

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

DATUM 30 augustus 2021
KENMERK CGM/210830-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Mason-Pfizer monkey virus*

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

Naar aanleiding van een verzoek van het Bureau GGO (COG 21-004_000) om de pathogeniteitsklasse van de virussoort *Mason-Pfizer monkey virus* vast te stellen, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

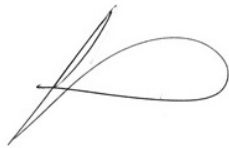
De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de virussoort *Mason-Pfizer monkey virus*. Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt-dierpathogeen beschouwd kan worden.

Binnen de soort *Mason-Pfizer monkey virus* worden drie virusvarianten onderscheiden: Simian retrovirus 1 (SRV-1), Simian retrovirus 2 (SRV-2) en het Mason-Pfizer monkey virus (MPMV, ook wel bekend als SRV-3). Deze 'simian retrovirussen' (SRV's) worden veelal aangetroffen in Aziatische makaken die in onderzoekscentra gehouden worden. Infectie met SRV kan een ziektebeeld veroorzaken dat overeenkomsten heeft met AIDS in apen (simian AIDS). Infectie met SRV's kan in sommige gevallen fataal zijn, maar kan ook zonder ziekteverschijnselen verlopen. Deze virussen worden overgedragen tussen apen door direct contact, met name via speeksel bij bijten of krabben. In het laboratorium kunnen SRV's menselijke cellen infecteren. Infectie met SRV bij de mens is zeldzaam, en is alleen gerapporteerd onder specifieke omstandigheden, zoals bij patiënten met onderliggende aandoeningen en personen die beroepsmatig veel in aanraking komen met apen. Er zijn echter geen aanwijzingen dat SRV's ziekte veroorzaken in de mens.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het *Mason-Pfizer monkey virus* (SRV-1, SRV-2 en MPMV) als strikt-dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 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. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
 DG Milieu en Internationaal

Pathogeniteitsclassificatie van *Mason-Pfizer monkey virus*

COGEM advies CGM/210830-02

1. Inleiding

De COGEM is door het Bureau GGO gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van de virussoort *Mason-Pfizer monkey virus* (COG 21-004), waartoe het Simian retrovirus 1, Simian retrovirus 2 en het Mason-Pfizer monkey virus behoren, en plaatsing van het virus op Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo¹). Tevens is de COGEM gevraagd of het *Mason-Pfizer monkey 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.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. Retrovirussen

De familie van de *Retroviridae* bestaat uit twee subfamilies en elf genera, waar onder andere de lentivirussen en gammaretrovirussen deel van uitmaken.⁴ Retrovirussen bezitten een enkelstrengs RNA genoom dat omgeven is door capside-eiwitten en een lipidenmembraan, de zogenaamde 'envelop'. Kenmerkend voor retrovirussen is dat bij infectie het RNA genoom door een virus-specifiek polymerase, het 'reverse transcriptase' wordt omgezet naar dubbelstrengs DNA (het zogenaamde provirus), dat in het genoom van de gastheercel integreert. Het geïntegreerde provirale genoom kan in de gastheercel aanwezig blijven zolang de gastheer blijft bestaan.⁵ Vanuit het provirale genoom in de gastheercel kunnen nieuwe infectieuze virusdeeltjes gevormd worden, die op hun beurt nieuwe cellen kunnen infecteren en zich kunnen verspreiden tussen gastheren.^{5,6} 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.^{5,6} Een zodanig geïntegreerde retrovirale sequentie wordt een endogeen retrovirus (ERV) genoemd. ERVs die aangetroffen worden in het genoom van hedendaagse gewervelde dieren betreffen vaak 'overblijfselen' van infecties met verschillende retrovirussen die gedurende de evolutie (miljoenen jaren geleden) plaats hebben gevonden. Dit in tegenstelling tot de verspreidende infectieuze retrovirussen, die als exogeen worden aangemerkt.

