

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

DATUM 23 augustus 2023
KENMERK CGM/230823-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Porcine mastadenovirus A, B en C*

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een verzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum om de pathogeniteitsklasse te bepalen van *Porcine mastadenovirus A, B en C* (IG 23-126_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:


De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Porcine mastadenovirus A, B en C*, voorheen bekend als porcine adenovirus A, B en C (PAdV). In 1964 is PAdV voor het eerst geïsoleerd uit ontlasting van een varken. De virussen infecteren uitsluitend varkens en zwijnen, waar het diarree kan veroorzaken. Het virus verspreidt zich via ontlasting en urine, en via objecten die hierdoor besmet zijn geraakt. In veel gevallen verloopt de infectie zonder ziekteverschijnselen. Symptomen houden 3 tot 21 dagen aan, en worden voornamelijk gezien bij jonge biggen. Een groot deel van de volwassen varkens heeft antilichamen tegen PAdV, al is niet bekend of infectie met een soort PAdV bescherming biedt tegen een andere soort PAdV.

Het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat *Porcine mastadenovirus A, B en C* ingedeeld dienen te worden in pathogeniteitsklasse 2 als strikt dierpathogeen en deze als dusdanig opgenomen dienen te worden op Bijlage 4 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 belangenverstremgeling zijn de COGEM leden dr. M.C.W. Feltkamp en prof. dr. R.C. Hoeben niet betrokken geweest bij de besluitvorming van dit advies.

Pathogeniteitsclassificatie van *Porcine adenovirus A, B en C*

COGEM advies CGM/230823-01

1. Inleiding

In verband met een verzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum (IG 23-126), is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Porcine mastadenovirus A, B en C* 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. 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. Mastadenovirussen

Adenovirussen behoren tot de familie van de *Adenoviridae* en komen voor bij gewervelde dieren zoals mensen, apen, knaagdieren, runderen, slangen, varkens en vogels. De familie van de *Adenoviridae* omvat vijf genera, waaronder het genus *Mastadenovirus*.^{4,5} Het genus *Mastadenovirus* omvat 51 verschillende species, waaronder *Porcine mastadenovirus A, B* en *C* (PA_{AdV}; voorheen Porcine adenovirus A, B en C), waar deze aanvraag betrekking tot heeft.^{4,5,6}

Adenovirussen kennen een nauw gastheerbereik dat beperkt is tot één of enkele nauw verwante diersoorten, en infecteren de luchtwegen, het maagdarmsstelsel of de conjunctivae.^{4,5,6} Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte symptomen, zonder noodzaak tot medische of veterinaire behandeling, en is doorgaans zelflimiterend. Besmetting vindt plaats via direct contact, feces, urine en ten gevolge van aerogene transmissie.^{4,7}

Adenovirusdeeltjes zijn ongeveer 90 nm in diameter en bestaan uit een lineair dubbelstrengs DNA genoom omgeven door een eiwitmantel, zonder lipide envelop.^{6,8} De eiwitmantel is opgebouwd uit hexonen en pentonbasen. In de pentonbasen zijn zogenaamde ‘fibers’ verankerd. Deze fibers steken uit

boven het manteloppervlak en binden aan een receptor op de gastheercel.⁹ De hexonen, pentonbasen en fibers bezitten antigene determinanten en spelen een belangrijke rol bij het immuunsysteem.¹⁰

Het genoom van een adenovirus is onderverdeeld in een zogenaamde vroege (Early of E) en late (Late of L) regio. Kort na het binnendringen van het virus in de cel komt de E-regio tot expressie. De L-regio komt pas tot expressie wanneer de DNA-replicatie is gestart. De E-regio bestaat uit verschillende transcriptie-units: E1A, E1B, E2, E3 en E4. De E1A eiwitten zijn betrokken bij de inductie van virale replicatie en expressie van de overige vroege en late genen. De E1B eiwitten beschermen de gastheercel tegen geprogrammeerde celdood (apoptose). De E2 regio codeert voor eiwitten noodzakelijk voor replicatie van het virale genoom. De E3 eiwitten blokkeren de afweerreactie tegen het virus.^{6,8,11} De E4 regio codeert voor een aantal eiwitten die betrokken zijn bij het controleren van de celcyclus.⁸ De L-regio bevat genen die coderen voor structurele eiwitten die betrokken zijn bij de opbouw van het virusdeeltje.⁸

4. *Porcine mastadenovirus A, B en C*

Varkens en zwijnen zijn de enige bekende gastheer voor *Porcine mastadenovirus A, B, en C*.^{12,13} Sinds het eerste porcine mastadenovirus in 1964 is geïsoleerd uit een big met diarree, zijn isolaten van PAdV en antilichamen tegen PAdV in varkens wereldwijd aangetoond.^{20,14,15,16,17} Het merendeel van volwassen varkens heeft antilichamen tegen PAdV.¹² Twee onderzoeken naar prevalentie van PAdV wijzen er op dat in zo'n 14% van de gevallen van diarree in varkens PAdV de oorzaak is, terwijl het virus in ongeveer 1% van willekeurig genomen fecesmonsters terug te vinden is.^{18,19}

