

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
De heer A.A. Aartsen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 22 juli 2025
KENMERK CGM/250722-02
ONDERWERP Advies Pathogeniteitsclassificatie van de schimmelsoort *Aspergillus MicRIN*

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een verzoek van Biosolum B.V. om de schimmelsoort *Aspergillus MicRIN* op Bijlage 2, lijst A1 te plaatsen (IG 250025_001), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Aspergillus MicRIN*, en de plaatsing van deze schimmelsoort op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene gastheerorganismen) van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'.

A. MicRIN01 is geïsoleerd uit zogenaamd spuiwater van biologische luchtwassers in stallen. De aanvrager meldt dat *A. MicRIN01* door het Westerdijk Fungal Biodiversity Institute geïdentificeerd is als isolaat van een nieuwe soort, *Aspergillus MicRIN*. Over deze schimmelsoort is geen informatie beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur. De aanvrager heeft biologische en genetische analyses uitgevoerd met het isolaat *A. MicRIN01*. Uit deze analyses komt naar voren dat de schimmel een optimale groei vertoont bij 30 °C, die afneemt bij 37 °C. Uit vergelijkingen van genetische sequenties met ziekteverwekkende *Aspergillus*-soorten en biologische testen blijkt dat *A. MicRIN01* geen bekende mycotoxines produceert. Over de schimmelsoort *A. MicRIN* zijn momenteel geen meldingen bekend van pathogeniteit voor mensen, dieren of planten. De aangeleverde gegevens wijzen op apathogeniteit, wel ontbreekt informatie over de soort *A. MicRIN*.

De COGEM is van oordeel dat het isolaat *A. MicRIN01* apathogeen is (pathogeniteitsklasse 1), maar adviseert *A. MicRIN* als soort vooralsnog niet in de lijst A1 van Bijlage 2 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' op te nemen. De COGEM is van oordeel dat daarvoor onvoldoende informatie over de soort beschikbaar is.



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

Advies Pathogeniteitsclassificatie van de schimmelsoort *Aspergillus MicRIN*

COGEM-advies CGM/250722-02

1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van Biosolum B.V. is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoort *Aspergillus MicRIN* (IG 250025). Ook is de COGEM gevraagd te adviseren over plaatsing van deze schimmelsoort op Bijlage 2, lijst A1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ 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 níet, 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 eerdergenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van Regeling ggo geplaatst worden.

3. Taxonomie en naamgeving van schimmels

Mede door de toenemende informatie over genoomsequenties is de taxonomie van schimmels aan verandering onderhevig. Veel schimmels hebben zowel een geslachtelijk (teleomorf) als een ongeslachtelijk (anamorf) stadium. Omdat zij er in deze stadia verschillend uitzien, hebben verscheidene schimmels in het verleden meerdere soortnamen gekregen. In 2011 is door het 'International Botanical Congress' besloten dat het tot dan toe gebruikelijke duale nomenclatuursysteem van schimmels komt te vervallen en dat vanaf januari 2013 een schimmel slechts één naam mag hebben.² Het nomenclatuursysteem van schimmels bevindt zich nog steeds in een overgangssituatie waarbij de nieuwe naamgeving nog niet altijd consistent is doorgevoerd.

4. Geslacht *Aspergillus*

Soorten die behoren tot het geslacht *Aspergillus* (stam *Ascomycota*, klasse *Eurotiomycetes*, Orde *Eurotiales*) zijn filamenteuze schimmelsoorten die in staat zijn om in een breed scala aan omgevingen te groeien. Hoewel ze voornamelijk voorkomen in de bodem en op rottend organisch materiaal, worden *Aspergillus*-soorten ook aangetroffen in woningen en in drinkwater. *Aspergillus*-soorten kunnen zich over grote afstanden via de lucht door middel van aseksuele (conidia) of seksuele (ascosporen) sporen.

Verschillende *Aspergillus*-soorten kunnen ziekten veroorzaken bij zowel mensen als dieren. Vooral soorten uit de secties *Fumigati*, *Flavi*, *Nigri* en *Terrei* zijn hierbij betrokken.³ *Aspergillus fumigatus* (sectie *Fumigati*) en *Aspergillus flavus* (sectie *Flavi*) zijn de meest voorkomende veroorzakers van schimmelinfecties bij mens of dier. De gevolgen van een infectie kunnen variëren van milde klachten, zoals algemene malaise of koorts, tot ernstige luchtweginfecties. In sommige gevallen kan de schimmel zich verspreiden naar andere organen en zeer ernstige ziekten veroorzaken. Bovendien staat *Aspergillus flavus* bekend om de productie van aflatoxines, giftige stoffen (waarvan sommige kankerverwekkend zijn) die wereldwijd in voedsel worden aangetroffen en bij inname van hoge concentraties schadelijk zijn voor de gezondheid.⁴

