

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

**DATUM** 25 september 2023  
**KENMERK** CGM/230925-01  
**ONDERWERP** Advies inschaling van werkzaamheden met gg-zeebacteriën

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over het dossier IG 17-177\_2.8-007 getiteld 'Inschaling van activiteiten met genetisch gemodificeerde micro-organismen' van de Stichting Vrije Universiteit (VU) deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met een groot aantal bacteriële isolaten uit zeewater. Een deel van de bacteriën zal tijdens de experimenten genetisch gemodificeerd worden door middel van plasmiden, waarbij marker- en reportergenen en antibioticumresistentiegenen voor chloramphenicol, spectinomycine en streptomycine tot expressie worden gebracht. Deze gg-bacteriën zullen in co-cultuur gekweekt worden met diverse wildtype bacteriën die eveneens uit het zeewater geïsoleerd zijn, om mogelijke interacties tussen de bacteriën aan te tonen. Overdracht van plasmiden van gg- naar wildtype bacteriën kan hierbij niet uitgesloten worden.

De aanvrager is voornemens de werkzaamheden uit te voeren op inperkingsniveau II en daarbij de volgende aanvullende voorschriften te hanteren: open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd en tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen.

De COGEM acht de kans op aanwezigheid van bacteriën uit pathogeniteitsklasse 3 onder de zeebacterie-isolaten en de mogelijke verspreiding hiervan buiten de ML-II omgeving met de voorgenomen aanvullende voorschriften, verwaarloosbaar klein. Ook de transformatie van de zeebacteriën met antibioticumresistentiegenen geeft geen aanleiding om de werkzaamheden op een hoger inperkingsniveau in te schalen. Zij kan derhalve instemmen met de inschaling van de experimenten op ML-II, met inbegrip van de voorgenomen aanvullende voorschriften. Op dit inperkingsniveau en met deze voorgenomen aanvullende inperkingsmaatregelen acht zij de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein.



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

# Inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde zeebacteriën op ML-II

## COGEM advies CGM/230925-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met een groot aantal bacteriële isolaten uit zeewater (IG 17-177). De aanvraag is afkomstig van de stichting Vrije Universiteit (VU). De zeebacteriën zijn geïsoleerd uit 'coastal ocean surface water' in Canoe Beach, Massachusetts. Een deel van de bacteriën zal tijdens de experimenten genetisch gemodificeerd worden door middel van plasmiden, waarbij marker- en reportergenen en antibioticumresistentiegenen voor chloramphenicol (CamR/CmR) en spectinomycine/streptomycine (SmR(aadA)) tot expressie worden gebracht. Deze gg-bacteriën zullen in co-cultuur gekweekt worden met diverse wildtype bacteriën die eveneens uit het zeewater geïsoleerd zijn, om mogelijke interacties tussen de bacteriën aan te tonen. Omdat niet uitgesloten kan worden dat hierbij overdracht van plasmiden plaatsvindt van gg- naar wildtype bacteriën, worden de wildtype bacteriën in co-cultuur ook als genetisch gemodificeerd beschouwd.

### 2. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager heeft een lijst aangeleverd met zeebacteriën geïsoleerd uit 'coastal ocean surface water' afkomstig van Canoe Beach, Massachusetts (Verenigde Staten). Om de bacterie-isolaten op genusniveau te determineren, is een 16S rRNA analyse uitgevoerd. Daarnaast is getracht de soortnaam vast te stellen met de 'GTDB-tk software toolkit', maar van een aantal isolaten is identificatie op soortniveau niet gelukt en is alleen het genus vastgesteld. Een aantal van de geïdentificeerde bacteriesoorten en/of genera zijn eerder door de COGEM in een pathogeniteitsklasse ingedeeld.<sup>1</sup>

De aanvrager verzoekt de experimenten op inperkingsniveau II uit te mogen voeren met inachtneming van enkele aanvullende voorschriften voor ggo's die zich via gebruiksvoorwerpen (fomieten) kunnen verspreiden (artikel 9.1.1.3.3.12 van de Regeling GGO<sup>2</sup>). Het betreft hier het dragen van handschoenen tijdens de werkzaamheden en het uitvoeren van open handelingen in een veiligheidskabinet van klasse II (VK-II). De kweekcondities worden in de aanvraag niet omschreven.

