

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

**DATUM** 16 maart 2021  
**KENMERK** CGM/210316-02  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie Baboon endogenous retrovirus

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier getiteld “Verzoek werkzaamheden met retrovirale systemen met envelopvectoren van Baboon Endogenous Retrovirus (BaEV)” (IG 21-022\_2.8-000) van Neogene Therapeutics, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Baboon endogenous retrovirus (BaEV). Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd kan worden.

BaEV is aanwezig in het genoom van bavianen. Het virus wordt op deze wijze doorgegeven aan het nageslacht, wat kenmerkend is voor zogeheten endogene retrovirussen. BaEV is voornamelijk inactief in het genoom aanwezig, maar kan infectieuze virusdeeltjes vormen onder specifieke omstandigheden. BaEV is aangetroffen in het genoom van bavianen en verwante apensoorten, maar niet in mensen en mensapen. Er zijn geen rapportages bekend over associaties van BaEV met ziekten in mens of dier.

De COGEM adviseert om BaEV in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogeen virus, en op te nemen in Bijlage 4 van de Regeling ggo. Daarbij merkt de COGEM op dat de biologie van endogene retrovirussen zoals BaEV zeer complex is, en dat ze voornemens is om in de toekomst een nader advies over de classificatie van endogene retrovirussen uit te brengen.



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 IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's, DG Milieu  
                  en Internationaal

# Pathogeniteitsclassificatie van het Baboon endogenous retrovirus

## COGEM advies CGM/210316-02

### 1. Inleiding

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag van Novogene Theurapeutics te Amsterdam, is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Baboon endogenous retrovirus (BaEV) (IG 21-022) en de plaatsing van dit virus op Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).<sup>1</sup> 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 van een micro-organisme de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden de 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.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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. Endogene retrovirussen**

De familie van de *Retroviridae* bestaat uit twee subfamilies en elf genera, waar onder andere de lentivirussen en gammaretrovirussen deel van uitmaken.<sup>4</sup> Retrovirussen worden gekenmerkt door een enkelstrengs RNA genoom dat wordt omgezet naar dubbelstrengs DNA en in het genoom van de gastheer integreert. Het enkelstrengs RNA genoom van retrovirussen is omgeven door capsid-eiwitten en een lipidenmembraan, de zogenaamde ‘virusenvelop’. Het RNA wordt door een virus-specifiek polymerase, het ‘reverse transcriptase’ omgezet naar dubbelstrengs DNA. Dit zogenaamde provirale genoom wordt geïntegreerd in het genoom van de gastheer, waardoor het retrovirale genoom hierin aanwezig kan blijven zolang de gastheercel blijft bestaan.<sup>5</sup> Vanuit het provirale genoom in de gastheercel kunnen nieuwe infectieuze virale deeltjes gevormd worden welke op hun beurt nieuwe cellen infecteren (horizontale transmissie).<sup>5,6</sup> Wanneer de integratie van het retrovirus plaatsvindt in het genoom van een kiemcel, zoals gameten of een embryo, kan de retrovirale sequentie doorgegeven worden aan het nageslacht (verticale transmissie).<sup>5,6</sup> Een zodanig geïntegreerde retrovirale sequentie wordt een endogeen retrovirus (ERV) genoemd. Dit in tegenstelling tot verspreidende infectieuze replicatie-competente retrovirussen die als exogeen worden aangemerkt. ERVs zijn onderhevig aan selectiedruk waardoor zij in de loop der tijd kunnen verdwijnen uit de populatie ofwel geïnactiveerd worden door mutaties of epigenetische modificaties.<sup>7</sup> In het genoom van hedendaagse gewervelde

dieren worden ERVs aangetroffen, maar dit betreffen vaak ‘overblijfselen’ van eerdere infecties met verschillende retrovirussen gedurende de evolutie die miljoenen jaren geleden plaats hebben gevonden.<sup>8</sup> De meerderheid van deze ERVs zijn geïnactiveerd (door mutaties of epigenetische modificaties) en coderen niet voor functionele eiwitten.<sup>7,9</sup> Zo zou 8 tot 10% van het menselijk genoom bestaan uit endogene retrovirale elementen.<sup>6</sup> In sommige diersoorten worden intacte (of vrijwel intacte) ERVs aangetroffen, waarin de meeste of zelfs alle retrovirale elementen aanwezig zijn. Of een ERV in staat is om nieuwe infectieuze exogene virussen te vormen lijkt afhankelijk te zijn van verschillende factoren. Intacte (of vrijwel intacte) ERVs kunnen bijvoorbeeld infectieuze exogene retrovirussen vormen bij blootstelling aan mutagene agentia, langdurige celkweek of na recombinatie met verwante exogene virussen.<sup>10,11,12</sup>

