



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens miljö och
hälsa

Chronic Wasting Disease

En prionsjukdom

Karin Klensmeden

*Uppsala
2017*

Chronic Wasting Disease – en prionsjukdom

Chronic Wasting Disease – a prion disease

Karin Klensmeden

Handledare: Jens Jung, institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:50

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: chronic wasting disease, CWD, prioner, hjordjur, överföring

Keywords: chronic wasting disease, CWD, prions, cervid, transmission

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY.....	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Prioner.....	3
Prevalens	4
Spridning	4
Patogenes och symptom	4
Stammar	5
Överföring till andra arter	5
Övervakning och åtgärder	6
DISKUSSION.....	7
Finns risk för spridning till andra djurslag?	7
Finns risk för spridning till människa?.....	8
Begränsning och bekämpning	10
LITTERATURFÖRTECKNING.....	12

SAMMANFATTNING

Chronic wasting disease (CWD) är en prionsjukdom hos som förekommer hos både vilda och hägnade hjortdjur. Sjukdomen har funnits i Nordamerika sedan 1960-talet, och upptäcktes för första gången i Europa år 2016 på en vildren i Norge. Det är därmed aktuellt att reda ut hur sjukdomen smittar, samt om överföring till andra djur eller människa är möjligt.

Prionsjukdomar orsakas av en felveckad isoform av prionprotein. Vid överföring till andra individer inducerar den värdens kroppsegna prionprotein till att genomgå en konformationsändring och anta den felaktiga formen. Detta ackumuleras i CNS och ger upphov till spongiform degeneration. Inkubationstiden för CWD är lång, uppskattningsvis 2 till 4 år under naturliga förhållanden. När sjukdomen väl inträder ses avmagring, beteendeförändringar och död.

Chronic wasting disease smittar lätt mellan hjortdjur och förekomsten ökar i vilda populationer i Nordamerika. De exakta mekanismerna bakom överföringen är inte kända, men prioner finns hos sjuka djur i många olika vävnader och utsöndras i saliv, urin och avföring. De är dessutom mycket beständiga i miljön. Naturlig infektion har endast påvisats hos hjortdjur, men många olika djurslag är mottagliga för sjukdomen vid intracerebral inokulering.

Inom CWD är hittills två olika prionstammar identifierade, men området är otillräckligt utrett. Prionstammar kan skilja sig åt vad gäller förmågan att korsa artbarriärer. Spridning till nya värdarter kan också innebära att nya prionstammar uppstår.

Med tanke på att hjortdjur är populära livsmedel är den zoonotiska potentialen hos CWD en het fråga. BSE hos nöt har visat sig ge upphov till prionsjukdom hos människa, men det finns inget som tyder på att detsamma gäller CWD. Inget känt samband finns mellan förekomsten av CWD och förekomsten av mänskliga prionsjukdomar, och studier på transgena möss och primater indikerar att artbarriären för CWD är mycket högre än för BSE. Dock råder viss osäkerhet eftersom prionsjukdomar hos människa generellt är mycket ovanliga, samt tenderar att ha mycket lång inkubationstid.

I Nordamerika ökar såväl prevalens som utbredningsområde. I Norge har hittills fem fall identifierats. Det finns i dagsläget varken behandling eller väl beprövade strategier för att kontrollera sjukdomen i vilda populationer. I Europa riktar man in sig på att hindra spridning till nya områden genom att begränsa transporten av levande djur, samt omfattande provtagningar för att kartlägga utbredningen av sjukdomen.

SUMMARY

Chronic wasting disease (CWD) is a prion disease in wild and farmed cervids. The disease has been known in North America since the 1960's. It was discovered in Europe for the first time in 2016, in a wild reindeer in Norway. How the disease is transmitted in the wild, and whether transmission to other animals or humans is possible, is therefore important knowledge.

Prion diseases are caused by a misfolded isoform of the prion protein. When transferred to another host, it induces the host's endogenous prion protein to undergo conformational change and adopt the misfolded state. Accumulation of the misfolded protein causes spongiform degeneration in the CNS. The incubation period for CWD is long, probably 2 to 4 years under natural conditions. The disease leads to weight loss, behavioural changes and death.

