

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Waterstaat  
Mevrouw drs. S. van Veldhoven-van der Meer  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 12 april 2019  
**KENMERK** CGM/190412-03  
**ONDERWERP** Advies pathogeniteitsclassificatie van BWCoV SW1 en BdCoV

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een verzoek van de Universiteit Utrecht (IG 19-064\_2.13-000) voor het plaatsen van Cetacean coronavirus op bijlage 4 van de Regeling ggo, is de COGEM gevraagd om de pathogeniteitsklasse van dit virus vast te stellen.

**Samenvatting:**

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Cetacean coronavirus. De naam Cetacean coronavirus is voorgesteld als speciesnaam voor de virussen Bottlenose dolphin coronavirus (BdCoV) en *Beluga whale coronavirus* SW1 (BWCoV SW1). De ICTV erkent op dit moment alleen de species *Beluga whale coronavirus* SW1. Daarom adviseert de COGEM om BWCoV SW1 en BdCoV als aparte virussen in lijst 4.1 van Bijlage 4 van de Regeling ggo op te nemen.

Beide virussen zijn éénmalig aangetroffen in respectievelijk langbektuimelaars en een beloega (witte dolfijn). Hoewel BWCoV SW1 is geïsoleerd uit de lever van een overleden beloega is het onduidelijk of het virus de veroorzaker van de fatale ziekte was. BdCoV lijkt geen tot nauwelijks symptomen te veroorzaken in langbektuimelaars. Er zijn geen aanwijzingen dat de virussen andere diersoorten dan walvisachtigen kunnen infecteren.

Alles in overweging nemende is de COGEM van oordeel dat BWCoV SW1 en BdCoV als strikt dierpathogene virussen ingedeeld kunnen worden in pathogeniteitsklasse 2 en opgenomen kunnen worden op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.           Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo  
                  Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenW

# 1 Pathogeniteitsclassificatie van *Beluga whale coronavirus* SW1 en Bottlenose 2 dolphin coronavirus

## 3 4 COGEM advies CGM/190412-03

### 5 6 **1. Inleiding**

7 Naar aanleiding van een verzoek van de Universiteit Utrecht (IG 19-064) is de COGEM gevraagd te  
8 adviseren over de pathogeniteitsklasse van Cetacean coronavirus, in verband met plaatsing van dit  
9 virus op lijst 4.1, Bijlage 4 van de Regeling GGO. Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als  
10 strikt dierpathogeen of als dier- en humaan pathogeen beschouwd moet worden.

### 11 12 **2. Cetacean coronavirus**

13 De aanvrager heeft verzocht om Cetacean coronavirus als een klasse 2 pathogeen in de Bijlage 4 van  
14 de Regeling op te nemen. Cetacean coronavirus komt niet voor op de meest recente lijst van  
15 virusspecies van het 'International Committee on Taxonomy of Viruses' (ICTV).<sup>1</sup> De naam Cetacean  
16 coronavirus is door Woo *et al*<sup>2</sup> voorgesteld als speciesnaam voor de virussen Bottlenose dolphin  
17 coronavirus HKU22 en *Beluga whale coronavirus* SW1. Bottlenose dolphin coronavirus (BdCoV)  
18 staat niet op de ICTV lijst en de ICTV erkent op dit moment<sup>a</sup> alleen de species *Beluga whale*  
19 *coronavirus* SW1 (BWCoV SW1).<sup>3</sup> BWCoV SW1 is de enige species in het subgenus *Cegacovirus*  
20 van het genus *Gammacoronavirus* in de subfamilie *Orthocoronavirinae* in de familie *Coronaviridae*.

21  
22 BWCoV SW1 is in 2008 geïsoleerd uit de lever van een in een waterpark (dolfinarium) overleden  
23 beloege (*Delphinapterus leucas*; witte dolfijn).<sup>4</sup> Deze dolfijn was overleden aan een longziekte en  
24 leverfalen veroorzaakt door massieve acute levernecrose. Onbekend is of BWCoV SW1 de  
25 veroorzaker was van de necrotische hepatitis en het leverfalen. Er zijn voor zover bekend geen andere  
26 publicaties waarin detectie van BWCoV SW1 wordt beschreven in dolfijnen of andere dieren.

27  
28 In 2014 is BdCoV gedetecteerd in de feces van drie langbektuimelaars (*Tursiops aduncus*; Indische  
29 tuimelaar).<sup>2</sup> De tuimelaars vertoonden geen ziektesymptomen en het virus kon éénmalig worden  
30 aangetoond in de feces van de drie tuimelaars en niet in bloedmonsters of in 'swabs' van de  
31 luchtwegen. Er zijn geen latere publicaties waarin BdCoV nogmaals is aangetoond.

32  
33 BWCoV SW1 en BdCoV zijn beide volledig gesequenced. De virale genomen zijn ongeveer 32.000  
34 nucleotiden lang. De genoomorganisaties van beide virussen zijn eender en de sequenties vertonen een  
35 hoge homologie, met uitzondering van de Spike (S) genen. De S-eiwitten van coronavirussen zijn  
36 betrokken bij het binnendringen van het virus in de gastheercel door binding aan een cellulaire  
37 receptor, en zijn bepalend voor het weefseltropisme en het gastheerbereik van het virus.<sup>5</sup> Daarnaast  
38 spelen deze eiwitten een belangrijke rol bij het onderdrukken van de immuunrespons van de gastheer.

