

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

DATUM 15 augustus 2023
KENMERK CGM/230815-03
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Mamastrovirus 1* (humaan Astrovirus)

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een verzoek van het Amsterdam Medisch Centrum om de pathogeniteitsklasse te bepalen van *Mamastrovirus 1* (IG 23-124_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

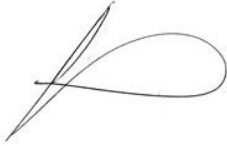
Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Mamastrovirus 1*, voorheen bekend als humaan Astrovirus. *Mamastrovirus 1* is een in 1975 ontdekt RNA-virus dat milde waterige diarree (buikgriep, gastro-enteritis) kan veroorzaken bij mensen. Het virus verspreidt zich via de ontlasting en voedsel, water, en voorwerpen die hiermee in aanraking zijn komen. In veel gevallen verloopt een infectie zonder ziekteverschijnselen. Symptomen houden 1 tot 4 dagen aan en worden voornamelijk gezien bij kinderen jonger dan 6, ouderen en mensen met een verzwakt immuunsysteem. Daarnaast zijn twee gevallen bekend waarbij infectie met een *Mamastrovirus 1* serotype heeft geleid tot neurologische klachten. Meer dan 90% van de kinderen onder de 6 en 70% van de volwassenen heeft antilichamen tegen een *Mamastrovirus 1* serotype. Er zijn aanwijzingen dat humane *mamastrovirussen* zeer sporadisch andere zoogdieren besmetten. Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat *Mamastrovirus 1* ingedeeld dient te worden in pathogeniteitsklasse 2 en deze als dusdanig opgenomen kan 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

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid dr. A.T. Das niet betrokken geweest bij de besluitvorming van dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van *Mamastrovirus 1*

COGEM advies CGM/230815-03

1. Inleiding

In verband met een verzoek van het Amsterdam Medisch Centrum (IG 23-124), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Mamastrovirus 1* (voorheen humaan Astrovirus, afgekort tot HAstV) 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.

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. Mamastrovirussen

De familie *Astroviridae* is onderverdeeld in twee genera, *Mamastrovirus* en *Avastrovirus*, op basis van hun respectievelijke gastheer, zoogdieren of vogels.² De 'International Committee of Taxonomy of Viruses' (ICTV) erkent 19 mamastrovirussen, die allen voornamelijk gastro-enteritis veroorzaken.³ Er zijn vier humane Mamastrovirussen (*Mamastrovirus 1*, 6, 8 en 9). Op basis van antigeniciteit en sequentieanalyse wordt *Mamastrovirus 1*, ook beschreven als humaan Astrovirus (HAstV), onderverdeeld in serotype 1-8 (HAstV1-8).⁴ De andere drie humane mamastrovirussen zijn *Mamastrovirus 6*, en 8 en 9, die in de literatuur ook worden aangeduid als respectievelijk HAstV-MLB en HAstV-VA/HMO.^{5,6} Deze pathogeniteitsclassificatie heeft betrekking op *Mamastrovirus 1*.

Mamastrovirussen zijn kleine virussen met een diameter van ongeveer 21-41 nm.⁷ Het positief enkelstrengs RNA-genoom wordt ingekapseld door een eiwitmantel. Het genoom van 6,2 tot 7,7 kb bevat drie, deels overlappende, open leesramen (ORF) die coderen voor het capsid-precursoreiwit en twee niet-structurele polyproteïnes.^{8,9,10} De niet-structurele eiwitten worden via een ribosomale frameshift van het genomische RNA getransleerd als twee grote polyproteïnes, nsP1a en nsP1a/1b. Deze polyproteïnes bevatten onder andere een protease, een RNA-afhankelijke RNA polymerase en het VPg ('viral protein genome-linked'), evenals een aantal eiwitten die nog niet gekarakteriseerd zijn.¹⁰ Verwacht wordt dat deze niet-gekaracteriseerde eiwitten betrokken zijn bij genoomrePLICATIE. Het derde ORF wordt vanaf een subgenomisch RNA tot expressie gebracht en codeert voor het capsid-precursor eiwit VP90. Na post-translationele klieving van VP90 door caspases van de gastheer wordt het VP70 gevormd, wat door extracellulaire proteases verder wordt gekliefd in de drie structurele capsid-eiwitten: VP34, VP27 en VP25. De eiwitmantel wordt gevormd door 180 kopieën van ieder capsid-eiwit.^{11,12,13}

Er zijn aanwijzingen dat er recombinatie heeft plaatsgevonden tussen mamastrovirussen van mensen en varkens op plekken waar deze nauw in contact waren. Deze recombinatie heeft vermoedelijk plaatsgevonden na transmissie van humane mamastrovirussen van mens naar varkens.^{3,14,15} Zulke recombinatie-evenementen zijn ook gemeld tussen verschillende astrovirussen van niet-humane zoogdieren en vogels.^{16,17} Daarnaast is infectie met HAstV-MLB en -VA/HMO serotypes aangetoond in niet-menselijke primaten.^{18,19}

