

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
Mr. drs. A.W.H. Bertram
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 21 april 2026
KENMERK CGM/260421-01
ONDERWERP Advies Pathogeniteitsclassificatie van de gist *Cyberlindnera mrakii*

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een verzoek van de Rijksuniversiteit Groningen om de gist *Cyberlindnera mrakii* op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene organismen) van de Regeling ggo te plaatsen (IG 260031_001), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de gist *Cyberlindnera mrakii*. Ook is de COGEM gevraagd of deze gist als niet-ziekteverwekkend organisme op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo geplaatst kan worden. In deze lijst worden niet-ziekteverwekkende organismen opgenomen.

De gist *C. mrakii* komt op veel verschillende plekken op de wereld in de bodem voor, maar is ook aangetroffen in moeraswater en water van een warme bron. *Cyberlindnera mrakii* kan suikers fermenteren, waarbij verschillende smaak- en aromastoffen worden geproduceerd. Vanwege de productie van deze stoffen wordt de gist onderzocht voor toepassing bij de fermentatie van diverse voedingsmiddelen, waaronder laag- en non-alcoholisch bier, fruitwijnen en aroma's voor groene thee. Daarnaast staat de soort bekend om de productie van toxines die bepaalde andere gisten, die gevoelig zijn voor deze toxines, kunnen doden. Vanwege deze eigenschap wordt onderzoek gedaan naar de inzet van deze gist als mogelijk biopesticide.

Er zijn geen publicaties bekend die *C. mrakii* in verband brengen met pathogeniteit voor plant, mens of dier. Alles in overweging nemende, adviseert de COGEM om de gist *C. mrakii* in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en op te nemen in bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

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 eventuele belangenverstremming is het COGEM-lid prof. dr. J.T.M. Elzenga niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Pathogeniteitsclassificatie van de gist *Cyberlindnera mrakii*

COGEM-advies CGM/260421-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van de Rijksuniversiteit Groningen is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de gist *Cyberlindnera mrakii* (IG 260031). 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

Gisten behoren tot het rijk van de schimmels (Fungi). Gisten planten zich doorgaans ongeslachtelijk voort en zijn in het giststadium ééncellig. Sommige gistsoorten kunnen zich onder bepaalde omstandigheden ook geslachtelijk via asco- of basidiosporen voortplanten. 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. *Cyberlindnera mrakii*

Cyberlindnera mrakii (Wick.) Minter 2009 (type-exemplaar CBS 1707) is een gist die behoort tot het fylum *Ascomycota* en de familie *Phaffomycetaceae*.³ De soort is voor het eerst beschreven in 1951 onder de naam *Hansenula mrakii*, maar is in 2009 opgenomen in het nieuwe genus *Cyberlindnera*.⁴ In de literatuur wordt de soort tevens aangeduid met de oudere namen 'Lindnera mrakii', *Williopsis saturnus* var. *mrakii* en *Williopsis mrakii*.^{4,5} Het genus *Cyberlindnera* bestaat uit zowel homothallische en heterothallische soorten. Homothallische soorten, waaronder *C. mrakii*, waarbij geslachtelijke voortplanting voornamelijk via zelfbevruchting plaatsvindt, worden gekenmerkt door 'Saturnus'-vormige ascosporen.^{6,7}

Isolaten van *C. mrakii* komen op veel verschillende plekken in de wereld voor. Ze zijn in de bodem aangetroffen in Papoea-Nieuw-Guinea, Taiwan, Singapore, Japan en India, maar er zijn ook isolaten in andere milieus gevonden, waaronder in moeraswater en uitstromend water van een warme bron in de Verenigde Staten.^{3,8,9}

Cyberlindnera mrakii wordt beschouwd als zogenaamde 'killer yeast' vanwege de productie van het 'killer' toxine HM-1. 'Killer yeasts' kunnen concurrerende gisten doden door de productie van 'killer' toxines. Dergelijke toxines worden geproduceerd door verscheidene gisten, er zijn meer dan 11 verschillende 'killer' toxines beschreven uit bijna 100 gistsoorten afkomstig uit meer dan twintig verschillende genera.¹⁰ Het HM-1 toxine verstoort de synthese van de celwand van bepaalde gisten, door te binden aan gist-specifieke receptoren (glucanen en mannoproteïnen).¹¹ Voor gisten die gevoelig zijn voor HM-1, waaronder *Saccharomyces cerevisiae* en *Nakaseomyces glabratus*, heeft deze toxine een sterke antimicrobiële werking. Vanwege de antimicrobiële activiteit worden deze toxines

onderzocht voor hun toepassing als biopesticide tegen bijvoorbeeld voedselbederfschimmels.¹² De toxines zijn werkzaam tegen andere gisten en schimmels, maar niet tegen dieren, planten of bacteriën vanwege de schimmel-specifieke receptoren van het toxine, namelijk glucanen en mannoproteïnen in de celwand van de gist.

