

Aan de staatssecretaris van Openbaar Vervoer en Milieu
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
De heer Ch.A. Jansen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 06 maart 2025
KENMERK CGM/250306-01
ONDERWERP Advies Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIV

Geachte heer Jansen,

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag over het dossier (IG 25-005_2.8-000) getiteld 'Production of modified Vesicular Stomatitis Virus', ingediend door Batavia Biosciences B.V., deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

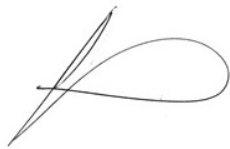
De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg) vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV), waarin het oppervlakte-eiwit van VSIV (VSIV-G) is vervangen door dat van Lassa virus, Marburg virus of Sudan virus (resultierend in gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP, en gg-VSIVΔG/SUDV-GP). De gg-virusdeeltjes worden aangeleverd door een derde partij. De aanvrager wil de werkzaamheden met deze gg-virusdeeltjes uitvoeren op niveau ML-II, met inbegrip van enkele aanvullende veiligheidsvoorschriften.

VSIV is een klasse 3 ziekteverwekker die een ziekte bij vee veroorzaakt, met symptomen die lijken op mond- en klauwzeer. Lassa virus, Marburg virus en Sudan virus veroorzaken zeer ernstige ziekten bij mensen en zijn geclassificeerd in klasse 4. Eerder was al toestemming verleend voor werkzaamheden met deze gg-VSIV-deeltjes, maar in de huidige aanvraag is de productiewijze anders, waarbij er VSIV-G-sequenties aanwezig. Er is een mogelijk risico dat er wildtype VSIV aanwezig is in de aangeleverde gg-deeltjes, wat beoordeeld moet worden.

De COGEM is van oordeel dat niet uitgesloten kan worden dat tijdens het productieproces recombinatie en reversie naar wildtype VSIV kan optreden. Maar op basis van de aangeleverde informatie over het testen hierop, kan echter uitgesloten worden dat er daadwerkelijk wildtype VSIV aanwezig is in de aangeleverde preparaten. De COGEM stemt daarom in met de uitvoering van werkzaamheden met gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP, gg VSIVΔG/SUDV-GP op ML-II, met inachtneming van enkele aanvullende voorwaarden.

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

Advies Inschaling van werkzaamheden met vesicular stomatitis Indiana virus met de oppervlakte-eiwit(ten) van Lassa virus, Marburg virus of Sudan virus

COGEM-advies CGM/250306-01

1. Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de inschaling van werkzaamheden met replicatiecompetent genetisch gemodificeerd (gg) vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV), waarbij de glycoproteïne volledig is vervangen door de glycoproteïne van Lassa virus, Marburg virus of Sudan virus (IG 25-005). De vergunningaanvraag is afkomstig van Batavia Biosciences B.V. te Leiden. De gg-VSIV-deeltjes zijn eerder vergund, maar zijn voor deze aanvraag op een andere manier vervaardigd dan destijds. De aanvrager zal de werkzaamheden uitvoeren voor een derde partij, die de gg-VSIV-virussen zal gebruiken in preklinische studies of vaccinatiestudies bij de mens, gericht tegen de eerdergenoemde virussen. De aanvrager verzoekt de infectie- en productiewerkzaamheden met chimere virusdeeltjes uit te voeren op ML-II, met inbegrip van enkele aanvullende voorschriften. De COGEM is gevraagd of zij kan instemmen met dit verzoek.

2. Vier verschillende virussen gebruikt voor vervaardiging van gg-virusdeeltjes

De aanvrager is voornemens om drie verschillende soorten gg-VSIV-deeltjes te maken, waarin het G-eiwit vervangen is door de glycoproteïne van Lassa virus (LASV, species *Mammarenavirus lassaense*), Marburg virus (MARV, species *Orthomarburgvirus marburgense*), of Sudan virus (SUDV, species *Orthoebolavirus sudanense*). Het vesicular stomatitis Indiana virus (*Vesiculovirus indiana*, VSIV, ook wel VSV genoemd) behoort binnen de familie van de *Rhabdoviridae* tot het genus *Vesiculovirus*.¹ LASV behoort binnen de familie van de *Arenaviridae* tot het genus *Mammarenavirus*.¹ Sudan virus behoort tot het genus *Orthoebolavirus*, Marburg virus tot het genus *Orthomarburgvirus*. Beide genera behoren tot de familie *Filoviridae*.¹

