

II

(Acts whose publication is not obligatory)

COMMISSION

COMMISSION DECISION

of 28 February 2005

establishing guidance notes supplementing part B of Annex II to Council Directive 90/219/EEC on the contained use of genetically modified micro-organisms

(notified under document number C(2005) 413)

(Text with EEA relevance)

(2005/174/EC)

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Council Directive 90/219/EEC of 23 April 1990 on the contained use of genetically modified micro-organisms⁽¹⁾, and in particular the introductory paragraph of part B of Annex II thereto,

After consulting the European Food Safety Authority⁽²⁾,

Whereas:

- (1) The criteria listed in part B of Annex II to Directive 90/219/EEC must be met in order to establish the safety of a genetically modified micro-organism (GMM) for human health and the environment and its suitability for inclusion in part C of Annex II to that Directive.
- (2) The application of those criteria should be facilitated through the provision of guidance notes for Member States, as an aid to ensuring that the national competent authorities carry out their preliminary assessment in an appropriate manner and provide appropriate information to users as to the content of dossiers to be submitted.

- (3) The measures provided for in this Decision are in accordance with the opinion of the Committee established under Article 21 of Directive 90/219/EEC,

HAS ADOPTED THIS DECISION:

Article 1

The guidance notes set out in the Annex to this Decision shall be used to supplement part B of Annex II to Directive 90/219/EEC.

Article 2

This Decision is addressed to the Member States.

Done at Brussels, 28 February 2005.

For the Commission

Stavros DIMAS

Member of the Commission

⁽¹⁾ OJ L 117, 8.5.1990, p. 1. Directive as last amended by Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council (OJ L 284, 31.10.2003, p. 1).

⁽²⁾ The EFSA Journal (2003) 18, pp. 1 to 15.

ANNEXE

Notes explicatives complétant l'annexe II, partie B, de la directive 90/219/CEE

INTRODUCTION

Seuls les types de MGM qui satisfont aux critères généraux et aux critères spécifiques énoncés dans la partie B de l'annexe II sont jugés recevables pour figurer dans la partie C de l'annexe II.

Tous les MGM figurant dans la partie C de l'annexe II seront publiés au Journal officiel, accompagnés de leurs caractéristiques d'identification ou sources de référence appropriées. Pour déterminer si un type de MGM peut être inscrit à l'annexe II, partie C, il y a lieu d'examiner tous les éléments et, le cas échéant, le processus utilisé pour construire le MGM. Il convient de signaler que, même si tous les aspects doivent être pris en considération, seules les propriétés du MGM seront examinées au regard des critères énoncés à l'annexe II, partie B. Si tous les constituants du MGM ont été examinés individuellement et jugés sans danger, il est probable que le MGM satisfera aux critères d'innocuité. Cela ne doit cependant pas être considéré comme acquis et cette hypothèse doit être vérifiée avec soin.

Si des MGM intermédiaires sont produits pour obtenir un MGM définitif, ces intermédiaires doivent aussi être examinés au regard des critères de l'annexe II, partie B, pour chaque type considéré, afin d'exclure de facto l'utilisation confinée dans son ensemble. Les États membres doivent veiller à ce que les présentes lignes directrices soient appliquées par les utilisateurs, afin de faciliter le respect des critères lors de la préparation des dossiers établissant l'innocuité des types de MGM à inscrire dans la partie C de l'annexe II, ainsi que par les autorités nationales compétentes pour évaluer le respect de la réglementation.

Les dossiers doivent contenir des éléments de preuve précis et concrets pour permettre aux États membres de vérifier que les déclarations concernant l'innocuité des MGM au regard des critères susmentionnés sont justifiées. Il conviendra d'appliquer le principe de précaution en cas d'incertitude scientifique, et aucune exemption ne sera envisagée pour un MGM en l'absence de preuves convaincantes du respect de ces critères.

L'autorité nationale compétente qui reçoit un dossier à cet effet doit, après s'être assurée du respect des critères, transmettre ce dossier à la Commission qui, à son tour, consulte le comité institué par l'article 21 de la directive au sujet de l'inscription du MGM en question à l'annexe II, partie C. Les définitions des termes utilisés sont données dans l'appendice 1.

