

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

**DATUM** 20 februari 2024  
**KENMERK** CGM/240221-01  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie van de micro-alg *Prototheca moriformis*

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een vergunningsaanvraag van Corbion (Purac Biochem b.v.) (IG 24-007\_2.13-000) is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de micro-alg *Prototheca moriformis*, en de plaatsing hiervan op Lijst A1 van Bijlage 2 van de Regeling ggo. De COGEM deelt u het volgende mee.

**Samenvatting:**


De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse *Prototheca moriformis* en de plaatsing van deze micro-alg op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene gastheerorganismen) van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'.

*P. moriformis* is in 1894 voor het eerst geïsoleerd uit het sap van een beschadigde lindeboom. De micro-alg behoort tot de groenwieren, maar is kleurloos en niet in staat tot fotosynthese.

Genetisch gemodificeerde varianten van deze soort worden gebruikt voor de productie van onder andere vetzuurolie. Deze oliezuren zijn getest en veilig bevonden voor consumptie door mens en dier.

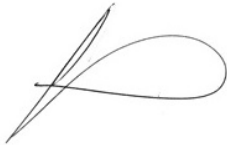
Tot het *Prototheca*-genus behoren enkele soorten die aangemerkt worden als pathogeen voor dier en mens. Infectie veroorzaakt de zeldzame ziekte protothecosis, die zowel gezonde als immuungecompromitteerde personen treft. Er zijn geen aanwijzingen dat *P. moriformis* pathogeen zou zijn voor planten, mensen of dieren, of dat er schadelijke bloei op kan treden.

De COGEM adviseert *P. moriformis* in te delen in pathogeniteitsklasse 1.



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

# Pathogeniteitsclassificatie van de micro-alg *Prototheca moriformis*

## COGEM advies CGM/240221-01

### 1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van Corbion (Purac Biochem b.v.) is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de micro-algensoort *Prototheca moriformis* (IG 24-007). Ook is de COGEM gevraagd te adviseren over plaatsing van deze micro-algensoort op Bijlage 2, lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).<sup>1</sup> Deze bijlage bestaat uit lijsten van gastheerorganismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant. Opname op Bijlage 2, lijst A1 betekent dat met het betreffende micro-organisme onder ML-I laboratoriumcondities ggo's vervaardigd mogen worden, mits hierbij vectoren worden gebruikt die wél, of inserties worden gebruikt die niet, op de A-lijsten staan (lijst A2 veilige vectoren en lijst A3 inserties).

### 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.

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem, worden in de regel als niet-pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van Regeling ggo geplaatst worden.<sup>1</sup>

### **3. Algen**

Het begrip ‘algen’ is een brede verzamelnaam voor diverse groepen autotrofe organismen die licht (fotosynthese) of anorganische chemische reacties (chemosynthese) als energiebron gebruiken.<sup>2,3</sup> Zij vormen geen monofyletische groep, en zijn daardoor lastig als groep te definiëren.<sup>4</sup> De meeste algen gebruiken fotosynthese als energiebron. Algen kunnen ééncellig of meercellig zijn, en behoren tot de eukaryoten.<sup>2</sup> Er worden micro-algen (bijvoorbeeld fytoplankton) en macro-algen (bijvoorbeeld zeewier) onderscheiden. Blauwalgen (cyanobacteriën) worden in de volksmond ook algen genoemd, maar zijn fotosynthetiserende prokaryoten en behoren tot het bacterierijk.<sup>2,3</sup> Algen worden voor veel doeleinden toegepast, onder meer in de farmaceutische, voedings- en cosmetische industrie.<sup>5</sup>