2.1 Achtergrondinformatie over Vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV)

Vesiculaire stomatitis virussen veroorzaken vesiculaire stomatitis in verschillende soorten hoefdieren. Deze ziekte is besmettelijk, wordt gekenmerkt door blaasjes op de tong, het tandvlees, de uiers en de hoeven van de dieren, en lijkt sterk op mond-en-klauwzeer.^{2,3} VSIV heeft als primaire gastheren runderen, varkens en paarden, maar ook knaagdieren kunnen geïnfecteerd worden.^{4,5} Het virus is enzoötisch in de Verenigde Staten, Midden-Amerika en een deel van Zuid-Amerika.^{3,6} Een uitbraak van VSIV kan tot grote economische schade leiden. Het virus wordt overgedragen door insecten, via direct contact met wondjes op de huid van besmette dieren, of via inhalatie van virus bevattende aerosolen.^{2,3,7}

VSIV kan ook mensen infecteren. Infectie vindt vaak plaats via blootstelling aan geïnfecteerde dieren.⁸ Ook is infectie door blootstelling aan het virus in het laboratorium beschreven.^{2,4} Infecties in de mens verlopen meestal zonder klinische verschijnselen, hoewel sommigen griepachtige symptomen

ontwikkelen.⁴ In zeer uitzonderlijke gevallen kan encefalitis optreden na infectie met VSIV.⁹ Verspreiding tussen mensen onderling is niet gerapporteerd.¹⁰

VSIV heeft een niet-gesegmenteerd negatief enkelstrengs RNA-genoom. Het genoom codeert voor vijf eiwitten: de nucleoproteïne (N), de phosphoproteïne (P), de 'large'-proteïne (L), de matrixproteïne (M) en de glycoproteïne (G). De N-, L- en P-eiwitten vormen een RNA-afhankelijk RNA-polymerase-complex dat verantwoordelijk is voor zowel virale transcriptie als replicatie. Het M-eiwit speelt een belangrijke rol in de vorming van het virusdeeltje, remming van de genexpressie van de gastheer, virus 'budding' en apoptose (geprogrammeerde celdood).^{2,11,12} De virusdeeltjes worden omhuld door een membraan waarin de glycoproteïne (VSIV-G) verankerd zit.^{2,13} Het VSIV-G eiwit kan binden aan de 'low density lipoprotein' receptor,¹⁴ die op veel soorten cellen aanwezig is. VSIV heeft hierdoor een breed celtropisme.¹⁵ Het VSIV-G eiwit wordt mede om die reden veel gebruikt om onder andere therapeutische lentivirussen te pseudotyperen.¹⁶

2.2 Achtergrondinformatie over Lassa virus

Het Lassa virus (LASV) veroorzaakt bij de mens een zeer ernstig ziektebeeld (Lassakoorts) dat in aanvang gekenmerkt wordt door (buik)griepachtige verschijnselen, en vervolgens kan leiden tot hemorragische koorts met een fatale afloop. De natuurlijke gastheren van LASV zijn bepaalde knaagdieren (*Mastomys* spp.), die in West-Afrika voorkomen.¹⁷

LASV heeft een negatief enkelstrengs gesegmenteerd RNA-genoom. Het virusdeeltje wordt omhuld door een membraan. Het genoom codeert voor vier eiwitten en bestaat uit twee segmenten: large (L) en small (S). Het L-RNA codeert voor de membraanproteïne (Z) en de virale polymerase (L). Het S-RNA codeert voor de precursor-glycoproteïne (GPC) en de nucleoproteïne (NP). De GPC is een trimeer dat na translatie wordt gekliefd in drie subunits: het 'stable signal peptide' (SSP), en de glycoproteïnen 1 (GP1) en 2 (GP2).^{18,19} Het SSP is een transmembraansignaalpeptide dat essentieel is bij infectie van de gastheercel. Het GP1-eiwit bindt aan de celreceptor en bepaalt daarmee het tropisme van het virus. Het GP2-eiwit is betrokken bij de fusie van het virusdeeltje met de celmembraan. LASV kent een breed celtropisme, waarbij het alpha-dystroglycaan (α -DG) gezien wordt als de belangrijkste celreceptor.^{20,21}

