

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 20 november 2025
KENMERK CGM/251120-02
ONDERWERP Advies Inschaling van werkzaamheden met gg-muggen *Ae. aegypti* en *Ae. albopictus*

Geachte heer Aartsen,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier IG 18-154_002 getiteld 'Arbovirus transmission: Defining molecular, cellular and immunological determinants', ingediend door de Radboud Universiteit te Nijmegen, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

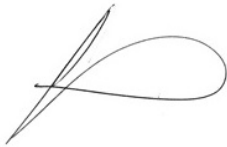
De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van de ontwikkeling en het gebruik van genetisch gemodificeerde (gg-)muggen. De aanvrager wil de embryo's van muggen genetisch aanpassen via DNA-micro-injecties om vervolgens experimenten uit te voeren met de ontstane gg-muggen.

De DNA-micro-injecties van de muggenembryo's zullen plaatsvinden op ML-I. Hierna worden de muggenembryo's overgebracht naar een D-I ruimte, waar de muggenembryo's zich zullen ontwikkelen tot volwassen muggen. Voor de werkzaamheden op D-I heeft de aanvrager aanvullende veiligheidsmaatregelen voorgesteld.

De COGEM is van oordeel dat het risico dat de voorgenomen genetische aanpassingen leiden tot gg-muggen die schadelijker zijn voor mens en milieu dan de niet-gemodificeerde muggen verwaarloosbaar klein is. Alles in overweging nemende, stemt de COGEM in met de voorgestelde inschaling op ML-I en D-I, met inachtneming van de aanvullende maatregelen. De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu op deze inperkingsniveaus in combinatie met de aanvullende maatregelen, 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

Met het oog op belangenverstrengeling is het COGEM-lid prof. dr. ir. R.P. van Rij niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Inschaling van werkzaamheden met gg-muggen *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*

COGEM-advies CGM/251120-02

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren (IG 18-154_002) over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerde muggensoorten *Aedes aegypti* en *Aedes albopictus*. De aanvraag is afkomstig van de Radboud Universiteit te Nijmegen. De werkzaamheden omvatten het ontwikkelen van gg-muggenlijnen van deze twee soorten, en het uitvoeren van handelingen met de verworven gg-muggen. De aanvrager beschikt reeds over een vergunning voor handelingen met *Ae. aegypti*, en verzoekt de vergunning uit te breiden met de muggensoort *Ae. albopictus*. De aanvrager verzoekt om de ontwikkeling van de gg-muggensoorten uit te mogen voeren op ML-I inperkingsniveau, en de huisvesting van en andere activiteiten met de verworven gg-muggenlijnen uit te voeren op D-I inperkingsniveau. De uitvoerder is voornemens verschillende aanvullende voorschriften te hanteren bij de werkzaamheden op D-I. De COGEM is gevraagd of zij kan instemmen met dit inschalingsvoorstel met inbegrip van aanvullende voorschriften.

2. Achtergrondinformatie

2.1 *Aedes aegypti*

De gelekoortsmug (*Ae. aegypti*) komt voor in tropische gebieden van Azië, Afrika, Zuid- en Midden-Amerika. Hoewel deze muggensoort zich niet permanent in Nederland kan vestigen, wordt zij incidenteel aangetroffen bij bedrijven die gebruikte banden importeren.^{1,2}

De eitjes van *Ae. aegypti* zijn bestand tegen uitdroging en worden net boven het wateroppervlak afgezet in allerlei kleine, natuurlijke en kunstmatige waterreservoirs. Bij temperaturen van 27–30 °C ontwikkelen de eitjes zich binnen 9–10 dagen tot volwassen muggen. Door hun gevoeligheid voor lage temperaturen overleven de eitjes van *Ae. aegypti* de Nederlandse winter niet. In stedelijke gebieden rusten de vrouwtjes vaak binnenshuis en voeden ze zich op mensen; ze steken vooral overdag en blijven meestal binnen een straal van 200 meter van hun broedplaats.^{3,4}

Ae. aegypti is een belangrijke vector voor het dengue virus, yellow fever virus, chikungunya virus en Zika virus.^{5,6,7,8,9} In Nederland zijn tot nu toe alleen importgevallen van infecties met deze virussen bekend. Omdat *Ae. aegypti* niet van nature in Nederland voorkomt, is het risico op verspreiding van deze virussen hier met *Ae. aegypti* als vector hier verwaarloosbaar klein.