4. Mason-Pfizer monkey virus

Het *Mason-Pfizer monkey virus* behoort tot de familie *Retroviridae*, de subfamilie *Orthoretroviridae*, en genus *Betaretrovirus*.⁷ Tot deze virussoort behoren drie virusvarianten: Simian retrovirus 1 (SRV-1), Simian retrovirus 2 (SRV-2) en het Mason-Pfizer monkey virus (MPMV, ook wel bekend als SRV-3).⁸ Er zijn daarnaast nog 4 andere SRV serotypes geïdentificeerd (SRV-4 tot en met SRV-7) maar deze zijn nog niet volledig gekarakteriseerd. De simian retrovirussen (SRV's) worden op basis van morfologie ingedeeld als type D retrovirussen, onder andere gekenmerkt door een cilindrische capsid. MPMV is als het eerste type D retrovirus in 1970 geïsoleerd uit het mammacarcinoom van een resusaap (*Macaca mulatta*) en is het prototype van de virussoort *Mason-Pfizer monkey virus*.^{9,10} Later zijn verschillende SRV serotypen geïsoleerd uit makaken in primaten-onderzoekscentra in Amerika, China en Japan.¹¹ SRV-1 infecteert voornamelijk rhesusapen en SRV-2 kan worden aangetroffen in zowel rhesusapen alsook Java-apen (*Macaca fascicularis*) en lampongapen (*Macaca nemestrina*). Van deze 3 varianten wordt SRV-2 het vaakst aangetroffen in primaten-onderzoekscentra, gevolgd door SRV-1 en daarna MPMV.¹³ Ook worden verwante SRV's aangetroffen in wilde populaties van verschillende non-humane primaten in onder andere Indonesië en India.¹¹ SRV's zijn exogene retrovirussen en wijken af van het overerfbare endogene 'simian endogenous type D betaretrovirus' (SERV) dat in verschillende apensoorten voorkomt.^{12,13}

4.1 Genomische organisatie

SRV virusdeeltjes bevatten een RNA genoom van ongeveer 8 kb groot dat bestaat uit de vier genen *gag*, *pro*, *pol* en *env*, en is omgeven door een envelop.^{13,14} De virusdeeltjes bevatten alle eiwitten die nodig zijn om de virale levenscyclus te kunnen opstarten, waaronder de enzymen reverse transcriptase, integrase en protease. Deze eiwitten worden in het virale genoom gecodeerd door het *pro/pol* gen. Het reverse transcriptase maakt na infectie van de gastheer cel van het virale RNA een dubbelstrengs DNA kopie, wat in het genoom van de gastheer integreert. Aan zowel het 5'- en het 3'-uiteinde van het provirale DNA zijn identieke 'long terminal repeats' (LTR's) aanwezig. Deze sequenties spelen een belangrijke regulatoire rol bij onder meer de synthese en de integratie van het provirale DNA en de transcriptie van het geïntegreerde virale genoom. Het *gag* gen codeert voor een polyproteïne dat door het protease, gesynthetiseerd door het *pro* gen, wordt gekleefd tot individuele capsid-eiwitten. Het *env* gen codeert voor twee eiwitten: het oppervlakte-eiwit (SU, ook wel gp70) en het transmembraaneiwit (TM ook wel gp20).¹³

4.2 Ziekteverschijnselen

SRV's infecteren voornamelijk Aziatische non-humane primaten uit het genus *Macaca* en kunnen immunodeficiëntie veroorzaken.^{11,13,15} Door de immunodeficiëntie kunnen opportunistische infecties optreden, met soms een fatale afloop. De meest voorkomende klinische symptomen in SRV-geïnfecteerde dieren zijn diarree, gewichtsverlies, vergrote milt en lymfeklieren, hematologische afwijkingen en vorming van tumoren.^{11,15} Hoewel oorspronkelijk werd gedacht dat MPMV een oncogeen virus was omdat het uit een mammacarcinoom is geïsoleerd, is later gebleken dat het virus niet de veroorzaker was van het mammacarcinoom. Er wordt verondersteld dat de vorming van (Kaposi-achtige) tumoren tijdens een SRV infectie veroorzaakt wordt door infectie met herpesvirussen als