#### **4. Baboon endogenous virus**

Het Baboon endogenous virus (BaEV) is een endogeen gammaretrovirus dat oorspronkelijk is ontdekt in bavianenweefsel. BaEV sequenties worden aangetroffen in een aantal verwante apensoorten (zogenoemde apen van de Oude Wereld), maar niet in mensen en mensapen.<sup>13</sup> BaEV is voornamelijk als een inactief ERV in het genoom aanwezig, waarbij geen exogene virusdeeltjes gevormd worden.<sup>13,14</sup> Bavianencellen kunnen per genoom 50-100 kopieën van BaEV bevatten, waarvan verondersteld wordt dat een groot deel defect is.<sup>13</sup> Onder bepaalde omstandigheden kunnen exogene BaEV virusdeeltjes wel gevormd worden, zoals bij de kweek van bavianencellen in een co-cultuur met vatbare zoogdiercellen.<sup>13,15</sup> Waardoor BaEV in specifieke omstandigheden wel exogene virusdeeltjes vormt, is niet geheel duidelijk, al wordt het mechanisme waardoor virusdeeltjes vrijkomen wel onderzocht. Zo is aangetoond dat de vorming van exogene retrovirussen uit geïnfecteerde cellen op gang wordt gebracht door de interactie tussen cellulaire factoren van de gastheer en zogeheten virale L-domeinen. Bij BaEV gaat het PPPY L-domein een interactie aan met factoren die het ‘endosomal sorting complex required for transport’ (ESCRT) mechanisme van de gastheer in gang zetten om nieuwe virusdeeltjes te vormen.<sup>16</sup>

Een intact retroviraal genoom bevat ten minste drie genen, te weten de *gag*, *pol* en *env* genen welke respectievelijk coderen voor de capsid-eiwitten, reverse transcriptase, integrase en protease en de envelop-eiwitten. Het BaEV virale genoom is volledig gesequenced, en is 8507 baseparen groot.<sup>17,18</sup> De *gag* en *pol* genen van BaEV vertonen gelijkenis met die van de type C muisretrovirussen.<sup>17,18</sup> Het *env* gen lijkt daarentegen meer overeen te komen met die van de type D retrovirussen, waardoor BaEV als een chimeer virus wordt aangemerkt.<sup>17,18</sup> Op basis van fylogenetische analyses wordt BaEV geacht af te stammen van het type D endogeen retrovirus ‘simian endogenous type D betaretrovirus’ (SERV).<sup>19</sup> BaEV is niet opgenomen in het taxonomy register van de ‘International Committee on Taxonomy of Viruses’ (ICTV).<sup>4</sup>

#### **5. Internationale classificaties**

Instanties uit Duitsland<sup>20</sup>, België<sup>21</sup>, Zwitserland<sup>22</sup> en Canada<sup>23</sup> die de pathogeniteitsclassificaties van biologische agentia overzien hebben geen van allen BaEV geïdentificeerd.

## 6. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft recentelijk een generiek advies uitgebracht over de inschaling van werkzaamheden met vectordeeltjes afkomstig van lentivirussen en gammaretrovirussen, waarbij ook de ERVs uitvoerig beschouwd zijn.<sup>24</sup> In 2015 heeft de COGEM een advies uitgebracht over het endogene gammaretrovirus Feline endogenous retrovirus RD-114.<sup>25</sup> Dit virus is omschreven als replicatiecompetent en wordt beschouwd als een recombinant van een Feline endogeen retrovirus en BaEV. De COGEM heeft geadviseerd om Feline endogenous retrovirus RD-114 als strikt dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

