

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

DATUM 8 maart 2022
KENMERK CGM/220308-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie Cocal virus

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier getiteld 'Cocal virus' (IG 22-028_2.13-000), ingediend door het Academisch Medisch Centrum, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het *Cocal vesiculovirus* (COCV).

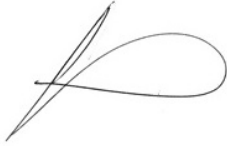
COCV is een 'Vesicular stomatitis virus'. Het virus is in 1961 in Trinidad voor het eerst geïsoleerd uit mijten, en veroorzaakt in o.a. paarden zogenaamde vesiculaire stomatitis. Deze ziekte is besmettelijk, wordt gekenmerkt door blaasjes op de tong, het tandvles en de hoeven van de dieren, en lijkt sterk op mond-en-klauwzeer. Muizen die onder experimentele omstandigheden werden besmet met COCV, werden ziek en overleden kort na infectie.

Het virus komt voornamelijk voor in Brazilië en Argentinië, en kan worden overgedragen door insecten, via direct contact met wonden van besmette dieren of via inhalatie door aerosolen. Het is onduidelijk of COCV ook mensen kan infecteren.

Al het bovenstaande in overweging nemende, stemt de COGEM in met het voorstel van de vergunningaanvrager en adviseert zij het *Cocal vesiculovirus* in te delen in pathogeniteitsklasse 3.

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 het COGEM lid prof. dr. M.C. Cornel niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies

Pathogeniteitsclassificatie van het Cocal virus

COGEM advies CGM/220308-01

1. Inleiding

De COGEM is naar aanleiding van een 2.13 verzoek van het Academisch Medisch Centrum (AMC) (IG 22-028) gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van het Cocal virus (COCV). Tevens is de COGEM gevraagd of COCV beschouwd dient te worden als strikt dierpathogeen, of als dier- en humaan pathogeen. De aanvrager heeft voorgesteld COCV in te delen in pathogeniteitsklasse 3.

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.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. Vesiculaire stomatitis virussen

Vesiculaire stomatitis virussen (VSV) behoren tot de familie *Rhabdoviridae*, subfamilie *Alpharhabdovirinae* en het genus *Vesiculovirus*,³ en zijn enzoötisch in de Verenigde Staten, Centraal- en Zuid-Amerika.⁴ VSVs veroorzaken vesiculaire stomatitis bij runderen, schapen, varkens en paarden. Deze ziekte is besmettelijk, wordt gekenmerkt door blaasjes op de tong, het tandvles, de uiers en de hoeven van de dieren, en lijkt sterk op mond-en-klauwzeer.^{4,5} Het voorkomen en bestrijden van vesiculaire stomatitis is opgenomen in de Verordening EU 2016/429 (Diergezondheidswetgeving).⁶ Een uitbraak van VSV kan tot grote economische schade leiden. Het virus kan worden overgedragen door insecten, via direct contact met wondjes op de huid van besmette dieren, of via inhalatie van virus bevattende aerosolen.^{4,5,7}

Verondersteld wordt dat VSVs ook mensen kunnen infecteren. Infectie vindt vaak plaats via blootstelling aan geïnfecteerde dieren. Ook is infectie door blootstelling aan het virus in het laboratorium beschreven.^{5,8} De humane infecties verlopen meestal zonder klinische verschijnselen, hoewel sommige mensen griepachtige symptomen ontwikkelen.^{8,9} In zeer uitzonderlijke gevallen kan encefalitis optreden na infectie met een VSV.¹⁰ Verspreiding tussen mensen onderling is niet gerapporteerd.¹¹

VSVs hebben een niet-gesegmenteerd negatief enkelstrengs RNA-genoom. De virusdeeltjes worden omhuld door een membraan.^{3,5} Het genoom codeert voor vijf eiwitten: het 'nucleoprotein' (N), het 'phosphoprotein' (P), het 'large protein' (L), het 'matrixprotein' (M) en het 'glycoprotein' (G). De N-, L- en P-eiwitten vormen het RNA-afhankelijk RNA-polymerase complex dat verantwoordelijk is voor zowel de virale transcriptie als de replicatie. Het G-eiwit zit in het membraan verankerd en is betrokken bij de hechting aan en fusie met de gastheercel. Het M-eiwit speelt een belangrijke rol in de constructie van het virus, remming van de genexpressie van de gastheer, virus 'budding' en apoptose (geprogrammeerde celdood).^{5,12,13} VSVs kennen een breed celtropisme. De 'low density lipoprotein' receptor (LDLR) en leden van de LDLR familie zijn geïdentificeerd als de cellulaire receptoren voor VSV infectie.¹⁴