cofactor tijdens immunosuppressie.^{11,13,15} De immunodeficiëntie veroorzaakt door SRV's lijkt erg op 'simian acquired immune deficiency syndrome' (SAIDS), dat veroorzaakt wordt door *Simian immunodeficiency virus* (SIV), wat tot een ander genus (*Lentivirus*) behoort.^{16,17,18} Infectie met SRV's gaat niet altijd gepaard met ziekteverschijnselen. Uit een onderzoek binnen het California National Primate Research Center bleek dat 20 tot 30% van de SRV-geïnfecteerde dieren geen klinische symptomen vertoonden.¹⁵ In onderzoekscentra met non-humane primaten worden ook wel gezonde dragers aangetroffen, die tot zeker 10 jaar geïnfecteerd kunnen zijn met SRV zonder SAIDS-achtige ziekteverschijnselen te ontwikkelen, maar die wel ongemerkt andere apen kunnen infecteren.¹³ Ook latente infectie wordt gerapporteerd, waarbij herstel optreedt maar het virus op een later moment gereactiveerd kan worden en opnieuw ziekteverschijnselen kan veroorzaken. SRV infecties vormen daarom problemen in instellingen waar onderzoek met apen wordt uitgevoerd.^{11,15}

4.3 Transmissie

SRV's hebben een breed cellulair tropisme dat zowel lymfoid als niet-lymfoid weefsel omvat. SRV virusdeeltjes kunnen aanwezig zijn in het bloed, speeksel, (lymfe)weefsel en de urine van geïnfecteerde dieren. Met name in speeksel worden hoge virustiters gedetecteerd.¹⁵ Apen kunnen experimenteel geïnfecteerd worden met SRV's door inoculatie met geïnfecteerde weefsels of lichaamsvloeistoffen.¹³ Natuurlijke transmissie vindt plaats via direct contact (overdracht van lichaamsvloeistoffen zoals speeksel na bijten of krabben), maar het is niet uit te sluiten dat infecties ook plaatsvinden door contact met gecontamineerde voorwerpen (fomieten).^{11,13} Ook is transplacentale transmissie gedocumenteerd in apen die tijdens de zwangerschap viremisch waren.¹⁹

SRV's kunnen *in vitro* verschillende menselijke cellijnen infecteren, waaronder T-cellijnen (Jurkat, HuT-78, CEM-SS, MT-4, SubT-1), rhabdomyosarcomcellen (A204) en Raji cellen (B-cel lymfoblastoïden).^{13,20} In de literatuur worden sporadisch mogelijke gevallen van SRV infectie in mensen gerapporteerd. Bij een serologische overzichtsstudie van medewerkers die werkzaamheden verrichtten met non-humane primaten, zijn van de 231 geteste personen twee medewerkers seropositief bevonden tegen SRV antigenen.²¹ Deze twee medewerkers hebben tijdens werkzaamheden wel eens bijt- of krabwonden opgelopen van apen, of schrammen van kooien waarin de apen gehuisvest zijn. De medewerkers produceerden neutraliserende antilichamen tegen SRV-2, indicatief voor een SRV-2 infectie in het verleden, maar vertoonden geen ziekteverschijnselen. Het virus kon niet worden geïsoleerd uit lymfocyten of worden aangetoond met PCR, en inoculatie van een makaak met bloed van een seropositieve medewerker resulteerde niet in infectie van het dier.²¹ Bij serologische overzichtsstudies onder mensen met verschillende aandoeningen zijn geen aanwijzingen voor SRV infectie gevonden.¹³ Wel is in 1991 beschreven dat uit een B-cel lymfoom van een HIV-seropositieve AIDS patiënt MPMV is geïsoleerd. Serum van deze patiënt reageerde sterk op MPMV antigenen met immunoblot en immunoprecipitatie analyses.²² Ook zijn uit de perifere bloedlymfocyten van kinderen met Burkitt-lymfoom met PCR MPMV pro-pol sequenties aangetoond, en een aantal van deze kinderen had MPMV-specifieke antilichamen in hun sera.²³

