

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw S.A.M. Dijkma  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 16 maart 2017  
**KENMERK** CGM/170316-01  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie van een viertal schimmelsoorten

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een verzoek van de Universiteit Utrecht om vier schimmelsoorten op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene organismen) te plaatsen (IG 17-012\_2.13-000, IG 17-013\_2.13-000, IG 17-014\_2.13-000 en IG 17-015\_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de basidiomycete schimmelsoorten *Trametes ochracea* (syn. *Trametes multicolor*), *Panellus stipticus*, *Cyclocybe aegerita* (syn. *Agrocybe aegerita*) en de ascomycete schimmelsoort *Penicillium roqueforti*. Verder is de COGEM gevraagd of deze schimmels op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo geplaatst kunnen worden.

De schimmelsoorten *C. aegerita* en *P. roqueforti* kunnen mycotoxines produceren. Beide schimmels zijn algemeen aanwezig in het milieu en kennen een lange historie van veilig gebruik in de voedselindustrie. Ook is er niet aangetoond dat ze nadelige effecten, zoals vergiftiging, bij mens, plant of dier veroorzaken.

De COGEM is van oordeel dat de hierboven genoemde schimmelsoorten niet pathogeen zijn voor mens, dier en plant. Zij adviseert daarom deze vier schimmels 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. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
                  Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

# Pathogeniteitsclassificatie van een viertal schimmelsoorten

## COGEM advies CGM/170316-01

### Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoorten *Trametes ochracea* (syn. *Trametes multicolor*), *Panellus stipticus*, *Cyclocybe aegerita* (syn. *Agrocybe aegerita*) en *Penicillium roqueforti*, en over de plaatsing van deze soorten op Bijlage 2, lijst A1 (IG 17-012, IG 17-013, IG 17-014 en IG 17-015). Bijlage 2, lijst A1 maakt deel uit van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo)<sup>1</sup> en bestaat uit een lijst van micro-organismen die apathogeen zijn voor mens, dier of plant. Opname op Bijlage 2, lijst A1 betekent dat onder ML-I laboratorium-condities met het betreffende micro-organisme ggo's vervaardigd mogen worden indien hierbij vectoren worden gebruikt die wél, of inserties die níet, op de A-lijsten staan (lijst A2 veilige vectoren en lijst A3 inserties).

### Pathogeniteitsclassificatie Regeling 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.

### **Aspecten van belang voor de pathogeniteitsclassificatie van schimmels**

Schimmels vormen taxonomisch gezien een zeer heterogene groep en zijn onderverdeeld over verschillende fyta waaronder de ascomyceten en basidiomyceten.<sup>2</sup> Schimmels kunnen onder meer onderverdeeld worden in saprotrofe/ saprofyte, parasitaire en symbiotische schimmels.<sup>5,6</sup>

Symbiotische schimmels leven met andere organismen samen. Voorbeelden van symbionten zijn korstmossen (schimmels samenlevend met algen of cyanobacteriën) en mycorrhizae (schimmels samenlevend met plantenwortels).<sup>3,4</sup> Een saprotrofe schimmel leeft van dood organisch materiaal. Parasitaire schimmels infecteren levende planten en kunnen deze beschadigen of zelfs doden. Zwakteparasieten infecteren planten die al beschadigd of verzwakt zijn. Ook bestaan er schimmels die zowel saprofyt als parasiet zijn.<sup>5,6</sup>

Sommige schimmels veroorzaken houtrot, zoals witrot of bruinrot.<sup>4</sup> Witrotschimmels produceren verschillende soorten enzymen die in staat zijn de donker gekleurde ligninecomponent van hout af te breken. Bruinrotschimmels produceren verschillende soorten enzymen die in staat zijn de bleekgekleurde (hemi)cellulose component van hout af te breken.<sup>4</sup>

Schimmels verspreiden zich onder meer via sporen die gevormd worden tijdens geslachtelijke (teleomorfe) of ongeslachtelijke (anamorfe) voortplanting. Geslachtelijke sporen worden onder andere in zakjes, of exogeen op knotsvormige structuren gevormd (respectievelijk ascosporen bij ascomycete schimmels (zakjeszwammen) en basidiosporen bij basidiomycete schimmels (steeltjeszwammen)).<sup>3,4</sup> Ongeslachtelijke of asexuele sporen worden onder meer gevormd door de fragmentatie of afsnoering van de filamenteuze schimmeldraad, en worden veelal aangeduid als conidiosporen (arthrosporen specifiek voor basidiomyceten) of chlamydosporen. Chlamydosporen (dikwandige rustsporen) zijn in staat onder ongunstige omstandigheden te overleven. Zowel geslachtelijke als ongeslachtelijke sporen kunnen zich via lucht en water verspreiden.<sup>3</sup>

