

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 18 september 2025
KENMERK CGM/250918-01
ONDERWERP Advies Omlaagschaling werkzaamheden met genetisch gemodificeerd SARS-CoV-2

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier IG 250066_001 getiteld 'Omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd SARS-CoV-2', ingediend door het Erasmus Medisch Centrum, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

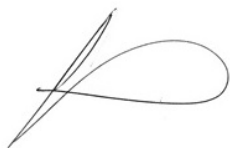
De COGEM is gevraagd te adviseren over de omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)SARS-CoV-2. De aanvrager wil gg-SARS-CoV-2 produceren en gebruiken voor infectie- of neutralisatie-experimenten. De aanvrager vraagt om heroverweging van eerder door de COGEM gestelde voorwaarden over het herhaaldelijk passeren van gg-SARS-CoV-2-stammen, zodat de werkzaamheden op inperkingsniveau ML-II kunnen worden uitgevoerd.

In een eerder advies heeft de COGEM specifieke stammen van SARS-CoV-2 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Werkzaamheden met deze stammen mogen uitgevoerd worden op veiligheidsniveau ML-II. In ditzelfde advies is beschreven dat werkzaamheden die gericht zijn op de verhoging van de pathogeniteit, virulentie of transmissie, of tot een verandering van het gastheerbereik, uitgevoerd moeten worden op ML-III. Als voorbeeld van deze werkzaamheden werd het herhaaldelijk passeren genoemd.

De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij passages van een PG-2 gg-SARS-CoV-2 in geïmmortaliseerde cellijnen op inperkingsniveau ML-II verwaarloosbaar klein zijn, mits dit niet gericht is op verhoging van de pathogeniteit, virulentie of transmissie, noch op verandering van het gastheerbereik. De COGEM adviseert om de door de aanvrager voorgestelde werkzaamheden in te schalen op inperkingsniveau ML-II.

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 belangenverstrengeling is het COGEM-lid dr. M. de Graaf niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd SARS-CoV-2

COGEM-advies CGM/250918-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren (IG 250066_001) over de omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)SARS-CoV-2. De aanvraag is afkomstig van het Erasmus MC. De aanvrager is voornemens om in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld gg-SARS-CoV-2 te produceren. Deze gg-virussen wil de aanvrager vervolgens gebruiken voor infectie- en neutralisatie-experimenten. De COGEM heeft onlangs meerdere SARS-CoV-2-stammen ingeschaald in pathogeniteitsklasse 2, met als voorwaarde dat werkzaamheden gericht op de verhoging van pathogeniteit, virulentie of transmissie, of tot een verandering van het gastheerbereik, uitgevoerd moeten worden op ML-III. Als voorbeeld van dergelijke werkzaamheden is herhaaldelijke passage van virus genoemd. De aanvrager verzoekt om heroverweging van eerder gestelde voorwaarden met betrekking tot het herhaaldelijk passeren van gg-SARS-CoV-2-stammen, zodat de werkzaamheden op inperkingsniveau ML-II kunnen worden uitgevoerd.

2. Achtergrondinformatie SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) behoort tot de species *Betacoronavirus pandemicum*, subgenus *Sarbecovirus*, genus *Betacoronavirus* en familie *Coronaviridae*.¹ SARS-CoV-2 is in december 2019 voor het eerst gedetecteerd in patiënten met longontstekingen in China.² Na wereldwijde verspreiding heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in maart 2020 'coronavirus disease 2019' (COVID-19), de ziekte die door SARS-CoV-2 wordt veroorzaakt, tot pandemie uitgeroepen.³

Een SARS-CoV-2-infectie kan COVID-19 veroorzaken waarbij uiteenlopende symptomen op kunnen treden, zoals koorts, hoesten, keelpijn, verlies van smaak of geur, vermoeidheid, hoofdpijn of spierpijn. Soms verergeren symptomen, waarbij ademhalingsproblemen zoals benauwdheid, of kritieke of fatale pneumonie kunnen ontstaan.⁴ Ook kunnen mensen klachten ontwikkelen na een infectie met SARS-CoV-2 die langdurig aanhouden (post-COVID). Er zijn inmiddels meerdere vaccins beschikbaar die (gedeeltelijke) bescherming bieden tegen ernstige ziekte en verspreiding. Bij ernstige ziekte stelt de richtlijn 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19', opgesteld door de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI), dat er verschillende medicaties voorgeschreven kunnen worden.⁵ Overdracht van SARS-CoV-2 vindt voornamelijk plaats van mens-op-mens en van mens-op-dier. Het virus wordt door infectieuze luchtwegdeeltjes overgedragen via de lucht.⁶