De zeebacteriën waarmee de aanvrager verzoekt te mogen werken, worden in tabel 1 t/m 4 genoemd. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen isolaten uit genera of geïdentificeerde soorten die reeds door COGEM geclassificeerd zijn (tabel 1 en 2), en isolaten uit genera of geïdentificeerde soorten waarvan geen pathogeniteitsklasse-indeling van de COGEM bekend is. Voor de zeebacterie-isolaten waarvan de soortnaam bekend is, maar geen COGEM pathogeniteitsklasse-indeling bestaat, heeft de aanvrager de risicogroepindeling van de Duitse 'Sammlung von Mikroorganismen und Zellculturen', (DSMZ) vermeld.<sup>a,3,4</sup> Tevens is in de tabellen aangegeven welke isolaten getransformeerd zullen worden met plasmiden.

---

<sup>a</sup> Deze risicogroepindeling is gebaseerd op de 'Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe' (TRBA) 466 van het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA) die met name pathogeniteit voor de mens beoordeelt maar ook aangeeft als er aanvullend bewijs is voor pathogeniteit bij dieren of planten.

**Tabel 1.** Zeebacterie-isolaten waarvan alleen het genus bekend is en die door de COGEM geclassificeerd zijn.

Genus	COGEM pathogeniteitsklasse <sup>1</sup>	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden
<i>Arenibacter</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Cellulophaga</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Colwellia</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	ja
<i>Cyclobacterium</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Maribacter</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Marinobacter</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	ja
<i>Oceanobacter</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Polaribacter</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Psychromonas</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Reinekea</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Ruegeria</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	ja
<i>Salipiger</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Zobellia</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	

**Tabel 2.** Zeebacterie-isolaten waarvan de soortnaam bekend is waarvan een COGEM pathogeniteitsclassificatie bekend is (op genus of soortniveau).

Species	COGEM pathogeniteitsklasse <sup>1</sup>	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden
<i>Algibacter lectus</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Arenibacter palladensis</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Cellulophaga lytica</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Cobetia amphilecti</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Cobetia marina</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Maribacter dokdonensis</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Neptunomonas phycophila</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	ja
<i>Oceanobacillus profundus</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Roseovarius nubinhibens</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Ruegeria pomeroyi</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Saccharophagus degradans</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Zobellia galactanivorans</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Zobellia uliginosa</i>	1 (gehele genus geclassificeerd)	
<i>Vibrio penaeicida</i>	2 (als soort geclassificeerd)	ja
<i>Vibrio splendidus</i>	2 (als soort geclassificeerd)	ja

**Tabel 3.** Zeebacterie-isolaten waarvan alleen het genus bekend is en die niet door de COGEM geclassificeerd zijn.

Genus	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden	Genus	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden
<i>Agarivorans</i>		<i>Paracoccus</i>	ja
<i>Aliiglaciecola</i>	ja	<i>Paraglaciecola</i>	ja

Genus	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden
<i>Alteromonas</i>	ja
<i>Amphritea</i>	ja
<i>Anaerobacillus</i>	
<i>Cognatishimia</i>	
<i>Epibacterium</i>	
<i>Gilvimarinus</i>	
<i>Lentibacter</i>	
<i>Mariniflexile</i>	
<i>Marinovum</i>	
<i>Neptuniibacter</i>	
<i>Oceanihabitans</i>	
<i>Octadecabacter</i>	
<i>Pacificibacter</i>	

Genus	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden
<i>Photobacterium</i>	ja
<i>Pseudoalteromonas</i>	
<i>Psychrobium</i>	
<i>Psychrosphaera</i>	ja
<i>Shewanella</i>	
<i>Tamlana</i>	
<i>Tenacibaculum</i>	
<i>Thalassotalea</i>	
<i>Vibrio</i>	ja
<i>Wenyingshuangia</i>	
<i>Winogradskyella</i>	
<i>Yoonia</i>	

**Tabel 4.** Zeebacterie-isolaten waarvan de soortnaam bekend is en die niet door de COGEM geïdentificeerd zijn (op genus of soortniveau).