Chronic wasting disease is easily transmitted among cervids and prevalence is increasing in wild populations in North America. The precise mechanisms for natural transmission are incompletely understood, but prions are found in various tissues in diseased animals and shed in saliva, urine and faeces. Prions also tend to be persistent in the environment. Natural infection has only been detected in cervids, but many different animals are susceptible to the disease by intracerebral inoculation.

Two different CWD prion strains have so far been identified, but the true number and distribution of strains remains unclear. Prion strains may differ in their ability to cross species barriers. Transmission to new host species can lead to the emergence of new strains.

Venison is popular food, which makes the zoonotic potential of CWD an important question. BSE in cattle has been shown to cause prion disease in humans, but there is no evidence that chronic wasting disease has ever been transmitted to humans. No link has been established between the occurrence of CWD and human prion diseases, and studies in transgenic mice and primates indicates that the species barrier to CWD is much higher than for BSE. However, some uncertainty remains as prion diseases in humans are rare, and tend to have very long incubation periods.

The disease has continued to spread in North America. Five cases have so far been identified in Norway. There are currently neither treatments nor well-proven strategies to control CWD in wild populations. The current focus in Europe is to prevent the spread by prohibiting movement of live cervids, and to determine the extent of the disease by more extensive surveillance.

INLEDNING

Chronic wasting disease (CWD) är en transmissibel spongiform encefalopati (TSE) som länge funnits hos både hägnade och vilda hjortdjur i USA och Kanada. I likhet med andra TSE, som t.ex. scrapie och BSE, orsakas CWD av prioner. Sjukdomen är smittsam och leder hos drabbade djur till avmagring, beteendeförändringar och död (Williams, 2005).

I mars 2016 påvisades chronic wasting disease hos vildren (*Rangifer tarandus tarandus*) i Norge (Benestad *et al.*, 2016). Detta är på flera sätt uppseendeväckande. Sjukdomen har tidigare endast hittats i Nordamerika samt Sydkorea, dit den kommit via importerad wapiti (*Cervus canadensis*). Det är också det första påvisade fallet av naturlig infektion med CWD på ren. Det är ännu okänt hur sjukdomen hamnat i Norge (Becker, 2016). Totalt har tre vildrenar och två älgar (*Alces alces*) i Norge diagnosticerats med CWD (Mattilsynet, 2017).

Då vilda djur kan vandra fritt mellan Norge och Sverige är det inte helt otänkbart att CWD kan komma att etablera sig i Sverige. Det är alltså högst relevant för veterinärer och andra som kan tänkas komma i kontakt med hjortdjur att besitta god kunskap om CWD.

Denna litteraturstudie syftar till att reda ut hur sjukdomen sprids samt vilka djur som är mottagliga. Huruvida överföring till tamdjur och människa är möjligt kommer att diskuteras.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning är gjord på chronic wasting disease, "chronic wasting disease", "chronic wasting disease" AND transmission och BSE AND vCJD i databaserna Primo, Web of Science, PubMed och Google Scholar. Mycket av materialet har också hittats via vetenskapliga artiklars referenslistor.

LITTERATURÖVERSIKT

Prioner

Chronic wasting disease är en prionsjukdom tidigare känd hos åsnehjort (*Odocoileus hemionus*), vitsvanshjort (*Odocoileus virginianus*), wapiti (kanadahjort), och älg (Saunders *et al.*, 2012). Prionsjukdomar är dödliga sjukdomar som kännetecknas av spongiform degeneration i CNS. De orsakas av en felveckad isoform av cellulärt prionprotein (PrP^C) (Prusiner, 1998). PrP^C är ett glykoprotein som uttrycks hos friska individer, främst hos neuron men även andra celltyper (Bosque, 2002). Den sjukdomsframkallande varianten (PrP^{Sc}) skiljer sig från PrP^C genom sin annorlunda sekundärstruktur med hög andel β -sheets. PrP^{Sc} påverkar normala PrP^C till att genomgå en strukturförändring och anta den felaktiga formen. Detta sker posttranslationellt, vilket leder till att de PrP^{Sc} som bildas hos en individ består av samma aminosyrasekvens som individens PrP^C (Prusiner, 1998). Till gruppen prionsjukdomar hör även

scrapie hos får och getter, bovin spongiform encefalopati (BSE, även kallad ”galna kosjukan”) hos nötkreatur och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD och vCJD) hos människa (Bosque, 2002).