2.2 *Aedes albopictus*

De Aziatische tijgermug (*Ae. albopictus*) komt oorspronkelijk uit tropische gebieden in Zuidoost-Azië. Door internationale handel, bijvoorbeeld via gebruikte autobanden en Lucky Bamboo-plantjes, heeft deze soort zich de afgelopen jaren verspreid naar grote delen van de wereld, waaronder Noord-Amerika en Europa.^{10,11} De Europese populatie van *Ae. albopictus* past zich steeds beter aan het koelere klimaat aan. Seizoensveranderingen in temperatuur en daglengte zorgen ervoor dat deze muggen

kunnen overwinteren door eitjes te produceren die een winterrust (diapauze) ondergaan.^{12,13} Onderzoek toont aan dat de diapauzerende eitjes van Europese *Ae. albopictus* een koudeperiode van -10 °C kunnen doorstaan, terwijl eitjes van tropische populaties slechts tot -2 °C overleven.¹⁴ In Nederland wordt *Ae. albopictus* incidenteel aangetroffen. Het huidige beleid is gericht op het vertragen van eventuele vestiging van de muggensoort door actieve monitoring en bestrijding.¹⁵ Door de grootschalige internationale handel en veranderingen in het klimaat verwacht het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) dat op de lange termijn de import en vestiging van exotische muggensoorten in Nederland waarschijnlijk niet te voorkomen zijn.¹⁶

Net als *Ae. aegypti* is *Ae. albopictus* een belangrijke vector voor onder andere het dengue virus en het chikungunya virus. Doordat de *Ae. albopictus* mug zich steeds noordelijker in Europa weet te vestigen, worden lokale infecties met deze virussen inmiddels gemeld in landen als Italië en Frankrijk.^{17,18,19}

3. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens muggenembryo's van *Ae. aegypti* en *Ae. albopictus* genetisch te modificeren. Hiervoor worden verschillende vectorcombinaties via DNA-micro-injectie ingebracht in 0-2 uur oude muggenembryo's. Genoommodificaties worden gerealiseerd met het PiggyBac-systeem en/of CRISPR/Cas9. De beoogde wijzigingen – zoals inserties van genen die niet coderen voor schadelijke producten, toevoeging van eiwitdegradatietags en knockdowns van specifieke genen – zullen volgens de aanvrager niet leiden tot schadelijkere muggen dan het oorspronkelijke organisme. Ook stelt de aanvrager dat de gebruikte plasmiden geen gene drive kunnen veroorzaken. De aanvrager verzoekt om deze DNA-micro-injecties uit te voeren op ML-I inperkingsniveau.

Na de DNA-micro-injecties worden de gg-muggenembryo's overgebracht naar een D-I inperkingsruimte. Om volwassen muggen te verkrijgen, worden de eieren uitgezet in een met water gevulde larvenbak. Hier ontwikkelen ze zich tot larven en vervolgens tot poppen. De poppen worden met een plastic pipet verzameld en in een beker met water overgebracht naar een muggenkooi. De ontwikkeling van larve tot pop en tot volwassen mug is goed voorspelbaar; het popstadium duurt 2 tot 3 dagen, waardoor het overzetten naar de kooi goed te plannen is.

De larvenbak wordt afgedekt met muggengaas om ontsnapping van vroegtijdig uitgekomen muggen te voorkomen. De muggen worden gehuisvest in BugDorm-kooien (30 x 30 x 30 cm), die aan één zijde kunnen worden geopend. Elke kooi bevat circa 1.000 muggen. De aanvrager verzoekt om verschillende werkzaamheden met de gg-muggen van *Ae. aegypti* en *Ae. albopictus* uit te voeren op D-I inperkingsniveau.

Door de aanvrager worden de volgende aanvullende maatregelen voor de D-I ruimte voorgesteld:

- Het verblijf bevat een sluis waarvan de opening aan de buitenkant is voorzien van een deur en de opening naar de binnenkant is afgesloten met een gordijn van insectengaas;
- De deur is aan de onderzijde voorzien van veegborstels en aan de zij- en bovenkant zijn tochtstrips in de sponning aangebracht;
- De ramen van het verblijf zijn afgekit;
- Alle kieren zijn afgekit;
- Alle ventilatieopeningen zijn voorzien van insectengaas;
- Kapstokken voor dagelijkse kleding zijn buiten het verblijf aangebracht;

- Kapstokken voor de werkkleding zijn in de sluis aangebracht;
- In de werkruimte en de sluis zijn voor muggen geschikte vallen aangebracht;
- Een diepvriezer (-20 °C) is in het verblijf aanwezig;
- Werkkleding wordt gedragen. Alvorens de werkkleding het verblijf verlaat wordt deze, gedurende 10 uur, in een in het verblijf aanwezige diepvriezer (-20 °C) geplaatst om eventueel aanwezige insecten te doden;
- In het verblijf mogen uitsluitend niet-genetisch gemodificeerde insecten aanwezig zijn indien zij deel uitmaken van het experiment;
- Voorafgaand aan het openen van de insectenkooien worden de insecten geïmmobiliseerd met een gevalideerde methode. Tijdens de werkzaamheden worden de insecten met een gevalideerde methode immobiel gehouden. Na afloop van de handelingen worden de insecten overgezet in een container die gesloten is, voordat de insecten mobiel worden;
- Besmet materiaal en afval wordt ontsmet door minimaal 10 uur te bevriezen bij -20 °C. Hetzelfde gebeurt aan het eind van het experiment met de insecten;
- Afvalwater is gefilterd of ontsmet met een gevalideerde methode alvorens het materiaal wordt afgevoerd.

