

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

DATUM 2 juli 2026
KENMERK CGM/260702-01
ONDERWERP Advies Inschaling van werkzaamheden met chimeer influenzavirus

Geachte mevrouw Bertram,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het dossier IG 260030_001 getiteld 'Chimeer Influenza - IBV HA en NA in IAV PR8 achtergrond', ingediend door Universiteit Utrecht, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met een genetisch gemodificeerd (gg-)griepvirus. De aanvrager wil een samengesteld virus gebruiken dat bestaat uit zes genoomsegmenten van het influenza A-virus en de twee genoomsegmenten van het influenza B-virus die de oppervlakte-eiwitten (hemagglutinine en neuraminidase; HA en NA) coderen. Deze chimere 6:2-reassortant zal worden gebruikt om verschillende cellijnen te infecteren, om te onderzoeken welke veranderingen in het influenza B-virus nodig zijn om varkens(cellen) te kunnen infecteren. De aanvrager verzoekt deze werkzaamheden uit te mogen voeren op veiligheidsniveau ML-II, met inachtneming van aanvullende voorwaarden. Influenza A en B virussen veroorzaken jaarlijkse griep epidemieën bij mensen. De gebruikte influenza A-virus genoomsegmenten zijn afkomstig van een geattenuëerde laboratoriumstam (A/Puerto Rico/8/1934), die mensen niet kan infecteren.

Zowel Influenza A- als Influenza B-virussen infecteren mensen, waarbij de gastheerspecificiteit wordt bepaald door hun HA-eiwit. Het tropisme en gastheerbereik van het chimere virus is voor mensen niet anders dan van de wildtype influenzavirussen. Uitwisseling van genetisch materiaal (reassortment) met influenza B is onwaarschijnlijk. Reassortment met influenza A is in theorie mogelijk, maar de kans hierop, en op eventuele verspreiding van de recombinant, is onder de experimentele omstandigheden verwaarloosbaar klein.

De COGEM concludeert dat het onderzoek veilig kan plaatsvinden op ML-II-niveau, mits de aanvullende voorschriften in acht worden genomen.

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 zijn de COGEM-leden dr. J.J.P.A. de Cock en dr. C.A.M. de Haan niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Advies Inschaling van werkzaamheden met chimeer influenzavirus

COGEM-advies CGM/260702-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren (IG 260030_001) over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg-)influenzavirus. De aanvraag is afkomstig van de Universiteit Utrecht. De aanvrager is voornemens infectie-experimenten uit te voeren met een chimere virusvariant, bestaande uit influenza A-virus (*Alphainfluenzavirus influenzae*) en influenza B-virus (*Betainfluenzavirus influenzae*). Bij dit chimere virus zijn zes genoomsegmenten afkomstig van influenza A-virus en twee genoomsegmenten, die coderen voor de NA- en HA-eiwitten, afkomstig van het influenza B-virus. De aanvrager verzoekt de voorgestelde werkzaamheden, met inachtneming van een aantal aanvullende maatregelen, op inperkingsniveau ML-II uit te voeren. De COGEM is gevraagd of zij kan instemmen met dit inschalingsvoorstel met inbegrip van de aanvullende maatregelen.

2. Achtergrondinformatie influenzavirus A en B

Influenzavirussen, in de volksmond beter bekend als griepvirussen, behoren tot de familie *Orthomyxoviridae*. Binnen deze familie worden de influenzavirussen onderverdeeld in vier typen: A, B, C en D, die ieder tot een eigen genus behoren: *Alphainfluenzavirus* (influenza A-virus), *Betainfluenzavirus* (influenza B-virus), *Gammainfluenzavirus* (influenza C-virus) en *Deltainfluenzavirus* (influenza D-virus).^{1,2} De typen A en B zijn verantwoordelijk voor de jaarlijkse seizoensepidemieën bij de mens.³ In Nederland worden de jaarlijkse griep epidemieën hoofdzakelijk veroorzaakt door influenza A-virussen; een kleiner deel van de gevallen wordt veroorzaakt door influenza B-virussen.^{4,5}