Omdat er veel schimmels zijn die zowel een geslachtelijk als een ongeslachtelijk stadium hebben en 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 zal komen te vervallen en dat vanaf januari 2013 één schimmel slechts één naam mag hebben.<sup>7</sup> Momenteel bevindt het

nomenclatuursysteem van schimmels zich in een overgangssituatie waarbij de nieuwe naamgeving nog niet altijd consistent is doorgevoerd.

De taxonomie van schimmels is complex. Mede door de toenemende informatie over genomesequenties is de taxonomie aan verandering onderhevig. Dit vraagt om een zorgvuldige identificatie van de te gebruiken schimmelsoort.

### **Te classificeren schimmels**

Hieronder worden de schimmelsoorten en kenmerken die van belang zijn voor de pathogeniteitsclassificatie afzonderlijk besproken.

#### ***Trametes ochracea* (syn. *Trametes multicolor*)**

*Trametes ochracea* is voor het eerst beschreven in 1774 onder de naam *Boletus multicolor* en kent meer dan 10 synoniemen.<sup>9</sup> *T. ochracea* is een basidiomyceet en een zogenaamde buisjeszwam.<sup>12</sup> De schimmel behoort tot de familie van de *Polyporaceae* en staat ook bekend als gezonde elfenbankje.<sup>8,9</sup> *T. ochracea* vormt een éénjarig halffrond waaivormig vruchtlichaam, dat meestal dakpansgewijs of in groepen rijen groeit. De lengte van het vruchtlichaam varieert van 2 tot 5 cm en de breedte 1 tot 4 cm, en kan tot 15 cm dik worden.<sup>10</sup>

*T. ochracea* is een saprotrofe witrotschimmel die wijdverspreid voorkomt in Europa.<sup>11,12</sup> In Nederland is het een vrij algemene soort die wordt aangetroffen op dood hout van loofbomen in loofbossen.<sup>10,12</sup> De soort wordt in zeldzame gevallen aangetroffen op levende bomen, maar er zijn geen aanwijzingen dat *T. ochracea* ziekte veroorzaakt.<sup>13,14</sup>

De schimmel wordt al meer dan tien jaar gebruikt als bron voor enzymen voor industrieel gebruik, zoals laccase en pyranose 2-oxidase.<sup>15,16</sup>

#### ***Panellus stipticus***

*Panellus stipticus*, de Scherpe schelpzwam, is een basidiomyceet en een zogenaamde plaatjeszwam.<sup>17</sup> De schimmel behoort tot de familie *Mycenaceae*, is voor het eerst beschreven in 1783 onder de naam *Agaricus stipticus* en kent meer dan 10 synoniemen.<sup>18,19</sup> Scherpe schelpzwam dankt zijn naam aan zijn bittere smaak, waardoor deze ongeschikt is voor consumptie.<sup>20</sup> *P. stipticus* vormt okerbruine tot kaneelkleurige waaier- of niervormige 'hoeden' die zijdelings gesteeld zijn.<sup>21</sup>

*P. stipticus* is een saprotrofe witrotschimmel die wereldwijd (o.a. in Europa, Noord-Amerika, Azië) wordt aangetroffen op dood hout van loofbomen (Eik, Berk, Esdoorn, Els, Beuk, Hazelaar, Kastanje).<sup>12,23</sup> De schimmel wordt soms ook op naaldhout aangetroffen.<sup>23</sup> In Nederland komt de schimmel zeer algemeen voor in loofbossen.<sup>12,23</sup> *P. stipticus* wordt incidenteel genoemd als opportunist die in de wonden van levende loofbomen kan groeien.<sup>23</sup> In Noord-Amerika komen luminescerende stammen voor, waarvan de vruchtlichamen en het mycelium een groenachtig schijnsel produceren dat in het donker zichtbaar is.<sup>22,23</sup>

#### ***Cyclocybe aegerita* (syn. *Agrocybe aegerita*)**

*Cyclocybe aegerita* behoort tot de familie van de *Strophariaceae* en is voor het eerst beschreven in 1824.<sup>24,25</sup> De schimmel staat ook bekend als Populierleemhoed, zuidelijke leemhoed, of pioppino.

