

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

DATUM 17 februari 2022
KENMERK CGM/220217-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie van zeven alfavirussen

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier IG 22-011_2.13-000 getiteld 'UNAV, WHAV, SESV, BEBV, GETV, BFV, EILV, TAFV' ingediend door de Wageningen Universiteit, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van zeven virussen die behoren tot het genus *Alphavirus*. Alfavirussen verspreiden zich met name via muggen en sommige soorten veroorzaken ziekte bij mensen en/of dieren.

Una virus (UNAV) is geïsoleerd uit muggen en is een subtype van het *Mayaro virus* dat ziekte veroorzaakt in mensen. UNAV is niet geassocieerd met ziekte; wel zijn bij mensen antistoffen tegen UNAV in het bloed aangetroffen, wat erop duidt dat infectie mogelijk is.

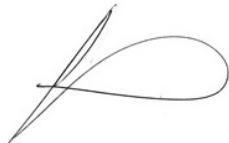
Whataroa virus (WHAV) komt voor in muggen en vogels, er zijn antistoffen tegen WHAV gevonden bij mensen en het virus wordt gelinkt aan ziekteverschijnselen. *Southern elephant seal virus* (SESV) is geïsoleerd uit luizen die zeeolifanten parasiteren. De zeeolifanten bevatten antistoffen tegen SESV, maar mensen niet. *Bebaru virus* (BEBV) is geïsoleerd uit muggen en er zouden antistoffen tegen BEBV zijn aangetoond in mensen.

Getah virus (GETV) verspreidt zich via muggen, is dodelijk voor jonge varkens en veroorzaakt ziekte in paarden. Bij racepaarden wordt een vaccin tegen GETV gebruikt. Bij mensen zijn geen ziekteverschijnselen gerapporteerd; wel zijn er antistoffen tegen GETV aangetroffen. *Barmah forest virus* (BFV) verspreidt via muggen en infecteert dieren en mensen. Infectie bij mensen kan leiden tot koorts en gewrichtsontstekingen. Tai forest virus (TALV) is nauw verwant aan het insect-specifieke virus Eilat virus.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat de zeven virussen ingedeeld dienen te worden in pathogeniteitsklasse 2, en dat SESV en TALV strikt dierpathogene virussen zijn. De COGEM adviseert de virussen als dusdanig op te nemen op Bijlage 4 van de Regeling ggo in pathogeniteitsklasse 2.

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

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is COGEM lid dr. ir. G.P. Pijlman niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies

Pathogeniteitsclassificatie van zeven virussen behorend tot het genus *Alphavirus*

COGEM advies CGM/220217-01

1. Inleiding

De COGEM is naar aanleiding van een verzoek van de Wageningen Universiteit (IG 21-011) gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van zeven alfavirussen en plaatsing op bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'.¹ Het betreft het *Una virus*, *Whataroa virus*, *Southern elephant seal virus*, *Bebaru virus*, *Getah virus* en *Barmah forest virus*. Daarnaast is de COGEM gevraagd of zij kan bevestigen dat het Taï forest alphavirus (TALV of TAFV) behoort tot de taxonomische groep 'Eilat virus groep', aangezien de COGEM in een eerder advies virussen behorend tot de 'Eilat virus groep' heeft ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, als strikt dierpathogene virussen.^{2,3} Indien wordt bevonden dat TALV niet behoort tot deze taxonomische groep, is de COGEM gevraagd ook te adviseren over de pathogeniteitsklasse van TALV. Tot slot is de COGEM gevraagd of de bovengenoemde virussen als strikt dierpathogeen of als dier- en humaanpathogeen beschouwd kunnen 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.

3. 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.⁴ 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. 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.

4. Alfavirussen

Alfavirussen (genus *Alphavirus*; familie *Togaviridae*) hebben een breed gastheerbereik, waaronder vogels, zoogdieren, vissen en insecten.^{5,6} Alfavirussen kunnen verspreid worden via insecten, hoofdzakelijk via muggen.⁵ Het genus *Alphavirus* kent 32 species⁶, waaronder verscheidene soorten die ziekten veroorzaken bij mens en/of dier. Een aantal daarvan zijn *Chikungunya virus*, *Ross River virus*, *Sindbis virus* en *Venezuelan equine encephalitis virus*.⁷