2.3 Achtergrondinformatie over Ebola en Marburg virus

Orthoebolavirus en *Orthomarburgvirus* zijn twee genera die behoren tot de familie *Filoviridae*. Ebolavirussen zijn onderverdeeld in zes soorten: Bombali virus (species *Orthoebolavirus bombaliense*), Reston virus (species *Orthoebolavirus restonense*), Bundibugyo virus (species *Orthoebolavirus bundibugyoense*), Sudan virus (SUDV, species *Orthoebolavirus sudanense*), Taï Forest virus (species *Orthoebolavirus taiense*) en Ebola virus (EBOV, species *Orthoebolavirus zairense*).¹ De laatste vier genoemde ebolavirussen zijn ziekteverwekkend voor de mens.²² Marburg virus (MARV, species *Orthomarburgvirus marburgense*) is de enige soort die behoort tot het genus *Orthomarburgvirus*.

Al deze virussen zijn endemisch in Centraal-Afrika en veroorzaken een zeer ernstige vorm van hemorragische koorts bij mensen en niet-menselijke primaten. Hierbij ontstaan interne bloedingen in het lichaam, die vaak leiden tot de dood.^{23,24,25} De grootste ebolavirusuitbraak vond plaats in West-

Afrika in de periode van 2014 tot 2016, waarbij 11.310 mensen overleden.²⁶ De virussen infecteren de mens en niet-menselijke primaten, maar ook vleermuizen en antilopen, en verspreiden zich via direct contact met geïnfecteerd bloed, andere lichaamsvloeistoffen of weefsel (bijv. vleesconsumptie van besmette wilde dieren).²²

Marburg-, en ebolavirussen hebben een negatief enkelstrengs RNA-genoom en de virusdeeltjes zijn omhuld door een lipidenmembraan. Het virale genoom codeert voor zeven eiwitten: nucleoproteïne (NP), RNA-afhankelijk RNA-polymerase factor (VP35), matrixeiwit (VP40), spike-glycoproteïne (GP_{1,2}), transcriptie-activator (VP30), secundair matrixeiwit (VP24) en RNA-afhankelijke RNA-polymerase (L).²⁷ De NP-, L- en VP-eiwitten spelen een rol bij de transcriptie en replicatie van het genoom. VP40 en VP24 spelen daarnaast nog een rol in de samenstelling van het virusdeeltje. Het GP-eiwit bevindt zich in het lipidenmembraan aan het virusoppervlak en gaat een interactie aan met de gastheercelreceptor, om zo de gastheercel te infecteren.²⁸

3. Voorgenomen werkzaamheden

De aanvrager is voornemens om infectie- en productiewerkzaamheden uit te voeren met replicatiecompetente chimere virusdeeltjes gebaseerd op VSIV. In deze virussen is het gen dat codeert voor het G-eiwit van VSIV vervangen door coderende sequentie van de glycoproteïne(n) van Lassa virus, Marburg virus, of Sudan virus (VSIVΔG/LASV-GPC, VSIVΔG/MARV-GP en VSIVΔG/SUDV-GP). De werkzaamheden worden door de aanvrager uitgevoerd voor een andere partij, die de gg-VSIV-virussen zal gebruiken in (pre)klinische vaccinatiestudies bij de mens, gericht tegen de genoemde virussen.

3.1 Constructie van VSIVΔG-varianten

De initiële productie van de VSIVΔG/LASV-GPC, VSIVΔG/MARV-GP en VSIVΔG/SUDV-GP wordt door een andere partij uitgevoerd en is geen onderdeel van deze adviesvraag. De aanvrager van onderhavige adviesvraag heeft al een vergunning voor werkzaamheden met deze chimere virussen indien de virusdeeltjes zijn vervaardigd in afwezigheid van VSIV-G sequenties. De virusdeeltjes uit deze aanvraag zijn echter geproduceerd in aanwezigheid van VSIV-G sequenties, waarbij gebruik is gemaakt van zes expressieplasmiden en één plasmide dat een cDNA-kopie van het gg-VSIV-genoom bevat achter een T7-promotor. In dit laatstgenoemde plasmide is de coderende sequentie van het VSIV-G-eiwit vervangen door die van de glycoproteïne(n) van de verschillende virussen. De zes expressieplasmiden betreffen één plasmide dat T7-polymerase tot expressie brengt, en vijf plasmiden die coderen voor de N-, P, M-, L- en G-eiwitten van VSIV.