*Cyclocybe aegerita* is een basidiomyceet en een plaatjeszwam.<sup>26</sup> De schimmel heeft een gewelfde tot vlak uitgespreide hoed van circa 4 tot 10 cm doorsnede.<sup>26</sup>

*C. aegerita* werd eerder tot het geslacht van de Leemhoeden (*Agrocybe*) gerekend. Er zijn diverse soorten uit dit geslacht die in Nederland voorkomen.<sup>27</sup> Daarentegen komen er geen soorten uit het geslacht *Cyclocybe* in Nederland voor. Ook *C. aegerita* komt niet in Nederland voor, maar het is wel een vrij algemene soort in bossen in Zuid-Europa.<sup>32</sup> De schimmel komt ook voor in Noord-Amerika en Azië.<sup>28</sup> *C. aegerita* is een witrotschimmel die als saprofyt op dood hout van loofbomen leeft. De schimmel groeit voornamelijk aan de voet van Populieren maar komt ook voor bij Wilgen, Vlieren, Iepen en Moerbeien.<sup>26,29,32</sup>

*C. aegerita* is een eetbare paddenstoel met een hoge voedingswaarde die wereldwijd wordt geconsumeerd.<sup>30,36</sup> De schimmel wordt daarnaast gebruikt als traditioneel Chinees medicijn.<sup>30,31</sup> De schimmel produceert bioactieve eiwitten met cytotoxische eigenschappen.<sup>32</sup> De gezuiverde *C. aegerita* eiwitten deoxyribonuclease (AAD)<sup>30</sup>, het ribotoxine Ageritin<sup>32</sup> en *A. aegerita* lectine (AAL)<sup>33</sup> kunnen apoptose van kankercellen induceren. Daarnaast blijkt een extract van *C. aegerita* antimicrobiële activiteit te hebben tegen de ziekteverwekkende bacterie *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>34</sup> Eén studie laat zien dat de wateroplosbare eiwitfractie van *C. aegerita* tumorgroei in BALB/c muizen kan remmen. Deze fractie veroorzaakt echter ook leverschade en kan bij een hoge dosis dodelijk zijn (LD<sub>50</sub> = 8.77 g/kg).<sup>35,36</sup> De toxische effecten in muizen treden niet op wanneer de eiwitfractie voorafgaand aan toediening enige tijd is verhit. De leverschade in BALB/c muizen wordt veroorzaakt door het eiwit lectine AAL.<sup>36</sup> Van andere lectines is bekend dat ze hepatitis bij muizen veroorzaken en giftig zijn bij consumptie (o.a. de lectines uit rauwe bonen).<sup>36</sup> Ook bevat *C. aegerita* grote hoeveelheden van het hemolytische eiwit aegerolysine, wat tevens schadelijk kan zijn bij rauwe consumptie.<sup>36,37</sup> Er zijn geen gevallen bekend van voedselvergiftiging, dit kan echter verband houden met het feit dat *C. aegerita* normaal gesproken wordt gekookt voordat de paddenstoel wordt geconsumeerd.<sup>36</sup>

### ***Penicillium roqueforti***

*Penicillium roqueforti* is een saprotrofe schimmel die aangetroffen wordt op bosgrond, hout, rottend organisch materiaal, plantenresten, ingekuuld veevoer (kuilvoer of 'silage') en diverse voedselproducten (brood, fruit, kaas).<sup>38,39,55</sup> De schimmel kan goed groeien onder omstandigheden met lage zuurstofconcentraties.<sup>38</sup> De schimmel is een ascomyceet, behoort tot de familie *Trichocomaceae*, is voor het eerst beschreven in 1906 en kent meer dan 10 synoniemen.<sup>40,41</sup> *P. roqueforti* is vooral bekend omdat de schimmel wordt gebruikt bij de productie van zogenaamde blauwschimmelkazen (Roquefort, Gorgonzola, Stilton).<sup>38</sup> Dergelijke schimmelkazen worden al sinds de 5<sup>e</sup> eeuw (n. Chr.) door mensen gegeten.<sup>55</sup> De schimmel wordt verder ook gebruikt voor de productie van smaakstoffen en antibiotica.<sup>55</sup>