Coronavirussen hebben een enkelstrengs positief RNA-genoom dat omgeven is door een eiwitmantel en een membraan. Aan het 5' uiteinde van het genoom van coronavirussen bevinden zich twee grote, deels overlappende 'open reading frames' (ORF's): ORF1a en -1b. Deze beslaan ongeveer twee derde van het genoom en coderen voor een polyproteïne dat zichzelf klieft in 16 niet-structurele eiwitten (nsp1 t/m nsp16) die onder meer een rol spelen bij RNA-replicatie.⁷ De andere ORF's aan het 3' uiteinde

coderen voor de structurele eiwitten S ('spike'), E ('envelope'), M ('membrane') en N ('nucleocapsid') en de zogenoemde 'accessory' eiwitten.

3. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens om in pathogeniteitsklasse 2 ingedeelde gg-SARS-CoV-2-stammen te produceren en deze te gebruiken voor infectie- of neutralisatie-experimenten in dierlijke cellijnen, primaire celculturen en in organoïden.

De aanvrager geeft aan dat de geproduceerde virusstocks eerst te sequensen voordat de experimenten worden uitgevoerd en dat eventueel ontstane mutanten worden vernietigd. Daarbij wordt benadrukt dat de experimenten niet gericht zijn op het veranderen van de pathogeniteit, virulentie, transmissie of het gastheerbereik van het virus.

De aanvrager verzoekt de voorgenomen werkzaamheden uit te mogen voeren op inperkingsniveau ML-II, waarbij de volgende aanvullende maatregelen in acht worden genomen:

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- Het dragen van handschoenen tot over de mouw is verplicht;
- Medewerkers dienen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2, of hoger) te dragen óf zijn gevaccineerd tegen SARS-CoV-2-variant(en);
- Medewerkers met respiratoire klachten mogen alleen deelnemen aan de werkzaamheden wanneer infectie met SARS-CoV-2 is uitgesloten;
- Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van SARS-CoV-2 en andere verwante virussen.

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in februari 2020 geadviseerd om SARS-CoV-2 in pathogeniteitsklasse 3 in te delen.⁸ Eind 2024 heeft de COGEM de pathogeniteitsclassificatie van het virus heroverwogen en SARS-CoV-2-varianten die onder de WHO-labels Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Zeta, Eta, Iota, Theta, Kappa, Lambda, Mu of Omicron vallen, evenals de oorspronkelijke haplotypen van SARS-CoV-2 (Pango lineages A en B; Nextstrain 19A, 19B, 20A, 20B, 20C, 20D, 20E, 20G), ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.⁹

Samengevat is de COGEM van oordeel is dat laboratoriumwerkzaamheden met de genoemde gg-SARS-CoV-2-stammen mogen worden uitgevoerd op ML-II inperkingsniveau, indien de volgende aanvullende voorschriften in acht worden genomen:

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- Het dragen van handschoenen tot over de mouw is verplicht;
- Medewerkers dienen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2, of hoger) te dragen óf zijn gevaccineerd tegen SARS-CoV-2-variant(en);
- Medewerkers met respiratoire klachten mogen alleen deelnemen aan de werkzaamheden wanneer infectie met SARS-CoV-2 is uitgesloten;
- Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van SARS-CoV-2 en andere verwante virussen.

De COGEM heeft opgemerkt dat alle onderzoek dat gericht is op, of dat mogelijk leidt tot het verhogen van de pathogeniteit, de virulentie of de transmissie, of tot het veranderen van het gastheerbereik van een in klasse 2 ingedeeld SARS-CoV-2, op inperkingsniveau III uitgevoerd moet worden. Hierbij zijn als voorbeeld werkzaamheden genoemd waarbij sequenties ingebracht worden waarvan bekend is dat deze de pathogeniteit en/of virulentie verhogen, of het herhaaldelijk passeren van gg-SARS-CoV-2 stammen.⁹

5. Overweging

De aanvrager is voornemens gg-SARS-CoV-2-stammen, die door de COGEM zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2, te produceren en te gebruiken voor infectie- of neutralisatie-experimenten in dierlijke cellijnen, primaire cellen en organoïden. Volgens de aanvrager is het niet noodzakelijk om een beperking op te leggen aan het aantal passages van pathogeniteitsklasse 2 gg-SARS-CoV-2.