2.1 Ziekteverschijnselen en vaccinatie

De humane influenzavirussen tasten de luchtwegen aan. Dit gaat gepaard met symptomen zoals koorts, hoofdpijn, hoesten, keelpijn, niezen en spierpijn (de ziekte wordt ook wel griep genoemd). In het algemeen is sprake van milde tot matige zelflimiterende ziekte en herstelt de patiënt zonder behandeling.⁶ Ernstige ziekte en sterfte doen zich vooral voor bij ouderen en mensen met een onderliggende ziekte. Wereldwijd resulteert dit in 290.000 tot 650.000 sterfgevallen per jaar.³

Om risicogroepen tegen seizoensgebonden influenzavirussen te beschermen, wordt ieder jaar voorafgaand aan het griepseizoen gevaccineerd. Door de accumulatie van puntmutaties in het HA-oppervlakte-eiwit moeten de componenten van het griepvaccin jaarlijks worden geëvalueerd en aangepast aan de typen influenzavirussen waarvan verwacht wordt dat zij in het betreffende seizoen zullen circuleren.

Tegenwoordig bevatten griepvaccins naast twee influenza A-virus componenten, standaard één influenza B-virus component.⁷ Gebaseerd op het advies van de WHO wordt de component van het influenza B-virus in het influenzavaccin,⁸ dat op basis van antigene verschillen wordt onderverdeeld in twee hoofdlijnen, vanaf het griepseizoen 2025/2026 enkel gebaseerd op de B-Victoria-lijn van influenza B, omdat de B-Yamagata-lijn sinds 2020 niet meer circuleert.^{7,9}

2.2 Genoom van influenzavirus A en B

Influenzavirussen hebben een negatief-strengs RNA-genoom dat bestaat uit acht unieke genoomsegmenten. Deze coderen voor de virale eiwitten PB1, PB2 en PA (deze drie eiwitten vormen samen het RNA-polymerase), een nucleoproteïne (NP), twee matrixeiwitten (M1 en M2/BM2), de oppervlakte-eiwitten hemagglutinine (HA) en neuraminidase (NA), en voor de niet-structurele eiwitten NS1 en NEP ('nuclear-export protein', voorheen bekend als NS2).^{10,11,12}

De HA en NA oppervlakte-eiwitten spelen een belangrijke rol bij de gastheerspecificiteit en de aanmaak van antistoffen tegen het virus.^{13,14} Het NA-eiwit is betrokken bij het vrijkomen van virusdeeltjes uit een geïnfecteerde cel. Het HA-eiwit is verantwoordelijk voor de aanhechting van het virus aan de gastheer cel.^{10,14,15} Het NP-eiwit is een belangrijke component van het ribonucleïnecomplex (RNP) – bestaande uit het virale RNA, het NP en de RNA-polymerase – en speelt een rol bij RNA-replicatie en -transcriptie.¹⁶ Verondersteld wordt dat het NP-eiwit ook een rol speelt bij de gastheerspecificiteit.^{10,17}

Het influenza A-virus wordt verder onderverdeeld in verschillende subtypen op basis van de verschillen tussen de oppervlakte eiwitten HA en NA. Sinds 1918 hebben er drie HA-subtypen (H1, H2, H3) en twee NA-subtypen (N1 en N2) gecirculeerd.¹⁸ Op dit moment zijn H1N1- en H3N2-influenzavirussen de rondgaande seizoensgriepvirussen.³ Het influenza B-virus wordt niet onderverdeeld in subtypen. Wel worden op basis van antigene verschillen twee hoofdlijnen onderscheiden: de B/Victoria-lijn en de B/Yamagata-lijn.^{19,20} De laatstgenoemde komt sinds 2020 niet meer voor.