*P. roqueforti* is niet pathogeen voor mens, dier of plant en veroorzaakt ook geen opportunistische infecties.<sup>55</sup> Er is voor zover bekend slechts één geval beschreven van een allergische reactie veroorzaakt door *P. roqueforti* bij een medewerker van een blauwschimmelkazenfabriek.<sup>42</sup>

Het is bekend dat *P. roqueforti* onder specifieke omstandigheden in staat is om schadelijke secundaire metabolieten, zoals alkaloiden en mycotoxines te produceren.<sup>55</sup> Onder laboratoriumcondities kan *P. roqueforti* onder meer de mycotoxines isofumigaclavine C,

penicillinezuur, PR toxine, patuline, botryodiploidin, mycofenolzuur, andrastins A en roquefortine C aanmaken.<sup>45,55</sup> Twee van deze mycotoxines, roquefortine C en PR toxine, hebben een LD<sub>50</sub> van rond de 10-20 mg/kg na intraperitoneale toediening (via het buikvlies) bij ratten. Dit wordt gezien als 'zeer toxisch'. De andere mycotoxines worden als minder schadelijk beschouwd.<sup>55</sup>

Het PR toxine wordt alleen gevormd in stationaire *P. roqueforti* culturen, bij een pH tussen de 4,5 en 9,0 en bij een temperatuur tussen de 10 en 30 °C (optimum bij 24 °C). Verder is de toxineproductie afhankelijk van de hoeveelheid sucrose in het medium (optimum bij 15% sucrose).<sup>55</sup> Het PR toxine is carcinogeen voor ratten en leidt tot mutagenese bij *Salmonella typhimurium*.<sup>43,50</sup> Het kan schade aan organen (lever, nieren, longen, hart) van muizen, ratten en katten veroorzaken en de eiwit- en nucleïnezuursynthese remmen.<sup>43,44</sup> Het PR toxine is niet stabiel in kaas en wordt omgezet in PR-imine. Hierdoor vormt het geen gezondheidsrisico bij consumptie van blauwschimmelkazen die onder normale productie-omstandigheden zijn geproduceerd.<sup>38,45,55</sup>

Roquefortine C wordt voornamelijk gevormd in het mycelium van *P. roqueforti* onder kweekcondities met hogere zuurstofconcentraties zoals aan het oppervlak van het kweekmedium.<sup>55</sup> Roquefortine C veroorzaakt ernstige toxische effecten in cellijnen en is neurotoxisch voor muizen en hanen.<sup>46,55</sup> Het wordt in kleine hoeveelheden aangetroffen in blauwschimmelkazen. Er zijn geen gevallen bekend van nadelige gezondheidseffecten bij mensen na consumptie van blauwschimmelkazen.<sup>45,55</sup>

*P. roqueforti* is, net als andere Penicillia, een bewaarziekte bij opgeslagen graan en kuilvoer. *P. roqueforti* kan in opgeslagen graan en kuilvoer (mais, gras) mycotoxines, zoals roquefortine en mycofenolzuur, produceren.<sup>47,48</sup> Er zijn gevallen bekend van ziekteverschijnselen (verminderde groei, verlamingsverschijnselen en abortus) bij vee na inname van *P. roqueforti* gecontamineerd veevoer.<sup>49,50</sup> Een causaal verband tussen *P. roqueforti* en ziekte bij vee is echter niet aangetoond. Er zijn geen aanwijzingen dat *P. roqueforti* dieren kan infecteren.<sup>55</sup>

### **Eerdere COGEM adviezen en classificaties andere beoordelende instanties**

De COGEM heeft in het verleden verschillende adviezen uitgebracht met overzichten van de indeling in pathogeniteitsklassen van (a)pathogene schimmels.<sup>51,52,53</sup> Verder heeft de COGEM een aantal basidiomycete witrotschimmels geclassificeerd, waarbij twee schimmelsoorten (*Ganoderma australe* en *Phellinus pini*) in pathogeniteitsklasse 2 zijn ingedeeld omdat ze pathogeen zijn voor planten. De overige 12 schimmelsoorten zijn geclassificeerd als apathogeen.<sup>5,6</sup>