Prevalens

Chronic wasting disease upptäcktes på 60-talet i Colorado hos hjortar i fångenskap, och har sedan dess påvisats hos både frilevande och hägnade hjortdjur (Saunders *et al.*, 2012). I nuläget finns CWD i 24 delstater i USA, två kanadensiska provinser, Sydkorea och Norge (Benestad *et al.*, 2016). Prevalensen är under 5 % i många drabbade områden, men hos åsnehjort i Wyoming kan den på vissa platser vara närmare 50 %, och i Colorado och Wisconsin finns områden där upp till 15 % av hjortarna är drabbade. Hos wapiti är prevalensen lägre med upp till 10 % i delar av Wyoming. Det verkar dock som att både utbredningen av drabbade områden och prevalensen i de drabbade områdena hela tiden ökar (Saunders *et al.*, 2012).

Spridning

Chronic wasting disease är den enda kända prionsjukdomen som sprids i vilda populationer, men exakt hur spridningen går till är ännu oklart (Henderson *et al.*, 2015). I en studie gjord av Mathiason *et al.*, (2006) sågs att CWD kan överföras till friska hjortar via oral exponering med saliv från CWD-positiva djur. Man såg här ingen överföring via urin eller avföring. Andra studier har dock visat att prioner kan finnas i avföringen från experimentellt infekterade djur mer än ett år före uppvisandet av symptom (Tamgüney *et al.*, 2009), samt att utsöndring i såväl saliv som urin kan ske 3 respektive 6 månader efter inokulering via aerosol (Henderson *et al.*, 2015).

Prioner är mycket beständiga i miljön. Miller *et al.*, (2004) har påvisat infektion av åsnehjort som hållits i paddockar där CWD-drabbade hjortar dött ca 1,8 år tidigare och förmultnat, men även i en paddock där CWD-sjuka djur hållits 2,2 år innan studiens början. BSE kan vara infektiöst efter 6 år i avloppsvatten (Marín-Moreno *et al.*, 2016), scrapieprioner efter 16 år i jord (Uehlinger *et al.*, 2016).

Patogenes och symptom

Studier på åsnehjort har visat att PrP^{Sc} kan hittas i retrofaryngeallymfknotor 6 veckor efter oral exponering (Sigurdson, 2008). Spridningen sker relativt snabbt till lymfatiska vävnader i hela kroppen. I CNS hittas de första depositionerna av PrP^{Sc} i vagusnervens dorsala nucleus, där även de första spongiforma förändringarna uppträder. I sjukdomens senare skede är de spridda över större delen av hjärnan, och i vissa fall kan PrP^{Sc} även påvisas i hjärtmuskel och endokrina organ (Fox *et al.*, 2006). Infektiösa prioner har också påvisats i blod (Mathiason *et al.*, 2006) samt skelettmuskulatur (Angers, 2006). Wapiti skiljer sig från åsne- och vitsvanshjort genom sina lägre nivåer av PrP^{Sc} i lymfatisk vävnad (Sigurdson, 2008).

Inkubationstiden för djur som smittats med chronic wasting disease på naturlig väg är lång, uppskattningsvis 2 till 4 år. Symptomen kommer sedan gradvis smygande med viktninskning och beteendeförändringar. Ataxi, tandgnissling, plötslig död efter hantering, samt överdriven salivering eller aspirationspneumoni på grund av svårigheter att svälja kan förekomma. I sjukdomens senare skede kan djuren också uppvisa tillfällig medvetlöshet, förändrad kroppshållning, förändrat beteende gentemot andra djur och djurhållare, polyuri och polydipsi. Drabbade djur dör vanligen inom fyra månader efter symptomens inträdande (Williams, 2005).