2.3 Verspreiding en transmissie

Seizoensgebonden influenzavirussen kunnen efficiënt via de lucht worden overgedragen van mens op mens, bijvoorbeeld door hoesten of niezen, in de vorm van druppeltjes of aerosolen.^{15,21} Overdracht kan ook plaatsvinden via direct contact met besmette individuen of indirect door contact met besmette oppervlakten.³

Influenza A-virussen die bij de mens voorkomen, kunnen onderscheiden worden tussen (seizoensgebonden) influenzavirussen die aangepast zijn aan de mens en de mens als primaire gastheer hebben, en influenzavirussen die circuleren in dieren en sporadisch mensen infecteren, zoals aviaire influenzavirussen of varkensinfluenzavirussen. Bij deze laatste virussen treedt nauwelijks tot geen verdere overdracht van mens op mens op. Het influenza B-virus infecteert hoofdzakelijk mensen en vormt geen bedreiging voor (pluim)vee. Er is toenemend bewijs dat influenza B-virus ook (incidenteel) voorkomt in zeehonden en oorrobben.^{22,23} Op dit moment is er echter geen dierreservoir vastgesteld voor influenza B-virus.

3. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens werkzaamheden uit te voeren met een chimere influenza A/B-virusvariant, die elders zal worden geproduceerd via 'reverse genetics' op basis van plasmiden. Het chimere virus, een influenza A/B 6:2-reassortant, bevat zes genoomsegmenten van influenza A (A/Puerto Rico/8/1934) coderend voor PB1, PB2, PA, NS1, NP en M1, en twee genoomsegmenten coderend voor de NA en HA van het influenza B-virus (B/Yamagata/16/88). De sequenties van het packagingsignaal in de NA- en HA-genen van influenza B zijn daarbij vervangen door die van influenza A (A/Puerto Rico/8/1934).

Met dit chimere gg-virus is de aanvrager voornemens infectiewerkzaamheden uit te voeren in verschillende humane en animale primaire cellen en cellijnen, om te onderzoeken welke mutaties in HA en NA noodzakelijk zijn om infectie van varkens met influenza B-virus mogelijk te maken. Daartoe zal het virus onder andere worden opgekweekt in 'Madin-Darby Canine Kidney' (MDCK)-cellen. Met deze virusstock zullen infectieproeven worden uitgevoerd op verschillende cellijnen, waarna deze worden gepasseerd op air-liquid interface (ALI)-culturen van primaire varkenscellen. De ALI-celkweekmethode wordt gebruikt om de luchtwegen na te bootsen, door cellen te laten groeien die aan de ene zijde in contact staan met voedingsmedium en de aan andere zijde worden blootgesteld aan lucht.²⁴ De sequentie van de HA- en NA-genen zal na afloop worden geanalyseerd om eventuele mutaties te detecteren.

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

- open handelingen worden in een veiligheidskabinet van klasse II uitgevoerd;
- tijdens de werkzaamheden worden handschoenen gedragen;
- de heterologe genoomsegmenten zijn volledig gekarakteriseerd;
- medewerkers, die symptomen van griep vertonen, zijn uitgesloten van de werkzaamheden;
- medewerkers zijn gevaccineerd tegen humaan influenza A-virus of dragen een mond- en neuskapje, P2 of hogere specificatie.
- medewerkers zijn gevaccineerd tegen humaan influenza B-virus of dragen een mond- en neuskapje, P2 of hogere specificatie.
- er wordt niet gelijktijdig gewerkt met andere influenza virussen in de biologische veiligheidskast.

4. Eerder COGEM-advies

De COGEM heeft het influenza B-virus ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.²⁵ In 2020 heeft de COGEM de classificatie van influenza A-virussen herzien en geadviseerd alle influenza A-virussen onder te brengen in pathogeniteitsklasse 2, met uitzondering van enkele virulentere varianten zoals de 1918 H1N1 'Spaanse griep' en hoogpathogene aviaire influenza (HPAI)-virussen van de subtypen H5 en H7.²⁶ Deze blijven ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3. De geattenuëerde influenza A-stam A/Puerto Rico/8/34 is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.

Voor werkzaamheden op ML-II-niveau met gg-influenza A-virussen die gebaseerd zijn op, of samengesteld uit, influenza A-virussen uit pathogeniteitsklasse 2, zijn de volgende aanvullende voorschriften geadviseerd:

- voor heterologe HA-coderende genoomsegmenten moet een polybasische klievingsplaats uitgesloten zijn;
- met sequentie-analyse moet vastgesteld zijn dat de genoomsegmenten afkomstig zijn van klasse 2 ingedeelde influenza A-virussen;
- open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- medewerkers met griepsymptomen worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden;
- het dragen van handschoenen is verplicht;
- medewerkers dragen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) óf zijn gevaccineerd tegen de actueel circulerende humane FLUAV stammen.

