

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

DATUM 15 juni 2023
KENMERK CGM/230615-01
ONDERWERP Advies Pathogeniteitsclassificatie van PoMV en PBaMV

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een verzoek van het Erasmus MC om de pathogeniteitsklasse van de twee virussen Porcine Morbillivirus (PoMV) en Phyllostomus bat morbillivirus (PBaMV) te bepalen (IG IG 23-086_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Porcine morbillivirus (PoMV) en Phyllostomus bat morbillivirus (PBaMV). Tevens is gevraagd of deze virussen als strikt-dierpathogeen beschouwd dienen te worden.

PoMV en PBaMV (PBZ-1381) zijn recent ontdekte morbillivirussen. Morbillivirussen zijn zeer infectieus en kunnen ernstige ziekte bij mens of dier veroorzaken. Van PoMV wordt verondersteld dat infectie geassocieerd is aan sterfte van ongeboren of pasgeboren biggen. Voor PoMV zijn ondanks uitbraken bij commerciële varkenshouderijen geen meldingen van ziekte bij mensen gerapporteerd. PBaMV is gedetecteerd tijdens een surveillance naar pathogenen in vleermuizen. Over mogelijke ziekte door infectie met PBaMV zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn geen gegevens over de verwantschap tussen PoMV en PBaMV, waardoor het onduidelijk is of het om twee virussen gaat of om isolaten van hetzelfde virus.

Op basis van de ziekteverschijnselen bij varkens (biggen), de afwezigheid van een goed vaccin en het mogelijke risico op verspreiding in een naïeve varkenspopulatie in Nederland, adviseert de COGEM PoMV in te delen in pathogeniteitsklasse 3. Vanwege de geringe beschikbare informatie over de pathogeniteit van PBaMV adviseert de COGEM om PBaMV vooralsnog ook in pathogeniteitsklasse 3 in te delen. Omdat er geen aanwijzingen zijn voor humane transmissie, adviseert de COGEM PoMV en PBaMV als strikt-dierpathogene virussen in Bijlage 4 van de Regeling ggo op te nemen.



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 dr. M. de Graaf niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van Porcine morbillivirus (PoMV) en Phyllostomus bat morbillivirus (PBaMV)

COGEM advies CGM/230615-01

1. Inleiding

De COGEM is naar aanleiding van een verzoek van het Erasmus Medisch Centrum (IG 23-086) gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Porcine morbillivirus (PoMV) en Phyllostomus bat morbillivirus (PBaMV) voor plaatsing van deze virussen op lijst 4.1 van Bijlage 4 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Hierbij is tevens gevraagd of deze virussen als strikt-dierpathogeen of als dier- en humaan pathogeen beschouwd dienen te 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. Morbillivirussen

De virusdeeltjes van morbillivirussen (genus *Morbillivirus*, subfamilie *Orthoparamyxovirinae*, Familie *Paramyxoviridae*)⁴ bevatten een niet-gesegmenteerd negatief-strengs RNA-genoom, en worden omhuld door een membraan, de virale envelop. Het genoom codeert voor de structurele eiwitten ‘nucleocapside proteïn’ (N), ‘phosphoproteïn’ (P), ‘matrix proteïn’ (M), ‘fusion proteïn’ (F), ‘hemagglutinin’ (H) en ‘large proteïn’ (L), en de niet structurele eiwitten C en V.⁵ Het N- eiwit vormt samen met het RNA-genoom en het RNA-afhankelijke RNA polymerase, bestaande uit de P- en L- eiwitten, het ribonucleoproteïne complex. Het M-eiwit bekleedt de binnenkant van de virale envelop en is betrokken bij het vrijkomen van het virus uit de cel en de regulatie van de transcriptie. Het F-eiwit wordt als voorlopereiwit gesynthetiseerd (F₀) en wordt geactiveerd door cellulaire proteases door middel van klieving in de F₁- en F₂-subunits. De glycoproteïnen H en F bevinden zich in de virale envelop en zijn verantwoordelijk voor de binding aan en fusie met de gastheercel.