Alfavirusdeeltjes hebben een diameter van ongeveer 70 nm en bevatten een positief enkelstrengs RNA-genoom van 9,7 tot 11,8 kb.⁶ Replicatie van het virusgenoom vindt plaats in het cytoplasma van de gastheercel. Het RNA wordt omgeven door een eiwitmantel, gevormd door het capsid-eiwit (C). Om de eiwitmantel bevindt zich een lipidenmembraan met daarin de glycoproteïnen (E1 en E2) die

betrokken zijn bij de aanhechting en infectie van de gastheercel. De glycoproteïnen zijn daarmee direct van invloed op het gastheerbereik.⁶ De assemblage en ‘budding’ van nieuwe virusdeeltjes vindt plaats op het plasmamembraan.⁸

5. Overweging en advies over zeven soorten alfavirussen

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van zeven alfavirussen. Hieronder volgt een omschrijving van deze zeven virussoorten en zullen de overweging en het advies over de pathogeniteitsklasse van elk virus worden beschreven.

5.1. Una virus (UNAV)

Una virus (UNAV) komt voor in Centraal- en Zuid-Amerika, en is in 1959 voor het eerst geïdentificeerd in muggen (*Psorophora ferox*) in Brazilië.⁹ Over de epidemiologie en transmissiecyclus van UNAV is niet veel bekend. Het virus is geïsoleerd uit verschillende muggensoorten (*Psorophora* spp. en *Aedes* spp.) en er zijn antilichamen aangetroffen in vogels, paarden, apen en mensen.^{10,11,12} Mensen in en rondom stedelijke gebieden in Argentinië en Paraguay hadden lage hoeveelheden antilichamen; daarentegen hadden mensen in afgelegen gebieden in het Peruaanse Amazonegebied hogere hoeveelheden antilichamen.^{13,14,15} Of deze mensen ziekteverschijnselen vertoonden als gevolg van een UNAV-infectie is niet duidelijk. In een studie onder mensen in Panama is seropositiviteit voor UNAV geassocieerd met duizeligheid.¹⁶

UNAV is nauw verwant aan het humaanpathogene *Mayaro virus* (MAYV), dat in mensen koorts en artritis veroorzaakt.¹¹ In tegenstelling tot MAYV, zijn er van UNAV nog geen virusdeeltjes uit mensen geïsoleerd.¹¹ Alhoewel UNAV niet geassocieerd is met ziekte in de mens, is het virus verwant aan MAYV en *Chikungunya virus* (CHIKV). Deze twee virussen veroorzaken vergelijkbare ziektebeelden in mensen. MAYV en UNAV kunnen beiden geneutraliseerd worden door antilichamen van patiënten met een CHIKV-infectie.¹⁷

5.1.1. Eerder COGEM advies en beoordeling van UNAV door internationale instanties

De COGEM heeft MAYV en CHIKV beiden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.^{18,19} Het Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) heeft UNAV ingeschaald op ‘biosafety level’ 2.²⁰ Het Duitse Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) heeft UNAV ingedeeld in risicogroep 2.²¹ Het Zwitserse Bundesamt für Umwelt (BAFU) heeft UNAV ook ingedeeld in risicogroep 2.²² De inschaling door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

5.1.2 Overweging en advies over UNAV

UNAV is wijdverspreid in Zuid-Amerika, wordt vermoedelijk verspreid door muggen en kan verschillende soorten vertebraten infecteren.^{10,11,12} UNAV is nauw verwant aan het humaanpathogene virus MAYV, maar is niet geassocieerd met ziekte in de mens.^{13,14,15} Humane serummonsters zijn seropositief bevonden voor UNAV, maar serum-kruisactiviteit met bijvoorbeeld MAYV valt niet uit te sluiten. Er zijn er geen UNAV-gerelateerde ziekteverschijnselen gerapporteerd.

Het bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat UNAV ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

5.2 Whataroa virus (WHAV)

Whataroa virus (WHAV) komt voor in Nieuw-Zeeland en Australië.^{23,24,25} Het virus is in 1962 voor het eerst gedetecteerd in vogelpopulaties rondom de stad Whataroa, Nieuw-Zeeland.^{26,27} Het virus komt enzoötisch voor in Nieuw-Zeeland, waarbij zowel inheemse als exotische vogelsoorten geïnfecteerd worden en twee endemische muggensoorten (*Culex pervigilans* en *Culiseta tonnoiri*) als vector fungeren.²⁴ De voornaamste gastheer van WHAV is de zanglijster (*Turdus philomelos*).^{24,25} Of de vogels ziekteverschijnselen vertonen is niet duidelijk.