1. CRITERES GÉNÉRAUX

1.1. *Vérification/authentification de la souche*

L'identité de la souche doit être établie et authentifiée, et le vecteur ou insert bien caractérisé en ce qui concerne sa structure et sa fonction telles qu'elles apparaissent dans le MGM final. Un historique détaillé de la souche (et de ses modifications génétiques) est très utile pour évaluer l'innocuité. Il convient de connaître les liens taxinomiques avec les micro-organismes apparentés, connus et nocifs, car cela peut renseigner sur d'éventuelles caractéristiques nocives qui ne s'expriment pas en temps normal, mais qui pourraient s'exprimer du fait de la modification génétique. Les systèmes de culture de cellules et de tissus eucaryotes doivent être vérifiés afin d'en établir l'identité suivant les critères de classifications internationales (par exemple: ATCC).

Les renseignements historiques, les comptes rendus de sécurité, les détails taxinomiques et les données sur les marqueurs phénotypiques et génétiques doivent être recherchés dans la littérature pertinente (par exemple: Bergey's Manual of *Determinative Bacteriology*, articles et revues scientifiques, et informations données par les sociétés qui fournissent l'ADN). Des renseignements utiles peuvent aussi être obtenus auprès des collections de cultures et des associations de collections de cultures telles que la Fédération mondiale des collections de cultures (FMCC) qui publie le répertoire mondial des collections de cultures de micro-organismes, et l'Organisation européenne des collections de cultures (ECCO). Les grandes collections de cultures européennes qui conservent de vastes groupes de micro-organismes doivent également être prises en considération. Dans le cas d'un nouvel isolat ou d'une souche n'ayant pas été étudiée à fond, toutes les questions restées en suspens devront trouver une réponse grâce aux tests effectués pour confirmer l'identité du MGM. La question de l'identité pourrait en effet se poser lorsque la souche du MGM diffère notablement de la ou des souches parentes, par exemple, lorsque le MGM est issu d'une fusion cellulaire ou lorsqu'il résulte de multiples modifications génétiques.

Les tests qui permettent de confirmer l'identité de la souche font appel aux méthodes suivantes: morphologie, coloration, examen au microscope électronique, typage sérologique, profils nutritionnels fondés sur l'utilisation et/ou la dégradation, analyse des isoenzymes, profil protéique et des acides gras, pourcentage des bases C + G, empreintes ADN/ARN, amplification de séquences ADN/ARN spécifiques, analyse par sondes génétiques, hybridation avec des sondes à ADN spécifiques de l'ARNr, et séquençage des acides nucléiques. Les résultats de ces tests doivent être dûment étayés.

La situation idéale pour l'identification des gènes présents dans le MGM final est lorsque la séquence complète de nucléotides du vecteur ou de l'insert est connue. La fonction de chaque unité génétique peut alors être expliquée. La taille du vecteur et de l'insert doit se limiter autant que possible aux séquences génétiques nécessaires pour remplir la fonction voulue, de manière à réduire le risque d'introduction et d'expression de fonctions cryptiques ou d'acquisition de caractéristiques génétiques non souhaitées.

1.2. *Attestation de l'innocuité*

Il convient d'apporter la preuve de la sécurité d'utilisation du MGM en produisant des résultats d'essais antérieurs, des données tirées de la littérature ou des comptes rendus attestant l'innocuité de l'organisme. Il est à noter qu'une sécurité d'utilisation attestée ne prouve pas nécessairement l'innocuité du MGM, notamment lorsque celui-ci a été utilisé dans des conditions rigoureusement contrôlées pour des raisons de sécurité.

L'attestation dûment établie de l'innocuité de la souche réceptrice ou parentale est déterminante pour décider si un MGM satisfait au critère d'innocuité. Le MGM peut toutefois différer notablement de ses parents et il faut donc vérifier que ces différences n'affectent pas la sécurité. Une prudence particulière s'impose si la modification génétique visait à éliminer une caractéristique nuisible ou pathogène de la souche réceptrice ou parentale. Dans ce cas, des documents prouvant clairement la suppression effective des caractéristiques nuisibles ou potentiellement nuisibles doivent être produits pour établir l'innocuité. En l'absence de données sur la souche réceptrice ou parentale considérée, il est possible d'utiliser les données rassemblées pour l'espèce. Ces données, complétées par un examen de la littérature et une étude taxinomique de la variation de la souche au sein de l'espèce, peuvent permettre de prouver l'innocuité de la souche réceptrice ou parentale concernée.

