

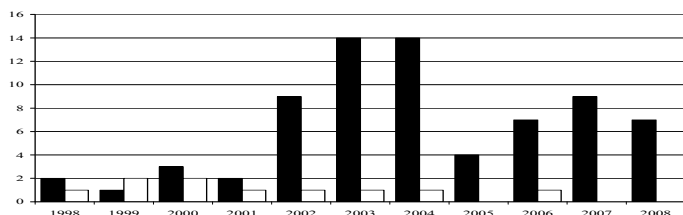
Er Nor98 skrapesjuka smittsom? En norsk besetningsundersøkelse

SYLVIE L. BENESTAD, BJØRN BRATBERG, TORKJEL BRUHEIM, TORFINN MOLDAL, PETTER HOPP

Veterinærinstituttet

Skrapesjuka er den meste kjente av de såkalte overførbare spongiforme encefalopatier ("transmissible spongiform encephalopathies", TSE) og har vært beskrevet i Europa i over 250 år. Som bovin spongiform encefalopati (BSE) hos storfe og Creutzfeldt-Jakob-sjukdom (CJD) hos menneske, er skrapesjuka hos småfe en fatal neurodegenerativ sykdom med lang inkubasjonstid. TSE-agenset er antatt å bestå av, helt eller delvis, et kroppseget protein, prionprotein (PrP) som er omdannet til en delvis proteaseresistent isoform kalt scrapie-prionprotein (PrP^{Sc}). PrP^{Sc} akkumuleres i sentralnervesystemet og fører til døden. TSE-ene kalles også derfor for prionsjukdommer.

I Norge i 1998 ble det for første gang identifisert en ny type skrapesjuka som skiller seg klart fra klassisk skrapesjuka, og denne typen ble kalt Nor98 (Benestad et al. 2003) eller atypisk skrapesjuka. Fra 1998 og spesielt etter implementeringen av et samordnet overvåkningsprogram i Europa er Nor98 rapportert i de fleste europeiske land. Nor98 er dessuten rapportert fra Canada, USA og Falklandsøyene (se Benestad et al. 2008). Besetninger med Nor98/atypisk skrapesjuka representerer nesten halvparten av det totale antall skrapesjuketilfeller i Europa utenfor Hellas og Kypros. I Norge er Nor98 diagnostisert hos 73 sauer og én geit fra 74 forskjellige småfebesetninger og er totalt dominerende blant skrapesjuketilfellene som nå diagnostiseres i landet.

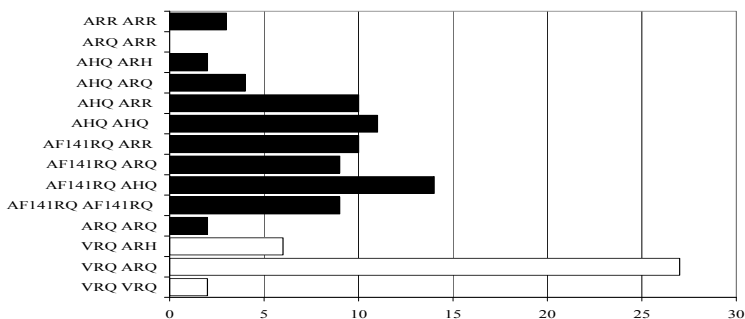


Figur 1. Antall skrapesjukeflokker i Norge i perioden 1998-2008, Nor98 i svart og klassisk skrapesjuketilfellene i hvit.

Nor98 har karakteristika som i mange år har utfordret vanlig skrapesjukediagnostikk. De mest uttalte forandringene ses i lillehjernen, mens hjernestammen som er standard referanse- og prøvetakingsområdet i

rutinediagnostikk av TSE, er affisert i liten grad. Den molekylære signaturen av Nor98 PrP^{Sc} som vist ved Western blot er også klart forskjellig fra klassisk skrapesjuka (Arsac et al 2007).

Mottageligheten for skrapesjuka hos sau er assosiert med naturlig variasjon i den kodende delen av prionproteingenet (PrP genotype). For klassisk skrapesjuka er polymorfier i kodon 136, 154 og 171 ansett som de viktigste. Kombinasjonen med aminosyrene valin i kodon 136 (V), arginin (R) i kodon 154 og glutamin (Q) i kodon 171, også angitt som V₁₃₆R₁₅₄Q₁₇₁ for ett PrP allel og forkortet VRQ er assosiert med økt mottagelighet. Tilsvarende er allelet A₁₃₆R₁₅₄Q₁₇₁ eller ARR forbundet med resistens (Hunter et al. 1997; Tranulis et al. 1999). Situasjonen er forskjellig for Nor98 i og med at mottakelighet for sykdommen er sterkt assosiert med en polymorfi i kodon 141 (AF₁₄₁RQ) (Moum et al. 2005) og histidin i kodon 154 (AHQ). Genotypene med allelet VRQ som er mest mottagelige for klassisk skrapesjuka, ser ut å være uaffisert av Nor98, og allelet ARR ser ut til å ikke gi økt resistens for Nor98.



Figur 2. PrP-genotyper hos sauer med skrapesjuka i Norge i perioden 1998-2008, Nor98-tilfellene i svart og klassisk skrapesjuketilfellene i hvit.

Siden Nor98 skilte seg så klart fra klassisk skrapesjuka, ble det tidlig spekulert om sykdommen kunne være forårsaket av et eget TSE-agens og om den var overførbart. Dette ble påvist ved intracerebral poding (Le Dur et al. 2005) hos transgene mus med ovin PrP og senere hos sau (Simmons et al. 2007).

