

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

DATUM 21 december 2017
KENMERK CGM/171221-02
ONDERWERP Advies pathogeniteitsclassificatie *Feline leukeumia virus en Reticuloendotheliosis virus*

Geachte mevrouw Van Veldhoven,

Naar aanleiding van een adviesvraag betreffende het vaststellen van de pathogeniteitsklasse van *Feline leukemia virus* en *Reticuloendotheliosis virus* (COG 17-005_000), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Feline leukemia virus* (FeLV) en *Reticuloendotheliosis virus* (REV) en de plaatsing van deze virussen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen (ggo)'. Daarnaast is de COGEM gevraagd om aan te geven of zij FeLV en REV als strikt dierpathogene virussen beschouwt.

FeLV is een retrovirus dat bij katten tumorgroei kan veroorzaken. De secundaire ziekteverschijnselen zijn goed behandelbaar en een vaccin tegen FeLV is voorhanden. REV is eveneens een retrovirus dat bij pluimvee tot tumorgroei kan leiden. Uitbraken met dit virus zijn echter zeldzaam. In de pluimveehouderij is de aanwezigheid van het virus sterk teruggedrongen.


De COGEM heeft geen aanwijzingen gevonden dat FeLV en REV mensen kunnen infecteren en ziekte kunnen veroorzaken. Zij is van oordeel dat zowel FeLV als REV strikt dierpathogene virussen zijn.

Hoewel FeLV en REV tot ziekte kunnen leiden bij respectievelijk katten en pluimvee, is verspreiding van beide virussen goed in te perken. De COGEM is daarom van oordeel dat zowel FeLV als REV micro-organismen zijn van pathogeniteitsklasse 2, en geplaatst 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,



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 IenW

Pathogeniteitsclassificatie van *Feline leukemia virus* en *Reticuloendotheliosis virus*

COGEM advies CGM/171221-02

1. Inleiding

Naar aanleiding van een verzoek van Bureau ggo (COG 17-005) is de COGEM gevraagd te adviseren over de pathogeniteitsklasse van *Feline leukemia virus* (FeLV) en *Reticuloendotheliosis virus* (REV), en plaatsing van deze virussen op Bijlage 4, lijst 4.1 van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo).¹ Tevens is de COGEM gevraagd om aan te geven of zij FeLV en REV als strikt dierpathogene virussen beschouwt.

2. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo 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.

3. Strikt dierpathogene virussen

Naast de indeling in pathogeniteitsklassen wordt bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties in Bijlage 5 van de Regeling ggo ook onderscheid gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn, en virussen die pathogeen zijn voor mens en dier. In Bijlage 4 van de Regeling ggo is een lijst van virussen opgenomen met de pathogeniteitsklasse waarin zij ingedeeld zijn. Tevens wordt voor ieder van de virussen in deze Bijlage aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend.

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.² De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt: *Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.*

De overweging die de COGEM hanteert om dierpathogenen te classificeren wijkt op enkele punten af van die van humaanpathogenen. In 2014 heeft de COGEM in een signalering inzicht geboden in haar overweging bij de classificatie van dierpathogene micro-organismen, en aangegeven welke aspecten een rol spelen in haar oordeel.³ De classificatie van dierpathogene micro-organismen is gebaseerd op vier elementen:

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

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

4. *Feline leukemia virus (FeLV)*

FeLV is een gammaretrovirus dat behoort tot de familie *Retroviridae*. Het RNA-virus veroorzaakt één van de meest voorkomende chronische infectieziekten in gedomesticeerde katten en andere katachtigen. Er worden vier typen van infectie met FeLV onderscheiden.^{4,5} Bij een abortieve infectie vindt er een effectieve afweerrespons plaats waarbij het virus volledig wordt opgeruimd uit het lichaam. Bij een regressieve infectie is er een effectieve afweerrespons, maar blijft het virus latent aanwezig als proviraal DNA in geïnfecteerde cellen. Daarnaast kan zich een focale infectie voordoen, waarbij sprake is van persisterende atypische, locale virusrelicatie. Dit type infectie komt echter zelden voor. Tenslotte kan zich een progressieve infectie voordoen, die gekenmerkt wordt door aanhoudende viremie. Er kunnen zich verschillende klinische symptomen tijdens een progressieve infectie voordoen, hoewel deze symptomen voorafgegaan worden door een lange asymptomatische fase zonder ziekteverschijnselen. De