En l'absence d'informations permettant de prouver l'innocuité, les tests appropriés devront être effectués pour établir l'innocuité du MGM.

1.3. *Stabilité génétique*

La modification génétique ne doit pas rendre le MGM plus stable que le micro-organisme de départ si cela risque d'avoir des effets nuisibles.

Lorsque la sécurité est susceptible d'être compromise par une instabilité de la modification génétique, il convient de prouver la stabilité du MGM. Cette remarque vaut en particulier lorsque le MGM a fait l'objet d'une mutation inactivante pour atténuer des propriétés nocives.

2. CRITÈRES SPÉCIFIQUES

2.1. *Absence de pathogénicité*

Le MGM ne doit pas être capable de provoquer des maladies ou des effets nuisibles chez l'homme, les végétaux ou les animaux sains, dans des conditions normales d'utilisation ou à la suite d'un incident relativement prévisible comme une blessure par piqûre d'aiguille, une ingestion accidentelle, une exposition à un aérosol et une dissémination entraînant une exposition de l'environnement. S'il existe une probabilité que des individus immunodéprimés soient exposés au MGM, par exemple lorsque le MGM est destiné à être utilisé dans un environnement clinique, il y a lieu de tenir compte des effets possibles de cette exposition pour évaluer l'innocuité générale de cet MGM.

Les recherches bibliographiques et les informations de base rassemblées pour l'examen des critères généraux devraient fournir la plupart des informations requises pour la présente évaluation. Il convient également d'étudier les données relatives aux consignes de manipulation et de sécurité prescrites pour l'espèce considérée et les souches proches. La consultation des listes d'organismes pathogènes pour l'homme, pour les animaux ou pour les plantes est également conseillée.

Les vecteurs viraux eucaryotes dont l'inscription à l'annexe II, partie C, est envisagée ne doivent pas provoquer d'effets nocifs pour l'homme et pour l'environnement. Leur origine doit être connue, de même que les mécanismes permettant de les atténuer et de stabiliser les caractères concernés. Il convient autant que possible de confirmer la présence de tels caractères dans le virus, avant et après la modification. Avec de tels vecteurs, il est préférable de ne recourir qu'à des mutations par délétion. Les constructions utilisant des vecteurs viraux à ADN ou ARN issus de cultures de cellules hôtes où aucun virus infectieux n'est utilisé ou susceptible d'être produit sont également envisageables.

On peut considérer que les souches non virulentes d'espèces pathogènes avérées, comme les vaccins vivants pour l'homme et l'animal, ne posent pas de risque sanitaire et qu'elles remplissent donc les critères de l'annexe II, partie B, pour autant que:

- 1) l'innocuité de la souche soit établie et l'absence d'effets néfastes pour l'homme, l'animal ou l'environnement attestée (littérature), ou que

- 2) la souche présente un déficit stable en facteurs génétiques de virulence ou ait subi des mutations stables dont on sait qu'elles atténuent suffisamment la virulence (tests de pathogénicité, analyse génétique, sondes génétiques, détection de phages et de plasmides, cartographie de restriction, séquençage, sondes protéiques), et que son innocuité soit suffisamment attestée. Le risque de réversion d'une délétion ou d'une mutation de gène par un nouveau transfert de gène doit être pris en considération.

Si une étude bibliographique et taxonomique ne livre pas les informations voulues, il convient de soumettre le micro-organisme aux tests de pathogénicité appropriés. Ces tests doivent être réalisés sur le MGM, mais il peut se révéler opportun, dans certains cas, d'effectuer des tests sur la souche hôte ou parentale. Lorsque le MGM diffère considérablement de l'organisme ou des organismes dont il dérive, il faut veiller à ne pas tirer de conclusions hâtives quant à son absence de pathogénicité.