Naast dat PAdV in feces aanwezig is van geïnfecteerde varkens, wordt PAdV ook gevonden bij klachten van de luchtwegen, zoals hoesten en niezen.^{12,20} Binnen de drie PAdV-soorten worden vijf serotypes onderscheiden. PAdV-A wordt geassocieerd met de serotypes 1-3 die zijn gevonden in gezonde dieren en dieren met diarree. PAdV-B (serotype 4) is de meest voorkomende variant en is gedetecteerd in varkens met diarree, hersen- en longontsteking. PAdV-C (serotype 5) is gevonden in de hersenen van een big, en in varkenssnuiten. Transmissie van PAdVs vindt voornamelijk plaats via feces.¹² Er wordt vermoed dat urine mogelijk ook een rol speelt in de transmissie vanwege de aangetoonde aanwezigheid van PAdV in de nieren.^{15,21} Omdat de virusdeeltjes van PAdV stabiel zijn, zijn fomieten hoogstwaarschijnlijk ook betrokken bij transmissie.¹² Hoewel humane adenovirussen varkens kunnen infecteren, is niet aangetoond dat PAdV mensen kan infecteren.^{12,22}

Infecties met PAdV in varkens veroorzaken hoofdzakelijk diarree die 3-21 dagen aanhoudt, voor uitdroging zorgt, en soms gepaard gaat met braken.^{12,20,23,24} Het zijn voornamelijk jonge biggen die worden getroffen door diarree; het grootste deel van de infecties verloopt asymptomatisch.^{12,24,25} PAdV-infecties leiden soms tot de dood van biggen, en zeer zelden tot die van volwassen varkens.²⁶ Ernstige symptomen als nefritis en encefalitis komen zeer zelden voor. Er zijn aanwijzingen dat PAdV soms problemen met de voortplanting en abortussen kan veroorzaken. PAdV-C kan daarnaast luchtwegproblemen veroorzaken.^{27,28} Daarnaast wordt PAdV sporadisch gevonden als co-infectie.²⁶ Het

merendeel van de volwassen varkens heeft antilichamen tegen PAdV, maar het is onbekend of kruisbescherming optreedt tussen de verschillende serotypen.¹²

5. Eerder COGEM advies en pathogeniteitsclassificaties internationale instanties

De COGEM heeft niet eerder over de pathogeniteitsclassificatie van Porcine mastadenovirussen geadviseerd. Wel heeft de COGEM meermaals geadviseerd mastadenovirussen van humane en non-humane primaten in te delen in pathogeniteitsklasse 2.^{29,30,31,32,33,34} Daarnaast heeft de COGEM geadviseerd de virussen *Bovine mastadenovirus B* en *Canine mastadenovirus A* als strikt dierpathogeen in te delen in pathogeniteitsklasse 2.^{35,36}

Een aantal internationale organisaties heeft PAdV A-C ingedeeld in een risicogroep, vaak onder de naam Porcine adenovirus A-C. Het Duitse ‘Bundesanstalt für die Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ (BAUA) heeft in de ‘Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe’ (TRBA) de Porcine adenovirus A, B en C in risicogroep 1 ingedeeld, met daarbij de kanttekening dat er vanuit diergezondheidsoogpunt mogelijk veiligheidsmaatregelen toegepast dienen te worden vergelijkbaar met die voor risicogroep 2.³⁷ De Canadese ‘Public Health Agency’ heeft *Porcine mastadenovirus* als dierpathogeen in risicogroep 2 ingedeeld.³⁸ Hierbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende soorten of serotypen. De Zwitserse ‘Federal Office for the Environment’ heeft Porcine adenovirus A, B en C als strikt zoogdierpathogeen in risicogroep 2 ingedeeld.³⁹ De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

6. Overweging en advies

Porcine mastadenovirus A, B en C worden wereldwijd gedetecteerd in biggen en varkens. PAdV veroorzaakt hoofdzakelijk diarree, hoewel veel infecties asymptomatisch verlopen. Adenovirussen zijn overwegend gastheerspecifiek. Er zijn geen gevallen bekend van infectie van mensen met PAdV.