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over chimere reassortanten gebaseerd op stammen van zowel influenza A- als B-virussen. Wel heeft de COGEM geadviseerd dat werkzaamheden met reassortanten van laagpathogene vaccinstammen (zoals A/Puerto Rico/8/34; H1N1) met een HA van een HPAI-virus waarin de polybasische klievingssite is verwijderd, generiek op ML-II kunnen worden ingeschaald, met inachtneming van bovengenoemde aanvullende maatregelen.²⁷

Tevens heeft de COGEM geadviseerd dat productiewerkzaamheden met influenza B-virus met gemodificeerd HA-eiwit op inperkingsniveau ML-II kunnen worden uitgevoerd, met dezelfde aanvullende voorschriften als voor influenza A-virussen uit klasse 2.²⁵ In 2013 heeft de COGEM geadviseerd over reassortanten van influenza B.²⁸ De COGEM adviseerde de voorgenomen werkzaamheden op ML-II-inperkingsniveau uit te voeren, met aanvullende maatregelen die vergelijkbaar zijn met de eerdergenoemde maatregelen bij werkzaamheden met gg-influenza A-virus:

- open handelingen vinden plaats in een veiligheidskabinet klasse-II;
- medewerkers met griepsymptomen worden uitgesloten van deelname aan de werkzaamheden;
- het dragen van handschoenen is verplicht;
- medewerkers dragen een mond- en neuskapje (Europees CE gecertificeerd EN143 P2 of EN149 FFP2) óf zijn gevaccineerd tegen influenza B-virus.

De COGEM merkt hierbij op dat onderzoek gericht op het verhogen van de pathogeniteit of virulentie van een in klasse 2 ingedeeld influenza A-virus, bijvoorbeeld door het inbrengen van sequenties waarvan bekend is dat deze de pathogeniteit of virulentie verhogen, op inperkingsniveau ML-III moet worden uitgevoerd.

5. Overweging en advies

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met een gg-influenza-reassortant op inperkingsniveau ML-II. Deze reassortant is grotendeels gebaseerd op het influenza A-virus A/Puerto Rico/8/34, maar bevat de HA- en NA-eiwitten van het influenza B-virus B/Yamagata/16/88. De packagingsignalen in de HA- en NA-genoomsegmenten zijn afkomstig van A/Puerto Rico/8/34.

5.1 Tropisme en gastheerbereik van chimere 6:2 reassortant

Het tropisme en gastheerbereik van influenzavirussen wordt in belangrijke mate bepaald door het HA-eiwit. In de chimere influenza A/B 6:2 reassortant is het HA afkomstig van influenza B/Yamagata/16/88, een virus dat mensen infecteert. De influenza A-stam A/Puerto Rico/8/34 is eveneens een humaan influenzavirus. Gezien beide uitgangsvirussen mensen infecteren is de COGEM van oordeel dat het tropisme en gastheerbereik van de chimere influenza A/B 6:2-reassortant die voor de werkzaamheden zal worden gebruikt, voor de mens vergelijkbaar is met of beperkter is dan dat van het oudervirus.

5.2 Attenuatie van de chimere 6:2 reassortant

Het oudervirus (A/Puerto Rico/8/34), waarop de interne genen van de chimere 6:2-reassortant zijn gebaseerd, is na veelvoudige passage en celweek geattenuëerd, waardoor het niet of nauwelijks kan repliceren in het menselijk lichaam. Uit onderzoek blijkt dat reassortanten met dezelfde ouderlijn en HA- en NA-sequenties van wildtype humaan influenzavirus eveneens niet virulent zijn voor mensen.²⁹ De HA-sequentie van influenza B bevat geen polybasische klievingsplaats, wat bij influenza A-virussen

die vogels kunnen infecteren in belangrijke mate de pathogeniteit bepaalt. De COGEM is daarom van oordeel dat de attenuatie van het chimere 6:2-reassortant virus voor mensen gelijk is aan die van het oudervirus.