Tot het genus *Morbillivirus* worden tegenwoordig 7 soorten gerekend.⁴ Deze betreffen het mazelenvirus (*Morbillivirus hominis*, MV), *Morbillivirus canis* (voorheen canine distemper virus, CDV), *Morbillivirus phocae* (voorheen phocine distemper virus, PDV), *Morbillivirus caprinae* (voorheen Small ruminant morbillivirus of peste des petits ruminants virus, PPRV), *Morbillivirus pecoris*

(voorheen rinderpest virus, RPV), *Morbillivirus ceti* (voorheen cetacean morbillivirus) en het *Morbillivirus felis* (voorheen feline morbillivirus, FeMV) gerekend.

Virussen uit het genus *Morbillivirus* worden van elkaar onderscheiden op basis van gastheerbereik, genoomsequentie en antigene verschillen.⁶ In het algemeen worden twee celreceptoren herkend door morbillivirussen; ‘signaling lymphocytic activation molecule/F1’ (SLAMF1, ook wel CD150) aanwezig op immuuncellen, en nectin-4 aanwezig op epitheelcellen.⁷ Omdat SLAMF1, de primaire celreceptor, verschilt tussen diersoorten, is het gastheerbereik van morbillivirussen vaak beperkt. CDV vormt hierop echter een uitzondering, en infecteert verschillende carnivoren en enkele niet-carnivoren. Bekend is dat CDV niet-humane primaten kan infecteren en dat dit kan leiden tot uitbraken met fatale afloop.⁷

Morbillivirussen zijn zeer besmettelijk. Deze virussen kunnen het immuunsysteem van de gastheer sterk onderdrukken en daardoor ernstige respiratoire en gastro-intestinale ziekten veroorzaken in mens en dier. Infectie vindt plaats via inhalatie, direct contact met lichaamsvloeistoffen of fomieten, en door verticale transmissie.^{5,8} In populaties die niet eerder zijn blootgesteld aan morbillivirussen, kunnen uitbraken ontstaan met hoge morbiditeit en mortaliteit. Gastheren die de infectie overleven, zijn hierna levenslang beschermd tegen het virus.⁹ Ook kan na infectie met een morbillivirus door kruisreactiviteit bescherming optreden tegen andere morbillivirussen. Bekend is dat mazelenvaccinatie in niet-humane primaten (vatbaar voor CDV) gedeeltelijke bescherming biedt tegen infectie met CDV,¹⁰ en infectie met wildtype PPRV bescherming kan bieden tegen RPV.¹¹

3.1 Porcine morbillivirus (PoMV)

Porcine morbillivirus (PoMV) is voor het eerst beschreven in 2021.⁵ In deze studie werd het virus geïsoleerd uit doodgeboren biggen en gemummificeerde foetussen afkomstig van een commerciële varkenshouderij in het noorden van Mexico. PoMV is geïdentificeerd op basis van histopathologie, metagenoom sequencing en *in situ* hybridisatie. Het virus is het meest verwant aan CDV (gemiddeld 62,9% identieke nucleotiden) en PDV (gemiddeld 62,8% identieke nucleotiden). Verondersteld wordt dat het virus encefalitis, placentitis (ontsteking van de placenta), en abortus van de foetale biggen kan veroorzaken. Het celtropisme van PoMV lijkt vergelijkbaar te zijn met die van andere morbillivirussen. Waarschijnlijk maakt het virus voor infectie gebruik van de CD150 receptor, en net als het mazelenvirus ook van de CD46 receptor.⁵ PoMV is nog niet officieel erkend door de ICTV als species uit het genus *Morbillivirus*.

Tijdens een surveillance onder varkens in de Verenigde Staten is geen PoMV aangetroffen in klinische monsters afkomstig van geaborteerde of doodgeboren biggen. Ook is het niet mogelijk gebleken PoMV te isoleren uit PoMV PCR-positieve weefsels.¹² Op basis van persoonlijke communicatie met een onderzoeksgroep in Wageningen Bioveterinary Research stelt de aanvrager dat er nog geen bewijs is dat PoMV in Nederland onder wilde zwijnen circuleert.

3.2 Phyllostomus bat morbillivirus (PBaMV)

In 2022 zijn tijdens een surveillancestudie¹³ de volledige genoomsequenties van twee morbillivirussen uit vleermuizen uit Brazilië beschreven.¹⁴ Van één van deze virussen (PBZ-1381), is het virale RNA

gedetecteerd in een Grote lansneusvleermuis (*Phyllostomus hastatus*, familie *Phyllostomidae*: bladneusvleermuizen van de Nieuwe Wereld), in het Atlantische Woud in Brazilië. De andere complete genomesequentie (PDF-3137) is gedetecteerd in gladneusvleermuizen (*Myotis riparius*, familie *Molossidae*) uit de Amazone in Brazilië, en heeft in de wetenschappelijke literatuur de naam MBaMV gekregen.

