

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

DATUM 05 december 2022
KENMERK CGM/221205-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie Bovine polyomavirus (BPyV)

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een verzoek van de Universiteit Utrecht om de pathogeniteitsklasse van het Bovine polyomavirus (BPyV) te bepalen (IG 22-152_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsclassificatie van het Bovine polyomavirus (BPyV). Tevens is gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen beschouwd kan worden.

Het BPyV (ook bekend als BPyV-1) is oorspronkelijk ontdekt als contaminant in foetaal kalf-serum, dat in laboratoria gebruikt wordt bij celkweek. Er zijn daarnaast nog twee Bovine polyomavirussen beschreven in de wetenschappelijke literatuur (BPyV-2 en 3), die zijn gedetecteerd in runderen of rundvleesproducten. Ondanks dat BPyV veel voorkomt in vee, zijn er geen sterke associaties met ziekteverschijnselen in deze dieren. Er lijkt een verband te zijn tussen aanwezigheid van BPyV-1 of 2 en encefalitis, of abortus bij koeien, maar het is nog niet zeker of dit causaal is. In mensen die nauw contact hebben met runderen, worden antilichamen tegen BPyV aangetroffen. Er zijn echter, voor zover bij de COGEM bekend, geen aanwijzingen dat BPyV ziekte veroorzaakt in mensen.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat het Bovine polyomavirus (soortnaam *Epsilonpolyomavirus bovis*, BPyV) strikt dierpathogeen is, ingedeeld kan worden in pathogeniteitsklasse 2, en geplaatst kan worden op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo. De virussen BPyV-2 en BPyV-3 hebben nog geen officiële taxonomische indeling en behoren waarschijnlijk tot een andere soort. De COGEM is van oordeel dat ook BPyV-2 en BPyV-3 als strikt dierpathogene virussen ingedeeld kunnen worden in pathogeniteitsklasse 2 en opgenomen kunnen worden 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 het Bovine polyomavirus (BPyV)

COGEM advies CGM/221205-02

1. Inleiding

In verband met een vergunningaanvraag van de Universiteit Utrecht (IG 22-152), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van het Bovine polyomavirus (BPyV) voor plaatsing op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Deze bijlage bestaat uit lijsten van micro-organismen die pathogeen zijn voor mens, dier of plant. Lijst 4.1 betreft de indeling in klassen van pathogene virussen. Tevens is de COGEM gevraagd of BPyV beschouwd dient te worden als strikt dierpathogeen.

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. Polyomaviridae

Het Bovine polyomavirus is een virus uit de familie *Polyomaviridae*. Virussen uit deze familie zijn kleine DNA-virussen die verschillende zoogdieren en vogels kunnen infecteren. Ook zijn er polyomavirusgenomen gedetecteerd in vissen en in een schorpioen.^{4,5} Polyomavirussen zijn door de ‘International Committee on Taxonomy of Viruses’ (ICTV) verschillende keren hernoemd. In de laatste taxonomische update zijn de polyomavirussen onderverdeeld in 8 genera; *Alphapolyomavirus*, *Betapolyomavirus*, *Gammapolyomavirus*, *Deltapolyomavirus*, *Epsilonpolyomavirus*, *Etapolyomavirus*, *Thetapolyomavirus* en *Zetapolyomavirus*.⁶ Polyomavirussen zijn in het algemeen gastheerspecifiek en co-evolueren met hun gastheer.

3.1 Gastheerspectrum van polyomavirussen

Polyomavirussen, of fragmenten van een polyomavirus-genoom, zijn uit veel verschillende diersoorten (zoogdieren, vogels, reptielen, amfibieën, vissen en invertebraten) geïsoleerd.⁵ In vogels kunnen polyomavirussen ernstige ziekte veroorzaken en in sommige gevallen kan infectie fataal aflopen. In vissen zijn polyomavirussen voornamelijk uit gezonde individuen geïsoleerd, en is nog geen associatie met ziekte vastgesteld. Bij verschillende zoogdieren zijn polyomavirussen geïsoleerd uit dieren met ziektesymptomen, maar in de meeste gevallen zijn causale verbanden tussen infectie en ziekte in