Voici quelques exemples de souches réceptrices ou parentales permettant d'obtenir des MGM susceptibles de satisfaire aux critères requis pour pouvoir figurer dans la partie C de l'annexe II:

- dérivés de souches bactériennes suffisamment inactivées, comme *Escherichia coli* K12 et *Staphylococcus aureus* 83254, dont la croissance et la survie dépendent de l'apport de nutriments absents chez l'homme ou dans l'environnement en dehors du milieu de culture (par exemple: besoins en acide diaminopimélique et en thymine),
- les cultures de cellules et de tissus eucaryotes (végétaux ou animaux, y compris de mammifères) peuvent également être considérées comme des hôtes suffisamment inactivés. Les MGM dérivés de ces cellules doivent remplir les autres critères mentionnés dans le présent document (absence d'agents adventices nuisibles et vecteurs non mobilisables),
- souches d'hôtes de types sauvages non pathogènes occupant des niches écologiques extrêmement spécialisées, de sorte qu'une dissémination accidentelle aurait un impact minime sur l'environnement, ou bien très répandues mais inoffensives, de sorte qu'une dissémination accidentelle aurait des conséquences minimales pour l'homme, l'animal et les plantes. Il s'agit par exemple d'hôtes tels que les bactéries lactiques, les rhizobactéries, les thermophiles extrêmes, les bactéries ou champignons produisant des antibiotiques. Il doit s'agir de micro-organismes dont les caractéristiques génétiques et moléculaires ont été bien étudiées.

Le vecteur ou l'insert tels qu'ils apparaissent dans le MGM final ne doivent pas contenir de gènes exprimant une protéine active ou un transcrite (facteurs de virulence, toxines, etc.) à des concentrations et sous une forme conférant au MGM un phénotype susceptible de provoquer une maladie chez l'homme, l'animal ou les plantes, ou d'entraîner des effets néfastes pour l'environnement.

Il convient d'éviter d'utiliser un vecteur ou un insert contenant des séquences qui codent pour des caractères nocifs chez certains micro-organismes, même s'ils ne confèrent pas au MGM un phénotype susceptible de provoquer une maladie chez l'homme, l'animal ou les plantes, ou d'entraîner des effets néfastes pour l'environnement. Il faut également veiller à ce que le matériel génétique inséré ne code pas pour un déterminant de pathogénicité capable de se substituer à une mutation inactivante présente dans l'organisme parental.

Le phénotype résultant d'un vecteur peut dépendre de l'organisme récepteur ou parental. Ce qui est vrai pour un hôte n'est pas automatiquement applicable lorsque la construction est transférée à un hôte différent. Par exemple, un rétrovirus inactivé utilisé comme vecteur dans des bactéries ou dans la plupart des lignées cellulaires serait incapable de produire des particules virales infectieuses. En revanche, ce même vecteur utilisé dans une lignée cellulaire d'encapsulation produirait des particules virales infectieuses et, selon la nature de la désactivation et des séquences insérées, pourrait conférer au MGM un phénotype susceptible de provoquer une maladie.

2.1.1. Absence de génotoxicité

Le MGM ne doit pas produire de toxines non voulues ni présenter une génotoxicité accrue du fait de la modification génétique. Les exotoxines, les endotoxines et les mycotoxines figurent parmi les toxines bactériennes. L'examen de la souche réceptrice ou parentale peut donner d'utiles informations sur ce point.

Lorsque la souche réceptrice ou parentale est exempte de toxines, il faut prendre garde à ce que le vecteur ou l'insert n'introduise pas de toxines et à ce qu'il ne stimule ou ne déprime pas la production de toxines. La recherche de toxines doit être effectuée avec soin, bien que la présence de ces substances ne signifie pas nécessairement qu'il faille exclure le MGM de l'annexe II, partie C.

2.1.2. Absence d'allergénicité

Alors que tous les micro-organismes sont potentiellement allergisants, certaines espèces sont des allergènes reconnus dont on peut trouver la liste dans les directives 93/88/CEE du Conseil et 95/30/CE de la Commission⁽¹⁾ et 95/30/CE de la Commission⁽²⁾ et dans leurs versions modifiées. Il convient d'examiner si le MGM considéré appartient à ce groupe. Les constituants allergisants des micro-organismes comprennent les parois cellulaires, les spores, les métabolites naturels (par exemple: enzymes protéolytiques) et certains antibiotiques. Si le vecteur et l'insert sont exprimés dans le MGM final, le produit génique ne doit pas avoir d'activité biologique susceptible de produire des allergènes notables. Il est à noter que ce critère ne peut pas être appliqué de manière absolue.