Geen van de schimmels uit de huidige aanvraag zijn eerder door de COGEM geclassificeerd. De COGEM heeft ook niet eerder geadviseerd over soorten binnen de genera *Panellus*, *Agrocybe* of *Cyclocybe*. Wel heeft de COGEM al een aantal soorten behorende tot de genera *Trametes* en *Penicillium* geclassificeerd. De COGEM heeft de aan *T. ochracea* verwante soort, *Trametes versicolor* (Gewoon elfenbankje) ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.<sup>54</sup> Deze schimmel veroorzaakt uitsluitend ziekte bij verzwakte, beschadigde of stervende bomen of komt voor op dood hout. Dergelijke zwakteparasieten worden door de COGEM als opportunisten beschouwd en worden analoog met opportunistische pathogenen voor mens en dier als apathogeen geclassificeerd.

Verder heeft de COGEM een aantal *Penicillium* soorten in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld. De soort *Penicillium marneffei* vormt hierop een uitzondering en is ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2 omdat de schimmel allergische reacties bij de mens veroorzaakt.<sup>52</sup>

In 1997 heeft de Amerikaanse 'Environmental Protection Agency' (EPA) de risico's van *P. roqueforti* uitgebreid beoordeeld en *P. roqueforti* vrijgesteld van regelgeving van de 'Toxic Substances Control Act' (TSCA).<sup>55</sup> De Amerikaanse 'Food & Drug Administration' (FDA) heeft de combinatie van blauwschimmelkazen met *P. roqueforti* de zogenaamde GRAS (generally recognized as safe) status verleend.<sup>56</sup> De 'European Food and Safety Authority' (EFSA) heeft *P. roqueforti* niet opgenomen op de lijst met organismen met een QPS status (qualified presumption of safety), wegens gebrek onvoldoende gegevens in de wetenschappelijke literatuur over mycotoxines in de kazen.<sup>57</sup>

Op de lijsten van humaan-, dier- en plantpathogenen van het Belgisch Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV-ISP) komen geen van de vier te classificeren schimmels voor.<sup>58</sup> Door de American Type Culture Collection (ATCC) worden, gebaseerd op pathogeniteit voor de mens, *P. stipticus*, *P. roqueforti* en *C. aegerita* ingedeeld in biosafety level 1.<sup>59</sup> De 'Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen' (DSMZ) heeft alle vier de schimmels ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.<sup>60</sup>

### **Overweging en advies**

De in dit advies beschreven saprotrofe witrotschimmels *T. ochracea*, *P. stipticus*, en *C. aegerita* komen voor op dood hout van loofbomen. Er zijn voor zover bekend geen publicaties die de drie schimmelsoorten relateren aan pathogeniteit voor mens, dier of plant. Verder zijn er geen meldingen dat de schimmels *T. ochracea* en *P. stipticus* over toxische of allergene eigenschappen beschikken. De eetbare paddenstoel *C. aegerita* produceert wel verscheidene bioactieve eiwitten met cytotoxische eigenschappen.<sup>30,32,33,37,35,36</sup> *C. aegerita* wordt echter al eeuwenlang door de mens geconsumeerd en er zijn in de literatuur geen ziektegevallen beschreven.<sup>36</sup> De COGEM beschouwt daarom *C. aegerita*, net als *T. ochracea* en *P. stipticus*, apathogeen voor mens, plant en dier. Zij adviseert de 3 schimmelsoorten in pathogeniteitsklasse 1 in te delen en op te nemen in Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

*P. roqueforti* is algemeen aanwezig in het milieu. Mensen, dieren en planten worden veelvuldig blootgesteld aan deze schimmel. *P. roqueforti* is niet pathogeen voor mens, dier of plant en veroorzaakt ook geen opportunistische infecties.<sup>55</sup> Verder kent de schimmel een lange historie van veilig gebruik in de voedselindustrie.