Cyberlindnera mrakii is in staat om suikers te fermenteren en daarbij fruitige en bloemige aromastoffen (esters, hogere alcoholen) te produceren.¹³ De soort produceert geen grote hoeveelheden ethanol tijdens fermentatie.¹⁴ Vanwege deze eigenschappen wordt *C. mrakii* onderzocht voor toepassingen in de fermentatie van voedingsmiddelen. De soort is onder andere onderzocht bij fermentatie van non-alcoholisch en laag-alcoholisch bier^{13,15}, groene thee-aroma's¹⁶ en mango- en papajawijn^{14,17,18}.

5. Eerder COGEM-advies

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over *C. mrakii*. De soorten *Cyberlindnera fabianii* (Wick.) Minter 2009 en *Cyberlindnera jadinii* (Sartory, R. Sartory, Weill & J. Mey.) Minter 2009 die tot hetzelfde genus behoren, zijn door de COGEM ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.¹⁹

6. Pathogeniteitsclassificaties andere beoordelende instanties

De 'American Type Culture Collection' (ATCC) heeft *C. mrakii* in risicogroep (BSL) 1 ingedeeld.²⁰ Het 'Zwitserse Federal Office for the Environment' (FOEN)²¹, het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA)²², de Belgische biologische veiligheidsinstantie 'Belgian Biosafety Server'²³, en de Canadese 'Public Health Agency'²⁴ hebben de gist *C. mrakii* niet vermeld in hun risicogroep-databases en -lijsten. Tevens staat *C. mrakii* niet vermeld in de 'Atlas of Clinical Fungi', een naslagwerk met medisch relevante schimmels.²⁵ *Cyberlindnera mrakii* staat ook niet vermeld als plantpathogeen in online databases met informatie over schimmelsoorten die ziekten bij planten veroorzaken.^{26,27,28,29}

De inschaling door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

7. Advies en overweging

Cyberlindnera mrakii is een gist die voorkomt op verschillende plekken van de wereld. De gist kan geïsoleerd worden uit de bodem, maar is ook gevonden in andere milieus, zoals moeraswater en effluent water van een warme bron.

Cyberlindnera mrakii is in staat om suikers te fermenteren en hierbij verschillende smaak- en aromastoffen te produceren. De gist staat met name bekend om de productie van fruitige en bloemige aroma's. Hierdoor wordt de gist onderzocht voor toepassingen in de voedingsmiddelenindustrie, onder andere voor productie van laag- en non-alcoholische bier, fruitwijnen en groene thee-aroma.^{13,14,15,16,17,18} Daarnaast produceert *C. mrakii* het zogenaamde 'killer yeast' toxine HM-1, dat concurrerende gisten kan doden.^{10,11} Vanwege deze sterke antimicrobiële werking wordt onderzoek gedaan naar de inzet van deze gist als biopesticide, waarbij het toxine van *C. mrakii* mogelijk kan worden gebruikt ter bestrijding van voedselbederf.¹²

In de wetenschappelijke literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden dat *C. mrakii* pathogeen is voor mens, dier of plant. Daarnaast wordt *C. mrakii* niet genoemd in de Atlas of Clinical Fungi, een

naslagwerk met medisch relevante schimmels, en evenmin als plantpathogeen in internationale online databases over schimmelziekten bij planten.