Er is beschreven dat mensen antilichamen tegen WHAV bezitten.²⁸ In de wetenschappelijke literatuur wordt WHAV gelinkt aan griepachtige verschijnselen bij mensen die seropositief waren voor WHAV, maar tegelijkertijd wordt gesteld dat op basis van deze serologische bevindingen geen conclusie getrokken kan worden over de humaanpathogene aard van het virus.^{24,25,29}

5.2.1. Beoordeling van WHAV door internationale instanties

Het Amerikaanse CDC heeft WHAV ingeschaald op 'biosafety level' 2.²⁰ De Duitse, Zwitserse en Belgische overheidsinstanties hebben WHAV ingedeeld in risicogroep 2.^{21,22,30}

5.2.2 Overweging en advies over WHAV

WHAV is inheems aanwezig onder vogelsoorten in Nieuw-Zeeland en Australië en wordt verspreid via verschillende muggensoorten.^{24,25} WHAV is niet eenduidig gedocumenteerd als humaanpathogeen virus, wel zijn enkele meldingen van humane infecties met mogelijk ziekteverschijnselen bekend.^{24,25,28} Wegens deze meldingen kan niet met zekerheid gesteld worden dat WHAV een strikt dierpathogeen virus betreft.

Het bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat WHAV ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

5.3 Southern elephant seal virus (SESV)

Southern elephant seal virus (SESV) is in 2001 voor het eerst aangetroffen in een luizensoort (*Lepidophthirus macrorhini*) op Macquarie Island, Australië (Antarctica).³¹ Zuidelijke zeeolifanten (*Mirounga leonina*) die door deze luissoort geparasiteerd worden, bevatten antilichamen tegen SESV maar vertoonden geen ziekteverschijnselen.³¹ Er zijn geen neutraliserende antilichamen gevonden in het serum van mensen die in nauw contact werken met de zeeolifanten.³¹ SESV is door buitenlandse instanties nog niet beoordeeld en ingedeeld in een risicogroep.

5.3.1 Overweging en advies over SESV

Er is weinig informatie beschikbaar over SESV. SESV is aangetroffen in luizen, en antilichamen tegen dit virus zijn aangetroffen in Zuidelijke zeeolifanten maar niet in mensen.³¹ De aanwezigheid van antilichamen toont aan dat SESV zeeolifanten kan infecteren, al zijn vooralsnog geen

ziekteverschijnselen waargenomen bij deze dieren. Daarbij is er geen indicatie voor humane infectie door SESV.

Het bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat SESV ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2, als strikt dierpathogeen virus.

5.4 Bebaru virus (BEBV)

Bebaru virus (BEBV) zou oorspronkelijk gedetecteerd zijn in muggen (*Culex* spp. en *Aedes* spp.) in Maleisië, in 1956.³² BEBV kan *in vitro* LLC-MK2 cellen en Vero cellen (afkomstig van nieren van twee apensoorten) infecteren.³³ Daarnaast is beschreven dat er antilichamen tegen dit virus zijn aangetroffen in mensen in Maleisië.³⁴ Er is zeer weinig gedocumenteerd over dit virus.

5.4.1. Beoordeling van BEBV door internationale instanties

Het Amerikaanse CDC heeft BEBV ingeschaald op 'biosafety level' 2.²⁰ De Duitse, Zwitserse en Belgische overheidsinstanties hebben BEBV beoordeeld als een virus van risicogroep 2.^{21,22,30}

5.4.2 Overweging en advies over BEBV

De kennis over BEBV is zeer beperkt. Het is beschreven dat er antistoffen tegen BEBV zijn aangetroffen in mensen, maar er is geen informatie of dit virus ziekte kan veroorzaken in de mens.³⁴ Gezien het gebrek aan gegevens over dit virus, kan er niet met zekerheid gesteld worden dat dit een strikt dierpathogeen virus betreft.³⁴ Dit in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat BEBV ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