Smitteoverføring fra et dyr til et annet dyr under naturlige forhold er foreløpig ikke rapportert. I motsetning til klassisk skrapesjuka hvor opp til 40 % av besetningen er positive for PrP^{Sc} (Ersdal et al. 2003) er det rapportert svært få flokker med flere enn et tilfelle med Nor98/atypisk skrapesjuka i Europa, og da først og fremst i store flokker. Disse rapportene er i stor grad basert på undersøkelse av sauer som er slaktet med en gang diagnosen i flokken er stilt. Dette er viktig i og med at Nor98 skrapesjuka rammer eldre dyr.

Gjennomsnittsalderen i Norge er over 6 år, mens den for klassisk skrapesjuka er på ca 2 år. Man kan da tenke seg at man ikke detekterer positive dyr fordi de er for unge og for tidlig i inkubasjonsfasen. Denne norske besetningsstudien hadde som mål å følge besetningen over tid og dermed gi sauene tid å bli gamle nok for å bli detektert dersom de var positive for Nor98.

Materiale og metode

Et tilfelle av Nor98 ble diagnostisert hos en 7,5 år gammel søye i Rennebu i Sør-Trøndelag i begynnelsen av 2003. I henhold til regelverket skulle hele flokken avlives og testes for skrapesjuka. I stedet ble gården omgjort til en strengt isolert forsøksgård, og de 79 eldste dyrene i besetningen ble fulgt i de fem årene prosjektet varte. Dyrene ble fulgt opp med hensyn på kliniske symptomer og alle dyr som døde eller ble avlivet (ved høy alder) ble obdusert og analysert for skrapesjuka.

Fire hjerneområder (obex, cerebellum, cerebrum og midthjerne) samt retrofaryngeal eller krøslymfeknuder ble analysert med en svært sensitiv Elisa-test (TeSeE Sheep and Goat, Bio-Rad) for deteksjon av PrP^{Sc}.

Resultater

I løpet av prosjektperioden ble fem sauer funnet selvdøde: To var fem år og tre var seks år gamle. Obduksjonen viste at sauene sannsynligvis døde av avmagring, malignt lymfom og sirkulasjonssvikt. I tillegg ble ni sauer avlivet på grunn av diverse sykdommer som endetarmsforstoppelse, hjertesvikt, tarmstriktur, nefrokalsinose og mild pneumoni, sarcocystis, bukbrokk, løse bøger og avmagring. Resten av flokken ble avlivet på grunn av alder: 21 var 7 år, 18 var 8 år, 13 var 9 år, åtte var 10 år og seks var 11 år ved avlaving.

Ingen av de 79 sauene ble funnet positive for skrapesjuka.

Konklusjon

Den atypiske formen av skrapesjuka som betegnes Nor98 skrapesjuka og som til nå er påvist i 75 besetninger i Norge og i de fleste europeiske land synes å ha en annen opptreden enn klassisk skrapesjuka. Sjukdommen representerer en stor utfordring både for næring og forvaltning. Gjennom NFR-prosjektet har man fremskaffet ny informasjon om forløpet av Nor98 innen en besetning.

Resultatene viser at ingen av dyrene i besetningen, hvor det var påvist ett tilfelle av Nor98 skrapesjuka, utviklet sjukdommen. Denne studien ga dermed ingen indikasjon på smitteoverføring mellom dyr i Nor98 besetningen. Dette styrker oppfatningen om at Nor98 skrapesjuka er mye mindre smittsom enn klassisk skrapesjuka hvis smittsom i det hele tatt.

Referanser

Arsac J.N., Andreoletti O., Bilheude J.M., Lacroux C, Benestad S.L. & Baron T. 2007. Similar unique biochemical signature and PrP genotypes in atypical scrapie and Nor98 cases. *Emerging Infectious Diseases* 13, 58-65

Benestad, S. L., Sarradin, P., Thu, B., Schönheit, J., Tranulis, M. A. & Bratberg, B. 2003. Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Veterinary Record* 153, 202-208

Benestad, S.L., Arsac, J. N., Goldmann, W. & Nöremark, M. 2008. Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology. *Veterinary Research* 39, Epub 2008 Jan 11

Ersdal C., Ulvund M.J., Benestad S.L., & Tranulis M.A. 2003. Accumulation of Pathogenic Prion Protein (PrP^{Sc}) in Nervous and Lymphoid Tissues of Sheep with Subclinical Scrapie. *Veterinary Pathology* 40, 164-174

Hunter, N. 1997. PrP genetics in sheep and the implications for scrapie and BSE. *Trends in Microbiology* 5, 331-334

Le Dur, A., Beringue, V., Andreoletti, O., Reine, F., Lai, T. L., Baron, T., Bratberg, B., Vilotte, J. L., Sarradin, P., Benestad, S. L. & Laude, H. 2005. A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 16031-16036

Moum, T., Olsaker, I., Hopp, P., Moldal, T., Valheim, M., Moum, T. & Benestad, S. L. 2005. Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *Journal of General Virology* 86, 231-235

Simmons M.M., Konold T., Simmons H.A., Spencer Y.I., Lockey R., Spiropoulos J., Everitt S. & Clifford D. 2007. Experimental transmission of atypical scrapie to sheep. *BMC Veterinary Research* 3, 20

Tranulis M.A., Osland A., Bratberg B., Ulvund M.J. 1999. Prion protein gene polymorphisms in sheep with natural scrapie and healthy controls in Norway, *Journal of General Virology* 80 (Pt 4), 1073-1077