Species	Risicogroepindeling volgens DSMZ †	Genetisch gemodificeerd bij werkzaamheden
<i>Alteromonas stellipolaris</i>	1	ja
<i>Celeribacter halophilus</i>	1	
<i>Epibacterium mobile</i>	1	
<i>Paraglaciicola chathamensis</i>	1	ja
<i>Phaeobacter inhibens</i>	1	
<i>Photobacterium sanguinicancri</i>	1	ja
<i>Pseudoalteromonas carrageenovora</i>	1	ja
<i>Pseudoalteromonas marina</i>	1	
<i>Reichenbachiella agariperforans</i>	1	
<i>Shimia thalassica</i>	1	
<i>Tenacibaculum discolor</i>	1	
<i>Tenacibaculum soleae</i>	1	
<i>Vibrio breoganii</i>	1	
<i>Vibrio coralliilyticus</i>	1	
<i>Vibrio cyclitrophicus</i>	1	ja
<i>Vibrio lentus</i>	1	ja

† Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze indeling geldt als referentie en achtergrondinformatie, en geen pathogeniteitsclassificatie door de COGEM betreft.

### 3. Overweging

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met (gg-)bacteriën uit zeeewater. Deze gg-bacteriën zullen in co-cultuur gekweekt worden met ongetransformeerde (wildtype) zeebacteriën. Omdat niet uitgesloten kan worden dat hierbij overdracht van plasmiden plaatsvindt,

worden de wildtype bacteriën in co-cultuur ook als genetisch gemodificeerd beschouwd. Onder de zeebacterie-isolaten is van een groot aantal bacteriën geen pathogeniteitsklasse bekend. De COGEM is gevraagd of de werkzaamheden met de deels ongeclassificeerde zeebacteriën veilig op ML-II kunnen plaatsvinden. Aspecten die bij de overweging van belang zijn, betreffen de mogelijke aanwezigheid van bacteriën uit pathogeniteitsklasse 3 en het gebruik van antibioticumresistentiegenen in mogelijk pathogene bacteriën. In de volgende paragrafen zal hier verder op ingegaan worden.

### **3.1 Eventuele aanwezigheid van bacteriën uit pathogeniteitsklasse 3 onder de isolaten**

De aanvrager heeft getracht te achterhalen tot welke soort de bacterie-isolaten uit het zeewatermonster behoren. Het bleek echter niet altijd mogelijk om op soortniveau te classificeren omdat de gemiddelde nucleotide-identiteit ('average nucleotide identity', ANI) voor sommige isolaten lager was dan 95% (de grens voor het onderscheid op soortniveau). Van deze isolaten kon hierdoor alleen het genus met zekerheid vastgesteld worden. Mogelijk betreft het hier nieuwe soorten binnen het genus.

De aanvrager acht het onwaarschijnlijk dat er uit het zeewater bacteriën geïsoleerd zijn die voldoen aan de criteria van pathogeniteitsklasse 3.<sup>b</sup> Ter onderbouwing heeft de aanvrager lijsten afkomstig van verschillende bronnen aangeleverd (Regeling ggo, Activiteitenregeling milieubeheer, de 'Combined list of biological agents' van Bureau Biosecurity en de 'TRBA 466'), waarin bacteriën uit pathogeniteitsklasse 3 genoemd worden. De aanvrager stelt dat de genera waartoe deze klasse 3 pathogenen behoren, niet voorkomen in de lijst met genera afkomstig uit het zeewater. Daarnaast acht de aanvrager het onwaarschijnlijk dat er uit zeewater bacteriën geïsoleerd worden die voldoen aan de criteria voor indeling in pathogeniteitsklasse 3 of 4, omdat er momenteel geen bewijs bestaat dat bacteriën in zeewater onder normale omstandigheden een serieus gezondheidsrisico voor mensen vormen. Ook geeft de aanvrager aan dat op basis van literatuuronderzoek geen aanwijzingen gevonden zijn dat binnen de genera waarmee gewerkt zal worden, vertegenwoordigers uit pathogeniteitsklasse 3 aanwezig zullen zijn. De aanvrager is van mening dat de ongeclassificeerde bacterie-isolaten hoogstens tot pathogeniteitsklasse 2 zullen behoren.