### **4. Het genus *Prototheca***

Het *Prototheca*-genus (familie: *Chlorellaceae*) omvat aerobe ééncellige micro-algen en komt wereldwijd voor. Hoewel ze tot de groenwieren behoren, zijn *Prototheca*-soorten kleurloos en apochlorotisch: ze hebben geen (werkzame) chloroplasten of pyrenoïden. Ze zijn derhalve niet in staat tot fotosynthese en aangewezen op een heterotroof dieet. Over het algemeen zijn *Prototheca*-soorten thiamine-deficiënt en is exogeen vitamine B1 vereist voor groei.<sup>6</sup> *Prototheca*-soorten kunnen zich asexueel voortplanten door de vorming van sporen in sporendoosjes (sporangia). *Prototheca*-soorten worden gevonden in veel verschillende omstandigheden, bij zowel gematigde als tropische temperaturen. Soorten uit het *Prototheca*-genus zijn geïsoleerd uit onder andere voedingsmiddelen, het sap van (beschadigde) bomen, bodemmonsters, en zoet-, zout en rioolwater. Ook worden *Prototheca*-soorten gedetecteerd in o.a. feces en wonden.<sup>7</sup>

Er zijn verschillende *Prototheca*-soorten die worden gebruikt om producten te maken voor menselijke en dierlijke consumptie.<sup>8,9,10,11</sup> Er zijn ook *Prototheca*-soorten – zoals *Prototheca cutis*, *Prototheca wickerhamii* en *Prototheca bovis* – die pathogeen kunnen zijn voor gewervelden, waaronder mensen, huisdieren en vee.<sup>12,13,14,15,16</sup> Infectie vindt vermoedelijk plaats door besmetting van open wonden.<sup>13</sup> Dit kan leiden tot de zeer zeldzame ziekte protothecosis, die wordt veroorzaakt door actieve invasie door de micro-alg en verspreiding hiervan in de gastheer. Protothecosis in mensen treft zowel

immuungecompromitteerde personen als voorheen gezonde patiënten. Afhankelijk van de locatie van de initiële besmetting kan dit onder andere huidlaesies, slijmbeursontstekingen en systemische infecties veroorzaken.<sup>17,18</sup> Protothecosis leidt in sommige gevallen tot neurologische klachten en is in zeldzame gevallen dodelijk.<sup>19,20,21</sup> In dieren leidt infectie met *P. bovis* onder andere tot grote vermindering van melkproductie door ernstige mastitis. Er wordt vermoed dat *P. bovis* oro-fecaal wordt verspreid, en/of via besmette melkmachines. Ook in dieren kan protothecosis uiteindelijk fataal aflopen.<sup>22,23,24</sup>

### **5. *Prototheca moriformis***

De soort *Prototheca moriformis* is in 1894 geïsoleerd uit het sap van een beschadigde linde in Duitsland.<sup>30,25</sup> *P. moriformis* is ééncellig en in staat om extracellulaire polysacharide capsules te vormen. Het sporangium is bol- tot eivormig en 16 µm bij 13 µm groot. Onder laboratoriumcondities groeit *P. moriformis* goed bij 25-30 °C, en redelijk bij 37 °C.<sup>34</sup>

Genetisch gemodificeerde (gg-) varianten van *P. moriformis* worden gebruikt om specifieke oliezuur- en oliezuur-stearinezuur-oliezuur triglyceriden te maken geschikt voor humane consumptie.<sup>8,9,10,11</sup> Deze gg-varianten van *P. moriformis* en de hiervan afgeleide producten zijn getest voor menselijke en dierlijke consumptie en hebben van de 'Food and Drug Administration' (FDA) in de Verenigde Staten een GRAS-status (Substances Generally Recognized as Safe) ontvangen.<sup>26,27,28</sup> Er is in de wetenschappelijke literatuur één geval bekend van ziekte na infectie met *P. moriformis*. Dit betreft een experiment waarbij infectie van koeien met *P. moriformis* tot ernstige mastitis leidde.<sup>29</sup> *P. moriformis* wordt in wetenschappelijke literatuur over het algemeen niet aangemerkt als pathogeen.