gezonde dieren niet aangetoond.⁵ Bij de mens zijn dertien verschillende polyomavirussen beschreven, waaronder het Human polyomavirus (HPyV)1 (i.e., *Betapolyomavirus hominis*, ook wel bekend als ‘BK polyomavirus’), HPyV2 (*Betapolyomavirus secuhominis*, ookwel bekend als ‘JC polyomavirus’), HPyV5 (*Alphapolyomavirus quintihominis*, ook wel bekend als ‘Merkel cell polyomavirus’), en HPyV8 (*Alphapolyomavirus octihominis*, ook wel bekend als ‘Trichodysplasia spinulosa polyomavirus’).^{4,5,7,8,9} In gezonde mensen verlopen infecties met polyomavirussen doorgaans asymptomatisch en resulteren in een levenslange latente aanwezigheid van het virus. In patiënten met een ernstig verzwakt afweersysteem kan een infectie symptomatisch worden.^{4,10} Het HPyV1 kan bijvoorbeeld nierfalen veroorzaken in patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Twee polyomavirussen zijn geassocieerd met het ontstaan van kanker in hun natuurlijke gastheer. Een daarvan is het humane HPyV5, dat is geassocieerd met de ontwikkeling van huidcarcinomen in immuungecompromitteerde patiënten. Daarnaast is het Raccoon polyomavirus (RacPyV) geassocieerd met hersentumoren in wasberen. Van verschillende andere polyomavirussen is nog geen definitieve associatie met het ontstaan van tumoren gerapporteerd.⁵

3.2 Genomische organisatie van polyomavirussen

Het genoom van de *Polyomaviridae* is een circulair, dubbelstrengs DNA molecuul van circa 5.000 basenparen.⁵ Het genoom is opgebouwd uit drie functionele regio's: de vroege regio en de late regio, die gescheiden worden door een zogenaamd ‘*non-coding control region*’ (NCCR). Dit NCCR bevat een ‘*origin of replication*’ en sequenties die de transcriptie van de vroege en late regio's reguleren.^{4,5,7} De genen in de vroege fase van de virale levenscyclus komen snel na infectie tot expressie. De voornaamste regulatoire eiwitten die in de vroege fase tot expressie komen, zijn het ‘*large tumor antigen*’ (LTag) en het ‘*small tumor antigen*’ (STAg). De genen in de late regio komen na de DNA-replicatie tot expressie en coderen voor minstens twee manteleiwitten: VP1 en VP2. De meeste polyomavirussen bevatten ook een open leesraam voor een derde manteleiwit (VP3), maar er zijn ook enkele polyomavirussen waarin het VP3 niet of nauwelijks tot expressie komt. Sommige polyomavirussen kunnen additionele vroege of late eiwitten tot expressie brengen.⁴

4. Bovine polyomavirus (BPyV)

Net als de andere polyomavirussen is ook het Bovine polyomavirus door de ICTV hernoemd. In 2015 is de naam van het Bovine polyomavirus veranderd naar ‘Bos taurus polyomavirus 1’, en volgens de meest recente taxonomische indeling (2021) wordt het virus als *Epsilonpolyomavirus bovis* erkend.⁶ De genomegrootte van BPyV is 4697 bp.¹¹

BPyV is in 1976 geïsoleerd uit celculturen afkomstig van apen (‘monkey kidney cells’) en bleek daarin terecht te zijn gekomen door gebruik van foetaal kalf-serum dat gecontamineerd was met BPyV.¹² Omdat er ook antilichamen tegen BPyV in foetaal kalf-serum aangetroffen zijn en maternale antilichamen bij runderen de placenta niet passeren, wordt verondersteld dat BPyV via de placenta doorgegeven kan worden naar het ongeboren kalf.¹²

4.1 Voorkomen van BPyV

BPyV wordt veel in vee en in uitwerpselen van vee aangetroffen. Het virus wordt ook wel als parameter gebruikt om aan te geven in hoeverre een omgeving gecontamineerd is met koeienmest.^{13,14} In een oude serologische studie is beschreven dat in 62% van 273 runderen in Engeland antilichamen tegen BPyV gedetecteerd werden. In Nederland zijn antilichamen in 25 van de 57 koeien (43,9%) aangetroffen. Ook in andere landen, waaronder Nieuw-Zeeland, Mexico, Spanje, Griekenland, Hongarije, Zweden en Brazilië is BPyV gedetecteerd met PCR. Het virus lijkt daarmee een brede geografische distributie te hebben.¹⁵

4.2 Onderscheid in Bovine polyomavirussen

Er zijn verschillende Bovine polyomavirussen beschreven. Het oorspronkelijke BPyV dat in kalf serum aanwezig is en als contaminant in verschillende apen cellijnen gedetecteerd is, wordt aangeduid als BPyV-1 (*Epsilonpolyomavirus bovis*). Daarnaast zijn in supermarkten in Amerika en Duitsland bovine polyomavirussen genomen gedetecteerd in rundvleesgehakt (hamburgers), deze zijn aangeduid als BPyV-2 en BPyV-3.^{16,17} BPyV-2 DNA is daarnaast ook gedetecteerd in de hersenen van koeien met neurologische symptomen.^{18,19} De virussen BPyV-2 en BPyV-3 zijn nog niet door de ICTV in behandeling genomen, en zijn derhalve nog niet officieel tot een genus toebedeeld.