Omdat de sequentie van VSIV-G tijdens de productie van de gg-virusdeeltjes aanwezig is, heeft de aanvrager gegevens aangeleverd om aan te tonen dat er in de batches van VSIVΔG/LASV-GPC, VSIVΔG/MARV-GP of VSIVΔG/SUDV-GP geen sequenties meer aanwezig zijn die coderen voor VSIV-G.

3.2 Infectiewerkzaamheden

Met de verkregen replicatiecompetente gg-virusdeeltjes (VSIVΔG/LASV-GPC, VSIVΔG/MARV-GP en VSIVΔG/SUDV-GP) zullen Verocellen (African green monkey kidney cells) geïnfecteerd worden. Ook zal

het gg-virus kleinschalig (<10 L) geproduceerd worden in een bioreactor. Daarnaast zal het virus gezuiverd en gekarakteriseerd worden. De aanvrager verzoekt deze werkzaamheden op ML-II te mogen uitvoeren.

3.3 Aanvullende voorschriften bij de werkzaamheden

De aanvrager verzoekt de werkzaamheden met de gg-VSIV-deeltjes uit te mogen voeren op ML-II. Hierbij worden twee aanvullende voorschriften in acht genomen voor ggo's die zich aerogeen kunnen verspreiden, of infectieus zijn via wondjes van de huid, zoals vermeld in Bijlage 9 van de Regeling ggo²⁹:

- tijdens de werkzaamheden worden handschoenen tot over de mouw van de werkkleding gedragen;
- open handelingen worden uitgevoerd in een veiligheidskabinet van klasse II.

De aanvrager stelt daarnaast als aanvullend voorschrift voor dat alle medewerkers van het laboratorium geen contact mogen hebben met varkens, paarden en herkauwers tot 3 dagen na werkzaamheden met VSIVΔG/LASV-GPC, VSIVΔG/MARV-GP en VSIVΔG/SUDV-GP.

Voor werkzaamheden in de bioreactor worden ook onderstaande voorschriften in acht genomen:

- de bioreactor heeft geen grotere effectieve inhoud dan 100 liter;
- de bioreactor is zo geconstrueerd, dat de verspreiding van genetisch gemodificeerde organismen is beperkt;
- de bemonstering van de bioreactor, de toevoeging van materiaal aan de bioreactor en de overdracht van materiaal naar een ander systeem, geschiedt zodanig dat de vorming en verspreiding van aerosolen en de besmetting van externe oppervlakken worden vermeden;
- de lozing van de inhoud van de bioreactor geschiedt nadat de eventueel aanwezige genetisch gemodificeerde organismen volgens een gevalideerde methode zijn geïnactiveerd.

4. Eerder COGEM-advies

De COGEM heeft VSIV ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3, omdat het virus gemakkelijk tussen dieren wordt overgedragen en de consequenties van een ontsnapping naar het milieu aanzienlijk kunnen zijn.³⁰ Infectie van de mens met LASV, MARV of SUDV gaat gepaard met zeer ernstige symptomen en een hoge kans op overlijden. Al deze virussen zijn derhalve ingedeeld in pathogeniteitsklasse 4.^{31,32}

De COGEM heeft meerdere malen geadviseerd over de inschaling van werkzaamheden met VSIV(ΔG)-chimeren met heterologe oppervlakte-eiwitten. In enkele gevallen achtte de COGEM de onderbouwing voor de attenuatie van gg-VSIV niet voldoende om omlaagschaling naar ML-II mogelijk te maken^{30,33}, of waren de validatietestgegevens ontoereikend om uit te sluiten of recombinatie en reversie naar wildtype op kon treden tijdens de productie^{34,35}.