Det verkar finnas en koppling mellan genetik och sjukdomsförlopp. PrP^C kodas av *Prnp*, som är en evolutionärt välbevarad gen. Viss polymorfism förekommer dock. Wapiti kan ha antingen metionin eller leucin i kodon 132. Hos wapiti är homozygoti för leucin underrepresenterat bland sjuka djur, samt tenderar att ge ett långsammare insjuknande vid experimentell infektion. Hos åsnehjort finns polymorfism i kodon 225, där djur med CWD har större sannolikhet att vara homozygota för serin (Sigurdson, 2008). Även här verkar genotypen påverka hastigheten för insjuknandet; djur homozygota för serin fick större förändringar i CNS tidigare än heterozygota djur (serin/fenylalanin) i en studie gjord av Fox *et al.*, (2006). Hos ren finns indikationer på att djur heterozygota (asparagin/serin) i kodon 138 är mer motståndskraftiga än homozygota djur (Moore *et al.*, 2016).

Stammar

Olika stammar av prioner har setts inom prionsjukdomar hos både människa, nöt, och får (Angers *et al.*, 2010). Dessa kan skilja sig åt med avseende på inkubationstid, kliniska symptom och utbredningen av förändringar i CNS. Stammen verkar också ha inverkan på både värdspektrum och patogenicitet (Saunders *et al.*, 2012). Dessa skillnader tros beror på att konformationen hos PrP^{Sc} varierar mellan de olika stammarna (Bosque, 2002).

Inom chronic wasting disease är hittills två stammar identifierade, CWD1 och CWD2, genom inokulering på transgena möss. Mössen uttrycker PrP^C från cervider och är därför mottagliga för infektion. Stabiliteten hos stammarna verkar skilja sig mellan wapiti och hjort (*Odocoileus* spp.), då material från wapiti företrädesvis gav upphov till antingen CWD1 eller CWD2, medan material från hjort var benäget att ge upphov till båda formerna (Angers *et al.*, 2010). Det är dock möjligt att det finns fler stammar (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017).

Överföring till andra arter

Prioner kan ibland överföras mellan arter. Dock finns en så kallad artbarriär, vilket innebär att attack rate är lägre och inkubationstiden längre vid överföring till en ny art jämfört med inom den ursprungliga arten. Barriären verkar dock avta vid upprepade passager inom den nya arten. Detta tros bero på att aminosyrasekvensen hos PrP^C skiljer sig åt något mellan olika arter, och att denna påverkar vilka konformationer det är möjligt för proteinet att anta. Överföring av prioner från en art till en annan kan ge flera olika utfall. I vissa fall ses ingen sjukdom ens vid

intrakranial inokulering, förmodligen för att världens PrP^C inte kan anta den konformation som inokulatet inducerar. Det är också möjligt att få asymptomatiska djur, från vilka infektiösa prioner kan överföras tillbaka till ursprungsvärdarten eller till andra djurslag. I andra fall ses klinisk sjukdom, med eller utan uppkomst av nya prionstammar (Béringue *et al.*, 2008).

Chronic wasting disease verkar i naturen kunna överföras mellan åsnehjort, vitsvanshjort och wapiti utan att någon tydlig artbarriär observerats (Williams, 2005). Naturlig infektion av icke-cervider är däremot inte påvisad (Sigurdson, 2008), men många arter är mer eller mindre mottagliga för intracerebral inokulering. En studie *in vitro* har visat att CWD-prioners förmåga att konvertera andra arters PrP^C är korrelerad till om de har asparigin (N) eller serin (S) i position 170. CWD-prioner lyckades konvertera PrP^C från fem av fem arter som i likhet med cervider hade N170, medan PrP^C från endast 1 av 7 arter med S170 konverterades. Prioner från CWD-infekterade åkersorkar (*Microtus ochrogaster*), som också har N170, kan dock konvertera PrP^C från prärievarg, katt och mink, trots att dessa har S170 (Kurt & Sigurdson, 2016).