Echter, onder specifieke omstandigheden kan *P. roqueforti* schadelijke secundaire metabolieten zoals alkaloiden en mycotoxines produceren. De hoeveelheid en soort mycotoxines die wordt geproduceerd hangt onder andere af van de groeiomstandigheden en de *P. roqueforti* stam die wordt gebruikt. In zijn algemeenheid worden de mycotoxines gevormd bij een hoge koolstof/stikstof ratio, in stationaire fase en onder kweekomstandigheden met hogere zuurstofconcentraties zoals aan het oppervlak van



het kweekmedium.<sup>55</sup> Onder laboratoriumcondities kan de schimmel onder andere de mycotoxines PR toxine en Roquefortine C aanmaken, welke worden gezien als ‘zeer toxisch’.<sup>55</sup>

*P. roqueforti* komt, zoals genoemd, algemeen voor in het milieu. Ondanks dat de schimmel mycotoxines kan produceren, is er niet aangetoond dat nadelige effecten, zoals vergiftiging, bij mens, plant of dier voorkomen. Daarom is de COGEM van oordeel dat de mycotoxineproductie van *P. roqueforti* onder natuurlijke omstandigheden geen risico voor mens en milieu vormt.

Het bovenstaande in overweging nemende is de COGEM van mening dat *P. roqueforti* als apathogeen voor mens, dier en plant kan worden beschouwd. Zij adviseert *P. roqueforti* in pathogeniteitsklasse 1 in te delen en op te nemen in Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

De COGEM signaleert dat de vorming van mycotoxines onder laboratoriumcondities een risico voor de laboratoriummedewerker met zich meebrengt. Dit is een ARBO-aspect en vraagt om het treffen van veiligheidsmaatregelen zoals het dragen van handschoenen bij het hanteren van cultures.

Concluderend, is de COGEM van oordeel dat *T. ochracea*, *P. stipticus*, *C. aegerita* en *P. roqueforti* apathogeen zijn voor mens, plant en dier. Zij adviseert de schimmelsoorten in pathogeniteitsklasse 1 in te delen en op te nemen in Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

## Referenties

1. Ministerie van Infrastructuur en Milieu (2015). Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2017-01-01> (bezoekt: 3 februari 2017)
2. James TY *et al.* (2006). Reconstructing the early evolution of fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443: 818-822
3. Gould AB (2010). Fungi: Plant pathogenic. In: Encyclopedia of Microbiology. Third edition. Eds Schaechter M *et al.* Academic Press, Elsevier, Oxford (UK)
4. Ozinga WA *et al.* (2013). Paddenstoelen in het natuurbeheer. OBN preadvies paddenstoelen – Deel 1: Ecologie, knelpunten en kennislacunes. Directie Agrokennis, Ministerie van Economische Zaken Rapport nr. 2013/OBN181-DZ
5. COGEM (2014). Advies bruinrot, witrot en mycorrhiza schimmelsoorten. COGEM advies CGM/140605-02
6. COGEM (2014). Classificatie basidiomycete witrot schimmels. COGEM advies CGM/140227-03
7. 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
8. Species Fungorum. *Trametes multicolor*. <http://www.speciesfungorum.org/Names/NamesRecord.asp?RecordID=111068> (bezoekt: 6 maart 2017)
9. Mycobank. *Trametes multicolor*. <http://www.mycobank.org/Biolomics.aspx?Table=Mycobank&Rec=36972&Fields=All> (bezoekt: 6 maart 2017)