klinische symptomen die kunnen optreden, zijn tumorgroei als gevolg van insertionele mutagenese van het provirale DNA, beenmergsuppressie, immunodeficiëntie, neurologische problemen en immunogemedieerde ziekten. Deze secundaire effecten kunnen over het algemeen goed behandeld worden waardoor de levensduur van geïnfecteerde katten met jaren verlengd kan worden met een goede kwaliteit van leven.

Horizontale overdracht van FeLV naar andere katten kan plaatsvinden via direct contact middels speeksel, bloed, urine en feces. FeLV kan ook verticaal overgedragen worden tijdens de zwangerschap. Zolang geïnfecteerde katten binnenshuis blijven, wordt verspreiding van het virus naar andere katten in de populatie voorkomen. Er zijn effectieve vaccins beschikbaar die bescherming bieden tegen primaire infectie met FeLV, maar die ook werkzaam zijn om de viremie in geïnfecteerde katten te verminderen.

Hoewel er aanwijzingen zijn dat FeLV onder laboratoriumcondities humane cellen kan infecteren en in deze cellen kan repliceren, zijn er geen aanwijzingen dat FeLV op natuurlijke wijze mensen kan infecteren.^{6,7}

5. Reticuloendotheliosis virus (REV)

REV is eveneens een gammaretrovirus dat behoort tot de familie *Retroviridae*. Het virus kan tumoren veroorzaken in pluimvee als gevolg van insertionele mutagenese. Er zijn twee stammen van REV geïdentificeerd: REV strain A (REV-A) en REV strain T (REV-T). Hoewel, REV-T oncogeen kan zijn door de aanwezigheid van het *rel* oncogen in het virale genoom, is deze virusstam replicatie-deficiënt, omdat een groot deel van de sequentie coderend voor de virale eiwitten ontbreekt. Alleen in de aanwezigheid van een helpervirus als REV-A kan REV-T repliceren.⁸

REV komt wereldwijd voor. Antilichamen tegen REV worden met regelmaat in pluimvee aangetroffen, maar uitbraken van REV in de pluimveehouderij zijn zeldzaam.⁹ Het virus kan via verticale transmissie worden overgedragen, maar ook door horizontale transmissie via direct contact, bijvoorbeeld door muggen of steekvliegen.¹⁰ Infectie van kippen en kalkoenen met REV is waargenomen na vaccinatie met *Fowlpox virus* of *Marek disease virus* vaccins. Deze vaccins bleken besmet te zijn met REV.^{8,11} Door besmette dieren uit te sluiten van voortplanting (verticale transmissie), het gebruik van REV-vrije 'specific pathogen free' (SPF) eieren en cellijnen voor de productie van vaccins, en het gebruik van 'schone' vaccins, is de aanwezigheid van REV in de pluimveehouderij adequaat teruggedrongen.

Het is beschreven dat REV *in vitro* zoogdiercellen kan infecteren (zoals de D17 hondencellijn), maar er is geen aanwijzing voor infectie van, en replicatie in cellen van mensen, primaten of knaagdieren *in vitro*.^{12,13} Infectie met REV bij de mens, is nooit aangetoond. Er is melding gemaakt van de aanwezigheid van anti-REV antilichamen in human serum, wat zou kunnen wijzen op mogelijke humane infectie met REV. Echter deze observatie lijkt met grote waarschijnlijkheid te berusten op aspecifieke cross-reactiviteit.¹⁴