Een aantal bacteriesoorten of genera zijn reeds door de COGEM geclassificeerd (tabel 1 en 2). Het overgrote deel behoort tot pathogeniteitsklasse 1, met uitzondering van *Vibrio penaeicida* en *Vibrio splendidus*, die als dierpathogene bacteriën in pathogeniteitsklasse 2 zijn ingedeeld.<sup>1</sup> Veel van de geïsoleerde bacteriesoorten en/of genera zijn echter nog niet door de COGEM geclassificeerd. Binnen de ongeclassificeerde genera zijn in de classificatielijst van de COGEM vertegenwoordigers uit pathogeniteitsklasse 2 opgenomen, bijvoorbeeld in de genera *Shewanella*, *Photobacterium*, *Pseudoalteromonas*, *Tenacibaculum*, en een groot aantal *Vibrio*-soorten (waaronder *Vibrio cholerae*). Voor vertegenwoordigers uit deze genera is beschreven dat zij over verschillende virulentiefactoren beschikken.<sup>5,6,7,8,9</sup> Van de nog ongeclassificeerde zeebacteriesoorten zijn enkele in verband gebracht met ziekte in zeedieren. Zo zijn *Vibrio lentus*, *Vibrio coralliilyticus*, en *Vibrio penaeicida* geassocieerd

---

<sup>b</sup> 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.

met ziekte in onder andere garnalen, koraal en octopussen,<sup>e.g.,10,11,12</sup> wordt *Tenacibaculum soleae* beschreven als (potentieel) pathogeen voor vissen en oesters,<sup>13,14</sup> en is *Photobacterium sanguinancrri* geïsoleerd uit zieke haaien die in een aquarium gehouden werden.<sup>15</sup> Er kan niet uitgesloten worden dat er in sommige gevallen sprake is van een opportunistische infectie. Zo wordt van *P. sanguinancrri* verondersteld dat omgevingsfactoren en stress een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van ziekte. De COGEM heeft geen aanwijzingen dat deze soorten tot pathogeniteitsklasse 3 of hoger zouden behoren.

In de COGEM classificatielijst van bacteriën is het aantal bacteriesoorten dat als klasse 3 pathogeen ingedeeld zijn, relatief laag. Het betreffen 34 bacteriesoorten uit genera die niet in het zeewatermonster geïdentificeerd zijn. De COGEM is van oordeel dat bekende humane of dierpathogenen met de 16S rRNA analyse (een veelgebruikte methode om compositie van bacteriële diversiteit van een monster te onderzoeken<sup>16</sup>) aangetoond zouden zijn. Alles in overweging nemende, acht de COGEM de kans op aanwezigheid van nog ongeclassificeerde bacteriën onder de isolaten die tot pathogeniteitsklasse 3 of hoger zouden kunnen behoren als verwaarloosbaar klein.

### **3.2 Overdracht van antibioticumresistentiegenen**

Een aantal zeebacteriën zullen getransformeerd zijn met plasmiden die marker- en reporter genen, en antibioticaresistentiegenen (CmR en/of aadA) bevatten. Deze maken de bacteriën resistent tegen de antibiotica chloramphenicol en spectinomycine en streptomycine. De aanvrager heeft vectorkaartjes van de verschillende plasmiden aangeleverd. De gg-bacteriën zullen in co-cultuur worden gekweekt met wildtype bacteriën, waarbij overdracht van genetisch materiaal (plasmiden) niet uitgesloten is. Met name bij de plasmiden waarin een oriT aanwezig is (de pLL serie) is conjugatie naar bacteriën met eigen conjugatieve plasmiden niet uitgesloten.

De COGEM merkt op dat de WHO, die antibiotica categoriseert op het belang voor het gebruik in de humane geneeskunde<sup>c</sup>, streptomycine aanduidt als ‘critically important antimicrobial’.<sup>17</sup> Het antibioticum chloramphenicol is gecategoriseerd als ‘highly important antimicrobial’ en spectinomycine als ‘important antimicrobial’. Anderzijds worden in een rapport van het ‘project Oplossen Knelpunten Besluit ggo’, de CmR/aadA antibioticaresistentiegenen opgenomen in een lijst met donorsequenties met een gelijk risicoprofiel, waarmee het risicoprofiel gelijk is aan die van marker- en reporter genen.<sup>18</sup>

De aanvrager meldt tevens dat alle stammen gevoelig zijn voor andere antibiotica, zoals ciprofloxacine. Hier is echter geen aanvullende informatie over aangeleverd.

De COGEM ziet gezien de aard van de bacteriën (ten hoogste pathogeniteitsklasse 2) en de voorgenomen maatregelen (ML-II met aanvullende voorschriften) geen aanleiding om werkzaamheden met getransformeerde zeebacterie-isolaten (met plasmiden waarop antibioticumresistentiegenen CmR en/of aadA aanwezig zijn) op een hoger inperkingsniveau in te schalen.