### **6. Taxonomische onduidelijkheden binnen het *Prototheca*-genus**

Sinds de oprichting van het genus in 1894 zijn er zijn veel *Prototheca*-stammen verzameld.<sup>30,31,32</sup> Naar aanleiding van recente taxonomisch onderzoeken op basis van DNA- en RNA-sequentie-analyses worden nieuwe revisies van het genus geopperd.<sup>33,34</sup> Als de voorgestelde revisies worden doorgevoerd zullen veel van de verzamelde *Prototheca*-stammen onder andere soorten worden ondergebracht. Dit treft ook meerdere stammen die thans als *P. moriformis* staan aangemerkt. Deze stammen zullen hernoemd worden tot *P. wickerhamii* of *Prototheca ciferrii*.<sup>34</sup> Van *P. wickerhamii* is bekend dat het protothecosis kan veroorzaken. *P. ciferrii* is niet bekend als pathogene micro-alg. De voorgestelde revisies bevatten ook verschuivingen van verschillende pathogene stammen van *Prototheca zopfii* naar de soort *P. ciferrii*.<sup>34</sup>

### **7. Eerdere COGEM adviezen en pathogeniteitsclassificaties van andere beoordelende instanties**

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over algen die tot het *Prototheca*-genus behoren. Wel wordt het genus genoemd in een COGEM onderzoeksrapport uit 2012 over de milieurisicobeoordeling bij genetische modificatie van (industriële relevante) algen als een van de twee genera waar pathogene algen toe behoren.<sup>35</sup> In een onderzoeksrapport van de COGEM uit 2021 over de taxonomie en risicoclassificatie van algen wordt het genus in diezelfde trant genoemd.<sup>36</sup> Daarnaast zijn er producten die geproduceerd zijn met behulp van verschillende genetisch gemodificeerde *P. moriformis* stammen

met een GRAS status.<sup>26,27,28</sup> De micro-algen waar de COGEM tot op heden over heeft geadviseerd zijn alle ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.<sup>37</sup>

De soort *P. moriformis* wordt niet vermeld op de lijst van de Zwitserse ‘Bundesamt für Umwelt’ (BAFU) of de ‘Belgian Biosafety Server’.<sup>38,39</sup> De Canadese ‘ePathogen Risk group database’ heeft *Prototheca* spp. ingedeeld in risicoklasse 2 voor mens en dier.<sup>40</sup> De Duitse ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin’ heeft in de ‘Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe’ (TRBA) de soort ingedeeld in risicogroep 1, wat inhoudt dat het onwaarschijnlijk is dat de soort ziekte veroorzaakt bij de mens.<sup>41</sup> De ATCC heeft de soort ingedeeld als BSLI organisme.<sup>42</sup> De classificaties door andere beoordelende instanties gelden als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

In de databases van de ‘American Phytopathological Society’ (APS) en de ‘European and Mediterranean Plant Protection Organization’ (EPPO) is *P. moriformis* niet opgenomen.<sup>43,44</sup> Ook staat deze soort niet op de lijst van micro-algen waarvan bekend is dat er schadelijke bloei op kan treden.<sup>45</sup>

## 8. Overweging en advies

Wetenschappelijk gezien is de pathogeniteit van een micro-organisme goed aan te tonen. De afwezigheid van pathogeniteit is echter moeilijk te bewijzen. Daarbij worden gevallen van pathogeniteit gepubliceerd, terwijl er nauwelijks wordt gerapporteerd over de apathogeniteit van micro-organismen. Hierdoor is voor veel micro-algen weinig literatuur over apathogeniteit voor handen.

*P. moriformis* is een micro-alg die voor het eerst is gevonden in de sapstroom van een beschadigde lindeboom.<sup>30</sup> Er zijn geen aanwijzingen dat *P. moriformis* pathogeen zou zijn voor planten of dat er schadelijke bloei op kan treden. Genetisch gemodificeerde *P. moriformis* wordt gebruikt voor de productie van onder andere vetzuurolie en heeft in de VS de GRAS status.<sup>9,10,11</sup> Er is in de wetenschappelijke literatuur één geval bekend waarbij een micro-alg die beschreven wordt als *P. moriformis*, in experimenteel onderzoek uierontstekingen in koeien kan veroorzaken.<sup>29</sup> *P. moriformis* wordt in de wetenschappelijke literatuur niet aangemerkt als pathogeen. De COGEM adviseert de micro-algensoort *P. moriformis* in te delen in pathogeniteitsklasse 1, en deze te plaatsen op Bijlage 2, lijst A1 van de ‘Regeling genetisch gemodificeerde organismen’ (Regeling ggo).<sup>1</sup>