3.1 Cocal virus

Het Cocal virus (COCV) (voorheen bekend als Vesicular stomatitis virus Indiana-2, VSIV-2 of IND-2)¹⁵ behoort tot de familie *Rhabdoviridae*, genus *Vesiculovirus*.¹⁶ Dit virus is het enige virus dat behoort tot de species *Cocal vesiculovirus*.¹⁶ Het virus is in 1961 in Trinidad voor het eerst geïsoleerd uit mijten die van ratten (*Oryzomys laticeps velutinus*) afkomstig waren.¹⁷ Uit dit gebied zijn in datzelfde jaartal ook neutraliserende antilichamen tegen COCV aangetroffen in paard- en knaagdierpopulaties.¹⁷ Hoewel de World Organisation for Animal Health (OIE) stelt dat COCV infecties alleen in paarden voorkomen¹⁸, wordt in de wetenschappelijke literatuur gesteld dat naast paarden, ook runderen en knaagdieren door COCV worden geïnfecteerd.^{15,17,19,20} Het is niet geheel duidelijk of deze infecties COCV, of een ander VSV betreft. Beschreven is dat COCV-infecties sporadisch voorkomen in Trinidad, Brazilië en Argentinië.^{15,18} Infecties veroorzaakt door COCV leiden, net als door infecties met o.a. *Indiana vesiculovirus*, in de aangedane dieren tot vesiculaire stomatitis.^{15,18}

Pasgeboren muizen die intranasaal werden geïnoculeerd met COCV, ontwikkelden een acute infectie en overleden een dag na inoculatie.¹⁹ BALB/c muizen ontwikkelden na intranasale inoculatie met COCV acute encefalitis, met de dood tot gevolg.²⁰ Hoewel infecties van vesiculovirussen in mensen beschreven zijn, is het niet duidelijk of dit ook door COCV veroorzaakt wordt, waardoor COCV infecties bij mensen niet geheel uit te sluiten zijn.^{11,20}

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over *Cocal vesiculovirus*. De COGEM heeft *Alagoas vesiculovirus*, *Indiana vesiculovirus* en *New Jersey vesiculovirus* ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3, omdat de virussen onder meer gemakkelijk tussen dieren worden overgedragen, niet enzoïtisch aanwezig zijn en er geen profylaxe of therapie beschikbaar is.²¹ Er is door de COGEM verscheidene keren geadviseerd over inperkingsmaatregelen met genetisch gemodificeerd *Indiana vesiculovirus* (VSIV), waarbij gg-VSIV vaak wordt gepseudotyperd met eiwitten van andere virussoorten, zoals met het manteleiwit van *Zaire ebolavirus*²², het envelopeiwit van *Human immunodeficiency virus 1*²³, het manteleiwit van het Lassa virus²⁴ of het Spike eiwit van SARS-CoV2.²⁵

4.1 Pathogeniteitsclassificaties door andere beoordelende instanties

In de Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) van de Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA), die zich voor de risicobeoordeling richt op veiligheid voor medewerkers, is COCV ingedeeld in 'Risikogroep' 2.²⁶ De Zwitserse 'Federal Office For The Environment' (FOEN) heeft COCV ingedeeld in groep 3.²⁷ Het Belgische Biosafety server heeft COCV ingedeeld als dierpathogeen van risicogroep 3.²⁸

5. Overweging en advies

Het *Cocal vesiculovirus* (COCV) is een virus dat, net als de andere door de COGEM in pathogeniteitsklasse 3 ingedeelde vesiculovirussen, vesiculaire stomatitis veroorzaakt in o.a. paarden en runderen, en dit onder experimentele omstandigheden ook in muizen veroorzaakt.^{15,18,19,20} Deze ziekte is besmettelijk en lijkt zeer op mond-en-klauwzeer.^{4,5} De bestrijding en het voorkomen van vesiculaire stomatitis is opgenomen in de Verordening EU 2016/429.⁶ Het virus kan worden overgedragen door insecten, via direct contact met wonden van besmette dieren of via inhalatie door aerosolen.^{4,5,7} Het virus is niet endemisch in Nederland en komt alleen in Zuid-Amerika voor. Het is nog onduidelijk of COCV ook mensen kan infecteren.