In verschillende verzoeken tot omlaagschaling van gg-VSIV, waarbij het gen coderend voor het G-eiwit vervangen werd door het gen coderend voor het G-eiwit van het Ebola virus (gg-VSIV-ZEBOV)³⁶, het GPC-eiwit van het Lassa virus (VSIVΔG/LASVGPC)³⁷, of het S-eiwit van verschillende coronavirussen (gg-VSIVΔG-CoV-S)³⁸, was de COGEM van oordeel dat het betreffende gg-VSIV voldoende

geattenuëerd was ten opzichte van wildtype VSIV om omlaagschaling van ML-III naar ML-II niveau te rechtvaardigen, onder voorwaarde van enkele aanvullende voorschriften. Ook heeft de COGEM positief geadviseerd over de omlaagschaling van werkzaamheden met een gg-VSIV waarin de sequentie van het G-eiwit gedeleteerd is, en het virusdeeltje gepseudotypeerd is met de glycoproteïne van ebolavirussen (o.a. SUDV), of MARV.³⁹ Het virale genoom van de deeltjes in die aanvraag bevat niet de coderende sequentie van de oppervlakte-eiwitten.

Recentelijk heeft de COGEM geadviseerd over een verzoek tot omlaagschaling van gg-VSIV, waarbij het gen coderend voor het G-eiwit vervangen werd door het de coderende sequentie van de glycoproteïnen van Sindbis virus (gg-VSIVΔG/SINV).⁴⁰ Ook hierbij was de gg-VSIVΔG geproduceerd door een andere partij, in aanwezigheid van de VSIV-G-sequentie. Hierbij was de COGEM van oordeel dat de risico's voor mens en milieu verwaarloosbaar klein zijn op ML-II, mits gegevens overlegd kunnen worden waaruit blijkt dat de aanwezigheid van recombinanten uitgesloten is, en enkele aanvullende voorschriften werden nagevolgd.

5. Overweging en advies

De aanvrager is voornemens om werkzaamheden uit te voeren met replicatiecompetent chimeer gg-VSIV waarvan de sequentie van het VSIV-G-eiwit is vervangen door de sequenties van glycoproteïne(n) van LASV, MARV en SUDV. Werkzaamheden met de gg-VSIV's in het onderhavige advies zijn vergund op ML-II, waarbij de virusdeeltjes zijn geproduceerd in afwezigheid van coderende sequenties van het VSIV-G-eiwit. Deze vergunningen zijn mede op basis van het COGEM-advies over gg-VSIV-LASV³⁷ en gg-VSIV-ZEBOV³⁶ verstrekt. Er is voor deze gg-deeltjes derhalve al gekeken naar de attenuatie, het gastheerbereik en het celtropisme van de gg-VSIV's, evenals naar mogelijke verspreiding naar het milieu. Omdat de productiewijze van de virusdeeltjes in de onderhavige anders is, doordat deze plaatsvindt in aanwezigheid van de coderende VSIV-G-sequentie, wordt hieronder de mogelijkheid van recombinatie tijdens het productieproces overwogen.

5.1 Recombinatie tijdens het productieproces van de gg-VSIV's

Tijdens het productieproces van gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP en gg-VSIVΔG/SUDV-GP is gebruik gemaakt van een plasmide waarop de coderende sequentie van VSIV-G aanwezig is. Wanneer er overlappende sequenties aanwezig zijn, bestaat het risico dat er tijdens de productie recombinatie optreedt tussen de sequenties op het VSIV-G-plasmide en de plasmiden van gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP of gg-VSIVΔG/SUDV-GP. Recombinatie zou kunnen leiden tot reversie naar wildtype VSIV. Recombinatie tussen negatieve enkelstrengs RNA-virussen is zeer zeldzaam.⁴¹ De *Rhabdoviridae* staan niet bekend om het ontstaan van recombinanten. Informatie over de aanwezigheid van eventuele overlappende sequenties tijdens het productieproces van de gg-virusdeeltjes is niet aanwezig in de vergunningaanvraag.

De COGEM is van oordeel dat de kans op recombinatie tijdens de productie zeer klein is, maar het kan niet geheel uitgesloten worden. Het is derhalve van belang dat er aangetoond wordt dat in de te gebruiken batches gg-virusdeeltjes geen VSIV-G sequenties aanwezig zijn.