4. *Mamastrovirus 1*

Mamastrovirus 1 is voor het eerst geïdentificeerd in 1975 en komt wereldwijd voor.^{20,21} Infectie vindt plaats door fecaal-orale transmissie, door besmet voedsel, water of objecten (fomieten).^{22,23,24} Er wordt gedacht dat een groot deel van de Mamastrovirusinfecties asymptomatisch verlopen.^{15,25,26} Infectie met *Mamastrovirus 1* kan leiden tot gastro-enteritis, die soms gepaard gaat met koorts, verminderde eetlust en hoofd- en buikpijn.^{27,28,29} Over het algemeen gaan de klachten binnen 1-4 dagen over zonder medische

interventie, of verloopt de infectie geheel asymptomatisch.²⁶ Bij ouderen en mensen met een verzwakt immuunsysteem kan infectie langer duren, en in uitzonderlijke gevallen leiden tot neurologische symptomen. Zulke ernstige infecties met humane Astrovirussen worden hoofdzakelijk veroorzaakt door *Mamastrovirus 6, 8 en 9* (HAstV-MLB en HAstV -VA/HMO).^{30,31} Er zijn twee gevallen bekend, waarvan één patiënt een verzwakt immuunsysteem had, waarbij infectie met *Mamastrovirus 1* serotype 1 of serotype 4 heeft geleid tot hersenvliesontsteking of encefalitis.^{32,33}

Wereldwijd wordt circa 3-4% van gastro-entritis veroorzaakt door mamastrovirussen.³⁴ *Mamastrovirus 1* serotype 1 komt het vaakst voor, gevolgd door *Mamastrovirus 1* serotype 7, en *Mamastrovirus 6* MLB1. Geschat wordt dat >90% van kinderen jonger dan 6 jaar en 70% van volwassen antilichamen heeft tegen ten minste een van de acht *Mamastrovirus 1* serotypes.^{35,36,37,38,39} Kinderen tot 2 jaar worden voornamelijk geïnfecteerd met *Mamastrovirus 1* serotypes 1-3, terwijl *Mamastrovirus 1* serotypes 4 en 8 vaker gevonden worden bij oudere kinderen.⁴⁰ Dit is een mogelijke indicatie dat infectie met één serotype mogelijk geen kruisbescherming biedt.⁴¹

5. Eerder COGEM advies en pathogeniteitsclassificaties internationale instanties

De COGEM heeft niet eerder advies uitgebracht over virussen in de *Astroviridae* familie. Een aantal internationale organisaties heeft *Mamastrovirus 1* ingedeeld in een risicogroep, vaak onder de naam Human Astrovirus. Het Duitse ‘Bundesanstalt für die Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA) heeft in de ‘Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe’ (TRBA) de humane astrovirussen type 1-8 in risicogroep 2 ingedeeld.⁴² De Canadese ‘Public Health Agency’ heeft *Mamastrovirus 1* als humaan pathogeen in risicogroep 2 ingedeeld, en als dierpathogeen in risicogroep 1.⁴³ De Belgische ‘Biosafety server’ heeft Human astrovirus 1-8 in risicogroep 2 als humaan pathogeen ingedeeld.⁴⁴ De Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ (FOEN) heeft eveneens Human astrovirus en de serotypes 1-8 als humaan pathogeen in risicogroep 2 ingedeeld.⁴⁵ De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

6. Overweging en advies

Mamastrovirus 1 wordt vaak aangetroffen in mensen en komt wereldwijd voor. *Mamastrovirus 1*-infecties kunnen milde gastro-enteritis veroorzaken, maar verlopen meestal asymptomatisch. Er zijn twee gevallen bekend waarbij infectie heeft geleid tot neurologische symptomen, waarvan één patiënt een verzwakt immuunsysteem had.

