

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

**DATUM** 20 december 2023  
**KENMERK** CGM/231220-01  
**ONDERWERP** Advies werkzaamheden met gg-SARS-CoV-2 i.c.m. primaten

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een adviesvraag over dossier IG 19-257\_III-012 getiteld 'Evaluatie van DNA-YFVax in nonhumane primaten' ingediend door de Stichting Biomedical Primate Research Centre, deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over twee wijzigingen van een vergunning voor het uitvoeren van vaccinatie-challenge experimenten met apen met genetisch gemodificeerd (gg-)SARS-CoV-2 en wildtype SARS-CoV-2. De experimenten met de apen worden uitgevoerd in een dierverblijf (DM-III), waarbij de medewerkers een volgelaatsmasker dragen. Er wordt verzocht om, wanneer met twee (RT-PCR) testen wordt aangetoond dat de apen twee weken vrij zijn van (gg-)SARS-CoV-2, de maskers te mogen vervangen door een veiligheidsbril en mond- en neuskapje. De COGEM is van oordeel dat de gebruikte RT-PCR testen voldoende gevoelig zijn en dat de beschreven manier van monstername geschikt is om vast te stellen of de proefdieren vrij zijn van infectieus virus. Zij stemt daarom in met het verzoek van de aanvrager, om bij werkzaamheden met apen over te gaan op het dragen van een veiligheidsbril en mond- en neuskapje (P2 of hogere indicatie). Daarnaast wordt verzocht om werkzaamheden die worden uitgevoerd in een veiligheidskabinet van klasse II (VK-II) in het laboratorium (ML-III), uit te mogen voeren zonder veiligheidsbril. De COGEM acht de kans op besmetting in een VK-II op ML-III, wanneer er gewerkt wordt met materialen afkomstig van (gg-)SARS-CoV-2 geïnfecteerde apen, dusdanig klein, dat deze werkzaamheden kunnen plaatsvinden zonder veiligheidsbril. Samengevat, is de COGEM van oordeel dat bij het aanpassen van de aanvullende voorschriften voor deze werkzaamheden op DM-III en ML-III, onder de gestelde voorwaarden, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.



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

# Werkzaamheden met gg-SARS-CoV-2 in combinatie met primaten

## COGEM advies CGM/231220-01

### 1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over een wijziging van een vergunning (IG 19-257-III-012) van de stichting Biomedical Primate Research Centre (BPRC). De vergunning betreft het uitvoeren van vaccinatie-challenge experimenten met apen in combinatie met genetisch gemodificeerd (gg-)SARS-CoV-2 en wildtype SARS-CoV-2 op inperkingsniveau DM-III (diervverblijf) en handelingen met cellen en weefsels afkomstig van deze apen op inperkingsniveau ML-III (laboratorium). De wijziging heeft betrekking op de aanvullende voorschriften die voor deze werkzaamheden gelden.

De aanvrager verzoekt om, ingegeven door ongerief voor zowel dier als medewerker, de persoonsbeschermende maatregelen op DM-III te versoepelen indien de dieren negatief getest zijn voor (gg-)SARS-CoV-2. Ook verzoekt de aanvrager om bij werkzaamheden met materiaal afkomstig van de (gg-)SARS-CoV-2-geïnfecteerde dieren, in een veiligheidskabinet van klasse II (VK-II) op ML-III, het dragen van een veiligheidsbril achterwege te laten. Bij de werkzaamheden zal gebruik worden gemaakt van een gg-SARS-CoV-2 variant met een mutatie in het gen coderend voor Nsp16 (NSP16mut), en het wildtype SARS-CoV-2, om resusapen (*Macaca mulatta*) en cynomolgus makaken (Java-apen, *Macaca fascicularis*) te infecteren.