---

<sup>c</sup> Gebaseerd op het al dan niet beschikbaar zijn van alternatieve therapieën voor ernstige bacteriële infecties en de eigenschappen van de bacteriën die deze infecties veroorzaken (bijv. de aanwezigheid van resistentiegenen).

#### 4. Advies inschaling werkzaamheden

De COGEM is van oordeel dat de kans op aanwezigheid van bacteriën uit pathogeniteitsklasse 3 onder de zeebacterie-isolaten verwaarloosbaar klein is. Ook het mogelijke milieurisico van (overdracht van) de te gebruiken antibioticumresistentiegenen in of naar potentieel pathogene bacteriën van maximaal pathogeniteitsklasse 2 en verspreiding hiervan buiten de ML-II omgeving, acht zij bij de voorgenoemen voorschriften verwaarloosbaar klein.

Zij kan derhalve instemmen met de inschaling van de experimenten op ML-II, waarbij tijdens de werkzaamheden handschoenen gedragen worden en open handelingen in een VK-II uitgevoerd worden. Op dit inperkingsniveau en met deze voorgenoemen aanvullende inperkingsmaatregelen is zij van oordeel dat de risico's voor mens en milieu van voorgenoemen werkzaamheden verwaarloosbaar klein zijn.

#### Referenties

1. COGEM (2021). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van apathogene en pathogene bacteriën (2021). COGEM advies CGM/211025-01
2. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. Bijlage 9. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2023-04-01#Bijlage9> (bezocht: 14 september 2023)
3. Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellculturen (DSMZ). <https://www.dsmz.de/> (bezocht: 14 september 2023)
4. Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 466 „Einstufung von Prokaryonten (Bacteria und Archaea) in Risikogruppen“ (2015). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-466.html> (bezocht: 14 september 2023)
5. Tamez AM *et al.* (2021). Searching for putative virulence factors in the genomes of *Shewanella indica* and *Shewanella algae*. Arch. Microbiol. 203: 683-692
6. Labella AM *et al.* (2019). Virulence properties of three new *Photobacterium* species affecting cultured fish. J. Appl. Microbiol. 129: 37-50
7. Barca AV *et al.* (2023). Low salinity activates a virulence program in the generalist marine pathogen *Photobacterium damsela* subsp. *Damsela*. mSystems 8: e0125322
8. Satyam R *et al.* (2023). Comparative genomic assessment of members of genus *Tenacibaculum*: an exploratory study. Mol. Genet. Genomics 298: 979-993
9. Choudhury JD *et al.* (2015). The pathogen of the Great Barrier Reef sponge *Rhopaloeides odorabile* is a new strain of *Pseudoalteromonas agarivorans* containing abundant and diverse virulence-related genes. Mar. Biotechnol. 17: 463-478
10. Ishimaru K *et al.* (1995). *Vibrio penaeicida* sp. nov., a pathogen of Kuruma prawns (*Penaeus japonicus*). Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 45: 134-138
11. Ben-Haim Y *et al.* (2003). *Vibrio coralliilyticus* sp. nov., a temperature-dependent pathogen of the coral *Pocillopora damicornis*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 53: 309-315
12. Farto R *et al.* (2003). *Vibrio lentus* associated with diseased wild octopus (*Octopus vulgaris*). J. Invertebr. Pathol.



13. Fernández-Álvarez C & Santos Y (2018). Identification and typing of fish pathogenic species of the genus *Tenacibaculum*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 102: 9973-9989
14. Burioli EAV *et al.* (2018). First description of a mortality event in adult Pacific oysters in Italy associated with infection by a *Tenacibaculum soleae* strain. *J. Fish Dis.* 41: 215-221
15. Yardimci RE *et al.* (2020). Diagnosis of *Photobacterium sanguinicancri* in Smooth-Hound Shark (*Mustelus mustelus*, Linnaeus 1758). *Acta Aquatica Turcica* 16: 338-343
16. Li T *et al.* (2022). Comparative analysis of bacterial communities in the sediment and seawater environments from marine large yellow croaker cages (Zhejiang coast, China). *Front. Mar. Sci.* 9: 963242
17. World Health Organisation (WHO). Critically important antimicrobials for human medicine : 6th revision. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>
18. Project Oplossen Knelpunten Besluit ggo. Groepen van gastheren, vectoren en donorsequenties met een gelijk risicoprofiel. <https://www.ggo-vergunningverlening.nl/sites/default/files/2023-02/190304%20Rapport%20Onderdeel%20A.pdf> (bezocht: 14 september 2023)