5.1 Mutatie frequentie SARS-CoV-2

Doordat tijdens de replicatie van het een viraal RNA-genoom mutaties ontstaan, is het mogelijk dat bij passage van een virus er varianten ontstaan met een veranderde fitness. Bij de meeste RNA-virussen ontstaan er veel mutaties tijdens replicatie, omdat het 'RNA-dependent RNA-polymerase' (RdRp) van deze virussen weinig tot geen 'proofreading'-activiteit heeft. Dit betekent dat fouten die tijdens het kopiëren van het RNA worden gemaakt niet worden gecorrigeerd. De mutatiefrequentie van RNA-virus-RdRp's wordt geschat op gemiddeld 10^{-6} tot 10^{-4} mutaties per nucleotide per cel-infectie.¹⁰ Deze hoge mutatiefrequentie leidt tot het ontstaan van verschillende virusvarianten, waardoor het virus zich snel kan aanpassen aan de omgeving waarin het reliceert.¹¹

Voor coronavirussen, waaronder SARS-CoV-2, is wel 'proofreading'-activiteit aangetoond; het virale nsp14-eiwit kan fouten die door de RdRp zijn gemaakt corrigeren.¹² In de door de aanvrager aangeleverde wetenschappelijke artikelen is een in vitro viruskweekstudie beschreven waarin de mutatiefrequentie van SARS-CoV-2 na 15 passages geschat wordt op gemiddeld $3,8 \times 10^{-6}$ mutaties per nucleotide per passage.¹³ In dezelfde studie is deze frequentie vergeleken met die van het influenza A-virus (H1N1pdm09), een ander RNA-virus, waarvoor de mutatiefrequentie werd geschat op $9,0 \times 10^{-5}$ mutaties per nucleotide per passage.¹³ De aanvrager stelt dat herhaaldelijke passages van een in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld gg-SARS-CoV-2 toegestaan zouden moeten zijn, omdat deze beperking ook niet geldt voor in klasse 2 ingedeelde Influenza A virussen, terwijl het Influenza A virus een hogere mutatiefrequentie heeft.¹⁴

De COGEM merkt op dat uit de wetenschappelijke literatuur inderdaad geconcludeerd kan worden dat de in vitro mutatiefrequentie van SARS-CoV-2 lager is dan die van het Influenza A virussen. De COGEM wijst er echter op dat het voor de milieurisicobeoordeling niet relevant is om mutatiefrequenties van virussen uit verschillende virusfamilies met elkaar te vergelijken en dat centraal staat of bij herhaaldelijk passeren een nieuwe virusvariant met een verhoogde fitness of pathogeniteit kan ontstaan.

5.2 Herhaaldelijke passages

In haar advies 'Heroverweging van de pathogeniteitsklasse van het coronavirus SARS-CoV-2' uit 2024 heeft de COGEM aangegeven dat werkzaamheden met een in klasse 2 ingedeeld gg-SARS-CoV-2, die gericht zijn op of mogelijk kunnen leiden tot een verhoging van de pathogeniteit, virulentie of

transmissie, of tot een verandering van het gastheerbereik, moeten worden uitgevoerd op inperkingsniveau III.⁹ Het herhaaldelijk passeren van gg-SARS-CoV-2 wordt in dit advies genoemd als voorbeeld van dergelijke werkzaamheden.

De aanvrager geeft in de aanvraag aan dat het voorgenomen onderzoek niet is gericht op, en ook niet zal leiden tot, een verhoging van de pathogeniteit, virulentie of transmissie, noch tot een verandering van het gastheerbereik van de gebruikte klasse 2 gg-SARS-CoV-2-stammen. Daarnaast wordt aangegeven dat de geproduceerde virusstocks via sequensen gecontroleerd zullen worden op eventueel ontstane mutaties. Virusstocks waarin mutaties worden aangetroffen, zullen direct worden vernietigd.