### 2. SARS-CoV-2

#### 2.1 Eigenschappen van coronavirussen

Coronavirussen (familie *Coronaviridae*) worden onderverdeeld in vier genera: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* en *Deltacoronavirus*.<sup>1</sup> Gamma- en deltacoronavirussen infecteren voornamelijk vogels, terwijl alpha- en betacoronavirussen verschillende zoogdiersoorten kunnen infecteren, waaronder de mens.<sup>2</sup> Sinds december 2019 is er een pandemie gaande met SARS-CoV-2 (species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*, genus *Betacoronavirus*), die volgens de WHO tot op heden nog niet tot een einde is gekomen.<sup>3,4</sup> SARS-CoV-2 infecties zijn ook bij onder meer honden, gedomesticeerde en wilde katachtigen, marterachtigen en tweehoevigen vastgesteld.<sup>5,6</sup> Er is voornamelijk sprake van overdracht van SARS-CoV-2 van mens-op-mens of van mens-op-dier. Het virus wordt overgedragen via de lucht. Primair via respiratoire druppeltjes ('respiratory droplets') die ontstaan als een geïnfecteerd persoon hoest, niest of praat.<sup>7,8</sup> Verspreiding via aerosolen vindt ook plaats, met name in ruimtes waar veel mensen aanwezig zijn en slechte ventilatie is.<sup>9</sup> Er zijn inmiddels meerdere humane vaccins beschikbaar die (gedeeltelijke) bescherming bieden tegen ernstige ziekte en verspreiding.

#### 2.2 Het genoom van coronavirussen en infectie van gastheercellen

Coronavirussen bezitten een enkelstrengs positief RNA-genoom dat is omsloten door een eiwitmantel, bestaande uit nucleocapside-eiwitten (N). Het genoom en de eiwitmantel zijn omgeven door een lipidenmembraan met daarin de structurele eiwitten S ('spike'), E ('envelope') en M ('membrane'). Aan het 5'-uiteinde van het genoom van coronavirussen bevinden zich twee grote, deels overlappende openleesramen (ORF's): ORF1a en 1b. Deze beslaan ongeveer twee derde van het genoom en coderen voor

een replicase-polyproteïne dat zichzelf opknipt in 16 niet-structurele eiwitten (nsp1 t/m nsp16) die onder meer een rol spelen bij RNA-replicatie en de productie van de zogenoemde subgenome (sg) RNA's.<sup>2</sup> De ORF's aan het 3' uiteinde coderen voor de structurele eiwitten (S, E, M, en N) en de 'accessory' of accessoire eiwitten.<sup>2,10,11</sup>

Bij binnenkomst van het virus in het cytoplasma van de gastheercel, vindt translatie van ORF 1a en, na een 'ribosomal frameshift', ORF1ab plaats.<sup>12</sup> Om de translatie van de structurele en accessoire genen mogelijk te maken, worden er subgenomische RNA-moleculen gevormd (sgRNA). Het sgRNA wordt geproduceerd via een 'template switching'-proces.<sup>13</sup> Tijdens dit proces wordt de 5'-leader sequentie gefuseerd aan de 3' sequentie van het transcript, op de positie van de zogeheten 'transcription regulatory sequences' (TRS) die upstream van de ORF's die coderen voor de structurele en accessoire eiwitten aanwezig zijn.<sup>14</sup> Hierdoor ontstaan sgRNAs van verschillende lengten, die elk een 5' 'leader sequence' bevatten. Deze transcriptiemethode resulteert in zogeheten 'nested sequences'.<sup>14</sup>

Om cellen te infecteren, gebruikt SARS-CoV-2 het 'angiotensin converting enzyme' (ACE)-2 van de gastheercel als receptor, waar het virale S-eiwit aan hecht.<sup>15,16,17</sup> Op het oppervlak van bepaalde cellen bevindt zich ook het 'transmembrane protease, serine 2' (TMPRSS2) dat het S-eiwit knipt, waardoor membraanfusie plaatsvindt en het virale RNA-genoom in het cytoplasma van de gastheercel terecht komt.<sup>18</sup> In afwezigheid van TMPRSS2 is het protease cathepsin L van de gastheercel betrokken bij de membraanfusie.<sup>18</sup> Recentelijk is aangetoond dat het SARS-CoV-2 S-eiwit ook een interactie aan kan gaan met de 'receptor for advanced glycation endproducts' (RAGE) in monocyten.<sup>19</sup> Infectie van monocyten via RAGE draagt bij aan een ernstig verloop van COVID-19.<sup>19</sup>

### **3. Eerder COGEM advies**

In februari 2020 heeft de COGEM voor het eerst geadviseerd over SARS-CoV-2, destijds nog onder de voorlopige virusnaam 2019-nCoV.<sup>20</sup> Zij heeft het virus ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3 en geadviseerd om bij werkzaamheden op ML-III, een mond- en neuskapje (P2 of hogere specificatie), een veiligheidsbril en handschoenen tot over de mouwen van de werkkleding te dragen.