6. Eerder COGEM advies en classificaties door andere beoordelende instanties

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over (werkzaamheden met) FeLV en REV. Wel heeft de COGEM andere virussen behorende tot het genus *Gammaretrovirus* geïdentificeerd en ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. Het betrof de strikt dierpathogene virussen *Gibbon ape leukemia virus*, *Moloney murine sarcoma virus* en *Murine leukemia virus*.^{15,16}

De American Type Culture Collection (ATCC) heeft handelingen met FeLV en REV ingedeeld op BSL2 niveau.^{17,18} Het Duitse 'Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin' (BAUA) heeft beide virussen ingedeeld in de laagste risicogroep (groep 1), wat inhoudt dat het onwaarschijnlijk is dat deze virussen bij mensen ziekte veroorzaakt. Werkzaamheden dienen op BSL2 plaats te vinden.¹⁹ De Zwitserse 'Federal Office for the Environment' (FOEN) heeft FeLV geïnclassificeerd in pathogeniteitsklasse 2 en beschouwt het virus als strikt dierpathogeen.²⁰ De ATCC en het BAUA beoordelen pathogeniteit voor de mens. De FOEN neemt pathogeniteit voor mens, dier en plant in ogenschouw. De inschaling door deze buitenlandse instanties geldt als referentie en achtergrondinformatie bij de risicobeoordeling die door de COGEM wordt uitgevoerd.

7. Overweging en advies

7.1 FeLV

FeLV komt voor zover bekend alleen bij katten en katachtigen voor en kan in deze dieren ziekte veroorzaken. De COGEM acht het onwaarschijnlijk dat FeLV onder natuurlijke omstandigheden mensen kan infecteren, aangezien een dergelijke infectie door het nauwe contact tussen kat en mens niet onopgemerkt zou zijn gebleven.²¹ Dit wordt ondersteund door een studie waarin onderzocht is of bepaalde kattenvirussen, waaronder FeLV, mensen infecteren die regelmatig aanraking komen met (FeLV-geïnfecteerde) katten. In een studiepopulatie van 204 dierartsen werden geen aanwijzingen gevonden voor retrovirale zoönose van kattenvirussen. Vanuit biologisch oogpunt is het tevens onwaarschijnlijk dat dierlijke retrovirussen, zoals FeLV, menselijke cellen kunnen infecteren. Er zijn verscheidene biologische barrières die een dergelijke infectie voorkomen, zoals binding aan en infectie van humane cellen, en incompatibiliteit op het niveau van reverse transcriptie, integratie en genexpressie. Concluderend is de COGEM daarom van oordeel dat FeLV als een strikt dierpathogeen virus aangemerkt kan worden.

FeLV kan ernstige ziekte veroorzaken bij katten. Er zijn effectieve vaccins tegen het virus beschikbaar. De secundaire klinische symptomen die kunnen optreden na FeLV infectie, zijn over het algemeen goed te behandelen. Door geïnfecteerde katten binnenshuis te houden, kan onbedoelde verspreiding naar andere katten effectief worden voorkomen. Omdat FeLV zich horizontaal verspreidt via direct contact en niet in staat is om mensen te infecteren, zou FeLV in theorie alleen via passieve uitsleep ingeperkte ruimten kunnen verlaten. Op grond van deze bevindingen en overwegingen adviseert de COGEM daarom FeLV in te delen in pathogeniteitsklasse 2. Tevens is zij van mening dat FeLV in aanmerking komt voor plaatsing op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

7.2 REV

REV komt voornamelijk bij pluimvee voor en kan in deze dieren tumorgroei veroorzaken. Er zijn in de literatuur geen aanwijzingen bekend dat REV mensen kan infecteren of in humane cellen kan repliceren. Net zoals beschreven voor FeLV, gelden ook voor REV dezelfde biologische barrières, waardoor het onwaarschijnlijk is dat REV menselijke cellen kan infecteren. Op grond van deze overwegingen en bevindingen, acht de COGEM het daarom onwaarschijnlijk dat infectie van mensen met REV onder

natuurlijke omstandigheden kan plaatsvinden, mede gezien het nauwe contact tussen pluimvee en de mens. De COGEM is daarom van oordeel dat REV een strikt dierpathogeen virus is.