Het bovenstaande in overweging nemende adviseert de COGEM *Mamastrovirus 1* in pathogeniteitsklasse 2 in te delen 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/BWBR0035072/2023-04-01>
2. ICTV. Taxonomy browser 2022 Release. <https://ictv.global/taxonomy> (bezoekt: 2 augustus 2023)
3. Cortez V *et al.* (2017). Astrovirus biology and pathogenesis. *Annu. Rev. Virol.* 4: 327–348
4. Kurtz JB & Lee TW (1984). Human astrovirus serotypes. *Lancet* 2: 1405
5. Cordey S *et al.* (2016). Astrovirus mlb2, a new gastroenteric virus associated with meningitis and disseminated infection. *Emerg. Infect. Dis.* 22: 846–853
6. Brown JR *et al.* (2015). Astrovirus val/hmo-c: An increasingly recognized neurotropic pathogen in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 60: 881–888
7. York RL *et al.* (2015). Structural, mechanistic, and antigenic characterization of the human astrovirus capsid. *J. Virol.* 90: 2254–2263
8. Willcocks MM & Carter MJ (1993). Identification and sequence determination of the capsid protein gene of human astrovirus serotype 1. *FEMS Microbiol. Lett.* 114: 1–7
9. Monroe SS *et al.* (1993). Subgenomic RNA sequence of human astrovirus supports classification of Astroviridae as a new family of RNA viruses. *J. Virol.* 67: 3611–3614
10. Méndez E *et al.* (2012). Replication cycle of astroviruses. *Astrovirus Research*, Ed. Schultz-Cherry S. Springer New York 7: 19–45
11. del Rocío Banos-Lara M & Méndez E (2010). Role of individual caspases induced by astrovirus on the processing of its structural protein and its release from the cell through a non-lytic mechanism. *Virology* 401: 322–332
12. Toh Y *et al.* (2004). Crystal structure of the human astrovirus capsid protein. *J. Virol.* 90:9008–9017
13. Mendez E *et al.* (2004). Caspases mediate processing of the capsid precursor and cell release of human astroviruses. *J. Virol.* 78: 8601–8608
14. Lukashov VV & Goudsmit J (2002). Evolutionary relationships among Astroviridae. *J. Gen. Virol.* 83: 1397–1405
15. Iloa JC & Gutierrez MF (2010). Genomic analysis of two ORF2 segments of new porcine astrovirus isolates and their close relationship with human astroviruses. *Can. J. Microbiol.* 56: 569–577
16. Nagai M *et al.* (2015). 2015. Full genome analysis of bovine astrovirus from fecal samples of cattle in Japan: identification of possible interspecies transmission of bovine astrovirus. *Arch. Virol.* 160: 2491–2501
17. Walter JE *et al.* (2001). Molecular characterization of a novel recombinant strain of human astrovirus associated with gastroenteritis in children. *Arch. Virol.* 146: 2357–2367
18. Karlsson EA *et al.* (2015). Non-human primates harbor diverse mammalian and avian astroviruses including those associated with human infections. *PLOS Pathog.* 11: e1005225
19. Wang X *et al.* (2016). Viral metagenomics of fecal samples from non-human primates revealed human astrovirus in a chimpanzee, China. *Gut Pathog.* 8: 53
20. Appleton H & Higgins PG (1975). Viruses and gastroenteritis in infants. *Lancet* 305: 1297
21. Madeley CR & Cosgrove BP (1975). 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet* 306: 451–452
22. Midthun K *et al.* (1993). Characterization and seroepidemiology of a type 5 astrovirus associated with an outbreak of gastroenteritis in Marin County, California. *J. Clin. Microbiol.* 31: 955–962
23. Kurtz JB *et al.* (1979). Astrovirus infection in volunteers. *J. Med. Virol.* 3: 221–230

24. Koopmans M *et al.* (2008). Foodborne viruses: progress and challenges. *Emerg. Infect. Dis.* 14: 1826
25. Maldonado Y *et al.* (1998). Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J. Infect. Dis.* 178: 334–339
26. Méndez-Toss M *et al.* (2004). Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections. *J. Clin. Microbiol.* 42: 151–157
27. Mitchell DK *et al.* (1990). Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 249–254
28. Glass RI *et al.* (1996). The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: A review. *Arch. Virol. Suppl.* 12: 287–300
29. LeBaron CW *et al.* (1990). Viral agents of gastroenteritis. Public health importance and outbreak management. *MMWR Recomm. Rep.* 39: 1–24
30. Cordey S *et al.* (2016). Astrovirus MLB2, a New Gastroenteric Virus Associated with Meningitis and Disseminated Infection. *Emerg. Infect. Dis.* 22: 846-853.
31. Holtz LR *et al.* (2011). Astrovirus MLB2 viremia in febrile child. *Emerg Infect Dis.* 17: 2050-2052
32. Wunderli W *et al.* (2011). Astrovirus infection in hospitalized infants with severe combined immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS ONE* 6(11): e27483
33. Koukou G *et al.* (2019). Human astrovirus infection associated with encephalitis in an immunocompetent child: a case report. *J. Med. Case Rep.* 13: 341
34. Farahmand M *et al.* (2023). Worldwide prevalence and genotype distribution of human astrovirus in gastroenteritis patients: A systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog.* 181: 106209
35. Koopmans MP *et al.* (1998). Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in the Netherlands. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5: 33–37
36. Kriston S *et al.* (1996). Seroprevalence of astrovirus types 1 and 6 in London, determined using recombinant virus antigen. *Epidemiol. Infect.* 117: 159–164
37. Mitchell DK *et al.* (1999). Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 249–254
38. Kurtz J & Lee T (1978). Astrovirus gastroenteritis age distribution of antibody. *Med. Microbiol. Immunol.* 166: 227–230
39. Meyer L *et al.* (2021). Human astrovirus 1–8 seroprevalence evaluation in a United States adult population. *Viruses* 13: 979
40. Guix S *et al.* (2002). Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J. Clin. Microbiol.* 40: 133-139
41. Bosch A *et al.* (2014). Human astroviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 1048–1074
42. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA) - Technical rule for biological agents. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile (bezoekt: 2-8-2023)
43. Public Health Agency of Canada <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezoekt op 2-8-2023)
44. Belgian Biosafety Server. <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezoekt op 2-8-2023)
45. Federal Office for the Environment. 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 op 2-8-2023)