10. SoortenBank.nl Gezoneerd elfenbankje (*Trametes multicolor*).  
<http://www.soortenbank.nl/soorten.php?soortengroep=paddenstoelen&id=964&menuentry=soorten>  
(bezocht: 7 maart 2017)
11. First nature. *Trametes ochracea* (Pers.) Gilb & Ryvardeen. <http://www.first-nature.com/fungi/trametes-ochracea.php> (bezocht: 7 maart 2017)
12. NMV Verspreidingsatlas Paddenstoelen. *Panellus stipticus*. <https://www.verspreidingsatlas.nl/0417080>  
(bezocht: 6 maart 2017)
13. Trinkaus P & Reinhofer M (2005). Parasitische und saprophytische plize auf weiden in energieholzkulturen. Joannea Bot. 4: 19-33
14. Fungal diseases on *Betula pendula* Roth. in Lithuania.  
[http://bfw.ac.at/400/iufro\\_workshop/proceedings/323\\_C5\\_Aiste%20Bagziunaite\\_poster.pdf](http://bfw.ac.at/400/iufro_workshop/proceedings/323_C5_Aiste%20Bagziunaite_poster.pdf) (bezocht: 7 maart 2017)
15. Hess J *et al.* (2002). Enhanced formation of extracellular laccase activity by the white-rot fungus *Trametes multicolor*. Appl. Biochem. Biotechnol. 98-100: 229-241
16. Leitner C *et al.* (1998). Production of a novel pyranose 2-oxidase by basidiomycete *Trametes multicolor*. 70-72: 237-248
17. NMV Verspreidingsatlas Paddenstoelen. *Trametes ochracea* <https://www.verspreidingsatlas.nl/0102030>  
(bezocht: 7 maart 2017)
18. Species Fungorum. *Panellus stipticus*.  
<http://www.speciesfungorum.org/Names/GSDSpecies.asp?RecordID=355858> (bezocht: 6 maart 2017)
19. Mycobank. *Panellus stipticus*.  
<http://www.mycobank.org/Biolomics.aspx?Table=Mycobank&Rec=18373&Fields=All> (bezocht: 6 maart 2017)
20. Nature. Let's Discover. Bitter Oyster. [http://www.itsnature.org/plant\\_life/vegetation-plants/bitter-oyster/](http://www.itsnature.org/plant_life/vegetation-plants/bitter-oyster/) (bezocht: 7 maart 2017)
21. SoortenBank.nl Scherpe schelpzwam (*Panellus stipticus*).  
<http://www.soortenbank.nl/soorten.php?soortengroep=paddenstoelen&id=694&menuentry=soorten>  
(bezocht: 7 maart 2017)
22. Weitz HJ *et al.* (2001). The effect of culture conditions on the mycelial growth and luminescence of naturally bioluminescent fungi. FEMS Microbiol. Lett. 202: 165-170
23. Lingle WL *et al.* (1992). Preliminary analysis of genetic complementation of bioluminescence in *Panellus stypticus* isolated from pine and hardwood. Mycologia 84: 94-104.
24. Species Fungorum <http://www.speciesfungorum.org/Names/NamesRecord.asp?RecordID=114787>  
(bezocht: 7 maart 2017)
25. Mycobank. *Agrocybe aegerita*.  
<http://www.mycobank.org/Biolomics.aspx?Table=Mycobank&Rec=783&Fields=All> (bezocht: 7 maart 2017)
26. SoortenBank.nl Populierleemhoed (*Agrocybe cylindracea*).  
<http://www.soortenbank.nl/soorten.php?soortengroep=paddenstoelen&id=409&menuentry=soorten>  
(bezocht: 7 maart 2017)

27. NMV Verspreidingsatlas Paddenstoelen. *Agrocybe cylindracea* (DC.) Maire  
<https://www.verspreidingsatlas.nl/0002010> (bezoekt: 7 maart 2017)
28. Ullrich R *et al.* (2004). Novel Haloperoxidase from the Agaric Basidiomycete *Agrocybe aegerita* Oxidizes Aryl Alcohols and Aldehydes. *Appl. Environ. Microbiol.* 70: 4575-4581
29. Banken champignons. Populier Leemhoed (Pioppino).  
[http://www.bankenchampignons.com/arachna/nl/51/assortiment/fresh\\_natural\\_products/paddenstoelen/populier\\_leemhoed\\_\(pioppino\)](http://www.bankenchampignons.com/arachna/nl/51/assortiment/fresh_natural_products/paddenstoelen/populier_leemhoed_(pioppino)) (bezoekt: 8 maart 2017)
30. Chen Y (2012). Purification and characterization of an antitumor protein with deoxyribonuclease activity from edible mushroom *Agrocybe aegerita*. *Mol. Nutr. Food Res.* 56: 1729-1738
31. Choi I-Y *et al.* (2010) Isolation and identification of mushroom pathogens from *Agrocybe aegerita*. *Mycobiology* 38 : 310-315
32. Landi N *et al.* (2017). Purification, characterization and cytotoxicity assessment of Ageritin: the first ribotoxin from the Basidiomycete mushroom *Agrocybe aegerita*. *Biochim. Biophys. Acta.*1861: 1113-1121 doi: 10.1016/j.bbagen.2017.02.023
33. Yang N *et al.* (2009). Structural basis for the tumor cell apoptosis-inducing activity of an antitumor lectin from the edible mushroom *Agrocybe aegerita*. *J. Mol. Biol.* 387: 694-705
34. Petrović J *et al.* (2014). Bioactive composition, antimicrobial activities and the influence of *Agrocybe aegerita* (Brig.) Sing on certain quorum-sensing-regulated functions and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Food. Funct.* 5: 3296-3303
35. Liang Y *et al.* (2014). Antitumor activity of the protein and small molecule component fractions from *Agrocybe aegerita* through enhancement of cytokine production. *J. Med. Food* 17: 439-446
36. Jin Y *et al.* (2014). Lethal protein in mass consumption edible mushroom *Agrocybe aegerita* linked to strong hepatic toxicity. *Toxicol.* 90: 273-285
37. Novak M *et al.* (2015). Fungal aegerolysin-like proteins: distribution, activities, and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 99: 601-610
38. Ropars J *et al.* (2017). Blue cheese-making has shaped the population genetic structure of the mould *Penicillium roqueforti*. *PLoS One.* 12: doi: 10.1371/journal.pone.0171387
39. Ropars J *et al.* (2012) A taxonomic and ecological overview of cheese fungi. *Int. J. Food Microbiol.* 155: 199-210
40. Species Fungorum. *Penicillium roqueforti*.  
<http://www.speciesfungorum.org/Names/GSDSpecies.asp?RecordID=213525> (bezoekt: 8 maart 2017)
41. Mycobank. *Penicillium roqueforti*.  
<http://www.mycobank.org/Biolomics.aspx?Table=Mycobank&Rec=19232&Fields=All> (bezoekt: 8 maart 2017)
42. Campbell JA *et al.* (1983) Cheese workers hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Rev. Respir. Dis.* 127:495-496.
43. Siemens K & Zawistowski J (1993). Occurrence of PR Imine, a Metabolite of *Penicillium Roqueforti*, in Blue Cheese. *J. Food Prot.* 56: 317-319
44. Chen FC *et al.* (1982). Acute toxicity of PR Toxin, a Mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *Toxicol.* 20: 433-441