BPyV-2 bevindt zich fylogenetisch op wat meer afstand van BPyV-1. In tegenstelling tot BPyV-1, wordt BPyV-2 in de zogenaamde VP3-clade van polyomavirussen geschaard, dat inhoudt dat de VP3 expressie afwezig of zeer laag is.^{16,18} Ook is op basis van fylogenetische analyses beschreven dat BPyV-2 zich in dezelfde clade bevindt als HPyV5 en Raccoon polyomavirus uit het genus *Alphapolyomavirus*. BPyV-3 lijkt fylogenetisch gerelateerd te zijn aan HPyV6 en HPyV7 behorend tot het genus *Deltapolyomavirus*.¹⁶

4.3 Gegevens met betrekking tot mogelijke pathogeniteit

In personen die regelmatig in contact komen met runderen, zoals veeartsen, slagers, en veehouders, worden vaak antilichamen aangetroffen tegen Bovine polyomavirussen.^{12,20} Hierbij zijn geen ziekteverschijnselen gerapporteerd. BPyV-1 is in één studie op basis van pathologisch onderzoek in een geaborteerd kalf als mogelijke oorzaak voor de miskraam genoemd.¹⁵ BPyV-1 is vaker in geaborteerde kalveren gedetecteerd, maar hierbij werd een causaal verband tussen infectie en de abortus onwaarschijnlijk geacht.²¹ Voor BPyV-2 is een mogelijke associatie met neurologische problemen in koeien gerapporteerd, nadat dit virus is aangetroffen in koeien met encefalitis. In gezonde controle-dieren werd BPyV-2 niet aangetroffen.^{5,18,19}

5. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over het Bovine polyomavirus, of andere polyomavirussen uit het genus *Epsilonpolyomavirus*. Wel heeft zij verscheidene andere polyomavirussen uit de genera *Alphapolyomavirus* (6 soorten), *Betapolyomavirus* (6 soorten), *Deltapolyomavirus* (2 soorten) en *Gammapolyomavirus* (1 soort), geclassificeerd.²² Deze geclassificeerde polyomavirussen zijn door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, en voor twee soorten is aangegeven dat deze strikt-dierpathogeen zijn; Aves polyomavirus 1 (tegenwoordig: *Gammapolyomavirus avis*, genus *Gamma-*

polyomavirus) en *Mus musculus polyomavirus 1* (tegenwoordig: *Alphapolyomavirus muris*, genus: *Alphapolyomavirus*).

6. 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 het Bovine polyomavirus ingedeeld in ‘Risikogroep’ 1, met de vermelding dat op het gebied van de diergezondheid voorzorgsmaatregelen genomen dienen te worden die overeenkomen met beschermingsniveau 2 vanwege de pathogeniteit voor gewervelde dieren.²³ De Zwitserse ‘Bundesamt für Umwelt’ (BAFU) heeft het Bovine polyomavirus ingedeeld in groep 2.²⁴ De ‘Belgische Biosafety Server’ heeft het Bovine polyomavirus ingedeeld als dierpathogeen van risicogroep 2.²⁵ De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

7. Overweging en advies

Bovine polyomavirus (BPyV) is een virus dat aangetroffen wordt in runderen en oorspronkelijk is ontdekt als contaminant in foetaal kalf-serum, dat in laboratoria gebruikt wordt bij celkweek. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur drie Bovine polyomavirussen beschreven, waarvan virale genomen aangetroffen zijn in runderen of rundvleesproducten. Ondanks dat het virus veel voorkomt in vee, zijn er geen sterke associaties met ziekteverschijnselen in deze dieren. In enkele wetenschappelijke publicaties worden associaties tussen aanwezigheid van BPyV-1 of 2 en encefalitis of abortus bij koeien gerapporteerd. Of er daadwerkelijk sprake is van een causaal verband is nog niet geheel duidelijk. Informatie over BPyV-3 is schaars, van dit virus zijn tot dusver alleen sequenties in hamburgers gedetecteerd. Een relatie met pathologie kan echter vooralsnog ook niet geheel uitgesloten worden.

In mensen die nauw contact hebben met runderen worden antilichamen tegen BPyV aangetroffen. Er zijn echter bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat BPyV-1, BPyV-2 of BPyV-3 causaal geassocieerd zijn met pathologie of ziekte in mensen.