Bovenstaande in overweging bovengaande in overweging nemende adviseert de COGEM *Porcine mastadenovirus A, B en C* als strikt dierpathogenen 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. 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. Benkő M *et al.* (2022). ICTV Virus Taxonomy Profile: Adenoviridae 2022. *J. Gen. Virol.* 103: 001721
5. International Committee on Taxonomy of Viruses (2022). <https://ictv.global/taxonomy> (bezoekt op 9 augustus 2023)
6. Berk AJ (2013). Adenoviridae. In: *Fields virology*, Vol. 2, 6th edition. *Eds. Knipe DM et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
7. Lion T (2014). Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 27: 441-462

8. McConnell MJ & Imperiale MJ (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 15: 1022-1033
9. van Raaij MJ *et al.* (1999). A triple beta-spiral in the adenovirus fibre shaft reveals a new structural motif for a fibrous protein. *Nature* 401: 935-938
10. Wold WSM & Ison MG (2013). Adenoviruses. In: *Fields Virology*, Vol. 2, 6th ed. Eds. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
11. Miller DL *et al.* (2006). Adenovirus type 5 exerts genome-wide control over cellular programs governing proliferation, quiescence, and survival. *Genome Biol.* 8: R58
12. Benfield DAH & Richard A (2012). Porcine Adenoviruses. In: Zimmerman JJ, *et al.* eds. *Diseases of Swine*. 10 ed: Jon Wiley & Sons, Inc. p 392- 395
13. Oba M *et al.* (2022). First Isolation and Identification of Homologous Recombination Events of Porcine Adenovirus from Wild Boar. *Viruses* 14: 2400
14. Haig DA *et al.* (1964). Isolation of adenovirus from pig. *J. Comp. Pathol. Ther.* 74: 81-84
15. Nietfeld JC & Lesliestein P (1993). Interstitial nephritis in pigs with adenovirus infection. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5: 269-273
16. Darbyshire JH & Pereira HG (1964). An adenovirus precipitating antibody present in some sera of different animal species and its association with bovine respiratory disease. *Nature* 201: 895-897
17. Elazhary MA *et al.* (1985). Prevalence of antibodies to swine influenza virus, porcine adenovirus type 4 and *Haemophilus pleuropneumoniae* in Quebec pig farms with respiratory problems. *Can. Vet. J.* 26: 190-192
18. Puente H *et al.* (2023). Detection and genetic characterization of enteric viruses in diarrhoea outbreaks from swine farms in Spain. *Porcine Health Manag.* 9: 29
19. Buitrago D *et al.* (2010). A survey of porcine picornaviruses and adenoviruses in fecal samples in Spain. *J. Vet. Diagn. Invest.* 22: 763-766
20. Hirahara T *et al.* (1990). Isolation of porcine adenovirus from the respiratory tract of pigs in Japan. *Nihon Juigaku Zasshi.* 52: 407-409
21. Jerman UD *et al.* (2014). A novel strain of porcine adenovirus detected in urinary bladder urothelial cell culture. *Viruses* 6: 2505-2518
22. Jennings AR & Betts AO (1962). Human adenoviruses in pigs. *Ann. NY Acad. Sci.* 101: 485-492
23. Coussement W *et al.* (1981). Adenovirus enteritis in pigs. *Amer. J. Vet. Res.* 42: 1905-1911
24. Ducatelle R *et al.* (1982). Sequential pathological study of experimental porcine adenovirus enteritis. *Vet. Pathol.* 19: 179-189
25. Nagy M *et al.* (2001). The complete nucleotide sequence of porcine adenovirus serotype 5. *J. Gen. Virol.* 82: 525-529
26. Abid HN *et al.* (1984). An outbreak of adenovirus enteritis in piglets. *Vet. Med. Sm. An. Clin.* 79: 105
27. Kirkbride CA & McAdaragh JP (1978). Infectious agents associated with fetal and early neonatal death and abortion in swine. *J Am Vet Med Assoc.* 172: 480-483
28. Dee SA (1995). Viral causes of porcine reproductive failure. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 17: 962-972
29. COGEM (2013). Classificatie van elf adenovirus serotypen. COGEM advies CGM/130606-01
30. COGEM (2015). Classificatie van vier primate adenovirussen. COGEM advies CGM/150615-01
31. COGEM (2016). Classificatie van en inschaling van werkzaamheden met chimpansee adenovirus type 3. COGEM advies CGM/160906-01 24
32. COGEM (2016). Classificatie van mensen-, apen en slangenadenovirussen, en inschaling werkzaamheden met hiervan afgeleide gg-adenovirale vectoren. COGEM advies CGM/161124-01
33. COGEM (2017). Classificatie van twee chimpansee adenovirussen en inschaling van werkzaamheden met hiervan afgeleide gg-adenovirale vectoren. COGEM advies CGM/170123-01
34. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met humaan- en dierpathogene DNA- en RNA-virussen (2021). COGEM advies CGM/211117-01
35. COGEM (2013). Advies 'Classificatie human- en dierpathogene DNA virussen'. COGEM advies CGM/130917-01
36. COGEM (2013). Advies: Inschaling in vivo werkzaamheden met gg-CAdV. COGEM advies CGM/130902-01

37. 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 (bezocht: 2-8-2023)
38. Public Health Agency of Canada <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezocht op 2-8-2023)
39. 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> (bezocht op 2-8-2023)