2.2. Absence d'agents pathogènes nuisibles

Le MGM ne doit pas contenir d'agents adventices connus tels que mycoplasmes, virus, bactéries, champignons ou autres cellules végétales ou animales, symbiotes, susceptibles d'entraîner des effets néfastes. L'utilisation d'une souche réceptrice ou parentale notoirement exempte d'agents adventices nuisibles permet d'éviter ce risque, mais il ne faut pas partir du principe qu'un MGM est nécessairement exempt d'agents adventices parce que le ou les organismes parentaux l'étaient. Il se peut en effet que de nouveaux agents aient été introduits pendant la construction du MGM.

Il convient en particulier de vérifier avec soin que les cultures de cellules animales ne contiennent pas d'agents adventices potentiellement nocifs comme le virus de la chorio-méningite lymphocytaire ou des mycoplasmes tels que *Mycoplasma pneumoniae*. Les agents adventices sont parfois difficiles à détecter. Tous les éléments tendant à réduire l'efficacité du dépistage doivent être pris en considération.

2.3. Transfert de matériel génétique

Le matériel génétique inséré dans le MGM ne doit pas être transférable ni mobilisable si cela risque de conférer un phénotype nocif au micro-organisme récepteur.

Le vecteur et l'insert ne doivent transférer aucun marqueur de résistance au MGM si la résistance risque de compromettre le traitement thérapeutique. La présence de tels marqueurs n'implique pas a priori que le MGM ne pourra pas être inscrit à l'annexe II, partie C, mais elle fait ressortir la nécessité de veiller à ce que de tels gènes ne soient pas mobilisables.

Si le vecteur est un virus, un cosmide ou tout type de vecteur dérivé d'un virus, il doit aussi être rendu non lysogène lorsqu'il est utilisé comme vecteur de clonage (absence du répresseur cI-lambda). L'insert ne doit pas être mobilisable du fait de la présence, par exemple, de séquences de provirus transférables ou d'autres séquences de transposition fonctionnelles.

Certains vecteurs qui sont intégrés dans le chromosome de l'hôte peuvent aussi être considérés comme non mobilisables, mais l'analyse doit être effectuée cas par cas, notamment en ce qui concerne les mécanismes susceptibles de faciliter la mobilité des chromosomes (par exemple, présence d'un facteur sexuel chromosomique) ou la transposition à d'autres réplicons pouvant être présents chez l'hôte.

2.4. Innocuité pour l'environnement en cas de dissémination involontaire

Des dommages pour l'environnement ne peuvent survenir qu'à la condition que le MGM puisse survivre et qu'il présente des caractéristiques dangereuses. Lors de l'évaluation des dommages pour l'environnement, il y a lieu de tenir compte des diverses conditions environnementales existant dans les États membres et, si nécessaire, d'envisager des scénarios extrêmes. Le cas échéant, les modalités des précédentes disséminations (volontaires ou non) seront précisées, ainsi que tout effet associé sur l'environnement.

2.4.1. Survie des organismes

Pour déterminer si un MGM est susceptible d'avoir des effets néfastes pour l'environnement ou de provoquer des maladies chez les animaux et les végétaux, il faut chercher à savoir si ses caractéristiques biologiques vont renforcer, maintenir ou affaiblir sa capacité de survie dans l'environnement. Si le MGM est rendu biologiquement incapable de survivre dans l'environnement, il ne survivra pas longtemps en dehors du confinement, de sorte que le risque d'interaction avec l'environnement est limité.

L'étude des éventuels effets néfastes pour l'environnement doit aussi tenir compte du devenir possible des MGM disséminés involontairement dans le réseau trophique.

⁽¹⁾ JO L 268 du 29.10.1993, p. 71.

⁽²⁾ JO L 155, 6.7.1995, p. 41.

2.4.2. Dispersion

Pour pouvoir s'implanter dans l'environnement, un MGM doit survivre à la dispersion, trouver une niche et s'y installer. La méthode de dispersion et la probabilité de survie pendant la dispersion doivent être prises en considération. De nombreux micro-organismes survivent lorsqu'ils sont dispersés dans des aérosols et des gouttelettes ou via des insectes et des vers, par exemple.