Het oorspronkelijk uit kalf-serum geïsoleerde virus BPyV(-1) is door de ICTV geclassificeerd onder de soortnaam *Epsilonpolyomavirus bovis*. De virussen BPyV-2 en BPyV-3 zijn niet geclassificeerd door de ICTV en deze isolaten zijn nog niet officieel tot een genus toebedeeld. De COGEM acht het aannemelijk dat deze virussen in de toekomst onder een andere soortnaam of genus geschaard zullen worden. In een recente publicatie is een voorstel gedaan deze virussen in te delen in de genera *Alpha*- en *Deltapolyomavirus*, als ‘Iphapolyomavirus secubovis’ en ‘Deltapolyomavirus tertibovis’.¹⁵ Het is nog niet bekend of deze indeling door de ICTV overgenomen wordt.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat het Bovine polyomavirus (soortnaam *Epsilonpolyomavirus bovis*, BPyV (voorheen BPyV-1)) strikt dierpathogeen is, ingedeeld kan worden in pathogeniteitsklasse 2, en geplaatst kan worden op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo. Tevens is de COGEM van oordeel dat de virussen BPyV-2 en BPyV-3, waarvan de taxonomische indeling nog niet bekend is en nog niet bekend is of zij tot dezelfde soort zullen worden toebedeeld,

eveneens geclassificeerd kunnen worden. Zij adviseert deze twee virussen eveneens als strikt dierpathogene virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en op te nemen in Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2022-07-01> (bezocht: 23 november 2022)
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. Moens U *et al.* (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: *Polyomaviridae*, J. Gen. Virol. 98: 1159–1160 [updated in September 2021]
5. Moens U *et al.* (2017). Biology, evolution, and medical importance of polyomaviruses: An update. Infect. Genet. Evol. 54: 18–38
6. ICTV. Taxonomy browser 2021 Release. <https://ictv.global/taxonomy> (bezocht: 23 november 2022)
7. Moens U *et al.* (2011). Human polyomaviruses in skin diseases. Patholog. Res. Int. 2011: 123491
8. van der Meijden E *et al.* (2010). Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. PLoS Pathog. 29: 6 e1001024
9. Kazem S *et al.* (2012). Trichodysplasia spinulosa is characterized by active polyomavirus infection. J. Clin. Virol. 53: 225-230
10. Kazem S *et al.* (2012). Trichodysplasia spinulosa is characterized by active polyomavirus infection. J. Clin. Virol. 53: 225-230
11. Schuurman R *et al.* (1990). The complete nucleotide sequence of bovine polyomavirus. J. Gen. Virol. 71: 1723-1735
12. Schuurman R *et al.* (1991). Bovine polyomavirus, a frequent contaminant of calf serum. Biologicals 19: 265-270
13. Rusiñol M *et al.* (2014). Application of human and animal viral microbial source tracking tools in fresh and marine waters from five different geographical areas. Water Res. 59: 119-129
14. Hundesa A *et al.* (2006). Identification of human and animal adenoviruses and polyomaviruses for determination of sources of fecal contamination in the environment. Appl. Environ. Microbiol. 72: 7886-7893
15. Giannitti F *et al.* (2022). Bovine polyomavirus-1 (*Epsilonpolyomavirus bovis*): An emerging fetal pathogen of cattle that causes renal lesions resembling polyomavirus-associated nephropathy of humans. Viruses 14: 2042
16. Peretti A *et al.* (2015). Hamburger polyomaviruses. J. Gen. Virol. 96: 833-839
17. Gräfe D *et al.* (2017). Detection and genome characterization of bovine polyomaviruses in beef muscle and ground beef samples from Germany. Int. J. Food Microbiol. 241: 168-172
18. Hierweger MM *et al.* (2020). Bovine polyomavirus 2 is a probable cause of non-suppurative encephalitis in cattle. Pathogens 9: 620

19. Wüthrich D *et al.* (2016). Exploring the virome of cattle with non-suppurative encephalitis of unknown etiology by metagenomics. *Virology* 493: 22-30
20. Parry JV & Gardner SD (1986). Human exposure to bovine polyomavirus: A zoonosis? *Arch. Virol.* 87: 287-296
21. Van Borm S *et al.* (2016). Complete genome sequence of bovine polyomavirus type 1 from aborted cattle, isolated in Belgium in 2014. *Genome Announc.* 4: e01646-15
22. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene RNA- en DNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01
23. 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 (bezocht: 28 november 2022)
24. 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> (bezocht: 28 november 2022)
25. 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: 28 november 2022)