5.5 Getah virus (GETV)

Getah virus (GETV) is in 1955 voor het eerst geïsoleerd uit muggen (*Culex* spp.) in een rubberplantage in Maleisië; Getah betekent rubber in het Maleis.^{35,36} GETV is later aangetroffen in diverse muggensoorten en dieren zoals kippen, varkens, runderen en paarden.³⁶ GETV-infectie is dodelijk voor jonge varkens en veroorzaakt spontane abortus in drachtige varkens. In paarden veroorzaakt GETV-infectie ziektesymptomen zoals koorts, huiduitslag en oedeem in de benen.³⁷ Het virus is wijdverspreid over Zuidoost-Azië, China en Rusland, en heeft tot meerdere uitbraken geleid in de afgelopen jaren.³⁶ In Japan wordt een vaccin ingezet om racepaarden tegen GETV-infectie te beschermen.³⁸ Desalniettemin was er in 2014 een uitbraak onder paarden wat vermoedelijk veroorzaakt is door wilde geïnfecteerde varkenssoorten.³⁸ In Maleisië, China en Noord-Australië zijn in mensen neutraliserende antilichamen tegen dit virus aangetroffen, maar er zijn geen ziekteverschijnselen in de mens gerapporteerd.^{39,40,41}

5.5.1. Beoordeling van GETV door internationale instanties

Het Amerikaanse CDC heeft GETV ingeschaald op 'biosafety level' 2.²⁰ De Duitse en Belgische overheidsinstanties hebben GETV ingedeeld in risicogroep 2.^{24,30} Het Zwitserse BAFU heeft GETV ingedeeld in risicogroep 3, met daarbij de opmerking dat dit virus enkel pathogeen is voor zoogdieren en er geen ziekte bij de mens is gerapporteerd.²²

5.5.2 Overweging en advies over GETV

GETV is wijdverspreid in Zuidoost-Azië, China en Rusland en is een bekende ziekteverwekker bij varkens en paarden. GETV wordt vooral via muggen verspreid.^{36,37} Er bestaat een vaccin, dat in Japan wordt ingezet om racepaarden te beschermen tegen GETV.³⁸ GETV wordt niet geassocieerd met ziekte in de mens, wel zijn mensen seropositief bevonden voor GETV.^{39,40,41}

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat GETV ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

5.6 Barmah forest virus (BFV)

Barmah forest virus is in 1974 geïsoleerd uit muggen afkomstig uit het Barmah bos, Victoria, Australië.⁴² Het virus is endemisch en enzoötisch in Australië, en zou voornamelijk kangoeroes en wallaby's als gastheer hebben.⁴² Andere dieren die seropositief voor BFV zijn bevonden zijn rundvee, en in mindere mate koala's, buidelratten, katten, honden en paarden.⁴³ Door muggenbeten worden ook mensen geïnfecteerd met BFV, met als gevolg ontstekingen en pijn aan de gewrichten (artritis), huiduitslag en koorts.⁴² BFV-infectie is niet dodelijk. De symptomen zoals koorts en huiduitslag verdwijnen na een paar weken, maar de artritis kan maanden tot jaren aanhouden. Deze symptomen zijn zeer vergelijkbaar met infectie door *Ross River virus*, een eveneens endemisch alfavirus in Australië, waardoor een BFV-infectie vaak lastig te onderscheiden is.⁴³ De meeste gevallen van *Ross River virus* en BFV-infectie komen voor in Noord-Australië gedurende het regenseizoen, wanneer muggenpopulaties het grootst zijn.⁴²

5.6.1 Eerder COGEM advies en beoordeling van BFV door internationale instanties

De COGEM heeft het *Ross River virus* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.⁴⁴ Het Amerikaanse CDC heeft BFV ingeschaald op 'biosafety level' 2.²⁰ De Duitse, Zwitserse en Belgische overheidsinstanties hebben BFV ingedeeld in risicogroep 2.^{21,22,30}

5.6.2 Overweging en advies over BFV

BFV is endemisch en enzoötisch in Australië. BFV wordt door muggen verspreid en antilichamen tegen BFV zijn in zeer uiteenlopende diersoorten aangetroffen.^{42,43} Mensen kunnen via muggenbeten geïnfecteerd raken met BFV en matige ziektesymptomen ontwikkelen maar ook langdurige artritis.⁴²

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat BFV ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2.