Daarnaast zijn er ook *Aspergillus*-soorten die ziekten bij planten veroorzaken. Verschillende soorten uit de secties *Nigri*, *Flavi*, *Fumigati*, *Circumdati*, *Terrei*, *Versicolores*, *Candidi*, *Aspergillus* en *Usti* kunnen plantenziekten veroorzaken. Voorbeelden hiervan zijn kolfrot, ook wel 'oorrot' genoemd, in maïs, veroorzaakt door *A. flavus* (sectie *Flavi*) en kroonrot in pinda veroorzaakt door *A. welwitschiae* (sectie *Nigri*). Ook veroorzaken verschillende *Aspergillus*-soorten bewaarziekten in onder meer in uien en knoflook.⁵

5. *Aspergillus MicRIN*

De aanvrager heeft recentelijk een schimmel geïsoleerd uit spuiwater. Spuiwater is een restproduct van luchtwassers welke gebruikt worden om ammoniak en fijnstof uit de lucht van stallen te

verwijderen.⁶ De aanvrager stelt dat het Westerdijk Fungal Biodiversity Institute de schimmel, *Aspergillus MicRIN* (CBS 143205), heeft geïdentificeerd als nieuwe soort binnen het genus *Aspergillus* (familie *Aspergillaceae*) en het subgenus *Polypaecilum*.

Binnen het subgenus *Polypaecilum* zijn 24 soorten beschreven.⁷ Enkele *Polypaecilum*-soorten zijn geassocieerd met (opportunistische) infecties. Zo worden *Aspergillus caninus* en *Aspergillus chlamydosporus* in verband gebracht met opportunistische schimmelinfecties bij honden.^{8,9} Daarnaast is *Aspergillus keratitis* (voorheen *Sagenomella keratitis*)¹⁰ geïsoleerd bij een persoon met hoornvliesontsteking, en is *Aspergillus insolitus* aangetoond bij een schimmelinfectie van de uitwendige gehoorgang.^{11,12} Er is in de wetenschappelijke literatuur geen informatie beschikbaar over *Aspergillus MicRIN*.

De aanvrager heeft de resultaten van de verscheidene door hem uitgevoerde biologische en genetische analyses van *Aspergillus MicRIN* overlegd. Uit onderzoek naar groeikenmerken bleek dat de schimmel optimale groei vertoonde bij temperaturen van 30 °C. Bij 37 °C werd een afname in de groei waargenomen, en bij 40 °C vond er geen groei meer plaats. Hoewel *Aspergillus*-soorten doorgaans sporen produceren, werden door de aanvrager voor *A. MicRIN* geen sporen waargenomen op vaste media zoals agarplaten, maar wel in vloeibare culturen. De schimmel is gevoelig voor de antimicrobiële middelen nystatine, amfotericine B en hygromycine.

De aanvrager stelt verder dat *Aspergillus MicRIN* genetisch gezien geen nauwe verwantschap vertoont met de pathogene soorten binnen de subgenus *Polypaecilum*. De aanvrager heeft de sequentie van orthologe genen in het genoom van *Aspergillus MicRIN* vergeleken met die van pathogene *Aspergillus*-soorten. Hoewel enkele genen aanwezig zijn die mogelijk betrokken kunnen zijn bij de productie van toxinen, concludeert de aanvrager dat cruciale genen, die essentieel zijn voor de productie van mycotoxines, ontbreken.

6. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft eerder geadviseerd over de pathogeniteitsclassificatie van schimmelsoorten binnen het genus *Aspergillus*. In de meest recente pathogeniteitsclassificatielijst van schimmelsoorten zijn 10 *Aspergillus*-soorten ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, en 35 soorten ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.¹³ Binnen het subgenus *Polypaecilum* heeft de COGEM alleen *Aspergillus insolitus* geïdentificeerd, deze soort is ingedeeld als apathogeen in pathogeniteitsklasse 1.¹⁴

7. Overweging en advies

Over *Aspergillus MicRIN* zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de eigenschappen en mogelijke pathogeniteit van deze schimmelsoort. De aanvrager heeft verschillende analyses uitgevoerd met het isolaat *A. MicRIN*01, en heeft gegevens over groeikenmerken en een partiële genomanalyse aangeleverd. Op basis van deze gegevens verzoekt de aanvrager *A. MicRIN* in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en op te nemen in lijst A1 van Bijlage 2 van de Regeling ggo.¹

De aanvrager meldt dat *A. MicRIN* door het Westerdijk Fungal Biodiversity Institute ingedeeld is als soort binnen het subgenus *Polypaecilum*, en geregistreerd is onder het isolaat nummer CBS 143205. In de database van het Westerdijk instituut is openbare informatie over de classificatie van *A. MicRIN* als

nieuwe soort echter niet beschikbaar. Daarnaast ontbreekt informatie over genetische diversiteit binnen de soort.