Övervakning och åtgärder

I Nordamerika gjordes omfattande insatser för att förbättra övervakningen av chronic wasting disease under början av 2000-talet, vilket ledde till att många fall kunde identifieras. Numera har de flesta amerikanska delstater och kanadensiska provinser övervakningsprogram, och över en miljon djur har testats (Saunders *et al.*, 2012).

EU genomförde under åren 2007 - 2010 ett övervakningsprogram med syfte att upptäcka eventuell CWD inom unionen. Över 12 000 prover togs i 21 medlemsstater utan att några positiva resultat upptäcktes. Provtagningen inriktades främst på kronhjort (*Cervus elaphus*) och vitsvanshjort, men det inkom även prover från rådjur (*Capreolus capreolus*), älg och ren (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017). I Norge har prov från 2200 cervider tagits under åren 2004-2015, men endast 10 av dessa var vildren (Benestad *et al.*, 2016).

Efter upptäckten av CWD i Norge har Landbruks- og matdepartementet infört föreskrifter med syfte att begränsa spridningen. Restriktioner gällande transport av levande hjortdjur har införts, både inom och över landsgränserna. I delar av Norge är det också förbjudet, med vissa undantag, att lägga ut slickstenar eller foder. Djurägare och transportörer är skyldiga att rapportera till det lokala Mattilsynet vid upptäckt av hjortdjur med misstänkta symptom eller dödsfall. (FOR-2016-07-11-913)

DISKUSSION

Finns risk för spridning till andra djurslag?

Då chronic wasting disease är spridd hos vilda djur bör ett stort antal arter ha exponerats för CWD-prioner. Utsöndring i avföring och urin innebär att prioner hamnar i jord, vatten och växtlighet. Att prioner är mycket beständiga i miljön, och kan förbli infektiösa efter flera år, ökar sannolikheten för att för att flertalet djurarter i områden där sjukdomen är endemisk exponerats. Trots att sjukdomen varit känd i 50 år har dock ingen naturlig infektion av icke-cervider påvisats, vilket tyder på en hög artbarriär.

Rovdjur och asätare kan tänkas vara extra exponerade för CWD-prioner, eftersom sjuka och självdöda djur är lättillgänglig föda. En studie på iller (*Mustela furo*) gjord av Sigurdson *et al.*, (2008) visade att CWD från åsnehjort kan överföras via intracerebral inokulering. Man såg dock ingen sjukdomsuppkomst hos de illrar som exponerades oralt. Vid en andra passage, där man tog hjärnvävnad från de illrar som blivit sjuka vid den första intracerebrala inokuleringen och inokulerade detta intracerebralt hos friska illrar, såg man en betydligt kortare inkubationstid. Liknande resultat har setts hos tamkatt (*Felis catus*), där 2 av 5 katter blev sjuka vid intracerebral inokulering av hjärnvävnad från CWD-sjuk åsnehjort, medan ingen av de fem katter som inokulerades oralt blev sjuka. Vid en andra passage blev 5 av 5 katter sjuka vid intracerebral inokulering, även här med betydligt kortare inkubationstid än vid den första överföringen. I denna studie påvisades även sjukdom vid både oral och subkutan/intraperitoneal administration till friska katter av hjärnvävnad från de sjuka katterna (Mathiason *et al.*, 2013). Prionsjukdom till följd av intracerebral inokulering med CWD har även påvisats hos hamster, får, mink, nötkreatur (Kurt & Sigurdson, 2016) och gnagare (Mathiason *et al.*, 2013).

Det går att spekulera i huruvida höga doser av CWD-prioner på naturlig väg, t.ex. genom stor konsumtion av hjärna från kraftigt infekterade djur, skulle kunna ge upphov till sjukdom hos icke-cervider. I en studie av Jennelle *et al.*, (2009) undersöktes 812 asätare av olika arter från ett område i Wisconsin där sjukdomen är endemisk. Fyra av dessa djur gav positivt resultat med ELISA, men ingen av dessa kunde konfirmeras med hjälp av Western blot, vilket fick artikelförfattarna att dra slutsatsen att det rörde sig om falskt positiva resultat. De vet dock inte hur stor risken för falskt negativa resultat var, då man dels inte hade tillgång till positiva kontroller, dels inte vet om eventuella nyligen infekterade djur hade tillräckligt höga prionkoncentrationer för att det skulle vara detekterbart.