Al het bovenstaande in overweging nemende, stemt de COGEM in met het inschalingsvoorstel van de indiener van het inschalingsverzoek, en adviseert om het *Cocal vesiculovirus* in te delen in pathogeniteitsklasse 3.

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. *Genus: Vesiculovirus*. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/805/genus-vesiculovirus (bezocht: 24 februari 2022)
4. Letchworth GJ *et al.* (1999). Vesicular stomatitis. *Vet. J.* 157: 239-60
5. Lyles DS *et al.* (2013). *Rhabdoviridae*. In: Fields Virology, 6th ed.. Ed. Knipe MD & Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
6. Verordening van het Europees parlement en de raad (2016/429/EU) betreffende overdraagbare dierziekten en tot wijziging en intrekken van bepaalde handelingen op het gebied van diergezondheid („diergezondheidswetgeving”). Publicatieblad van de Europese Unie 31.3.2016 L 84/1
7. Rozo-Lopez P *et al.* (2018). Vesicular stomatitis virus transmission: A comparison of incriminated vectors. *Insects* 9: 190
8. Lichty BD *et al.* (2004). Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. *Trends Mol. Med.* 10: 210-216
9. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Genus: Vesiculovirus*. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/805/genus-vesiculovirus (bezocht: 24 februari 2022)

10. Quiroz E *et al.* (1988). A human case of encephalitis associated with vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39: 312-314
11. Public Health Agency of Canada (2012). www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/vesicular-stomatitis-virus.html (bezoekt: 24 februari 2022)
12. Ahmed M *et al.* (2003). Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J. Virol.* 77: 4646-4657
13. von Kobbe C *et al.* (2000). Vesicular stomatitis virus matrix protein inhibits host cell gene expression by targeting the nucleoporin Nup98. *Mol. Cell* 6: 1243-1252
14. Finkelshtein D *et al.* (2013). LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 110: 7306–7311.
15. Pauszek SJ *et al.* (2011). Genetic and antigenic relationships of vesicular stomatitis viruses from South America. *Arch. Virol* 156: 1961-1968
16. International Committee on taxonomy of Viruses (ICTV). *Cocal vesiculovirus*. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=202001793 (bezoekt: 23-02-2021)
17. Jonkers AH *et al.* (1964). Cocal virus, a new agent in Trinidad related to vesicular stomatitis virus, type Indiana. *Am. J. Vet. Res.* 25: 236-242
18. World Organization for Animal Health. OIE Terrestrial manual (2021). Chapter 3.1.23 – Vesicular stomatitis
19. Gomes-Leal W *et al.* (2006). Neurotropism and neuropathological effects of selected rhabdoviruses on intranasally infected newborn mice. *Acta Trop.* 97: 126-139
20. Dos Santos Lieuthier Freitas P *et al.* (2021). Limbic encephalitis brain damage induced by Cocal virus in adult mice is reduced by environmental enrichment: neuropathological and behavioral studies *Viruses* 13: 48
21. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene DNA- en RNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01
22. COGEM (2016). Omlaagschaling van werkzaamheden met gg-*Vesicular stomatitis Indiana virus*. COGEM advies CGM/160310-01
23. COGEM (2017). Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIV. COGEM advies CGM/170426-01
24. COGEM (2018). Inschaling van werkzaamheden met Vesicular stomatitis Indiana virus voorzien van het oppervlakte-eiwit van Lassa virus. COGEM advies CGM/181025-01
25. COGEM advise (2020). Inschaling productiewerkzaamheden met het rVSIVΔG-CoV2-S vaccin tegen COVID-19. COGEM advies CGM/201006-03
26. BAUA (2012). Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462. Einstufung von Viren in Risikogruppen. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile&v=8 (bezoekt: 24 februari 2022)
27. Federal Office For the Environment (FOEN). Classification of organisms Part 2: Viruses. Status January 2013. <https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezoekt: 24 februari 2022)

28. 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_virus.pdf
(bezocht: 24 februari 2022)