kent een lange historie van veilig gebruik bij pluimvee.²³ Daarnaast vindt onderzoek plaats met gg-NDV stammen, waaronder LaSota, voor toepassing als recombinant virusvaccin om mensen en dieren tegen pathogenen zoals Ebolavirus, ‘Middle East respiratory syndrome’-coronavirus, ‘Severe acute respiratory syndrome’-coronavirus, Human immunodeficiency virus (HIV), vogelgriepvirus en ‘Rift Valley fever’ virus, te beschermen.^{20, 24} In verscheidene pre-klinische studies bij niet-humane primaten zijn de veiligheid en werkzaamheid van NDV stammen (waaronder LaSota) als potentiële vectoren voor humane vaccins onderzocht.^{24,25,26,27} In een studie van Bukreyev *et al.* (2005) is een recombinante LaSota vector die het HN eiwit van ‘human parainfluenza virus’ type 3 (HPIV3) tot expressie bracht, geconstrueerd en is attenuatie van het recombinante virus bij niet-humane primaten aangetoond.²⁷ De niet-humane primaten werden intranasaal en intracheaal geïnoculeerd met de recombinante NDV stam LaSota (twee doseringen van 10^{6,5} PFU). Dit werd goed getolereerd, veroorzaakte geen symptomen, en er was sprake van zeer beperkte virusreplacatie in de luchtwegen.²⁷ In een andere studie werd een recombinante NDV stam met het HA eiwit van H5N1, intranasaal en intracheaal toegediend (twee doseringen van 10⁷ PFU) aan niet-humane primaten. Ook in deze studie werd slechts zeer beperkte replicatie waargenomen, met beperkte virus shedding in luchtwegsecreties.²⁸ Deze preklinische studies bij niet-humane primaten wijzen er op dat de geattenuerde op NDV-gebaseerde virusvaccins geschikte kandidaten kunnen zijn voor verdere ontwikkeling als humane vaccinvectoren.^{16,24}

LaSota wordt veel toegepast als vaccin, maar kan post-vaccinatie respiratoire bijwerkingen geven. Hierdoor zijn in de loop der jaren verschillende alternatieve lentogene NDV stammen ontwikkeld, die

een vergelijkbare bescherming kunnen bieden, maar minder bijwerkingen geven. Eén daarvan is Clone 30, een geselecteerde kloon van de LaSota ouderstam²⁹ die minder respiratoire bijwerkingen geeft, en ook al vele jaren wereldwijd als levend vaccin wordt toegepast in de pluimveehouderij en een lange historie van veilig gebruik kent.^{30,31,32} Deze kloon komt op nucleotideniveau voor 99,78% overeen met LaSota, en op basis van aminozuursequenties tussen de 98,4% en 100% voor de L-, NP-, P-, M-, F- en HN-eiwitten.³³

Lentogene varianten van NDV zoals LaSota en Clone 30 kunnen onderscheiden worden van virulente NDV stammen door aanwezigheid van een monobasisch aminozuur bij de klievingsplaats van het F₀ eiwit, waardoor het F eiwit enkel door de extracellulaire trypsine-achtige proteases, die in de luchtweg- of maagdarmkanaalcellen van de gastheer aanwezig zijn, kan worden gesplitst. Vanwege de brede variatie in klinische symptomen bij NDVs geldt volgens de richtlijnen van de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE) dat een infectie met een NDV stam die een klievingsplaats met meerdere basische aminozuren bevat in het F-eiwit, meldingsplichtig is.³⁴ Ook kan onderscheid gemaakt worden op basis van een fenotypische analyse in de vorm van een pathogeniteitsindex door klinische symptomen of het overlijden van geïnfecteerde vogels in kaart te brengen. Een veelgebruikte methode betreft intracerebrale pathogeniteitsindex (ICPI) in eendagskuikens. De ICPI wordt als de internationale, wetenschappelijke standaard beschouwd. De OIE hanteert als definitie van een meldingsplichtig (virulent) NDV isolaat dat deze stam een klievingsplaats bevat met meerdere basische aminozuren in het F₀ eiwit, ofwel een ICPI index in eendagskuikens heeft van 0,7 of hoger.^{35,36} NDV isolaten die slechts één van deze kenmerken hebben, mogen in de EU niet voor vaccinproductie worden gebruikt, ook niet wanneer het geïnactiveerde vaccins betreft. In onderzoek van Orsi *et al.* (2009) is onder andere voor LaSota en Clone 30 de ICPI bepaald en deze is vastgesteld op 0,02 tot 0,37 voor LaSota en op 0,11 voor Clone 30.³⁷