2.4.3. Implantation des organismes dans l'environnement

L'implantation dans un environnement particulier dépend de la nature de l'environnement dans lequel le MGM est disséminé et de sa capacité à survivre au transfert dans ce nouvel environnement. Le potentiel d'implantation dans une niche appropriée varie en fonction de la taille de la population viable, de la taille de la niche et de la fréquence des niches adaptées à l'espèce. Ce potentiel est différent pour chaque espèce. La résistance ou la sensibilité aux facteurs de stress biotique et abiotique joue également un rôle important dans l'implantation d'un MGM dans l'environnement. La persistance d'un MGM dans l'environnement pendant une période assez longue est liée à sa capacité à survivre et à s'adapter aux conditions environnementales ou à développer un taux de croissance compétitif. Ces facteurs peuvent être influencés par la modification génétique et le site de l'intégration. Dans certains cas, la modification génétique est peu susceptible de produire cet effet, notamment lorsque:

- le produit génique contribuant à la formation d'un métabolite secondaire, formé à la fin de la croissance, est incapable d'initier la croissance.

2.4.4. Transfert de matériel génétique

On dispose aujourd'hui de davantage d'informations sur le transfert de matériel génétique entre micro-organismes. Même si le MGM a une capacité de survie très limitée, il importe de déterminer la capacité du matériel génétique introduit à persister dans l'environnement ou à être transféré à d'autres organismes et à créer des nuisances. Il a été démontré que le transfert de matériel génétique intervenait, en conditions expérimentales, par exemple, dans le sol (y compris dans la rhizosphère), dans l'appareil digestif des animaux et dans l'eau, par conjugaison, transduction ou transformation.

Le risque de transfert de matériel génétique à partir d'un MGM qui a une faible probabilité de croissance et des chances de survie limitées est très faible. Un transfert actif est quasiment exclu si le MGM ne contient pas de plasmides autotransférables ou de phages transducteurs. Le risque est très faible si le vecteur/insert n'est pas autotransférable et s'il est peu mobilisable.

APPENDIX 1

Definitions of terms used in this document

Adventitious agents — other micro-organisms, active or latent, existing alongside/inside the required micro-organism.

Antigen — any molecule which induces B cells to produce a specific antibody. A molecule which can be specifically recognised by the adaptive elements of the immune system, that is by B cells or T cells or both.

Allergen — an antigen which can sensitise individuals such that a hypersensitivity reaction is provoked in individuals on subsequent exposure to this allergen.

Allergy — immediate hypersensitivity reactions, occurs when an IgE response is directed against an innocuous antigen such as a non-pathogenic, non-viable bacteria cell. The resulting release of pharmacological mediators by IgE sensitised mast cells produces an acute inflammatory reaction with symptoms such as asthma, eczema, or rhinitis.

Conjugation — the active transfer of DNA from one host to another.

Cosmid — type of cloning vector comprising a plasmid in which the *cos* sequences of a lambda phage have been inserted.

Disease — any disturbance of structure or function in an immunocompetent human, animal or plant of such a degree as to produce detectable illness or disorder.

Expression — the process of producing RNA transcripts, proteins and polypeptides using the information contained in the genes, of the GMM. In this guidance expression is also a measure of the anticipated or known level of expression of the inserted genetic material.

Mobilisation — the passive transfer from one host to another.

Mobilisation defective — vectors defective in one or more transfer functions and which are unlikely to be mobilised by other elements which supply the missing functions.

Pathogenicity — the ability of the micro-organism to cause disease which can be by infection, toxicity or allergenicity. Pathogenicity is a taxonomically significant attribute and is the property of a species.

Plasmid — an extrachromosomal self-replicating piece of DNA, found in many micro-organisms, that generally confer some evolutionary advantage to the host cell.

Recipient or parental micro-organism — the micro-organism(s) to which the genetic modification occurred.

Rhizobacteria — bacteria which inhabit the rhizosphere, i.e. the soil adhering to plant roots, eventually entering the roots either intracellularly or intercellularly. Rhizobacteria are often used as microbial/seed inoculants in agriculture.

Transduction — the incorporation of bacterial DNA in bacteriophage particles and their transfer to recipient bacteria.

Transformation — the uptake of naked DNA by a cell.

Vector — a carrier DNA or RNA molecule, e.g. plasmid, bacteriophage into which a genetic material sequence can be inserted for introduction into a new host cell where it will be replicated *and* in some cases expressed.

Virulence — the capacity to cause harm. Individual strains of a micro-organism can vary widely in their ability to harm the host species.