4.4 Toepassingen

Naar MPMV wordt onder andere onderzoek gedaan om de retrovirale levenscyclus te bestuderen, en als potentiële kandidaat (MPMV-gebaseerde vectoren) in studies naar humane gentherapie.^{24,25} Tevens is onderzoek gedaan naar twee typen experimentele vaccins voor bescherming tegen SRV's. Het eerste betreft een door formaline geïnactiveerd SRV-1, als bescherming tegen SAIDS veroorzaakt door SRV-1.²⁶ Een tweede is een recombinant vaccin met een vaccinia virusvector en SRV-2 envelop eiwit (*env*)²⁷ of SRV-1 en MPMV envelop glycoproteïnen (gp70 en gp22).²⁸ De recombinante vaccins boden resusapen bescherming tegen een 'challenge' uitgevoerd met SRV-1²⁸ en SRV-2²⁷.

5. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over virussoort *Mason-Pfizer monkey virus*. Zij heeft één andere virussoort uit het genus *Betaretrovirus*, het *Mouse mammary tumor virus*, geclassificeerd als strikt dierpathogeen virus in pathogeniteitsklasse 2.

6. Classificatie door internationale instanties

Het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA) heeft in de Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) het 'Mason-Pfizer-Virus des Affen', 'Retrovirus 1 des Affen' en 'Retrovirus 2 des Affen' ingedeeld in risicogroep 2.²⁹ De Zwitserse 'Bundesamt für Umwelt' (BAFU) heeft MPMV, SRV-1 en SRV-2 alledrie ingedeeld in risicogroep 2, met de vermelding dat deze virussen pathogeen zijn voor zoogdieren, maar dat tot op heden ziekte bij mensen voor deze virussen niet gerapporteerd is.³⁰ De 'Belgian Biosafety Server' heeft MPMV, SRV-1 en SRV-2 ingedeeld in risicogroep 2 als strikt dierpathogene virussen.³¹ Deze classificaties door andere beoordelende instanties gelden als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

7. Overweging en advies

SRV's infecteren voornamelijk Aziatische makaken en kunnen in deze dieren immunodeficiëntie veroorzaken, waardoor de dieren vatbaar worden voor opportunistische infecties. Infectie met SRV's kan fataal zijn, maar kan ook asymptomatisch verlopen. SRV kan ook latent aanwezig blijven en op een later moment gereactiveerd worden. SRV's verspreiden zich via direct contact tussen dieren, en mogelijk ook via fomieten. Overdracht via de lucht is niet waargenomen.¹³ De virussen vormen met name een probleem in onderzoekscentra waar groepen non-humane primaten gehouden worden. De natuurlijke gastheer komt niet in Nederland in het wild voor. Er zijn experimentele vaccins onderzocht om infectie met SRV te voorkomen. In het laboratorium kunnen SRV's menselijke cellen infecteren. In de wetenschappelijke literatuur is sporadisch infectie met SRV's bij mensen gerapporteerd, maar onder uitzonderlijke omstandigheden zoals bij patiënten met onderliggende aandoeningen en bij personen die beroepsmatig veel in aanraking komen met apen (<1% van de medewerkers). Hoewel in deze personen serologische reacties waargenomen zijn, zijn er geen aanwijzingen dat SRV's ziekte veroorzaken in de mens.

Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM het *Mason-Pfizer monkey virus* (waar SRV-1, SRV-2 en MPMV onder vallen) als strikt dierpathogeen virus in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2021-04-01> (bezocht: 09 augustus 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> (bezocht op 2 augustus 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. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Mason-Pfizer monkey virus*. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202004994 (bezocht: 2 augustus 2021)
8. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 9th Report (2011). Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses, Retroviridae. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt_viruses/161/retroviridae (bezocht 5 augustus 2021)
9. Jensen EM *et al.* (1970). Isolation of a virus from a spontaneous mammary carcinoma of a rhesus monkey. *Cancer Res* 30: 2388-2393
10. Chopra HC & Mason MM (1970). A new virus in a spontaneous mammary tumor of a rhesus monkey. *Cancer Res* 30: 2081-2086
11. Montiel NA (2010). An updated review of simian *betaretrovirus* (SRV) in macaque hosts. *J. Med. Primatol.* 39: 303-314
12. 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
13. Marx PA (2008). Simian Retrovirus D. Editor(s): Brian W.J. Mahy, Marc H.V. Van Regenmortel, *Encyclopedia of Virology (Third Edition)*, Academic Press, Pages 623-630, ISBN 978012374410
14. Goff SP (2013). Chapter 55. Retroviridae: The retroviruses and their replication. In: *Fields Virology 6th edition Vol. II Section II*. Ed. Knipe DM & Howley PM. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
15. Lerche NW & Osborn KG (2003). Simian retrovirus infections: potential confounding variables in primate toxicology studies. *Toxicol. Pathol.* 31 Suppl:103-110
16. Marx PA *et al.* (1984). Simian AIDS: isolation of a type D retrovirus and transmission of the disease. *Science* 223:1083-1086
17. Bryant ML *et al.* (1986). Immunodeficiency in rhesus monkeys associated with the original *Mason-Pfizer Monkey virus*. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 77: 957-965

18. Fine DL *et al.* (1975) Responses of infant rhesus monkeys to inoculation with *Mason-Pfizer monkey virus* materials. *J. Natl. Cancer Inst.* 54: 651-658
19. Tsai CC *et al.* (1990). Maternal transmission of type D simian retrovirus (SRV-2) in pigtailed macaques. *J. Med. Primatol.* 19: 203-216
20. Fine DL *et al.* (1979). Characterization of infection and replication of *Mason-Pfizer monkey virus* in human cell cultures. *J. Gen. Virol* 44: 457-469
21. Lerche *et al.* (2000). Evidence of infection with simian type D retrovirus in persons occupationally exposed to nonhuman primates. *J. Virol.* 75: 1783-1789
22. Bohannon RC *et al.* (1991). Isolation of a type D retrovirus from B-cell lymphomas of a patient with AIDS. *J. Virol* 65: 5663-5672
23. Kzhyshkowska JG *et al.* (1996). Markers of type D retroviruses in children with Burkitt's-type lymphoma. *Immunol. Lett.* 53: 101-104
24. Petra Grznárová Prokšová *et al.* (2018). Mason-Pfizer monkey virus envelope glycoprotein cycling and its vesicular co-transport with immature particles. *Viruses* 10: 575
25. Pitchai FNN *et al.* (2018).. *Sci. Rep.* 8: 11793
26. Marx *et al.* (1986). Prevention of simian acquired immune deficiency syndrome with a formalin-inactivated type D retrovirus vaccine. *J. Virol.* 60: 431-435
27. Hu SL *et al.* (1989). Protection of macaques against simian AIDS by immunization with a recombinant vaccinia virus expressing the envelope glycoproteins of simian type D retrovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 7213-7217
28. Brody *et al.* (1992). Protection of macaques against infection with simian type D retrovirus (SRV-1) by immunization with recombinant vaccinia virus expressing the envelope glycoproteins of either SRV-1 or Mason-Pfizer monkey virus (SRV-3)
29. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) – Technical Rule for Biological Agents. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile (bezocht: 16 augustus 2021)
30. Federal Office for the Environment (FOEN). <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/biotechnologie/publikationen-studien/publikationen/einstufung-von-organismen.html> (bezocht: 16 augustus 2021)
31. Belgian Biosafety Server. https://www.biosafety.be/sites/default/files/h_a_virus.pdf (bezocht: 16 augustus 2021)