Alles in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat de schimmel *C. mrakii* apathogeen is. De COGEM adviseert om *Cyberlindnera mrakii* (Wick.) Minter 2009 in te delen in pathogeniteitsklasse 1 en op te nemen in Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2013). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072> (bezocht op 09 april 2026)
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. The Yeasts database. *Cyberlindnera mrakii*. <https://theyeasts.org/details/728/2843> (bezocht op 7 april 2026)
4. Minter DW (2009). *Cyberlindnera*, a replacement name for *Lindnera* Kurtzman et al., nom. illegit. *Mycotaxon*, 110: 473-476
5. Kurtzman CP et al. (2008). Phylogenetic relationships among species of *Pichia*, *Issatchenkia* and *Williopsis* determined from multigene sequence analysis, and the proposal of *Barnettozyma* gen. nov., *Lindnera* gen. nov. and *Wickerhamomyces* gen. nov., *FEMS Yeast Res.* 8: 939-954
6. Yamada Y et al. (1994). The phylogenetic relationships of the saturn-shaped ascospore-forming species of the genus *Williopsis* Zender and related genera based on the partial sequences of 18S and 26S ribosomal RNAs (*Saccharomycetaceae*): the proposal of *Komagataea* Gen. Nov. *Biosci. Biotech. Biochem.* 58: 1236-1244
7. Ryan AP et al. (2025). *Cyberlindnera hibernica* sp. nov. and *Barnettozyma discipulorum* sp. nov., isolated from forest soil in Ireland. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 75: 006898
8. Mycobank. *Cyberlindnera mrakii*. <https://www.mycobank.org/Simple%20names%20search> (bezocht op 7 april 2026)
9. Naumova ES et al. (2017). Molecular genetic polymorphism of soil yeasts of the genus *Williopsis* from Taiwan Island. *Russ. J. Genet.* 53: 561-567
10. Belda I et al. (2017). The biology of *Pichia membranifaciens* killer toxins. *Toxins (Basel)* 9: 112
11. Miyamoto M et al. (2012). The high-osmolarity glycerol- and cell wall integrity-MAP kinase pathways of *Saccharomyces cerevisiae* are involved in adaptation to the action of killer toxin HM-1. *Yeast* 29:475-485
12. Lowes KF et al. (2000). Prevention of yeast spoilage in feed and food by the yeast mycocin HMK. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 1066-1076
13. Liu S & Quek AYH (2016). Evaluation of Beer Fermentation with a Novel Yeast *Williopsis Saturnus*. *Food Technol. Biotechnol.* 54: 403-412
14. Li X et al. (2012). Impact of two *Williopsis* yeast strains on the volatile composition of mango wine. *Int. J. Food Sci. Technol.* 47: 808-815
15. Bellut K & Arendt EK (2019). Chance and challenge: non-saccharomyces yeasts in nonalcoholic and low alcohol beer brewing – a review. *J. Am. Soc. Brew. Chem.* 77: 77-91
16. Wang R et al (2021). β -Glucosidase activity of *Cyberlindnera (Williopsis) saturnus* var. *mrakii* NCYC 2251 and its fermentation effect on green tea aroma compounds. *LWT* 151: 112184
17. Lee PR et al. (2011). Effect of fusel oil addition on volatile compounds in papaya wine fermented with *Williopsis saturnus* var. *mrakii* NCYC 2251. *Food Res. Int.* 44: 1292-1298
18. Li X et al. (2012) Fermentation of three varieties of mango juices with a mixture of *Saccharomyces cerevisiae* and *Williopsis saturnus* var. *mrakii*. *Int. J. Food Microbiol.* 158: 28-35
19. COGEM (2026). Advies Actualisatie van de pathogeniteitsclassificatielijsten van (a)pathogene schimmels (2026). COGEM-advies CGM/260304-01
20. American Type Culture Collection. Microbe products. <https://www.atcc.org> (bezocht op 7 april 2026)
21. Federal Office of the Environment (FOEN, 2013). <https://www.ecogen.admin.ch/public/#/organisms> (bezocht op 7 april 2026)
22. Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 460 “Einstufung von Pilzen in Risikogruppen” (2016). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRBA/TRBA-460> (bezocht op 7 april 2026)
23. Belgian Biosafety Server. <https://www.biosafety.be/content/tools-belgian-classification-micro-organisms-based-their-biological-risks> (bezocht op 7 april 2026)

24. Public Health Agency of Canada. ePATHogen - Risk Group Database. <https://health.canada.ca/en/epathogen> (bezocht op 7 april 2026)
25. Atlas of Clinical Fungi. <https://www.atlasclinicalfungi.org/> (bezocht op 7 april 2026)
26. Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS). <https://www.aphis.usda.gov/> (bezocht op 7 april 2026)
27. Plant-Host Interactions database. www.phi-base.org/searchFacet.htm?queryTerm (bezocht op 7 april 2026)
28. EPPO (2024). EPPO-Q-bank. <https://qbank.eppo.int> (bezocht op 7 april 2026)
29. American Phytopathological Society (APS). <https://www.apsnet.org/Pages/default.aspx> (bezocht op 7 april 2026)