## 9. Signalerende opmerking

De COGEM signaleert dat er onduidelijkheid is over de taxonomische status van *Prototheca*-soorten en -stammen. Taxonomische herindelingen binnen het *Prototheca*-genus zijn daarom voorgesteld.<sup>33,34</sup> In het verleden zijn ook een aantal stammen onterecht als *P. moriformis* geclassificeerd die tot de soort *P. wickerhamii* behoren en mogelijk pathogeen zijn. De COGEM wijst erop dat de vergunninghouder zich moet vergewissen dat de stam(men) waarmee hij wil gaan werken daadwerkelijk tot de soort *P. moriformis* behoren en niet één van de foutief ingedeelde pathogene stammen betreft. De vergunninghouder kan hierbij niet uitgaan van eerdere aanduidingen e.d. en zal dit moeten vaststellen via bijvoorbeeld sequentiebepaling en vergelijking van het *cytb* gen of van ribosomale DNA loci.<sup>46</sup>

## Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2024-01-01> (bezocht 12 februari 2024)
2. Sadava D *et al.* (2014). In 'Life: The science of biology. 10th Edition. Ed. Sinauer Associates Inc, Sunderland, MA, USA 3. 4
3. Graham LE *et al.* (2009). Photosynthetic Stramenopiles II. In: Algae, second edition. Ed. Cunnings B, San Francisco
4. Handbook of Microalgal Culture. Applied Phycology and Biotechnology (2013). Eds. Richmond A & Hu Q
5. Stengel DB *et al.* (2011). Algal chemodiversity and bioactivity: Sources of natural variability and implications for commercial application. *Biotechnol. Adv.* 29: 483-501
6. Ciferri O (1956). Thiamine-deficiency of *Prototheca*, a yeast-like achloric alga. *Nature* 178: 1475-1476
7. Pore RS *et al.* (1983). *Prototheca* ecology. *Mycopathologia* 81: 49-62
8. Patent Public Search Basic – Heterotrophic microalgae expressing Invertase <https://ppubs.uspto.gov/dirsearch-public/print/downloadPdf/8497116> (bezocht 16-2-2024)
9. Matulka RA *et al.* (2016). 3-week dietary study and in vitro and in vivo genotoxicity studies of a structuring fat produced through a microalgal fermentation process. *Toxicol. Rep.* 3: 123-134
10. da Silva GG *et al.* (2016). Short communication: Partial replacement of ground corn with algae meal in a dairy cow diet: Milk yield and composition, nutrient digestibility, and metabolic profile. *J. Dairy Sci.* 99: 8880-8884
11. Szabo NJ *et al.* (2015). Safety evaluation of oleic-rich triglyceride oil produced by a heterotrophic microalgal fermentation process. *Food Chem. Toxicol.* 65: 301-311
12. Haider MJA *et al.* (2023). Species- and strain-specific differences in the phagocytosis of *Prototheca*: insights from live-cell imaging. *Infect. Immun.* 91: e0006623
13. Lass-Flörl C & Mayr A (2007). Human Protothecosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 20: 230-242
14. Ahn A *et al.* (2017). Chronic eosinophilic meningoencephalitis by *Prototheca Wickerhamii* in an immunocompetent boy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 36: 687-689
15. Bontekoning I *et al.* (2023). A dog with protothecosis in the Netherlands. *Vet. Rec. Case Rep.* e757
16. Shave CD *et al.* (2021). Now for something completely different: *Prototheca*, pathogenic algae PLoS Pathog. 17: e1009362
17. Trespalacios Sierra A *et al.* (2022). Systemic protothecosis in an immunocompetent patient. *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines* 8: 23
18. Yamashita M *et al.* (2022). Protothecosis in the mucosa of the pharynx mimicking pharyngeal cancer in an immunocompetent individual: a case report. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 21: 5
19. Herold S *et al.* (2021). Lethal systemic and brain infection caused by *Prototheca zopfii* algae in a patient with acute myeloid leukemia. *Med. Mycol. Case Rep.* 32: 17-20
20. Rao PV *et al.* (2018). Disseminated protothecosis caused by *Prototheca zopfii* in a liver transplant recipient. *J. Glob. Infect. Dis.* 10: 228-229
21. Bandaranayake TD *et al.* (2015). *Prototheca wickerhamii* algaemia: An emerging infection in solid organ transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 17: 599-604