MBaMV is verwant aan PBZ-1381¹⁴, en van MBaMV zijn met behulp van ‘reverse genetics’ virusdeeltjes verkregen.¹⁵ Experimentele inoculatie van een andere vleermuissoort (*Artibeus jamaicensis*, familie *Phyllostomidae*) met MBaMV veroorzaakte geen ziekteverschijnselen. Er waren tevens geen moleculaire of serologische aanwijzingen van productieve infectie, mogelijk omdat de CD150 receptor verschilt tussen de vleermuissoorten. MBaMV kan ook humane cellen infecteren, maar wordt geneutraliseerd door antistoffen in humaan serum, verkregen na vaccinatie tegen mazelen, bof of rode hond.¹⁵ Informatie over PBZ-1381 in de wetenschappelijke literatuur is zeer schaars. In één studie is op basis van structurele homologie-modellen onderzocht in hoeverre PBaMV (PBZ-1381) in staat is het humane SLAMF1 te binden, en hier lijken mogelijk relatief weinig mutaties voor nodig te zijn.⁷

Volgens de aanvrager vertoont PBZ-1381 een sterke homologie met PoMV. De aanvrager wil onderzoeken of PBZ-1381 mogelijk een species-sprong van vleermuizen naar varkens heeft gemaakt, en de oorspronkelijke veroorzaker is geweest van de PoMV-uitbraak in Mexico. De aanvrager heeft voorgesteld om voor PBZ-1381 vooralsnog de naam *Phyllostomus bat morbillivirus* (PBaMV) te gebruiken; deze naam wordt (nog) niet in de wetenschappelijke literatuur gehanteerd.

5. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft verscheidene morbillivirussen geïdentificeerd.¹⁶ De morbillivirussen *M. phocae* (PDV) en *M. canis* (CDV) heeft zij als strikt-dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld. *M. hominis* (het mazelenvirus) is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. *M. caprinae* (PPRV) is als strikt-dierpathogeen ingedeeld in klasse 3. *M. pecoris*, het Rinderpest virus (RPV), is in 2017 in een hogere pathogeniteitsklasse geplaatst, i.e. als strikt-dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 4. Dit is geadviseerd vanwege het feit dat het virus sinds 2011 uitgeroeid is, het ziektebeeld ernstig is en de kans op verspreiding bij een mogelijke uitbraak hoog is omdat vatbare dieren niet gevaccineerd zijn.¹⁷

6. Overweging en advies

Zowel PoMV als PBaMV (PBZ-1381) zijn recent ontdekte morbillivirussen. De aanvrager geeft aan dat PBaMV verwant is aan PoMV, maar levert geen gegevens aan over deze verwantschap, noch zijn hierover gegevens in de literatuur te vinden. Het is daardoor niet mogelijk om te bepalen of het om twee verschillende virussen gaat of om twee isolaten van hetzelfde virus.

Van PoMV wordt verondersteld dat infectie geassocieerd is met reproductieve problemen in varkens, waardoor foetussen *in utero* sterven of biggen doodgeboren worden of kort na geboorte overlijden. Van PoMV zijn ondanks uitbraken bij commerciële varkenshouderijen geen meldingen van ziekte bij mensen gerapporteerd. PBaMV is gedetecteerd tijdens een surveillance naar pathogenen in vleermuizen. Over

mogelijke pathologie van PBaMV zijn geen gegevens beschikbaar. Voor zover bekend, zijn van zowel PoMV als PBaMV geen virusdeeltjes geïsoleerd. Dit compliceert verder onderzoek naar de pathologie van deze virussen.