Sammantaget tyder detta på att många djurslag eventuellt skulle kunna drabbas av CWD, men att den exponering som sker naturligt (förmodligen mestadels oralt) inte är tillräckligt för att överkomma artbarriären. Dock finns flera faktorer som gör det svårt att dra några säkra slutsatser. En är förekomsten av olika prionstammar. Som tidigare sagts kan dessa ha olika konformation, och konformationen i sin tur påverkar vilka värdars PrP^C som kan konverteras till PrP^{Sc}. Det är alltså möjligt att förmågan att korsa artgränser varierar mellan stammarna, och att det kan dyka upp nya eller hittills okända CWD-stammar med andra egenskaper än de nu kända. Då chronic wasting disease sprids över allt större geografiska områden ökar risken för

att nya potentiella värdarter ska exponeras, och därmed även risken för att nya stammar ska uppstå. En annan okänd faktor är att polymorfism i *Prnp*-genen kan påverka mottagligheten för infektion. Det går alltså att spekulera i huruvida spontana mutationer skulle kunna ge upphov till mindre motståndskraftiga individer i arter som normalt sett har god motståndskraft.

Med bakgrund av att BSE har visat sig kunna ge upphov till prionsjukdom hos människa är förstås möjligheten för överföring av CWD till nötkreatur extra intressant. Nötkreatur är mottagliga för infektion vid intracerebral inokulering, men de histologiska fynden skiljer sig från de som uppvisas vid BSE (Hamir *et al.*, 2011). Varken exponering för en miljö där CWD är endemiskt eller oral inokulering med hjärna från CWD-sjuk åsnehjort har visat sig ge upphov till sjukdom hos nöt (Williams, 2005), vilket tyder på att risken för överföring av chronic wasting disease till nötkreatur via kontaminerade betesmarker är att betrakta som mycket liten.

Finns risk för spridning till människa?

Den enda kända prionsjukdom som visats överföras från djur till människa är BSE (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011). BSE sågs först i Storbritannien på 80-talet, där det gav upphov till ett stort utbrott. Utbrottet nådde sin kulmen år 1992 då 37 000 djur diagnosticerades. Den troliga orsaken till spridningen var att nötkreatur utfodrades med kött- och benmjöl, vilket innehöll prioner från nötkreatur med BSE. År 1988 förbjöds detta, vilket gav upphov till en drastisk minskning i antalet nya fall några år senare (Bosque, 2002). Totalt har över 190 000 fall av BSE diagnostiserats, varav 184 600 i Storbritannien (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011).

År 1996 upptäcktes i Storbritannien en ny variant av Creutzfeldt-Jacobs sjukdom, vilken skiljer sig från tidigare kända former av CJD både när det gäller kliniska symptom och neuropatologiska förändringar. Den nya varianten (vCJD) kännetecknas också av att de drabbade är mycket yngre än vad som normalt är fallet för CJD (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011). Såväl epidemiologiska data som studier på primater och transgena möss stöder hypotesen att BSE är kopplat till vCJD. I Storbritannien har 177 personer dött av vCJD, med en topp på 28 dödsfall år 2000 (Barron, 2014).

Det är alltså möjligt att prioner från djur kan orsaka sjukdom och dödsfall hos människa. Dock bör antalet dödsfall sättas i perspektiv mot antalet exponerade – på grund av svårigheter att diagnosticera pre- och subkliniskt infekterade djur finns uppskattningar om att det sanna antalet djur som infekterades med BSE i Storbritannien är ungefär 4 miljoner (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011). Förmodligen är alltså risken att insjukna i vCJD även efter exponering för BSE-prioner tämligen låg. Det är dock svårt att dra några säkra slutsatser. Halterna av infektiösa prioner hos nöt är låga eller odetekterbara utanför CNS (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011), vilket torde innebära att antalet drabbade djur inte nödvändigtvis behöver spegla hur människor exponeras för prioner genom konsumtion eller hantering av köttprodukter. Dessutom är inkubationstiden för prionsjukdomar mycket lång, hos vCJD uppskattningsvis ca 15 år och det finns exempel på att inkubationstiden för prionsjukdom vid överföring mellan människor kan vara över 40 år (EFSA Panel on Biological Hazards