22. Asiag N *et al.* (2022). Spinal cord protothecosis causing paraparesis in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 34: 684-688
23. Rizzi TE *et al.* (2006). More than meets the eye: subretinal aspirate from an acutely blind dog. *Vet. Clin. Pathol.* 35: 111-113
24. Stenner VJ *et al.* (2007). Protothecosis in 17 Australian dogs and a review of the canine literature. *Med. Mycol.* 45: 249-266
25. AlgaeBase. *Prototheca moriformis* W.Krüger 1894  
[https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species\\_id=51824](https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=51824) (bezocht: 9-2-2024)
26. US Food and Drug Administration (2015). Response to GRAS Notice No. GRN 000527  
<https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm469231.htm>  
(bezocht: 9-2-2024)
27. US Food and Drug Administration (2017). Response to GRAS Notice No. GRN 000673  
<https://www.fda.gov/media/104141/download> (bezocht: 9-2-2024)
28. US Food and Drug Administration (2018). Response to GRAS Notice No. GRN 000754  
<https://www.fda.gov/media/115211/download> (bezocht: 9-2-2024)
29. Schiefer B & Gedek B (1968). Behaviour of *Prototheca* species in mammalian tissue. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 81: 485-490
30. Krüger W (1894). Brief characteristics of some lower organisms in the sap flow of deciduous trees [in German]. *Hedwigia* 33: 241-266
31. Westerdijk instituut. Collection of fungal strains [https://wi.knaw.nl/fungal\\_table](https://wi.knaw.nl/fungal_table) (bezocht 16-2-2024)
32. American Type Culture Collection - Prototheca  
<https://www.atcc.org/search#q=prototheca&firstQueryCause=searchFromLink> (bezocht 16-2-2024)
33. Plieger T & Wolf M. 18S and ITS2 rDNA sequence-structure phylogeny of *Prototheca* (Chlorophyta, Trebouxiophyceae). *Biologica* 77: 569-582
34. Jagielskia T *et al.* (2019) The genus *Prototheca* (Trebouxiophyceae, Chlorophyta) revisited: Implications from molecular taxonomic studies. *Algal Res.* 43: 101639
35. COGEM (2012). Algae and genetic modification. Research, production and risks. COGEM onderzoeksrapport CGM 2012-05
36. COGEM (2021). Taxonomy and risk classification of algae: Informing the risk classification of a dynamic taxonomic group COGEM onderzoeksrapport CGM 2021-01
37. COGEM (2023). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijst van micro-organismen, anders dan virussen, bacteriën, schimmels of parasieten. COGEM advies CGM/231115-01
38. Federal Office for the Environment. Classification of Organisms, part 4: Fungi. Status November 2004.  
<https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html> (bezocht: 9-2-2024)
39. Belgian Biosafety Server. <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezocht: 9-2-2024)
40. Public Health Agency of Canada. <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezocht: 9-2-2024)
41. Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 460 “Einstufung von Pilzen in Risikogruppen” (2016). [https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-460.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-460.pdf?__blob=publicationFile&v=8) (bezocht: 9-2-2024)



42. American Type Culture Collection. <https://www.atcc.org/> (bezocht: 9-2-2024)
43. American Phytopathological Society (APS). <https://www.apsnet.org/Pages/default.aspx> (bezocht: 9-2-2024)
44. European and Mediterranean Plant Protection Organization (EPPO). EPPO Global Database <https://gd.eppo.int/> (bezocht: 9-2-2024)
45. IOC-UNESCO. Taxonomic Reference List of Harmful Micro Algae <http://www.marinespecies.org/hab/> (bezocht: 9-2-2024)
46. Jagielski T *et al.* (2018). *cytb* as a new genetic marker for differentiation of *Prototheca* species. J. Clin. Microbiol. 56: e00584-18