4. Eerder COGEM advies

De COGEM heeft in 2013 een advies uitgebracht over de inperkingsmaatregelen voor werkzaamheden met gg-geleedpotigen (waaronder muggen) onder 'ingeperkt gebruik'.²⁰ Hierin beschrijft de COGEM maatregelen die nodig zijn voor het op afdoende wijze inperken van werkzaamheden met gg-geleedpotigen. De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over de inschaling van werkzaamheden met *Ae. albopictus*, maar in eerder genoemde adviezen wel aangegeven dat deze mug waarschijnlijk in staat is om de winter in Nederland te overleven.²¹

5. Overweging

De aanvrager is voornemens om gg-muggenlijnen te ontwikkelen van *Ae. aegypti* en *Ae. albopictus*. De aanvrager verzoekt om de DNA-micro-injecties van de muggenembryo's uit te voeren op inperkingsniveau ML-I en vervolgens de muggen te houden en verschillende activiteiten met de muggen uit te voeren op inperkingsniveau D-I. De aanvrager beschikt reeds over een vergunning voor werkzaamheden met *Ae. aegypti* en met de huidige aanvraag wordt verzocht ook handelingen met *Ae. albopictus* aan de vergunning toe te voegen. De COGEM is gevraagd of zij kan instemmen met de inschaling van de vervaardiging van de gg-muggenembryo's op ML-I, en met het uitvoeren van werkzaamheden met de gg-muggen op inperkingsniveau D-I.

5.1 Vervaardiging van gg-muggenembryo's

De ontwikkeling van de gg-muggenlijnen vindt plaats via DNA-micro-injecties in de embryo's van *Ae. aegypti* en *Ae. albopictus*. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van het PiggyBac-systeem en/of CRISPR/Cas9 om verschillende typen genetische modificaties (inserties van individuele genen die niet coderen voor schadelijke genproducten, toevoegen van eiwitdegradatietags, en knockdowns van specifieke genen) in het genoom van de muggenembryo's aan te brengen. Volgens de aanvrager zullen de beoogde modificaties niet leiden tot gg-muggen met schadelijkere eigenschappen dan de oorspronkelijke muggen.

De COGEM is van oordeel dat het risico dat de voorgenomen modificaties resulteren in gg-muggen die schadelijker zijn dan de niet-gemodificeerde muggen, verwaarloosbaar klein is.

Verder stelt de aanvrager dat de gebruikte plasmidecombinaties niet kunnen resulteren in de vorming van een gene drive, oftewel een gen dat in opeenvolgende generaties steeds vaker wordt aangetroffen in de populatie. Dit risico wordt volgens de aanvrager beperkt doordat Cas9 wordt gebruikt in combinatie met een germline-specifieke promotor, en doordat het guide RNA (gRNA) niet integreert in het genoom van de muggenembryo's.

De COGEM onderschrijft dat de kans op het ontstaan van een gene drive met de voorgenomen modificaties verwaarloosbaar klein is.

5.2 Inperking en werkzaamheden met gg-muggen in de D-I ruimte

De aanvrager verzoekt om de eerder vergunde werkzaamheden met *Ae. aegypti* in de D-I ruimte uit te breiden naar *Ae. albopictus*. Volgens de aanvrager zijn de voor de milieurisicobeoordeling relevante eigenschappen van *Ae. albopictus* vergelijkbaar met die van *Ae. aegypti*. Daarnaast gaat de aanvrager ervan uit dat beide muggensoorten kans hebben om in het Nederlandse klimaat te overleven. De COGEM merkt hierbij op dat *Ae. albopictus* in een gematigd klimaat een groter vestigingspotentieel heeft dan *Ae. aegypti*.^{22,23}

Bij het werken met gg-*Ae. aegypti* en gg-*Ae. albopictus* moet er rekening mee worden gehouden dat ontsnapte muggen uit de insectenkooien moeilijk terug te vinden zijn. Bovendien zijn de eieren en larven zeer klein en lastig te zien, waardoor ze ongemerkt uit de werkruimte kunnen worden meegenomen. Om dit risico te beperken heeft de aanvrager aanvullende maatregelen voorgesteld voor de D-I ruimte waarin met de gg-muggen gewerkt wordt. De COGEM merkt hierbij op dat het muggengaas op de larvenbak, waarin de aquatische stadia leven, stevig bevestigd moet worden om ontsnapping van volwassen muggen te voorkomen.