De COGEM wijst erop dat, hoewel het voorgenomen onderzoek niet is gericht op de selectie van virussen met verhoogde pathogeniteit en/of virulentie, herhaaldelijke passages in sommige situaties mogelijk toch kunnen leiden tot het ontstaan van dergelijke varianten. Mutaties die de fitness van het virus onder de experimentele omstandigheden waarin het zich vermenigvuldigt verbeteren, zullen immers tijdens de passages worden geselecteerd. Bij passages in geïmmortaliseerde cellijnen past het virus zich aan de cellijn aan, wat doorgaans resulteert in attenuatie van de in vivo replicatie. Bij passages in primaire celculturen of organoïden – die dicht bij de in vivo situatie staan – kan op basis van de huidige wetenschappelijke kennis niet uitgesloten worden dat virusvarianten ontstaan die beter kunnen repliceren in mensen of dieren.

Om deze reden adviseert de COGEM om passages van klasse 2 gg-SARS-CoV-2-stammen op inperkingsniveau ML-II uitsluitend uit te voeren in geïmmortaliseerde cellijnen. Het is van belang dat het doel van deze passages niet gericht is op verhoging van de pathogeniteit, virulentie of transmissie, noch op verandering van het gastheerbereik. De COGEM merkt op dat de door de aanvrager voorgenomen infectie- of neutralisatie-experimenten in primaire celculturen of organoïden, waarbij het virus niet wordt gepasseerd, wel op inperkingsniveau ML-II kunnen worden uitgevoerd.

6. Advies

Alles in overweging nemende adviseert de COGEM om de door de aanvrager voorgestelde werkzaamheden in te schalen op inperkingsniveau ML-II. De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu bij passages van een klasse 2 gg-SARS-CoV-2 in geïmmortaliseerde cellijnen verwaarloosbaar klein zijn, en dat het onderzoek op inperkingsniveau ML-II kan plaatsvinden, mits de volgende aanvullende maatregelen worden nageleefd:

- Open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- Het dragen van handschoenen tot over de mouw is verplicht;
- Medewerkers dienen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2, of hoger) te dragen óf zijn gevaccineerd tegen SARS-CoV-2-variant(en);
- Medewerkers met respiratoire klachten mogen alleen deelnemen aan de werkzaamheden wanneer infectie met SARS-CoV-2 is uitgesloten;
- Het te gebruiken gastheermateriaal is vrij van SARS-CoV-2 en andere verwante virussen;
- Viruspassages mogen uitsluitend worden uitgevoerd in geïmmortaliseerde cellijnen.

Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Betacoronavirus pandemicum*. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202401868&taxon_name=Betacoronavirus%20pandemicum (bezocht: 27 augustus 2025)
2. Zhou P et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579: 270-273
3. World Health Organisation (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (bezocht: 4 september 2025)
4. Landelijke Coördinatie Infectieziektenbestrijding (LCI). COVID-19 | LCI-richtlijn. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19> (bezocht: 27 augustus 2025)
5. Richtlijndatabase. Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2). https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/covid-19/behandeling/medicamenteuze_behandeling_voor_patiënten_met_covid-19.html (bezocht: 27 augustus 2025)
6. Wang et al. (2021). Airborne transmission of respiratory viruses. *Science*. 373: eabd9149
7. ICTV 9th Report (2009). Coronaviridae. https://ictv.global/report_9th/RNAPos/Nidovirales/Coronaviridae (bezocht: 27 augustus 2025)
8. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie en inschaling van werkzaamheden met het nieuwe coronavirus 2019-nCoV uit Wuhan. COGEM-advies CGM/200211-01
9. COGEM (2024). Heroverweging van pathogeniteitsklasse van het coronavirus SARS-CoV-2. COGEM-advies CGM/241210-01
10. Peck KM et al. (2018) Complexities of viral mutation rates. *J. Virol.* 92: e01031-17
11. Mandary MB et al. (2019). Impact of RNA virus evolution on quasispecies formation and virulence. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 4657
12. Minskaia E et al. (2006). Discovery of an RNA virus 3' -> 5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103: 5108-5113
13. Kawasaki Y et al. (2023). Comparison of genome replication fidelity between SARS-CoV-2 and influenza A virus in cell culture. *Sci. Rep.* 13: 13105
14. COGEM (2020). Heroverweging pathogeniteitsclassificatie influenza A virussen. COGEM-advies CGM/201006-02