5.7 Taï forest alphavirus (TALV)

Het Taï forest alphavirus (TALV) is in 2017 gedetecteerd in *Culex decens* muggen in de Ivoorkust, Afrika, in een grootschalige RT-PCR screeningsassay.⁴⁵ TALV kan niet vermeerderen in C6/36-muggencellen of in Vero-cellen.⁴⁵ Gebaseerd op analyses van het genoom, is TALV verwant aan het insect-specifieke Eilat virus (EILV). TALV is nog in afwachting van officiële erkenning door de 'International Committee of Taxonomy on Viruses' (ICTV), tezamen met andere recent ontdekte virussen die verwant zijn aan EILV.^{6,46}

5.7.1. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in 2019 een generiek advies uitgegeven over de pathogeniteitsclassificatie van insect-specifieke virussen.² Hierin zijn alle insect-specifieke virussen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Virussen die behoren tot de taxonomische groep EILV zijn hierin ook ingedeeld in klasse 2.

5.7.2 Overweging en advies over TALV

TALV is voor zover bekend alleen gedetecteerd in muggen. Er is nog niet aangetoond dat TALV kan vermeerderen in celculturen.⁴⁵ Gebaseerd op genoemanalyses is aangetoond dat TALV verwant is aan EILV, wat erop zou kunnen duiden dat dit een insect-specifiek virus is.⁴⁵ Tot op heden is er nog weinig bekend over dit virus, en is het insect-specifieke karakter van TALV nog niet vastgesteld. Er zijn geen aanwijzingen voor humane infecties.

Het bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat TALV als een strikt dierpathogeen virus van pathogeniteitsklasse 2 beschouwd dient te worden.

6. Samenvatting

Samenvattend is de COGEM van oordeel, zoals in de bovenstaande tekst uiteengezet, dat alle zeven virussoorten *Una virus* (UNAV), *Whataroa virus* (WHAV), *Bebura virus* (BEBV), *Getah virus* (GETV) en *Barmah forest virus* (BFV), *Southern elephant seal virus* (SESV) en Taï forest alphavirus (TALV) in pathogeniteitsklasse 2 dienen te worden ingedeeld. De COGEM is van oordeel dat van deze zeven virussoorten, de twee virussensoorten *Southern elephant seal virus* (SESV) en Taï forest alphavirus (TALV) als strikt dierpathogene virussen kunnen worden beschouwd. De COGEM adviseert de soorten als dusdanig op te nemen op bijlage 4 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013.
<https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2022-01-01> (bezocht op 10-02-2021)
2. COGEM (2019). Generiek advies pathogeniteitsclassificatie insect-specifieke virussen. COGEM advies CGM/190715-01
3. Vlak JM (2019). Characteristics and pathogenicity determination of insect-specific RNA and DNA viruses. COGEM report CGM 2019-01
4. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
5. Griffin DE (2013). Alphaviruses. In: Fields virology, 6th edition. Edited by Knipe DM & Howley PM, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
6. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Togaviridae*. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/togaviridae (bezocht: 07-02-2021)
7. Pietilä MK *et al.* (2017). Alphavirus polymerase and RNA replication. *Virus Res.* 234: 44-57
8. Elmasri Z *et al.* (2021). Alphavirus-Induced Membrane Rearrangements during Replication, Assembly, and Budding. *Pathog.* 10: 984
9. Causey OR *et al.* (1963). Aura and Una, two new group A arthropod-borne viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 12: 777-781
10. Turell MJ *et al.* (2005). Isolation of viruses from mosquitoes (*Diptera: Culicidae*) collected in the Amazon Basin region of Peru. *J. Med. Entomol.* 42: 891-898