Daarnaast heeft de COGEM geadviseerd over vaccinatieproeven in apen, waarbij een 'challenge' met wildtype SARS-CoV-2 werd uitgevoerd.<sup>21</sup> De COGEM stemde in met een inschaling op inperkingsniveau III, met inachtneming van aanvullende maatregelen zoals die waren opgesteld door de aanvrager, waaronder het dragen van een volgelaatsmasker met filter tijdens en na de experimentele infectie.

### **4. Omschrijving van de voorgenomen werkzaamheden**

Er zijn twee wijzigingen aangevraagd, die betrekking hebben op de aanvullende voorschriften voor werkzaamheden met (gg-)SARS-CoV-2 op DM-III (diervverblijf) en ML-III (laboratorium). Bij de werkzaamheden zal gebruik worden gemaakt van een gg-SARS-CoV-2 variant met een mutatie in het gen coderend voor Nsp16 (NSP16mut), en het wildtype SARS-CoV-2, om resusapen en cynomolgus makaken te infecteren. De twee wijzigingsverzoeken worden apart beschreven, in de hierop volgende twee paragrafen.

#### ***4.1 Werkzaamheden met (gg-)SARS-CoV-2 in combinatie met primaten op DM-III***

De eerste wijziging betreft het versoepelen van de persoonsbeschermende maatregelen voor handelingen in het dierverblijf (DM-III) na infectie van de apen met (gg-)SARS-CoV-2. De dierverzorgers dragen felgele overalls en volgelaatsoverdrukmaskers met draagbare filterunits, wanneer zij meerdere keren per dag de dierverblijven betreden. Dit zou bij de apen zorgen voor stress, ondanks training en gewenning. De dierverzorgers ervaren de kleding-eisen als zeer zwaar. De aanvrager verzoekt om op zijn vroegst 4 weken na de infectie met (gg-)SARS-CoV-2 de kledingvoorschriften in de dierverblijven te versoepelen. Dit zal alleen gebeuren als de dieren gedurende minimaal 2 weken negatief zijn getest in keel-, neus- en bloedmonsters. Gedurende deze 2 weken wordt op minimaal drie tijdstippen (op dag 0, 7 en 14) getest. De monsters worden getest met twee RT-PCR tests, waarbij de aanvrager aangeeft dat de ene methode viraal RNA (vRNA) en de ander sgRNA detecteert. De aanvrager verzoekt om nadat de dieren virus-negatief zijn getest, in plaats van volgelaatsoverdrukmaskers, over te gaan op het dragen van een mond- en neuskapje (P2 of hogere specificatie), beschermende kleding (Tyvec overall), veiligheidsbril en apart schoeisel.

#### ***4.2 Werkzaamheden met materiaal van primaten, geïnfecteerd met (gg-)SARS-CoV-2, op ML-III***

De tweede wijziging betreft het achterwege laten van de veiligheidsbril, bij werkzaamheden met weefsel en cellen afkomstig van de (gg-)SARS-CoV-2-geïnfecteerde apen in een VK-II op ML-III. Dit verzoek wordt onderbouwd met een uiteenzetting over de voorzorgsmaatregelen die al getroffen worden, wat een veiligheidsbril overbodig zou maken. Zo mag het (mogelijk) besmet materiaal alleen in een VK-II worden gehanteerd. Na afloop van de werkzaamheden worden alle materialen gedecontamineerd voordat deze uit de kast worden genomen, met uitzondering van de extra handschoenen, die in de kast achterblijven. De mouwen van de labkleding zullen worden afgespoten met 77% ethanol (Disovan ETHA-plus), wanneer de medewerker de werkzaamheden in het VK-II beëindigt.

### **5. Overweging**

De overwegingen bij de twee wijzigingsverzoeken, betreffende de aanvullende voorschriften op DM-III en ML-III, worden in de volgende paragrafen uiteengezet.

#### ***5.1 Werkzaamheden met (gg-)SARS-CoV-2 in combinatie met primaten op DM-III***

Er wordt verzocht de persoonsbeschermende middelen te versoepelen na infectie van de apen, indien is aangetoond dat deze proefdieren vrij zijn van (gg-)SARS-CoV-2. Er zijn twee RT-PCR assays aangedragen om dit aan te tonen; de ene assay is gericht op detectie van het virale RNA en de andere op detectie van het sgRNA.<sup>22</sup>