Alle NDV stammen, waaronder de lentogene vaccinstammen LaSota en Clone 30, kunnen conjunctivitis veroorzaken bij de mens, maar overdracht van mens-op-mens is nog nooit gerapporteerd.¹¹

4. Eerdere COGEM adviezen

Aangezien de velogene stammen van NDV een hoge mortaliteit kunnen veroorzaken in pluimvee en dieren het virus kunnen verspreiden, terwijl ze nog geen ziekteverschijnselen vertonen, heeft de COGEM het wild-type NDV (APMV-1) ingedeeld als strikt dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 3.^{38,39}

De COGEM heeft Clone 30 en andere van LaSota afgeleide stammen niet eerder geclassificeerd. Wel heeft zij in het verleden tweemaal geadviseerd over omlaagschaling van laboratoriumwerkzaamheden met gg-varianten van Clone 30; eenmaal over laboratoriumwerkzaamheden met gg-Clone 30 waar sequenties coderend voor cytokinen (IL-2, IL-12 en IFN- γ) in geïnsereerd zijn,⁴⁰ en over gg-Clone 30 waarbij de F en HN genen uitgewisseld werden met die van APMV-3, -6 en -8 (de COGEM heeft APMV 2-9 in 2013 ingedeeld in PG klasse 2⁴¹).⁴² In beide gevallen heeft de COGEM geadviseerd de laboratoriumwerkzaamheden in te schalen op ML-II. In 2020 heeft zij ingestemd met omlaagschaling voor laboratoriumwerkzaamheden met gg-LaSota waarin de sequentie van het Spike-eiwit van SARS-CoV-2 geïnsereerd was.⁴³

5. Overweging en advies

De NDV stam LaSota en daarvan afgeleide Clone 30 worden al lange tijd toegepast als vaccins in de pluimveehouderij en kennen lange historie van veilig gebruik. In tegenstelling tot virulentere isolaten van NDV die een ernstige systemische infecties met hoge morbiditeit en mortaliteit kunnen veroorzaken bij vele vogelsoorten, veroorzaken lentogene stammen zoals LaSota enkel milde infecties van de luchtwegen en een geringe afname in eiproductie. Van Clone 30 zijn de ziekteverschijnselen na infectie nog milder dan voor LaSota. In mensen kunnen lentogene vaccinstammen in zeldzame gevallen zelflimiterende conjunctivitis veroorzaken. Omdat infectie bij mensen maar zeer sporadisch gerapporteerd wordt, enkel milde symptomen veroorzaakt (tijdelijke conjunctivitis), en verspreiding van mens naar mens niet optreedt, beschouwt de COGEM - eender aan de species NDV -, ook vaccinstam LaSota en hiervan afgeleide Clone 30 als strikt dierpathogene virussen.

Een belangrijke indicator van virulentie van NDV stammen is de aanwezigheid een mono- of polybasisch aminozuur in de klievingsplaats van het F₀ precursor eiwit. Uit onderzoek is gebleken dat aanpassing van een mono- naar een polybasisch motief zorgt voor een verhoging van de virulentie.^{15,19,22} Volgens de richtlijnen van de OIE, die als internationale standaard worden beschouwd, kunnen virulente NDV isolaten onderscheiden worden door aanwezigheid van een polybasische klievingsplaats en een ICPI-index van meer dan 0,7. Zowel LaSota als Clone 30 beschikken over een monobasische klievingsplaats en een ICPI index van <0,7.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM om de NDV vaccinstammen LaSota en hiervan afgeleide Clone 30 in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen, en op te nemen in Bijlage 4 van de Regeling ggo.