De COGEM kan instemmen met de voorgenomen aanvullende maatregelen, mits verzekerd is dat het muggengaas stevig is bevestigd op de larvenbak, bijvoorbeeld door gebruik van loodjes.

6. Advies

Alles in overweging nemende stemt de COGEM in met de door de aanvrager voorgestelde inschaling van de DNA-micro-injecties in de muggenembryo's op ML-I inperkingsniveau en de werkzaamheden met de gg-muggen op D-I inperkingsniveau, met inachtneming van de door de aanvrager en COGEM voorgestelde aanvullende maatregelen. De COGEM is van oordeel dat, bij het uitvoeren van de voorgenomen werkzaamheden op deze inperkingsniveaus en onder navolging van de aanvullende maatregel met betrekking tot het stevig bevestigen van het muggengaas op de larvenbak, de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. European Centre for Disease Prevention and Control. *Aedes aegypti* - current known distribution: June 2025 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-june-2025> (bezocht: 7 november 2025)

2. Scholte EJ et al. (2010). Introduction and control of three invasive mosquito species in the Netherlands, July-October 2010. *Euro Surveill.* 15: 19710
3. Agboli E et al. (2021). Mosquito-Associated Viruses and Their Related Mosquitoes in West Africa. *Viruses.* 13: 891
4. Turell MJ et al. (2005). An update on the potential of north American mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit West Nile Virus. *J. Med. Entomol.* 42: 57-62
5. Becker N et al. (2020). Arboviruses. In: *Mosquitoes: Identification, Ecology and Control*, third edition. Springer International Publishing, Cham, Switzerland. 34: 43
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Dengue. <https://www.rivm.nl/dengue> (bezocht: 7 november 2025)
7. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Gele koorts. <https://www.rivm.nl/gele-koorts> (bezocht: 7 november 2025)
8. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Chikungunya. <https://www.rivm.nl/chikungunya> (bezocht: 7 november 2025)
9. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Zikavirus. <https://www.rivm.nl/zikavirus> (bezocht: 7 november 2025)
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Aedes albopictus - current known distribution: June 2025 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-june-2025> (bezocht: 7 november 2025)
11. Farooq Z et al. (2025). Impact of climate and *Aedes albopictus* establishment on dengue and chikungunya outbreaks in Europe: a time-to-event analysis. *Lancet Planet. Health.* 9: e374-e383
12. Tippelt L et al. (2020). Low temperature tolerance of three *Aedes albopictus* strains (Diptera: Culicidae) under constant and fluctuating temperature scenarios. *Parasites Vectors.* 13: 587
13. Lee IH & Duval LB. (2022). Maternally instigated diapause in *Aedes albopictus*: coordinating experience and internal state for survival in variable environments. *Front. Behav. Neurosci.* 16: 778264
14. Thomas SM et al. (2012). Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasites Vectors.* 5: 100
15. Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. Aziatische tijgermug. <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/muggen-knutten-en-teken/aziatische-tijgermug> (bezocht: 7 november 2025)
16. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Veelgestelde vragen over de Aziatische tijgermug. <https://www.rivm.nl/veelgestelde-vragen-over-aziatische-tijgermug> (bezocht: 7 november 2025)
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Historical data on local transmission of dengue in the EU/EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea-previous-years> (bezocht: 7 november 2025)
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Historical data on local transmission in the EU/EEA of chikungunya virus disease. <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/chikungunya-virus-disease/surveillance-and-updates/local-transmission-previous-years> (bezocht: 7 november 2025)
19. Farooq Z et al. (2025). Northward expansion of *Aedes albopictus*-associated arbovirus transmission risk in Europe. *Lancet Planet. Health.* 6: 101378
20. COGEM (2013). Advies Inperkingsmaatregelen voor werkzaamheden met gg-geleedpotigen onder 'ingeperkt gebruik'. COGEM-advies CGM/130416-01
21. COGEM (2015). Advies Inschaling van werkzaamheden met gg-CHIKV en gg-WNV in combinatie met muggen. COGEM-advies CGM /150907-02
22. Dickens BL et al. (2018). Determining environmental and anthropogenic factors which explain the global distribution of *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. *BMJ Glob. Health.* 3: e000801
23. Cunze S et al. (2018). Niche conservatism of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* - two mosquito species with different invasion histories. *Sci. Rep.* 8: 7733