---

<sup>a</sup> In het meest recente online 10<sup>th</sup> ICTV rapport ([https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/)) is nog geen hoofdstuk over coronavirussen beschikbaar

39 Langbektuimelaars en Beloegas behoren tot dezelfde onderorde van de Tandwalvissen (*Odontoceti*)  
40 maar tot verschillende families (respectievelijk Dolfijnen (*Delphinidae*) en Grondeldolfijnen  
41 (*Monodontidae*)). Op basis van bioinformatische analyses is gesuggereerd is dat BCoV recent is  
42 overgedragen naar langbektuimelaars.<sup>2</sup>

43

### 44 **3. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)**

45 Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in  
46 oenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier  
47 pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door  
48 apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene  
49 micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor  
50 werkzaamheden met ggo's van die klasse.

51

52 Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-  
53 organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

54

- 55 a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die
- 56 ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- 57 b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij
- 58 geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- 59 c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4,
- 60 maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de
- 61 virulentie;
- 62 d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond

63

64 Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of  
65 dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie  
66 verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een  
67 micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

68

69 Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of  
70 dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de  
71 populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

72

73 Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of  
74 dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de  
75 populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

76

#### 77 **3.1 Strikt dierpathogene virussen**

78 In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als  
79 strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.<sup>6</sup> De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt:

80 Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan  
81 niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke  
82 omstandigheden.

83 De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af  
84 van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar  
85 overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten  
86 een rol spelen in haar oordeel.<sup>7</sup> De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op  
87 vier elementen:

88

- 89 a) het ziekmakende potentieel,
- 90 b) de enzoötische aanwezigheid,
- 91 c) het verspreidingspotentieel van het betreffende micro-organisme,
- 92 d) de mogelijkheden om verspreiding in te perken.

93

94 Deze elementen belichten specifieke kenmerken van het betreffende micro-organisme en vormen ieder  
95 een onderdeel van de totale classificatie. De COGEM benadrukt hierbij dat geen van de elementen  
96 afzonderlijk een doorslaggevende rol heeft, maar altijd in samenhang met elkaar tot een classificatie  
97 leidt.

98

#### 99 **4. Eerdere COGEM adviezen**

100 De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over BWCoV SW1 en BdCoV. Wel heeft de COGEM  
101 geadviseerd over verschillende coronavirussen, waaronder *Avian coronavirus* (Infectious bronchitis  
102 virus, IBV).<sup>8</sup> *Avian coronavirus* is de enige species in het subgenus *Igacovirus*. De subgenera  
103 *Cegacovirus* en *Igacovirus* vormen samen het genus *Gammacoronavirus*. *Avian coronavirus* infecteert  
104 pluimvee en is door de COGEM als strikt dierpathogeen in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld. Ook de  
105 negentien andere coronavirussen die de COGEM geclassificeerd heeft, zijn ingedeeld in  
106 pathogeniteitsklasse 2, met uitzondering van *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*  
107 (MERS) en *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* die in klasse 3 zijn ingedeeld.

108

#### 109 **5. Classificaties door andere beoordelende instanties**

110 *Beluga whale coronavirus* SW1 is door het Duitse ‘Bundesanstalt für Arbeitsschutz und  
111 Arbeitsmedizin’ (BAUA) ingedeeld als dierpathogeen behorende tot risicogroep 1.<sup>9</sup> De inschaling  
112 door buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die  
113 door de COGEM wordt uitgevoerd.

114

#### 115 **6. Overweging en advies**

116 De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van Cetacean coronavirus.  
117 Tevens is de COGEM gevraagd of dit virus als strikt dierpathogeen of als dier- en humaan pathogeen  
118 beschouwd moet worden. De COGEM merkt op dat Cetacean coronavirus (nog) niet erkend is als  
119 virusspecies door de ICTV. Daarom adviseert de COGEM om vooralsnog *Beluga whale coronavirus*

120 SW1 (BWCoV SW1) en Bottlenose dolphin coronavirus (BdCoV) in lijst 4.1 van Bijlage 4 van de  
121 Regeling ggo op te nemen (in het subgenus *Cegacovirus* van het genus *Gammacoronavirus*).

122

123 Beide virussen zijn éénmalig aangetroffen in respectievelijk langbektuimelaars en een beloega.  
124 Hoewel BWCoV SW1 is geïsoleerd uit de lever van een overleden beloega is het onduidelijk of het  
125 virus de veroorzaker van de fatale ziekte was. BdCoV lijkt geen tot nauwelijks symptomen te  
126 veroorzaken in langbektuimelaars. Er zijn geen aanwijzingen dat de virussen andere diersoorten dan  
127 walvisachtigen kunnen infecteren.

128

129 Al het bovenstaande in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat BWCoV SW1 en BdCoV  
130 als strikt dierpathogene virussen ingedeeld kunnen worden in pathogeniteitsklasse 2 en geplaatst  
131 kunnen worden op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

132

133 **Referenties**

1. International Committee on Taxonomy of Viruses, 2018b Taxonomy Release: MSL#34.  
<https://talk.ictvonline.org/> (bezocht: 2 april 2019)
2. Woo PCY *et al.* (2014). Discovery of a novel Bottlenose Dolphin Coronavirus reveals a distinct species of marine mammal coronavirus in Gammacoronavirus. *J. Virol.* 88:1318-1331
3. ICTV 9th report. (2011). Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Eds Andrew M.Q. King AMQ *et al.*, International Union of Microbiological Societies. Virology Division
4. Mihindukulasuriya KA *et al.* (2008). Identification of a Novel Coronavirus from a Beluga Whale by Using a Panviral Microarray. *J. Virol.* 82: 5084-5088
5. Li F (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu. Rev. Virol.* 29: 237-261
6. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
7. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
8. COGEM (2017). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen. COGEM advies CGM/170522-03
9. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA) (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462).  
[https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile&v=5) (bezocht: 2 april 2019)