De aanvrager heeft gegevens aangeleverd over het productieproces van de gg-virusdeeltjes en over de zogenoemde 'Adventitious Virus Assay' (AVA)-test. Deze test wordt uitgevoerd om aan te tonen dat er geen VSIV-deeltjes die VSIV-G-sequenties bevatten zijn ontstaan door recombinatie. De aanvrager geeft aan dat na electroporatie van de zes plasmiden naar Verocellen, en het ontstaan van cytopatisch effect (CPE), het gelanceerde gg-virus driemaal plaque gezuiverd wordt. Bij elke plaquezuiveringsstap wordt de aanwezigheid van de geïnseerde glycoproteïne (van LASV, MARV of SUDV) geverifieerd met Western blot. Daarna wordt het gg-VSIV nog zes keer gepasseerd in Verocellen. In de AVA-test wordt door middel van 'Next Generation Sequencing' getracht te achterhalen of wild-type sequenties aanwezig zijn in de batches van gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP of gg-VSIVΔG/SUDV-GP die overlappen met de sequentie van VSIV-G. De aanvrager heeft aangegeven dat deze test een detectieondergrens heeft van 10³ genoomkopieën per mL.

De COGEM is van oordeel dat de AVA-test voldoende gevalideerd en dat de test in combinatie met de beschreven plaquezuiveringsstappen en seriële passage in Verocellen voldoende gevoelig is. In de overlegde gegevens zijn geen sequenties gevonden die overeenkomen ('alignen') met de coderende sequentie van het G-eiwit van VSIV. Het is onwaarschijnlijk dat eventueel ontstaan wildtype virus na de passages in Verocellen niet door de AVA-test zou worden gedetecteerd.

6. Conclusie

Alles in overweging nemende, is de COGEM van oordeel dat de kans dat wildtype VSIV aanwezig is in de virusbatches – ontstaan door recombinatie tijdens de initiële productie van gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP en gg-VSIVΔG/SUDV-GP – verwaarloosbaar klein is. De COGEM stemt in met de uitvoering van de voorgenomen werkzaamheden met gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP en gg-VSIVΔG/SUDV-GP op ML-II niveau, waarbij alle aanvullende voorschriften die genoemd zijn in paragraaf 3.3 worden nagevolgd.

7. Signalerende opmerking

Met betrekking tot de bioreactor gelden de standaard aanvullende voorschriften voor activiteiten met een bioreactor op ML-II. De COGEM wijst erop dat in het geval van een incident met de bioreactor, bijvoorbeeld bij lekkage, moet worden voorkomen dat de gg-VSIVΔG/LASV-GPC, gg-VSIVΔG/MARV-GP of gg-VSIVΔG/SUDV-GP de ruimte verlaat en op deze manier in het milieu terecht kan komen. Om dit te voorkomen moet de vloeistof opgevangen en geïnactiveerd kunnen worden, hetzij door bijvoorbeeld gebruik van lekbakken die de volledige inhoud van de bioreactor kunnen opvangen, of vloeistofdrempels in de werkruimte.

Referenties

1. International Committee on Taxonomy of Viruses. <https://ictv.global/taxonomy> (bezocht: 21-2-2025)
2. Lyles DS *et al.* (2013). *Rhabdoviridae*. In: Fields Virology, 6th ed. Ed. Knipe MD & Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
3. Letchworth GJ *et al.* (1999). Vesicular stomatitis. *Vet. J.* 157: 239-260
4. Lichty BD *et al.* (2004). Vesicular stomatitis virus: re-inventing the bullet. *Trends Mol. Med.* 10: 210-216

