

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

DATUM 13 maart 2017
KENMERK CGM/170313-01
ONDERWERP Advies pathogeniteitsklasse van de schimmel *Corynascus thermophilus*

Geachte mevrouw Dijkma,

Naar aanleiding van een verzoek van Dutch DNA Biotech B.V. om de schimmel *Corynascus thermophilus* (syn: *Myceliophthora fergusii*) op Bijlage 2, lijst A1 (apathogene organismen van de Regeling ggo) te plaatsen (IG 17-017_2.13-000), deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmel *Corynascus thermophilus* (*Myceliophthora fergusii*) en de plaatsing van deze schimmel op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo.

C. thermophilus is voor het eerst geïsoleerd in 1969 uit paddenstoelencompost in Pennsylvania, Amerika, maar is ook elders gevonden op rottend hout en afval. De schimmel heeft zowel een teleomorf stadium, waarbij het zichzelf niet kan bevruchten (heterothallisch), als een anamorf stadium, waarbij het zich verspreidt door middel van sporen (conidiën). *C. thermophilus* is een thermofiele soort die gebruikt wordt voor de productie van thermostabiele enzymen, zoals cellulases en hemicellulases.

Er zijn bij de COGEM geen aanwijzingen bekend dat *C. thermophilus* pathogeen is voor mens, dier of plant. Zij adviseert daarom *C. thermophilus* 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 de schimmel *Corynascus thermophilus*

COGEM advies CGM/170313-01

1. Inleiding

De COGEM is naar aanleiding van een verzoek van Dutch DNA Biotech (IG 17-017) gevraagd om te adviseren over de pathogeniteitsklasse van de schimmelsoort *Corynascus thermophilus* (*Myceliophthora fergusii*) en over de plaatsing van deze soort op Bijlage 2, lijst A1.

Bijlage 2, lijst A1 maakt deel uit van de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen' (Regeling ggo)¹ 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 restricties met het betreffende micro-organisme ggo's vervaardigd mogen worden indien hierbij vectoren en inserties worden gebruikt die voorkomen op de A-lijsten (veilige vectoren en inserties).

2. 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.

3. Taxonomie schimmels

Schimmels vormen het rijk der Fungi. Het merendeel van de beschreven schimmels valt binnen de fyta van de Ascomyceten en Basidiomyceten.² Omdat er veel schimmels zijn die zowel een geslachtelijk (teleomorf) als een ongeslachtelijk (anamorf) 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 zou komen te vervallen en dat vanaf januari 2013 een schimmel slechts één naam mag hebben.³ 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.

4. *Corynascus thermophilus*

Corynascus thermophilus (teleomorf stadium) of *Myceliophthora fergusii* (anamorf stadium), syn: *Thielavia thermophila*, *Chaetomidium thermophilum*, behoort tot het fylum van de Ascomyceten, de orde van de Sordariales en familie van de *Chaetomiaceae*. Soorten die tot deze orde behoren worden veelal aangetroffen in de bodem in associatie met dood organisch materiaal. *C. thermophilus* werd voor het eerst aangetroffen op paddenstoelen compost in Pennsylvania, USA, maar ook elders is de schimmel aangetroffen op afval en rottend hout waaronder in India en Groot-Brittannië.^{4,5} Tot 2015 werden *Corynascus* soorten tot het genus *Myceliophthora* gerekend.⁶ Naar aanleiding van informatie uit nieuwe sequentie-analyses is het genus *Myceliophthora* in 2015 opgesplitst in vier genera: *Myceliophthora*, *Corynascus*, *Thermothelomyces* en *Crassicarpon*.⁶ *C. thermophilus* heeft zowel een teleomorf stadium, waarbij het zichzelf niet kan bevruchten (heterothallic), als een anamorf stadium, waarbij het zich verspreidt door middel van sporen (conidiën).^{5,6} Verder is bekend dat deze schimmel thermofiel is; zo is de optimale groeitemperatuur van *C. thermophilus* 45°C.⁴ Deze schimmel kan thermostabiele enzymen produceren, wat *C. thermophilus* interessant maakt voor de industrie om te gebruiken als bron van enzymen.⁴

5. Eerder COGEM advies en classificaties andere beoordelende instanties

De COGEM heeft niet eerder geadviseerd over (handelingen met) *C. thermophilus*. Wel heeft zij in eerdere COGEM adviezen de soorten *Corynascus heterothallicus* (syn: *Myceliophthora heterothallica*) en *Corynascus fumimontanus* in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld.^{7,8,9}

De 'American Type Culture Collection' (ATCC) heeft werkzaamheden met *C. thermophilus* ingeschaald op het laagste veiligheidsniveau BSL1.¹⁰ Deze classificatie van de ATCC is gebaseerd op pathogeniteit voor de mens. Het 'Westerdijk Institute Fungal Biodiversity Centre' (voorheen: 'CBS-KNAW') voert werkzaamheden met *C. thermophilus* uit op BSL1 niveau.¹¹ Ook werkzaamheden met andere nauw verwante soorten, *Corynascus sexualis* en *Corynascus sepedonium* worden door het CBS-KNAW uitgevoerd op BSL1 niveau.^{12,13}

6. Overweging en advies

Wetenschappelijk gezien is de pathogeniteit van een micro-organisme goed aan te tonen. De afwezigheid van pathogeniteit is echter moeilijk te bewijzen. Daarbij worden gevallen van pathogeniteit gepubliceerd, terwijl er nauwelijks wordt gerapporteerd over de apathogeniteit van micro-organismen. Hierdoor is van veel micro-organismen weinig literatuur over apathogeniteit voorhanden.

Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er geen publicaties waarin melding wordt gemaakt dat *C. thermophilus* pathogeen is voor mens, dier of plant. In de 'Atlas of Clinical Fungi', het naslagwerk met alle klinisch relevante schimmels, staat *C. thermophilus* niet vermeld als pathogene schimmel.¹⁴ Het is bekend dat een nauw verwante schimmelsoort, *Myceliophthora thermophila*, kan leiden tot opportunistische infecties in individuen met een verlaagde weerstand, maar er zijn geen soortgelijke aanwijzingen bekend in de literatuur voor *C. thermophilus*.^{15,16,17} Ook zijn er bij de COGEM geen publicaties bekend waarin melding wordt gemaakt dat de schimmel over toxische eigenschappen beschikt. Verder staat de schimmel niet vermeld in 'online databases' met informatie over schimmelsoorten die ziekten bij planten veroorzaken.^{18,19,20,21,22,23}

Het voorgaande in overweging nemende, is de COGEM van mening dat *C. thermophilus* (*M. fergusii*) niet pathogeen is voor mens, dier en plant en daarmee voldoet aan criterium 'a' als bovenstaand beschreven voor indeling in pathogeniteitsklasse 1. Zij adviseert daarom deze schimmelsoort 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> (bezocht: 1 maart 2017)
2. James TY *et al.* (2006). Reconstructing the early evolution of fungi using a six-gene phylogeny. *Nature* 443: 818-822
3. 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
4. Maijala P *et al.* (2011). Characterization of hemicellulases from thermophilic fungi. *Antonie Van Leeuwenhoek* 101: 905-917

5. Van den Brink J *et al* (2012). Phylogeny of the industrial relevant, thermophilic genera *Myceliophthora* and *Corynascus*. *Fungal Divers.* 52: 197-207
6. Marin-Felix Y *et al* (2015). A re-evaluation of the genus *Myceliophthora* (Sordiales, Ascomycota): its segregation into four genera and description of *Corynascus fumimontanus* sp. nov. *Mycologia* 107(3): 619-632
7. COGEM (2014). Actualisatie van de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene schimmels. COGEM advies CGM/141218-03
8. COGEM (2017). Advies pathogeenclassificatie van de schimmel *Mycothermus thermophilus*. COGEM advies CGM/170110-01
9. COGEM (2017). Advies pathogeenclassificatie van de schimmel *Corynascus fumimontanus*. COGEM advies CGM/170216-01
10. American Type Culture Collection. Products. Fungi and yeasts. *Corynascus thermophilus*
www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/22066.aspx (bezoekt: 1 maart 2017)
11. Westerdijk Fungal Biodiversity Centre.
www.westerdijkinstitute.nl/collections/BioloMICS.aspx?Table=CBS%20strain%20database&Name=CBS+405.69&Fields=All&ExactMatch=T (bezoekt: 1 maart 2017)
12. Westerdijk Fungal Biodiversity Centre. www.cbs.knaw.nl/Collections/BioloMICS.aspx?Table=CBS strain database&Rec=19890&Fields=All (bezoekt: 1 maart 2017)
13. Westerdijk Fungal Biodiversity Centre. www.cbs.knaw.nl/Collections/BioloMICS.aspx?Table=CBS strain database&Rec=81822&Fields=All (bezoekt: 1 maart 2017)
14. Hoog de GS *et al.* (2014). Atlas of Clinical Fungi, Atlas version 4.1.4, 4e editie
15. Le Naourès C *et al.* (2011) A fatal case with disseminated *Myceliophthora thermophila* infection in a lymphoma patient. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 70: 267-269
16. Farina C *et al.* Fatal aortic *Myceliophthora thermophila* infection in a patient affected by cystic medial necrosis. *Med. Mycol.* 36: 113-118
17. Bourbeau P *et al.* Fatal disseminated infection caused by *Myceliophthora thermophila*, a new agent of mycosis: case history and laboratory characteristics. *J. Clin. Microbiol.* 30: 3019-3023
18. USDA ARS Fungal database. <https://nt.ars-grin.gov/fungaldatabases/> (bezoekt: 2 maart 2017)
19. American Phytopathological Society (APS). www.apsnet.org/SearchCenter/Pages/results.aspx (bezoekt: 2 maart 2017)
20. Animal and Plant health Inspection Service (APHIS). www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome (bezoekt: 2 maart 2017)
21. PHI-base. www.phi-base.org/searchFacet.htm?queryTerm=corynascus+thermophilus (bezoekt: 2 maart 2017)
22. Mycobank. www.mycobank.org/Biolomics.aspx?Table=Mycobank&Rec=6963&Fields=All (bezoekt: 2 maart 2017)
23. Q-Bank. www.q-bank.eu/Fungi/ (bezoekt: 2 maart 2017)