REV verspreidt zich via direct contact. De aanwezigheid van het virus is effectief teruggedrongen in de pluimveehouderij, waaruit blijkt dat het verspreidingspotentieel van REV beperkt is en de maatregelen effectief zijn om verspreiding van het virus in te dammen. Op grond van deze overwegingen adviseert de COGEM REV in te delen in pathogeniteitsklasse 2. Tevens is zij van mening dat REV in aanmerking komt voor plaatsing op Bijlage 4, lijst 4.1 van de Regeling ggo.

8. Conclusie

Concluderend is de COGEM van oordeel dat zowel FeLV als REV strikt dierpathogene virussen zijn. Zij adviseert om beide virussen in te delen in pathogeniteitsklasse 2 en te plaatsen op Bijlage 4, lijst 4.1 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: 12 december 2017)
2. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
3. COGEM (2014). Criteria voor de classificatie van dierpathogene micro-organismen. COGEM signalering CGM/141013-02
4. Hartmann K (2012). Clinical aspects of feline retroviruses: a review. *Viruses* 4: 2684-2710
5. Willett BJ & Hosie MJ. (2013). Feline leukaemia virus: half a century since its discovery. *Vet. J.* 195: 16-23
6. Terry A *et al.* (2017). Barriers to infection of human cells by *Feline leukemia virus*: insights into resistance to zoonosis. *J. Virol.* 91 pii: e02119-16
7. Butera ST *et al.* (2000). Survey of veterinary conference attendees for evidence of zoonotic infection by feline retroviruses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217: 1475-1479
8. Hoelzer JD *et al.* (1979). Transformation by reticuloendotheliosis virus, development of a focus assay and isolation of a non-transforming virus. *Virology* 93: 20-30
9. Fadly AM *et al.* (2011) Reticuloendotheliosis. In: *Diseases of poultry*. New York: John Wiley Sons.
10. Davidson I & Braverman Y (2005). Insect contribution to horizontal transmission of Reticuloendotheliosis virus. *J. Med. Entomol.* 42: 128-133
11. Li J *et al.* (2015). Isolation, identification, and whole genome sequencing of reticuloendotheliosis virus from a vaccine against Marek's disease. *Poult. Sci.* 94: 643-649
12. Dornburg R. (2003). Reticuloendotheliosis viruses and derived vectors for human gene therapy. *Front. Biosci.* 8: d801-17
13. Gautier R *et al.* (2000). Avian reticuloendotheliosis virus strain A and spleen necrosis virus do not infect human cells. *J. Virol.* 74: 518-522
14. Schat KA & Erb HN (2014). Lack of evidence that avian oncogenic viruses are infectious for humans: a review. *Avian Dis.* 58: 345-358

15. COGEM (2015). Classificatie van vier retrovirussen. COGEM advies CGM/150529-01
16. COGEM (2017). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal humaan- en dierpathogene RNA en DNA virussen. COGEM advies CGM/170522-03
17. American Type Culture Collection. Products. Feline leukemia virus. <https://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/VR-721.aspx> (bezocht: 12 december 2017)
18. American Type Culture Collection. Products. Reticuloendotheliosis virus. <https://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/VR-770.aspx> (bezocht: 12 december 2017)
19. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2015). Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe. www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-466.html (bezocht: 12 december 2017)
20. Federal Office for the Environment (2013). Classification of organisms. www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/biotechnology/publications-studies/publications/classification-of-organisms.html (bezocht: 12 december 2017)
21. Sordillo PP *et al.* (1982). Search for evidence of feline leukemia virus infection in humans with leukemias, lymphomas, or soft tissue sarcomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 69: 333-337