5.3 Reassortment met wildtype influenzavirussen

Influenza A en B virussen circuleren al lange tijd onder mensen, en dubbelinfecties zijn mogelijk.³⁰ Desondanks zijn er nooit reassortante virussen aangetoond die segmenten van beide virussen bevatten. Verschillen in de packagingsignalen spelen hierin een belangrijke rol.³¹ In de onderhavige aanvraag zijn de packagingsignaal en van de HA- en NA-genoomsegmenten van influenza B-virus vervangen door die van het influenza A-virus. Gezien dit laatste is de COGEM van oordeel dat het onwaarschijnlijk is dat er reassortment kan optreden tussen het chimere virus en wildtype influenza B-virus.

Reassortment met wildtype influenza A-virus, waar het betreffende packagingsignaal van nature aanwezig is, is niet uit te sluiten. In theorie zou hierdoor een niet geattenuëerd influenza A-virus met HA en NA van influenza B-virus kunnen ontstaan. Hiervoor zou wildtype influenza A-virus aanwezig moeten zijn in een celcultuur, hetzij door insleep tijdens de werkzaamheden, hetzij doordat influenza al aanwezig is in een celcultuur, bijvoorbeeld door eerdere contaminatie. De COGEM merkt op dat cellijnen vrij moeten zijn van (verwante) virussen zoals influenza A-virus. Verder is de COGEM van oordeel dat de insleep van influenza A-virus voldoende wordt tegengegaan door de door de aanvrager voorgestelde aanvullende maatregelen.

5.4 Mogelijke verhoging van pathogeniteit, virulentie en gastheerbereik

Door de infectiewerkzaamheden in ALI-culturen van primaire varkenscellen kunnen mogelijk mutaties ontstaan in de chimere 6:2-reassortant, gericht op adaptatie aan de varkenscellijnen. Bij de uitvoering van de voorgestelde werkzaamheden komt de (aangepaste) chimere 6:2 reassortant echter niet in aanraking met dieren die vatbaar zijn voor infectie met influenzavirussen. Voordat deze aangepaste reassortanten varkens zouden kunnen infecteren, zou daarom eerst een medewerker met de reassortant geïnfecteerd moeten worden en vervolgens in nauw contact moeten komen met varkens. De COGEM is van oordeel dat de voorgestelde maatregelen afdoende zijn om infectie van medewerkers te voorkomen en dat daarmee de kans op verspreiding naar varkens verwaarloosbaar klein is.

De COGEM heeft eerder opgemerkt dat al het onderzoek dat gericht is op het verhogen van de pathogeniteit of virulentie van een in klasse 2 ingedeeld influenza A-virus op inperkingsniveau ML-III uitgevoerd moet worden.³² De infectiewerkzaamheden en celpassages zullen mogelijk mutaties veroorzaken waardoor het chimere virus beter kan groeien onder laboratoriumomstandigheden. Dergelijke adaptaties leiden echter over het algemeen tot verdere attenuatie en niet tot het verhogen van pathogeniteit of virulentie. De COGEM is van oordeel dat de voorgenomen werkzaamheden de pathogeniteit of virulentie niet zullen verhogen.

6. Conclusie

Alles in overweging nemende stemt de COGEM in met het uitvoeren van de voorgestelde werkzaamheden met de chimere 6:2-influenza-reassortant op inperkingsniveau ML-II, met inachtneming van de voorgestelde aanvullende voorwaarden. De COGEM wijst erop dat de te

gebruiken cellijnen vrij moeten zijn van influenza A-virussen of andere verwante virussen. De COGEM is van oordeel dat de risico's voor mens en milieu op deze inperkingsniveaus en in combinatie met deze aanvullende maatregelen, verwaarloosbaar klein zijn.

Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (bezocht: 23 juni 2026)
2. McCauley JW et al. (2012). The Negative Sense Single Stranded RNA viruses; family Orthomyxoviridae. In: Virus Taxonomy, ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. Edited by King AMQ et al. Elsevier Academic Press, Amsterdam 749-761
3. World Health Organisation. Influenza (Seasonal). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (bezocht: 23 juni 2026)
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Terugblik surveillance van luchtweginfecties 2024/2025 – Influenza <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/griepsurveillance/terugblik-2024-2025> (bezocht: 23 juni 2026)
5. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Varianten van het griepvirus <https://www.rivm.nl/griep-grieprik/actueel/varianten> (bezocht: 23 juni 2026)
6. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Influenza Richtlijn. <https://ici.rivm.nl/richtlijnen/influenza> (bezocht: 23 juni 2026)
7. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Influenzavaccinatie | Factsheet. <https://ici.rivm.nl/factsheets/influenzavaccinatie> (bezocht: 23 juni 2026)
8. World Health Organization (2024). Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season. 1-9
9. Paget J et al. (2022). Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Euro Surveill.* 27: 2200753
10. Wright PF et al. (2013). Chapter 41 Orthomyxoviruses. In: Fields Virology, volume 1, sixth edition. Edited by Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
11. Brown EG et al. (2000). Influenza virus genetics. *Biomed. Pharmacother.* 54: 196-209
12. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Family: Orthomyxoviridae. https://ictv.global/report_gth/RNAneg/Orthomyxoviridae (bezocht: 23 juni 2026)
13. Shaw ML & Palese P (2013). Chapter 40 Orthomyxoviridae. In: Fields Virology, volume 1, sixth edition. Edited by Knipe DM et al. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
14. Brown EG (2000). Influenza virus genetics. *Biomed. Pharmacother.* 54: 196-209
15. Long JS et al. (2019). Host and viral determinants of influenza A-virus species specificity. *Nat. Rev. Microbiol.* 17: 67-81
16. Lo C-Y et al. (2018). Chapter 5. Structure and function of influenza virus ribonucleoprotein. *Subcell. Biochem.* 88: 95-128
17. Naffakh N et al. (2008). Host restriction of avian influenza viruses at the level of the ribonucleoproteins. *Annu. Rev. Microbiol.* 62: 403-424
18. Long JS et al. (2019). Host and viral determinants of influenza A-virus species specificity. *Nat. Rev. Microbiol.* 17: 67-81
19. Shaw MW et al. (2002). Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. *Virology* 303: 1-8
20. McCullers J et al. (2004). Multiple genotypes of influenza B-virus circulated between 1979 and 2003. *J. Vir.* 23: 12817-12828
21. Centers for disease control and prevention. Seasonal influenza. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza> (bezocht: 23 juni 2024)
22. Osterhaus ADME et al. (2000). Influenza B-virus in seals. *Science* 288: 1051-1053
23. Blanc A et al. (2009). Serologic evidence of Influenza A and B viruses in South American fur seals (*Arctocephalus australis*) *J. Wildlife Dis.* 45: 519-521
24. Baldassi D et al. (2021). Air-liquid interface cultures of the healthy and diseased human respiratory tract: promises, challenges and future directions. *Adv. NanoBiomed Res.* 1: 2000111
25. COGEM (2013). Classificatie van en inschaling werkzaamheden met Influenza B-virus. COGEM-advies CGM/130118-01
26. COGEM (2020). Heroverweging pathogeniteitsclassificatie influenza A-virussen. COGEM-advies CGM/201006-02
27. COGEM (2021). Vervolgadvies heroverweging pathogeniteitsclassificatie Influenza A-virussen. COGEM-advies CGM/210618-01
28. COGEM (2013). Reassortanten van Influenza B-virus. COGEM-advies CGM/130424-01
29. World Health Organization (2003). Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses. *Weekly Epidemiological Record* 47: 405-408 WHO/CDS/CSR/RMD/2003.5
30. Pérez-García F et al. (2016). Influenza A and B co-infection: a case-control study and review of the literature. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 35: 941-946
31. Essere B et al. (2013). Critical role of segment-specific packaging signals in genetic reassortment of influenza A-viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110: E3840-E3848
32. COGEM (2005). Pathogeniteitstudies met recombinante Influenza A-virussen. COGEM-advies CGM/050201-01