11. Powers AM *et al.* (2006). Genetic relationships among Mayaro and Una viruses suggest distinct patterns of transmission. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75: 461–469.
12. Díaz LA *et al.* (2007). Infection by UNA virus (*Alphavirus; Togaviridae*) and risk factor analysis in black howler monkeys (*Alouatta caraya*) from Paraguay and Argentina. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 101: 1039–10419
13. Pérez JG *et al.* (2019). Serologic Evidence of Zoonotic Alphaviruses in Humans from an Indigenous Community in the Peruvian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 101: 1212–1218
14. Diaz LA *et al.* (2003). UNA virus: first report of human infection in Argentina. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 45: 109–110
15. Cardozo F *et al.* (2018). Alphaviruses: Serological Evidence of Human Infection in Paraguay (2012–2013). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 18: 266–272
16. Carrera JP *et al.* (2020). Endemic and Epidemic Human Alphavirus Infections in Eastern Panama: An Analysis of Population-Based Cross-Sectional Surveys. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 103: 2429–2437
17. Martins KA *et al.* (2019). Neutralizing Antibodies from Convalescent Chikungunya Virus Patients Can Cross-Neutralize Mayaro and Una Viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 100: 1541–1544
18. COGEM (2021). Pathogeniteitsclassificatie van drie virussen: *Mayaro virus*, Orsay virus en *Badu Phasivirus*. COGEM advies CGM/210902-01
19. COGEM (2010). Classificatie van het *Chikungunya virus*. COGEM advies CGM/100304-08
20. Meechan PJ & Potts J (2020). Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. Centers for Disease Control and Prevention. 6th Edition
21. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html> (bezoekt op 10-02-2022)
22. Bundesamt für Umwelt (BAFU). <https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezoekt op 2013)
23. Saleh SM *et al.* (2004). Antigenic and genetic typing of Whataroa viruses in Australia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 71: 262–267
24. Miles JA (1973). The ecology of Whataroa virus, an alphavirus, in South Westland, New Zealand. *J. Hyg.* 71: 701–713.
25. Tompkins DM *et al.* (2010). Whataroa virus four decades on: emerging, persisting, or fading out? *J. R. Soc. N. Z.* 40: 1–9
26. Ross RW *et al.* (1964). Investigations into the ecology of a group A arbovirus in Westland, New Zealand. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 42: 689–702
27. Maguire T *et al.* (1967). Whataroa virus, a group A arbovirus isolated in South Westland, New Zealand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 16: 371–373
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arbovirus Catalog. Whataroa virus. <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusDetails.aspx?ID=521&SID=5> (bezoekt op 11-02-2022).
29. Derraik JGB & Maguire T (2005). Mosquito-borne diseases in New Zealand: has there ever been an indigenously acquired infection? *Z. Med. J.* 118: 1222
30. Belgian Biosafety Server. <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezoekt op 10-02-2022)
31. La Linn M *et al.* (2001). Arbovirus of marine mammals: a new alphavirus isolated from the elephant seal louse, *Lepidophthirus macrorhini*. *J. Virol.* 75: 4103–4109

32. Coffey LL (2008). Togaviruses Not Associated with Human Disease. In Encyclopedia of Virology (pp. 91-96). Elsevier Ltd.
33. Stim TB (1969). Arbovirus plaquing in two simian kidney cell lines. *J. Gen. Virol.* 5: 329-338
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arbovirus Catalog. Bebaru virus. <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusDetails.aspx?ID=56&SID=4> (bezoekt op 10-02-2022)
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Arbovirus Catalog. Getah virus. <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusDetails.aspx?ID=161&SID=5> (bezoekt op 10-02-2022)
36. Liu H *et al.* (2019). First isolation and characterization of Getah virus from cattle in northeastern China. *BMC Vet. Res.* 15: 320
37. Lu G *et al.* (2019). Emergence of Getah Virus Infection in Horse With Fever in China, 2018. *Frontiers Microbiol.* 10: 1416
38. Kuwata R *et al.* (2018). Getah virus epizootic among wild boars in Japan around 2012. *Arch. Virol.* 163: 2817–2821
39. Li XD *et al.* (1992). Isolation of Getah virus from mosquitos collected on Hainan Island, China, and results of a serosurvey. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 23: 730–734
40. Kanamitsu M *et al.* (1979). Geographic distribution of arbovirus antibodies in indigenous human populations in the Indo-Australian archipelago. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28: 351–363
41. Marchette NJ *et al.* (1980). Alphaviruses in Peninsular Malaysia: II. Serological evidence of human infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 11: 14–23
42. Suhrbier A *et al.* (2012). Arthritogenic alphaviruses--an overview. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8: 420–429
43. Ong O *et al.* (2021). Mosquito-Borne Viruses and Non-Human Vertebrates in Australia: A Review. *Viruses* 13: 265
44. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene RNA- en DNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01
45. Hermanns K *et al.* (2017). Discovery of a novel alphavirus related to Eilat virus. *J. Gen. Virol.* 98: 43–49
46. Hermanns K *et al.* (2020). Agua Salud alphavirus defines a novel lineage of insect-specific alphaviruses discovered in the New World. *J. Gen. Virol.* 101: 96–104