45. Bourdichon F *et al.* (2012). Food fermentations: microorganisms with technological beneficial use. *Int. J. Food. Microbiol.* 154: 87-97
46. Santa Cruz Biotechnology. Roquefortine C (CAS 58735-64-1).  
<https://www.scbt.com/scbt/product/roquefortine-c-58735-64-1> (bezoekt: 9 maart 2017)
47. O'Brien M *et al.* (2006). Mycotoxins and other secondary metabolites produced in vitro by *Penicillium paneum* Frisvad and *Penicillium roqueforti* Thom isolated from baled grass silage in Ireland. *J. Agric. Food Chem.* 54: 9268-9276
48. Auerback H *et al.* (1998). Incidence of *Penicillium roqueforti* and Roquefortine C in Silages. *J. Sci. Food Agric.* 76: 565-572
49. Boysen ME *et al.* (2000). Molecular identification of species from the *Penicillium roqueforti* group associated with spoiled animal feed. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 1523-1526
50. Wei RD *et al.* (1973). Isolation and partial characterization of a mycotoxin from *Penicillium roqueforti*. *Appl. Microbiol.* 25: 111-114
51. COGEM (2011). Classificatie apathogene schimmels. COGEM advies CGM/111024-02
52. COGEM (2014). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/141218-03
53. COGEM (2011). Classificatie pathogene schimmels. COGEM advies CGM/111024-03
54. COGEM (2015). Adviserende en signalerende aanbiedingsbrief bij rapport 'Screening of the COGEM lists of non-pathogenic bacteria and fungi for postharvest diseases and plant pathogens'. Adviserende en signalerende brief CGM/151126-01
55. U.S. Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/fra008.pdf> (bezoekt: 8 maart 2017)
56. U.S. Food & Drug Administration. Microorganisms & Microbial-Derived Ingredients Used in Food (Partial List).  
<https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/MicroorganismsMicrobialDerivedIngredients/default.htm> (bezoekt: 8 maart 2017)
57. EFSA (2013). Scientific opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). *EFSA J.* 11:3449.
58. Belgian Biosafety Server. <http://www.biosafety.be/RA/Class/ClassBEL.html> (bezoekt: 6 maart 2017)
59. American Type Culture Collection. Products. Fungi and yeasts. <https://www.lgcstandards-atcc.org> (bezoekt: 6 maart 2017)
60. DSMZ. <https://www.dsmz.de/> (bezoekt: 6 maart 2017)