Morbilivirussen hebben in het algemeen een beperkt gastheerbereik, maar zijn zeer besmettelijk. Infectie met het ene morbillivirus kan tot (gedeeltelijke) kruisbescherming tegen een andere morbillivirus leiden. Zo beschermt mazelenvaccinatie in niet-humane primaten tegen infectie met CDV,¹⁸ en infectie van vee met wildtype PPRV tegen RPV.¹⁹ De aanvrager stelt dat het zoönotisch potentieel van PoMV en PBaMV waarschijnlijk beperkt is, omdat naast infectie ook productieve replicatie in de nieuwe gastheer op moet treden. Kruisreactiviteit door een eerdere vaccinatie of doorgemaakte infectie van mazelen bij mensen kan mogelijk ook bescherming bieden tegen de twee aangevraagde virussen. De COGEM merkt op dat de mate van bescherming tegen deze nieuwe morbillivirussen nog niet onderzocht is. Tevens zullen niet-gevaccineerden die geen eerdere mazeleninfectie hebben meegemaakt, niet over potentieel kruisreactieve antilichamen beschikken.

Op basis van de ernstige pathologie bij varkens na infectie, de afwezigheid van een specifiek vaccin en het mogelijke risico op verspreiding in een naïeve varkenspopulatie in Nederland, adviseert de COGEM PoMV in te delen in pathogeniteitsklasse 3. Vanwege de geringe beschikbare informatie over pathogeniteit van PBaMV en de mogelijke verwantschap met PoMV adviseert de COGEM voornamelijk om PBaMV eveneens in pathogeniteitsklasse 3 in te delen. Omdat er geen aanwijzingen zijn voor humane transmissie, adviseert de COGEM PoMV en PBaMV als strikt-dierpathogene virussen in Bijlage 4 van de Regeling ggo op te nemen.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemanipuleerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2023-04-01> (bezoekt op 6 juni 2023)
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 for Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2022 release <https://ictv.global/taxonomy>
5. Arruda et al (2021). Novel morbillivirus as putative cause of fetal death and encephalitis among swine. *Emerg. Infect. Dis.* 27: 1858-1866
6. International committee for Taxonomy of Viruses (ICTV). The ICTV Report on Virus Classification and Taxon Nomenclature. Subfamily: Orthoparamyxovirinae, Genus: Morbillivirus. <https://ictv.global/report/chapter/paramyxoviridae/paramyxoviridae/morbillivirus>
7. Haas GD & Lee B (2023). Paramyxoviruses from bats: changes in receptor specificity and their role in host adaptation. *Curr. Opin. Virol.* 58: 101292
8. Rima B *et al.* (2019). ICTV Virus Taxonomy Profile: Paramyxoviridae. *J. Gen. Virol.* 100:1593–1594
9. De Vries RD *et al* (2015). Morbillivirus infections: an introduction. *Viruses* 7: 699-706

10. De Vries RD *et al.* ((2014). Measles vaccination of non-human primates provides partial protection against infection with canine distemper virus. *J. Virol.* 88: 4423–4433
11. Holzer B. (2016). Protection of cattle against Rinderpest by vaccination with wild-type but not attenuated strains of Peste des Petits Ruminants virus. *J. Virol.* 90: 5152-5162
12. Li G *et al.* (2022). Virus isolation and epidemiological study of a novel porcine morbillivirus as a putative cause of fetal death and encephalitis. Report nr: #21-114-SHIC, Iowa State University [Final-Report-for-swine-morbillivirus-for-Swine-Health-Information-Center.pdf \(swinehealth.org\)](#)
13. PREDICT Consortium (2020). Advancing Global Health Security at the Frontiers of Disease Emergence. <https://ohi.vetmed.ucdavis.edu/programs-projects/predict-project>
14. Wells et al. (2022). Classification of new morbillivirus and jeilongvirus sequences from bats sampled in Brazil and Malaysia. *Archives of Virology* 167: 1977–1987
15. Ikegame S *et al.* (2023). Metagenomics-enabled reverse-genetics assembly and characterization of myotis bat morbillivirus. *Nat. Microbiol.* 8: 1108-1122
16. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene RNA- en DNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01
17. COGEM (2017). Herziening pathogeniteitsclassificatie Rinderpest morbillivirus (RPV). COGEM advies CGM/170510-02
18. De Vries RD *et al.* ((2014). Measles vaccination of non-human primates provides partial protection against infection with canine distemper virus. *J. Virol.* 88: 4423–4433
19. Holzer B. (2016). Protection of cattle against Rinderpest by vaccination with wild-type but not attenuated strains of Peste des Petits Ruminants virus. *J. Virol.* 90: 5152-5162