

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
mw. drs. V.L.W.A. Heijnen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 18 januari 2022
KENMERK CGM/220118-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Aspergillus parasiticus*

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier getiteld '*Aspergillus parasiticus*' (IG 21-199_2.13-000), ingediend door Wageningen Universiteit, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoort *Aspergillus parasiticus*, in verband met plaatsing van dit organisme op Bijlage 4 van de Regeling ggo.

A. parasiticus (syn. *Petromyces parasiticus*) is in 1912 voor het eerst geïsoleerd uit (dode) wolluizen op suikerriet. Deze schimmelsoort komt voor in (sub)tropische gebieden met een warm, vochtig klimaat en wordt aangetroffen in de bodem en op onder meer pinda's, maïs, tarwe en gerst. Onder bepaalde omstandigheden produceert *A. parasiticus* mycotoxines (aflatoxines) die zeer giftig en kankerverwekkend zijn voor mens en dier. Bij de COGEM zijn geen gevallen van ziekte in mens en dier bekend die door *A. parasiticus* zelf veroorzaakt worden. Wel is beschreven dat deze schimmelsoort zogenaamde kolfrot, ook wel 'oorrot' ('ear rot'), in maïs kan veroorzaken. Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM om *A. parasiticus* in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als plantpathogene schimmel.



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 de schimmelsoort *Aspergillus parasiticus*

COGEM advies CGM/220118-02

1. Inleiding

De COGEM is naar aanleiding van een verzoek van Wageningen Universiteit (IG 21-199) gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoort *Aspergillus parasiticus*, in verband met plaatsing van deze soort op Bijlage 4 van de Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo).¹

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.

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem, worden in de regel als niet-pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo geplaatst worden.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

3. Taxonomie en naamgeving

De taxonomie van schimmels is complex. Mede door de toenemende informatie over genomesequenties is de taxonomie aan verandering onderhevig. Dit vraagt om een zorgvuldige identificatie van de te gebruiken schimmelsoort.

Veel schimmels hebben zowel een geslachtelijk (teleomorf) als een ongeslachtelijk (anamorf) stadium. Omdat zij er in deze stadia verschillend uitzien, hebben verscheidene schimmels in het verleden meerdere soortnamen gekregen. In 2011 is door het 'International Botanical Congress' besloten dat het tot dan toe gebruikelijke duale nomenclatuursysteem van schimmels komt te vervallen en dat vanaf januari 2013 één schimmel slechts één naam mag hebben.² Op dit moment bevindt het nomenclatuursysteem van schimmels zich nog steeds in een overgangssituatie waarbij de nieuwe naamgeving nog niet altijd consistent is doorgevoerd.

4. *Aspergillus*

Soorten behorende tot het geslacht *Aspergillus* zijn filamenteuze schimmelsoorten. *Aspergillus*soorten zijn in staat om in veel verschillende niches te groeien, maar worden voornamelijk aangetroffen in de bodem en op rottende vegetatie.³ *Aspergillus*soorten produceren asexuele sporen (conidia) waarmee ze zich door de lucht verspreiden. Deze sporen worden door mens- en dier veelvuldig ingeademd.⁴ Van sommige *aspergillus*soorten is ook het geslachtelijke (teleomorfe) stadium beschreven.⁵

4.1 *Aspergillus parasiticus*

Aspergillus parasiticus is een schimmelsoort behorende tot de sectie *Flavi*⁶ van het genus *Aspergillus*.⁷ De soort is voor het eerst geïsoleerd in 1912 uit dode wolluizen die op suikerriet in Hawaï aangetroffen werden.⁸ *A. parasiticus* wordt aangetroffen in (sub)tropische gebieden met een heet en vochtig klimaat, in de bodem van bijvoorbeeld pindavelden, in veevoer en (opgeslagen) plantmateriaal, en is geïsoleerd uit onder andere pinda's, maïs, tarwe en gerstekorrels.^{6,9,10} *A. parasiticus* reproduceert zich voornamelijk ongeslachtelijk door middel van conidia (anamorf stadium), maar kan zich ook geslachtelijk voortplanten. Het teleomorfe stadium van *A. parasiticus* behoort tot de *Petromyces* en is bekend als *Petromyces parasiticus*.¹¹

A. parasiticus veroorzaakt kolfrot, ook wel 'oorrot' ('ear rot') genoemd, in maïs. Verschillende *A. parasiticus* isolaten zijn geïsoleerd uit maïskolven die door kolfrot waren aangetast, en bleken na inoculatie van nieuwe kolven in staat kolfrot te veroorzaken.¹⁰

A. parasiticus is, samen met de nauw verwante soort *Aspergillus flavus*, de grootste aflatoxineproducerende schimmelsoort.¹² Vrijwel alle isolaten van *A. parasiticus* produceren aflatoxines, en

van meerdere isolaten is aangetoond dat het type AFB₁ het meeste geproduceerd wordt ten opzichte van de andere geproduceerde aflatoxinesoorten.¹⁰ Aflatoxines binden aan DNA of albumine ('adducts') en leiden tot genetische mutaties en grote chromosomale afwijkingen, en zijn de meest kankerverwekkende en giftige toxines die bekend zijn, die hepatocellulair carcinoom (leverkanker) kunnen veroorzaken in mensen en dieren.^{13,14} Aflatoxines zijn door de International Agency for Research on Cancer (IARC) als 'group I carcinogen' gedefinieerd.¹⁴ Daarnaast kunnen aflatoxines schadelijk zijn voor het immuunsysteem, de lever en de ongeboren vrucht.¹³