5.1 Andere lentogene NDV stammen

Naast LaSota en Clone 30 bestaan er ook andere lentogene NDV stammen die als vaccin gebruikt worden en een vergelijkbaar of milder ziektebeeld geven dan LaSota. Voorbeelden hiervan zijn Hitchner B1 (B1), VG/GA, C2 en Ulster (Ulster 2C). Deze stammen zijn eveneens in het bezit van een monobasische klievingsplaats in het F₀-eiwit, en tevens is voor deze stammen een ICPI vastgesteld van <0,7.³⁷ Vanwege de avirulente eigenschappen, adviseert de COGEM deze NDV stammen, in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen. Daarnaast zijn er nog andere niet nadergenoemde lentogene stammen met een monobasische klievingsplaats en een ICPI van <0,7. Ook deze stammen komen in aanmerking voor classificatie als strikt dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 2.

5.2 Werkzaamheden met lentogene NDV stammen op ML-II

De COGEM merkt op dat NDV een meldingsplichtige dierziekte is.⁴ Daarnaast is NDV aerogeen overdraagbaar en kan het virus bij mensen in zeldzame gevallen tijdelijke conjunctivitis veroorzaken. De COGEM adviseert derhalve (conform 9.1.1.3.3.9 van de Regeling ggo) om bij laboratorium-werkzaamheden met lentogene NDV stammen uit pathogeniteitsklasse 2 (i.e., met behoud van een monobasische klievingsplaats en een ICPI van <0,7) om mogelijk uitsleep te voorkomen, op ML-II

aanvullende voorschriften te hanteren; namelijk het dragen van handschoenen tijdens de werkzaamheden en het uitvoeren van open handelingen in een veiligheidskabinet van klasse II.

6. Conclusie

Concluderend adviseert de COGEM om lentogene NDV stammen die een monobasische klievingsplaats bevatten in het F₀-eiwit en hiervan een ICPI vastgesteld is van < 0,7 (uitgevoerd conform de richtlijnen van de OIE), in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogenen.

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. International Committee on Taxonomy of Viruses. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt: 27 november 2020)
4. World Organisation for Animal Health (OIE). OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2020. <https://www.oie.int/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2020/> (bezoekt: 27 november 2020)
5. Alexander DJ *et al.* (2012). The long view: a selective review of 40 years of Newcastle disease research. *Avian Pathol.* 41: 329–335.
6. OIE-World Organisation for Animal Health. <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/animal-diseases/Newcastle-disease/> (bezoekt: 27 november 2020)
7. Wageningen University & Research (WUR). Newcastle disease (pseudovogelpest). <https://www.wur.nl/nl/Onderzoek-Resultaten/Onderzoeksinstituten/Bioveterinary-Research/Dierziekten/Virusziekten/Newcastle-disease-3.htm> (bezoekt: 27 november 2020)
8. Food and Agriculture Organisation of the United Nations. Chapter 1: Newcastle disease virology and epidemiology. <http://www.fao.org/3/y5162e/y5162e02.htm> (bezoekt: 27 november 2020)
9. Lippmann O (1952). Human conjunctivitis due to the Newcastle-disease virus of fowls. *Am. J. Ophthalmol.* 35: 1021-1028
10. Nelson CB *et al.* (1952). An outbreak of conjunctivitis due to Newcastle disease virus (NDV) occurring in poultry workers. *Am. J. Public Health Nations Health* 42: 672-678
11. Alexander DJ (2000). Newcastle disease and other avian paramyxovirus. *Rev. Sci. Tech.* 19: 443-462
12. National Cancer Institute. Newcastle Disease Virus (PDQ®)–Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/ndv-pdq> (bezoekt: 27 november 2020)
13. Freeman AI *et al.* (2006). Phase I/II trial of intravenous ndv-huj oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. *Mol. Ther.* 13: 221-228
14. Kim SH & Samal SK (2016). Newcastle disease virus as a vaccine vector for development of human and veterinary vaccines. *Viruses* 8: 183
15. Peeters BP *et al.* (1999). Rescue of Newcastle disease virus from cloned cDNA: Evidence that cleavability of the fusion protein is a major determinant for virulence. *J. Virol.* 73: 5001-5009