## 7. Overweging

### 7.1 Pathogeniteitsclassificatie van ERVs in het algemeen

ERVs zijn geïntegreerd in het genoom van de gastheer en worden doorgegeven aan het nageslacht. Het merendeel van de ERVs in zoogdiergenomen zijn door de jaren heen gemuteerd en niet langer intact.<sup>5,6</sup> Niet-intacte ERVs missen retrovirale elementen waardoor geen exogene infectieuze virusdeeltjes gevormd kunnen worden. De endogene retrovirale genen kunnen tot expressie komen, wat kan resulteren in de vorming van retrovirale eiwitten.<sup>26,27</sup> ERVs die intact of vrijwel intact zijn, bevatten de meeste of alle elementen van het retroviraal genoom en zijn daardoor onder bepaalde omstandigheden in staat exogene virussen te vormen. Expressie van ERVs wordt in verband gebracht met verschillende typen kanker en auto-immuunziekten. Er wordt in de wetenschappelijke literatuur gesuggereerd dat humane ERVs betrokken kunnen zijn bij prostaat-, borst- en eierstokkanker, melanomen, reumatoïde artritis, multiple sclerose (MS) en amyotrofische laterale sclerose (ALS).<sup>27,28</sup>

Intacte of vrijwel intacte ERVs zijn niet alleen in staat om virale eiwitten te produceren, maar kunnen uit de endogene sequenties ook infectieuze exogene virussen vormen die zich verspreiden. Bij het classificeren van de pathogeniteit van zulke ERVs kan de mate van verspreiding naar nieuwe gastheren en de mate van expressie van virale genen in een nieuwe gastheersoort lastig te voorspellen zijn. Het verkennen van de potentiële pathogeniteit van ERVs in een nieuwe gastheer, op basis van de eigenschappen van het ERV in de oorspronkelijke gastheer, kan een incompleet beeld geven waardoor de pathogeniteit van het ERV onderschat kan worden. Daarom is het ook van belang om de pathogeniteit van chimere virussen op basis van normaliter inactieve ERVs goed in kaart te brengen.

Het onderscheid tussen endogene en exogene retrovirussen kan onduidelijk zijn, wat de classificatie van ERVs bemoeilijkt. Voor een aantal zoogdierretrovirussen is reeds aangetoond dat zij zowel een endogene als een infectieuze exogene vorm bezitten, zoals het *Murine leukemia virus* (MuLV) en het *Koala retrovirus* (KoRV).<sup>29,30</sup> Daarnaast kunnen ERVs onder bepaalde laboratoriumomstandigheden spontaan replicatiecompetente virusdeeltjes produceren, zoals is aangetoond met het *Rat leukemia virus* (RaLV) na herhaalde passage van embryonale rattencellen.<sup>10</sup>

Gezien de onduidelijkheden in het onderscheid tussen endogene en exogene retrovirussen is het lastig om voor deze virussen te bepalen welke pathogeniteitsklasse toegekend dient te worden. In verband met de beperkte tijd die beschikbaar is gesteld aan de COGEM om over de pathogeniteitsclassificatie van BaEV te adviseren, zal de COGEM dit advies niet verder ingaan op de complexiteit van ERV-

classificaties in het algemeen, maar zij is voornemens dit nader te onderzoeken en toe te lichten in een toekomstig advies.

### **7.2 Voorkomen en verspreiding van BaEV**

Het virale genoom van het BaEV is een paar miljoen jaar geleden geïntegreerd in het genoom van kiemcellen van de voorouder van bavianen en een aantal verwante apensoorten van de ‘Oude wereld’.<sup>31</sup> Dit zou plaatsgevonden hebben na de evolutionaire splitsing van apensoorten en mensen, ongeveer 36 miljoen jaar geleden, wat kan verklaren waarom BaEV sequenties niet zijn aangetroffen in mensen en mensaapsoorten.<sup>19</sup> Aangezien BaEV sequenties voorkomen in verschillende apensoorten zonder gemeenschappelijke voorouder, maar verschillende sequenties zich clusteren in apensoorten met een gemeenschappelijke habitat (24.000 tot 400.000 jaar geleden), kan niet uitgesloten worden dat er middels exogene BaEV virusdeeltjes horizontale transmissie kan plaatsvinden.<sup>31</sup>