In de aangeleverde gegevens van de aanvrager wordt gesteld dat *A. MicRIN01* binnen het subgenus *Polypaecilum* geen genetisch nauwe verwantschap met de xerofiele of (opportunistisch) pathogene soorten vertoont. Op basis van de optimale groeitemperatuur van 30 °C lijkt het minder waarschijnlijk dat deze soort virulent is voor warmbloedige diersoorten of de mens. In de door de aanvrager uitgevoerde biologische testen met *A. MicRIN01* werden geen meetbare concentraties van bekende mycotoxines geproduceerd onder de gebruikte groeiomstandigheden. Naast biologische testen heeft de aanvrager ook een genetische analyse uitgevoerd, gebaseerd op orthologe aminozuursequenties van enzymen die betrokken zijn bij bekende toxine-productieroutes. Uit de resultaten blijkt dat de geanalyseerde aminozuursequenties van *A. MicRIN01* slechts een zeer lage overeenkomst vertonen met sequenties van pathogene soorten.

Over *A. MicRIN* zijn momenteel geen meldingen bekend van pathogeniteit voor mensen, dieren of planten. De schimmel is afkomstig uit spuiwater, waarmee de mogelijkheid bestaat dat aerosolen van spuiwater sporen van *A. MicRIN* bevatten. Er zijn geen gevallen bekend van gezondheidsproblemen gerelateerd aan *A. MicRIN* bij mensen die regelmatig met spuiwater in aanraking komen. Dit suggereert dat het betreffende *A. MicRIN* isolaat geen pathogene eigenschappen voor mensen bezit.

Alles in overweging nemende adviseert de COGEM om het isolaat *A. MicRIN01* als apathogeen in pathogeniteitsklasse 1 in te delen. Verder is de COGEM van oordeel dat de soort *A. MicRIN* voornamelijk niet op lijst A1 van Bijlage 2 van de Regeling ggo opgenomen moet worden, vanwege het ontbreken van aanvullende wetenschappelijke studies en gegevens over andere isolaten binnen deze soort.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2013). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezoekt op: 16 juli 2025)
2. Hawksworth DL (2011). A new dawn for the naming of fungi: impacts of decisions made in Melbourne in July 2011 on the future publication and regulation of fungal names. *IMA Fungus* 2: 155-162
3. Sugui JA et al. (2014). *Aspergillus fumigatus* and related species. *Cold Spring Harb. perspect. med.* 5: a019786
4. Caceres I et al. (2020). Aflatoxin biosynthesis and genetic regulation: a review. *Toxins*. 12: 150
5. Zakaria L (2024). An overview of *Aspergillus* species associated with plant diseases. *Pathogens* 13: 813
6. Informatiepunt Leefomgeving. Biologische wasser. <https://iplo.nl/thema/toepassing-regels-praktijk/veehouderijen/stalsystemen-aanvullende-technieken/luchtwassers/typen-luchtwassers/biologische-wasser/> (bezoekt op: 16 juli 2025)
7. Visagie CM et al. (2024). A review of recently introduced *Aspergillus*, *Penicillium*, *Talaromyces* and other *Eurotiales* species. *Stud. Mycol.* 107: 1-66
8. Tanney JB et al. (2017). *Aspergillus* subgenus *Polypaecilum* from the built environment. *Stud. Mycol.* 88: 237-267
9. Sigler L et al. (2010). *Phialosimplex*, a new anamorphic genus associated with infections in dogs and having phylogenetic affinity to the Trichocomaceae. *Med. Mycol.* 48: 335-345
10. Martinelli L et al. (2017). *Aspergillus atacamensis* and *A. salisburgensis*: two new halophilic species from hypersaline/arid habitats with a phialosimplex-like morphology. *Extremophiles* 21: 755-773
11. Hsieh HM et al. (2009). Fungal keratitis caused by a new filamentous hyphomycete *Sagenomella keratitidis*. *Bot. Stud.* 50: 331-335
12. Yamashita K et al. (1972). *Polypaecilum insolitum* (= *scopulariopsis divaricata*) isolated from cases of otomycosis. *Sabouraudia* 10: 128-131

13. COGEM (2024). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten met apathogene en pathogene schimmelsoorten. COGEM-advies. CGM/241205-01
14. COGEM (2011). Classificatie apathogene schimmels. COGEM-advies CGM/111024-02