16. Ganar K *et al.* (2014). Newcastle disease virus: current status and our understanding. *Virus Res.* 184: 71-81
17. Varki A (2008). Sialic acids in human health and disease. *Trends Mol Med.* 14: 351–360.
18. Kim SH *et al.* (2012). Replication, Neurotropism, and Pathogenicity of Avian Paramyxovirus Serotypes 1–9 in Chickens and Ducks. *PLoS ONE* 7: e34927
19. Römer-Oberdörfer A *et al.* (2003). Contribution of the length of the HN protein and the sequence of the F protein cleavage site to Newcastle disease virus pathogenicity. *J. Gen. Virol.* 84: 3121-3129
20. Bello MB *et al.* (2020). Exploring the prospects of engineered Newcastle disease virus in modern vaccinology. *Viruses* 12: 451
21. Yuan P *et al.* (2012). Structure of the Ulster Strain Newcastle Disease Virus Hemagglutinin-Neuraminidase Reveals Auto-Inhibitory Interactions Associated with Low Virulence. *PLoS Pathog.* 8: e1002855
22. Römer-Oberdörfer A *et al.* (2006). Enhancement of Pathogenicity of Newcastle Disease Virus by Alteration of Specific Amino Acid Residues in the Surface Glycoproteins F and HN. *Avian Diseases* 50: 259-263
23. Goldhaft TM (1980). Historical note on the origin of the LaSota strain of Newcastle disease virus. 24: 297-301
24. Kim SH & Samal SK (2016). Newcastle disease virus as a vaccine vector for development of human and veterinary vaccines. *Viruses* 8: 183
25. DiNapoli JM (2007). Newcastle disease virus, a host range-restricted virus, as a vaccine vector for intranasal immunization against emerging pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 9788–9793.
26. Bukreyev A *et al.* (2007). Successful topical respiratory tract immunization of primates against Ebola virus. *J. Virol.* 81: 6379–6388.
27. Bukreyev A *et al.* (2005). Recombinant Newcastle disease virus expressing a foreign viral antigen is attenuated and highly immunogenic in primates. *J. Virol.* 79: 13275-133
28. DiNapoli, JM *et al.* (2007). Immunization of primates with a Newcastle disease virus-vectored vaccine via the respiratory tract induces a high titer of serum neutralizing antibodies against highly pathogenic avian influenza virus. *J. Virol.* 81: 11560–11568
29. Voeten AC *et al.* (1987). Comparison of the effect of live Newcastle disease vaccine Clone 30 in broilers administered at day 1 or at day 7 and the effect of H120 vaccination at 17 days of age: A field experiment. *Veterinary Quarterly* 9: 38-48
30. De Boer GF *et al.* (1994). Interaction between chicken anaemia virus and live Newcastle disease vaccine. *Avian Pathol.* 23(2):263-75
31. Voeten AC *et al.* (1987). Comparison of the effect of live Newcastle disease vaccine Clone 30 in broilers administered at day 1 or at day 7 and the effect of H120 vaccination at 17 days of age: A field experiment. *Veterinary Quarterly* 9: 38-48
32. Perozo F *et al.* (2009). The VG/GA strain of Newcastle disease virus: mucosal immunity, protection against lethal challenge and molecular analysis. *Avian Pathology* 37: 237-245
33. Römer-Oberdörfer A *et al.* (1999). Generation of recombinant lentogenic Newcastle disease virus from cDNA. *J. Gen. Vir.* 80: 2987-2995

34. Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE 2019). Chapter 10.9, Infection with Newcastle disease virus. Terrestrial Animal Health Code 28/06/2019
35. Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE 2018). Chapter 3.3.14, Newcastle disease (infection with Newcastle disease virus). OIE Terrestrial Manual, 964-983
36. Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE 2019). Chapter 10.9, Infection with Newcastle disease virus. Terrestrial Animal Health Code 28/06/2019
37. Orsi MA *et al.* (2009). Newcastle Disease Virus Vaccine Strains: Immunogenicity is not influenced by ICPI. Braz. Jour. Poult. Sc. 11: 129-133
38. COGEM (2006). Classificatie van dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/060420-04
39. COGEM (2019). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen (2019). COGEM advies CGM/190905-02
40. COGEM (2002). Genetische modificatie van enkel-strengs RNA virussen met behulp van infectieuze cDNA methodieken. COGEM advies CGM/140404-01
41. COGEM (2013). Classificatie van humaan- en dierpathogene RNA virussen. COGEM advies CGM/131031-02
42. COGEM (2014). Uitwisseling van de oppervlakte eiwitten F en HN tussen aviaire Paramyxovirussen. COGEM advies CGM/140404-01
43. COGEM (2020). Inschaling van werkzaamheden met een recombinant Newcastle disease virus met spike van SARS-CoV-2. COGEM advies CGM/200605-01