### **7.3 BaEV sequenties in bavianen**

In de genomen van verschillende BaEV isolaten uit bavianen, zijn geen grote deleties of defecten gedetecteerd<sup>13</sup>, waardoor BaEV als een intact ERV omschreven kan worden. De bavianembryo fibroblastcellijn BEF-3 bevat zeer veel BaEV sequenties en kan virusdeeltjes vormen. In BaEV genomen die geïsoleerd waren uit de BEF-3 cellijn zijn wel defecten aangetoond: drie van de vier onderzochte BaEV klonen was defect.<sup>15</sup>

### **7.4 Exogeen BaEV**

BaEV wordt verondersteld onder natuurlijke omstandigheden niet voor te komen als exogeen virus, maar onder bepaalde condities, zoals co-cultuurkweek, kunnen virusdeeltjes wel worden gevormd.<sup>13</sup> De bavianencellijn BEF-3 vormt infectieuze exogene virusdeeltjes, waarbij de aanwezigheid van vele BaEV kopieën per genoom waarschijnlijk een rol speelt.<sup>15</sup> Daarnaast is aangetoond dat BaEV ‘viruslike particles’ gevormd kunnen worden uit Vero-cellen (afkomstig van de groene meerkat) door de cellen te induceren met het chemische middel 5-azacytidine (AzaC).<sup>32</sup> De Vero-cellen vormden middels deze methode ook virusachtige deeltjes van het BaEV-aanverwante SERV.<sup>32</sup>

Infectieuze BaEV klonen worden gebruikt in onderzoek naar het mechanisme waarmee BaEV in staat is om infectieuze virusdeeltjes te vormen<sup>16</sup> of naar interactie van BaEV met gastheerreceptoren.<sup>33</sup> Experimenten met BaEV tonen aan dat de geproduceerde virusdeeltjes in staat zijn humane cellen te infecteren en in het genoom te integreren.<sup>14</sup> Om humane cellen te infecteren binden BaEV virussen aan de hASCT1 en hASCT2 receptoren.<sup>33</sup> Dezelfde set receptoren wordt ook door verwante retrovirussen gebruikt, zoals het Feline endogenous retrovirus RD-114. Hoewel deze studies meer inzicht geven in BaEV als infectieus exogeen virus, is tot op heden onduidelijk in hoeverre de exogene virusdeeltjes *in vivo* voorkomen of bijdragen aan infectie en horizontale transmissie.

### 7.5 Pathogeniteit van BaEV

Tot op heden is er geen associatie van BaEV met ziekte in mens of dier gerapporteerd. Onder experimentele omstandigheden is aangetoond dat humane cellen geïnfecteerd kunnen worden door BaEV.<sup>14</sup> Het BaEV is echter voor zover bekend nooit aangetroffen bij mensen.

### 8. Advies

Al het bovenstaande in overweging nemende, adviseert de COGEM om BaEV in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogeen virus, en op te nemen in Bijlage 4 van de Regeling ggo.

De COGEM signaleert dat de criteria voor indeling in pathogeniteitsklassen vermeld in de ggo-regeling, niet voldoende passend zijn voor ERVs, aangezien de meeste ERVs voor zover bekend niet pathogeen zijn voor hun gastheer en onder natuurlijke omstandigheden geen exogene virussen kunnen vormen of andere gastheren infecteren. Echter bij werkzaamheden met ERV-sequenties moet wel rekening gehouden worden met het feit dat het virale sequenties betreffen die risico's met zich mee kunnen dragen. De COGEM is voornemens om de problematiek rond de classificatie van ERVs nader te onderzoeken en toe te lichten in een toekomstig advies.

### Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/> (bezoekt op 08-03-2021)
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) taxonomy <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/w/ictv-taxonomy> (bezoekt op 08-03-2021)
5. Gifford RJ *et al.* (2018). Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci. *Retrovirology* 15: 59
6. Mager DL & Stoye JP (2014). Mammalian endogenous retroviruses. *Microbiol. Spectr.* 3: MDNA3-0009-2014
7. Dewannieux M & Heidmann T (2013). Endogenous retroviruses: acquisition, amplification and taming of genome invaders. *Curr. Opin. Virol.* 3: 646-656
8. Hayward A *et al.* (2013). Broad-scale phylogenomics provides insights into retrovirus-host evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110: 20146-20151
9. Gifford RJ *et al.* (2018). Nomenclature for endogenous retrovirus (ERV) loci. *Retrovirology* 15: 59
10. Rasheed S *et al.* (1976). Spontaneous release of endogenous ecotropic type C virus from rat embryo cultures. *J. Virol.* 18: 799-803
11. Lowy *et al.* (1971). Murine leukemia virus: High-frequency activation in vitro by 5-iododeoxyuridine and 5-bromodeoxyuridine. *Science* 174: 155-156
12. Rasmussen HB (1997). Interactions between exogenous and endogenous retroviruses. *J. Biomed. Sci.* 4: 1-8
13. Van der Kuyl AC *et al.* (1995). Full-length proviruses of baboon endogenous virus (BaEV) and dispersed BaEV reverse transcriptase retroelements in the genome of baboon species. *J. Virol.* 69: 5917-5924
14. Huang LH *et al.* (1989). Replication of baboon endogenous virus in human cells: kinetics of DNA synthesis and integration. *J. Biol. Chem.* 264: 8811-8814



15. Cohen M *et al.* (1981). Baboon endogenous virus genome: molecular cloning and structural characterization of non-defective viral genomes from DNA of a baboon cell strain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 5207–5211
16. Yoshikawa R *et al.* (2015). Suppression of production of baboon endogenous virus by dominant negative mutants of cellular factors involved in multivesicular body sorting pathway. *Virus Res.* 196: 128–134
17. Gen bank accession number D10032.1 – Baboon Endogenous Virus isolate M7  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/D10032.1> (bezoekt op 08-03-2021)
18. Kato S *et al.* (1987). The entire nucleotide sequence of baboon endogenous virus DNA: A chimeric genome structure of murine type C and simian type D retroviruses. *JPN J Genet.* 62: 127-137
19. Van der Kuyl AC *et al.* (1997). Complete nucleotide sequence of simian endogenous type D retrovirus with intact genome organization: evidence for ancestry to simian retrovirus and baboon endogenous virus. *J. Virol.* 71: 3666–3676
20. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) – Technical Rule for Biological Agents  
<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html> (bezoekt op 08-03-2021)
21. Belgian Biosafety Server <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezoekt op 08-03-2021)
22. Federal Office for the Environment (FOEN)  
<https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezoekt op 08-03-2021)
23. Public Health Agency of Canada (PHAC) <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezoekt op 08-03-2021)
24. COGEM (2021) Heroverweging inschaling werkzaamheden met replicatiedeficiënte lenti- en gammaretrovirale vectordeeltjes onder Ingeperkt Gebruik. COGEM advies CGM/210218-01
25. COGEM (2015) Classificatie van vier retrovirussen. COGEM advies CGM/150529-01
26. Büscher K *et al.* (2005). Expression of human endogenous retrovirus K in melanomas and melanoma cell lines. *Cancer res.* 65: 4172–4180
27. Xue B *et al.* (2020). Human Endogenous Retrovirus K (HML-2) in Health and Disease. *Front. Microbiol.* 11: 1690
28. Küry P *et al.* (2018). Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases. *Trends Mol. Med* 24: 379–394
29. Tarlinton R *et al.* (2008). Biology and evolution of the endogenous koala retrovirus. *CMLS* 65: 3413–3421
30. Kozak CA (2014). Origins of the endogenous and infectious laboratory mouse gammaretroviruses. *Viruses* 7: 1–26
31. Van der Kuyl AC *et al.* (1995). Distribution of baboon endogenous virus among species of African monkeys suggests multiple ancient cross-species transmissions in shared habitats. *J. Virol.* 69: 7877–7887
32. Ma H *et al.* (2011). Chemical induction of endogenous retrovirus particles from the vero cell line of African green monkeys. *J. Virol.* 85: 6579–6588
33. Marin, M *et al.* (2000). Sodium-dependent neutral amino acid transporter type 1 is an auxiliary receptor for baboon endogenous retrovirus. *J. Virol.* 74: 8085–8093