5. Jonkers AH *et al.* (1964). Cocal virus, a new agent in Trinidad related to vesicular stomatitis virus, type Indiana. *Am. J. Vet. Res.* 25: 236-242
6. Liu G *et al.* (2021). Vesicular stomatitis virus: from agricultural pathogen to vaccine vector. *Pathogens*. 10: 1092
7. Rozo-Lopez P *et al.* (2018). Vesicular stomatitis virus transmission: A comparison of incriminated vectors. *Insects* 9: 190
8. Fine SM (2014). Vesicular stomatitis virus and related vesiculoviruses. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Eds.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2014; Volume 2, pp. 1981-1983.e1
9. Quiroz E *et al.* (1988). A human case of encephalitis associated with vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 39: 312-314
10. Public Health Agency of Canada (2012). www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/vesicular-stomatitis-virus.html (bezocht: 24 februari 2022)
11. Ahmed M *et al.* (2003). Ability of the matrix protein of vesicular stomatitis virus to suppress beta interferon gene expression is genetically correlated with the inhibition of host RNA and protein synthesis. *J. Virol.* 77: 4646-4657
12. von Kobbe C *et al.* (2000). Vesicular stomatitis virus matrix protein inhibits host cell gene expression by targeting the nucleoporin Nup98. *Mol. Cell* 6: 1243-1252
13. International Committee on Taxonomy of Viruses. Genus: Vesiculovirus. https://talk.ictvonline.org/ictvreports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdoviridae/805/genus-vesiculovirus (bezocht: 28 februari 2025)
14. Finkelshtein D *et al.* (2013). LDL receptor and its family members serve as the cellular receptors for vesicular stomatitis virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110: 7306-7311
15. Nikolic J *et al.* (2018). A. Structural basis for the recognition of LDL-receptor family members by VSV glycoprotein. *Nat. Commun.* 9: 1029
16. Munis AM *et al.* (2020). A tool with many applications: Vesicular stomatitis virus in research and medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 20: 1187-1201
17. Buchmeier MJ *et al.* (2013). *Arenaviridae*. In: Fields Virology, 6th ed. Ed. Knipe MD & Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
18. Yun NE & Walker DH (2012). Pathogenesis of Lassa fever. *Viruses* 4: 2031-2048
19. Hastie KM & Saphire EO (2018). Lassa virus glycoprotein: stopping a moving target. *Curr. Opin. Virol.* 31: 52-58
20. Cao W *et al.* (1998). Identification of α -dystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 282: 2079-2081
21. Kunz S *et al.* (2005). Characterization of the interaction of Lassa fever virus with its cellular receptor α -dystroglycan. *J. Virol.* 79: 5979-5987
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Ebola virus Disease <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/index.html> (bezocht op 16 juli 2021)
23. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) Ebola. <https://www.rivm.nl/ebola> (bezocht op 16 juli 2021)
24. World Health Organisation. Ebola virus disease fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease> (bezocht: 21-2-2025)
25. World Health Organization (WHO). Ebola virus disease. Fact sheet. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/ (bezocht: 21-2-2025)
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Ebola outbreak in West Afrika 2014-2016. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html> (bezocht: 21-2-2025)
27. Feldmann H *et al.* (2013). Filoviridae: Marburg and Ebola viruses. In: Fields virology, 6th edition. Edited by Knipe DM & Howley PM. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia
28. Kuhn JH *et al.* (2006). Conserved receptor-binding domains of Lake Victoria marburgvirus and Zaire ebolavirus bind a common receptor. *J. Biol. Chem.* 281: 15951-15958
29. Regeling ggo milieubeheer 2013. Bijlage 9 <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2025-01-01#Bijlage9> (bezocht: 24 februari 2025)
30. COGEM (2025). Advies Heroverweging pathogeniteitsclassificatie van Newcastle disease virus en drie vesiculaire stomatitis virussen. COGEM-advies CGM/250228-01
31. COGEM (2013). Classificatie humaan- en dierpathogene RNA virussen. COGEM-advies CGM/131031-02
32. COGEM (2012). Classificaties van humaan- en dierpathogene virussen. COGEM-advies CGM/120301-01
33. COGEM (2012). Inschaling van onderzoek naar Ebolavirus en Marburgvirus infecties met genetisch gemodificeerd VSIV. COGEM advies CGM/120417-02

34. COGEM (2016). Inschaling werkzaamheden met HIV-Env gepseudotypeerd gg-Vesicular stomatitis Indiana virus (VSIV). COGEM advies CGM/161221-01
35. COGEM (2017). Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIV. COGEM advies CGM/170426-01
36. COGEM (2016). Omlaagschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd (gg)-Vesicular stomatitis Indiana virus. COGEM advies CGM/160310-01
37. COGEM (2018). Inschaling van werkzaamheden met Vesicular stomatitis Indiana virus voorzien van het oppervlakte-eiwit van Lassavirus. COGEM advies CGM/181025-01
38. COGEM (2023). Inschaling van werkzaamheden met gg-VSIV gepseudotypeerd met het S-glycoproteïne van verschillende coronavirussen. COGEM advies CGM/230308-01
39. COGEM (2016). Omlaagschaling van werkzaamheden met gepseudotypeerd, 'single-round' genetisch gemodificeerd Vesicular stomatitis Indiana virus. COGEM advies CGM/160502-04
40. COGEM (2024). Advies omlaagschaling werkzaamheden met gg-VSIV. COGEM advies CGM/241113-01
41. Simon-Loriere E & Holmes EC (2011). Why do RNA viruses recombine? Nat. Rev. Microbiol. 9:617-626