De voorgestelde RT-PCR assay voor de detectie van het SARS-CoV-2 vRNA, is gebaseerd op de methode van Corman en collega's.<sup>23</sup> Deze methode was de eerste die werd ontwikkeld voor de detectie van SARS-CoV-2, en werd in gebruik genomen door de diagnostische laboratoria in Nederland. De testen in Nederland waren oorspronkelijk gericht op twee gensequenties: het E-gen en het 'RNA-dependent RNA-polymerase' (RdRP-)gen, gelegen in Orf1b.<sup>24</sup> Vervolgens werd gekozen om het meest gevoelige target, het E-gen, te testen, om tijd te besparen en het gebruik van reagentia bij schaarste in te perken. Tegenwoordig is er een diversiteit aan testen die één of meerdere verschillende genen, als target gebruiken.<sup>24</sup>

De RT-PCR assay voor de detectie van het SARS-CoV-2 sgRNA is gebaseerd op de methode van Wölfel en collega's.<sup>25</sup> In deze RT-PCR assay wordt gebruik gemaakt van een primer die bindt aan de leadersequentie, en primers die binden aan sequenties downstream van het startcodon van het E-gen.<sup>25</sup> De RT-PCR van Corman en collega's is in Nederland volop gebruikt voor de detectie van SARS-CoV-2; de COGEM acht met name deze assay voldoende gevalideerd. De COGEM merkt op dat, waar de RT-PCR van Wölfel enkel het sgRNA detecteert, de RT-PCR assay ontwikkeld door Corman en collega's, zowel het genomisch RNA als het sgRNA detecteert.

De gevoeligheid van de RT-PCR assays kan worden aangeduid met de 'limit of detection' (LOD), het aantal kopieën van een target dat gedetecteerd kan worden. Corman en collega's hebben aangetoond dat hun E-gen assay een LOD heeft van de 3,9 kopieën per reactie, en het RdRp-gen assay een LOD van 3,6 kopieën per reactie.<sup>23</sup> De aanvrager stelt dat de RT-PCR assays die zullen worden gebruikt, een LOD hebben van 20 RNA-kopieën per reactie.

De COGEM acht een LOD van 20 kopieën per reactie, voldoende gevoelig om een monster als dusdanig vrij te kunnen beschouwen van infectieus virus. Zij merkt op dat in de mens, lage SARS-CoV-2 kopie-aantallen veelal vrije RNA(-fragmenten) betreffen die soms nog weken aantoonbaar kunnen zijn.

Er wordt verzocht om op zijn vroegst 4 weken na de infectie van de apen met (gg-)SARS-CoV-2, de kledingvoorschriften in de dierverschikking te versoepelen, mits de dieren gedurende minimaal 2 weken driemaal (op dag 0, 7 en 14) negatief zijn getest in keel-, neus- en bloedmonsters met de twee RT-PCR assays. De monsternamen zijn gebaseerd op studies met niet-humane primaten die aantonen dat uitscheiding van SARS-CoV-2 met name plaatsvindt via de keel en de neus, gedurende de eerste twee weken.<sup>26,27</sup> Er zijn ook gegevens aangeleverd van drie studies van het BPRC, waaruit is af te leiden dat na twee weken geen sgRNA meer gedetecteerd kan worden in keel-, neus- en longmonsters van SARS-CoV-2 geïnfecteerde apen. De COGEM is van oordeel dat, hoewel SARS-CoV-2 ook via de feces wordt uitgescheiden, monsternamen in de keel en neus het meest relevant is aangezien de voornaamste uitscheiding respiratoir zal zijn. Aangezien bij een actieve infectie de uitscheiding meestal op opeenvolgende dagen plaatsvindt, is het niet te verwachten dat er na twee weken negatief te testen alsnog uitscheiding van infectieus virus plaatsvindt.

Gezien het bovenstaande en de gevoeligheid van de te gebruiken RT-PCR assays, acht de COGEM het testen op de neus-, keel- en longmonsters op drie tijdstippen gedurende twee weken, voldoende om vast te stellen dat de proefdieren vrij zijn van infectieus (gg-)SARS-CoV-2 virus.

Het bovenstaande in overweging nemende, stemt de COGEM in met het voorstel van de aanvrager om, indien is aangetoond dat de dieren vrij zijn van (gg-)SARS-CoV-2 zoals hierboven beschreven, het dragen van een volgelaatsmasker te vervangen door een veiligheidsbril en mond- en neuskapje (P2 of hogere indicatie).