Mens en dier worden meestal via voedsel of veevoer blootgesteld aan aflatoxines. De landbouwsector en voedselindustrie probeert besmetting met aflatoxines te voorkomen, maar dit is vanwege de hittebestendigheid en de stabiliteit van de toxines niet eenvoudig.¹² Naast voedsel kunnen mensen en dieren ook via inademing van aflatoxinebevattende sporen of gecontamineerd (landbouw)stof, of via de huid worden blootgesteld.^{13,14,15,16,17}

5. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft 35 aspergillussoorten geclassificeerd in pathogeniteitsklasse 1.¹⁸ De soorten *A. fumigatus*, *A. lentulus*, *A. thermomutatus*, *A. terreus* en *A. versicolor* zijn door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.¹⁸ De aan *A. parasiticus* verwante aflatoxineproducerende schimmelsoort *A. flavus* is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogeen en toxineproducerende soort.

5.1 Pathogeniteitsclassificaties andere beoordelende instanties

In de Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) van de Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) is *A. parasiticus* ingedeeld in Risikogroep 1 met de opmerking dat deze soort toxines produceert.¹⁹ Het Belgische biosafety server heeft *A. parasiticus* ingedeeld als klasse 2 dierpathogeen.²⁰

6. Overweging en advies

De schimmelsoort *A. parasiticus* komt voor in sub(tropische) gebieden met een heet en vochtig klimaat. Er is bekend dat deze soort kolfrot in maïs kan veroorzaken.¹⁰ Onder bepaalde omstandigheden produceert *A. parasiticus* mycotoxines (aflatoxines) die zeer giftig en kankerverwekkend zijn voor mens en dier.^{21,22} Er zijn geen aanwijzingen dat een infectie met *A. parasiticus* leidt tot ziekte in mens of dier.

Het bovenstaande in overweging nemende, adviseert de COGEM *A. parasiticus* (syn. *Petromyces parasiticus*) in te delen in pathogeniteitsklasse 2 als plantpathogene schimmel.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezoekt op 20 december 2021)
2. Hawksworth DL (2011). A new dawn for the naming of fungi: impacts of decisions made in Melbourne in July 2011 on the future publication and regulation of fungal names. IMA Fungus 2: 155-162

3. Van de Veerdonk *et al.* (2017). *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 15: 661-674
4. Tischler B & Hohl T (2019). Menacing mold: recent advances in *Aspergillus* pathogenesis and host defense. *J. Mol. Biol.* 21:4229-4246
5. Dyer PS *et al.* (2011). A fungal sexual revolution: *Aspergillus* and *Penicillium* show the way. *Curr. Op. Microbiol* 14: 649-654
6. Norilia M *et al.* (2019). *Aspergillus* section *Flavi* and aflatoxins: occurrence, detection, and identification in raw peanuts and peanut-based products along the supply chain. *Front. Microbiol.* 10:2602
7. Peterson SW (2008). Phylogenetic analysis of *Aspergillus* species using DNA sequences from four loci. *Mycologia* 100: 205–226.
8. Speare AT (1912). Fungi parasitic upon insects injurious to sugar cane. *Pathol. Physiol. Series.* 12: 62
9. Chang PK (2021). Authentication of *Aspergillus parasiticus* strains in the genome database of the national center for biotechnology information. *BMC Res Notes* 14: 111
10. Nikolic M *et al.* (2021). Toxigenic species *Aspergillus parasiticus* originating from maize kernels grown in serbia. *Toxins* 13: 847
11. Horn BW *et al.* (2009). Sexual reproduction and recombination in the aflatoxin-producing fungus *Aspergillus parasiticus*. *Fungal Genet. Biol.* 46: 169-175
12. Liao J *et al.* (2020). A review on biosynthesis and genetic regulation of aflatoxin production by major *Aspergillus* fungi. *Oil Crop Sci.* 5: 166-173
13. International Agency for Research on Cancer (2002). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 82: 1-556
14. International Agency for Research on Cancer (2012). Aflatoxins. *IARC Monogr Eval. Carcinog. Risks. Hum.* Vol. 100F
15. Wicklow DT & Shotwell OL (1983). Intrafungal distribution of aflatoxins among conidia and sclerotia of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Can J Microbiol* 29: 1-5
16. Wei RD *et al.* (1970). Uptake of aflatoxin B1 by the skin of rats. *Experientia* 26: 82-83
17. Samson RA *et al.* (2010). *Food and indoor fungi.* CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre Utrecht, the Netherlands, 390 pp.
18. COGEM (2018). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/180430-01
19. BAUA (2016). Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 460. Einstufung von Pilzen in Risikogruppen. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-460.pdf?__blob=publicationFile&v=5 (bezocht 11-1-2022)
20. Belgian Biosafety Server (2008). Revised lists of pathogens and their corresponding class of biological risk – Human and animal pathogens. https://www.biosafety.be/sites/default/files/h_a_fungi.pdf (bezocht 11-1-2022)
21. Ellis WO *et al.* (1991). Aflatoxins in food: occurrence, biosynthesis, effects on organisms, detection, and methods of control. *Crit Rev Food Sci Nutr* 30: 403-439

22. Roze LV *et al.* (2007). *Aspergillus* volatiles regulate aflatoxin synthesis and asexual sporulation in *Aspergillus parasiticus*. AEM 73: 7268-7276