## ***5.2 Werkzaamheden met materiaal van primaten, geïnfecteerd met (gg-)SARS-CoV-2, op ML-III***

Er wordt verzocht om de aanvullende maatregel om een veiligheidsbril te dragen te laten vervallen, bij werkzaamheden met weefsel en cellen afkomstig van (gg-)SARS-CoV-2-geïnfecteerde apen in een VK-II

op ML-III. Het uitvoeren van open handelingen in een VK-II valt onder de standaard werkvoorschriften op ML-III, en beschermt tegen de verspreiding van aerosolen. De voorgeschreven veiligheidsbril dient als aanvullende bescherming tegen mogelijke infectie via aerosolen of druppels. De COGEM acht de kans op besmetting wanneer er gewerkt wordt met materialen afkomstig van (gg-)SARS-CoV-2 geïnfecteerde apen in een VK-II op ML-III, dusdanig klein, dat deze werkzaamheden kunnen plaatsvinden zonder veiligheidsbril.

## 6. Advies

Samengevat, stemt de COGEM in met het voorstel van de aanvrager om bij werkzaamheden met apen en gg-SARS-CoV-2 Nsp16mut en wildtype SARS-CoV-2 op DM-III, indien is aangetoond dat de apen na infectie vrij zijn van (gg-)SARS-CoV-2 zoals beschreven door de aanvrager, het dragen van een volgelaatsmasker te vervangen door een veiligheidsbril en mond- en neuskapje (P2 of hogere indicatie). Tevens stemt de COGEM in met de voorgestelde maatregelen voor werkzaamheden met materiaal afkomstig van de (gg-)SARS-CoV-2 geïnfecteerde apen op ML-III.

Concluderend, is de COGEM van oordeel dat bij het aanpassen van de aanvullende voorschriften voor deze werkzaamheden op DM-III en ML-III, onder de gestelde voorwaarden, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

## Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2019 Release. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezoekt op 06-03-2023)
2. ICTV 9th Report (2009). Coronaviridae. [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/222/coronaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae) (bezoekt op 06-03-2023)
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5: 536-544
4. World Health Organisation (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19> (bezoekt op 15-12-2023).
5. World Organisation for Animal Health (OIE). Situation report #9 on SARS-CoV-2 and animals (31/01/2022). <https://www.oie.int/app/uploads/2022/02/sars-cov-2-situation-report-9.pdf> (bezoekt op 06-03-2023)
6. Pickering B. *et al.* (2022). Highly divergent white-tailed deer SARS-CoV-2 with potential deer-to-human transmission. *bioRxiv* 2022.02.22.48155 doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.22.481551>
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Q&A on COVID-19: Basic facts <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-answers-basic-facts> (bezoekt op 06-03-2023)
8. World Health Organisation (WHO). Q&A on COVID-19 and related health topics <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub> (bezoekt op 06-03-2023)

9. World Health Organisation (WHO). Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted> (bezocht op 06-03-2023)
10. Zhou P *et al.* (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270–273
11. Malone B *et al.* (2022). Structures and functions of coronavirus replication-transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 23: 21–39
12. Song Z *et al.* (2019). From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*, 11: 59
13. Sola I *et al.* (2015). Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Annu. Rev. Virol.* 2: 265–288
14. V'kovski P *et al.* (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 19: 155–170
15. Walls AC *et al.* (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 181: 281–292
16. Letko M *et al.* (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 5: 562–569
17. Wan Y *et al.* (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 94: e00127-20
18. Jackson CB *et al.* (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 23: 3–20
19. Angioni R *et al.* (2023). RAGE engagement by SARS-CoV-2 enables monocyte infection and underlies COVID-19 severity. *Cell Rep. Med.* 4: 101266
20. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan. COGEM advies CGM/200211-01
21. COGEM (2020). Inschaling van in vitro en in vivo werkzaamheden met gg-*Yellow fever virus* vaccinstam 17D met het gen dat codeert voor het S-eiwit van SARS-CoV-2. COGEM advies CGM/200407-03
22. Dagotto G *et al.* (2021). Comparison of subgenomic and total RNA in SARS-CoV-2 challenged rhesus macaques. *J. Virol.* 95: e02370-20
23. Corman VM *et al.* (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan. 25: 2000045
24. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). COVID-19 richtlijn. <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> (bezocht op 13-12-2023)
25. Wölfel R *et al.* (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 581: 465–469
26. Gonçalves, A *et al.* (2021). SARS-CoV-2 viral dynamics in non-human primates. *PLoS computational biology*, 17: e1008785.
27. Albrecht L *et al.* (2021). COVID-19 research: lessons from non-human primate models. *Vaccines.* 9: 886