(BIOHAZ), 2011). Screening av över 32 000 vävnadsprov har påvisat 16 personer med onormal PrP-deposition i perifera vävnader (Barron, 2014). Huruvida dessa i framtiden kan utvecklas till klinisk vCJD är naturligtvis svårt att säga.

Chronic wasting disease skiljer sig från BSE genom att infektiösa prioner hos drabbade djur är spridda över många olika vävnader, inklusive skelettmuskulatur. I Sverige äts 11 000 ton älgkött per år (Svenska Jägareförbundet, 2015). Etablering av CWD i Skandinavien skulle alltså kunna leda till att människor utsätts för stor exponering. Huruvida det är möjligt att CWD-prioner skulle kunna orsaka sjukdom hos människa är därmed en mycket viktig fråga.

Epidemiologiska data tyder dock på att så inte är fallet. Trots att miljontals amerikaner jagar hjort och wapiti har inga TSE-utbrott hos människa setts i områden där CWD är endemisk (Sigurdson, 2008). Det har inte setts någon ökad förekomst av CJD i CWD-endemiska jämfört med icke-endemiska områden i Colorado, och i en uppföljning av 81 personer som oavsiktligt exponerats för CWD-positiv hjort sex år tidigare sågs inga fall av CJD (Waddell *et al.*, 2017). Mortaliteten för CJD ligger på ca 1-1,5 fall/miljon och år i såväl Europa som Nordamerika (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017). Man bör dock ha i åtanke att prionsjukdomars långa inkubationstid gör det svårt att dra några säkra slutsatser av detta.

Ett antal studier har undersökt överföring av CWD till transgena möss som uttrycker humant prionprotein, samtliga med negativt resultat (Waddell *et al.*, 2017). I åtminstone en av dessa studier (Sandberg *et al.*, 2010) användes muslinjer som tidigare visats mottagliga för infektion med BSE-prioner. Studier *in vitro* har visat att CWD-prioner kan inducera konformationsändring hos humant PrP, men att detta i allmänhet är ineffektivt (Waddell *et al.*, 2017). Barria *et al.*, (2011) studerade den zoonotiska potentialen hos CWD med hjälp av protein misfolding cyclic amplification (PMCA). Inget PrP^{Sc} bildades när humant PrP^C användes som substrat, trots flera försök. Däremot bildades, både vid PMCA med PrP^C från hjort som substrat och vid passage i transgena möss med uttryck av hjort-PrP^C, ett PrP^{Sc} med förmåga att omvandla humant PrP^C till PrP^{Sc}. Detta indikerar att CWD-stammar med ökad zoonotisk potential kan komma att utvecklas.

Studier på primater har visat att döds-kalleapa (*Saimiri sciureus*) är mottaglig för CWD både via intracerebral och oral inokulering, där 13 av 13 respektive 11 av 12 djur utvecklade CWD efter sex respektive nio år. Samma studie undersökte även krabmakak (*Macaca fascicularis*), vilka är mer närbesläktade med människan än vad döds-kalleapor är. Varken intracerebral eller oral inokulering hade hos krabmakakerna givit upphov till CWD efter mer än 10 år. Dock bör nämnas att fyra av sex i den intracerebralt inokulerade gruppen avlivades av andra orsaker fyra till åtta år efter inokulering. Organ från dessa undersöktes utan att tecken på CWD kunde detekteras. Tidigare studier har visat att krabmakaker utvecklar prionsjukdom efter ca 3 år vid inokulering av BSE- eller vCJD-prioner (Race *et al.*, 2014).

Sammantaget tyder detta på att barriären för överföring av chronic wasting disease till människa är hög, betydligt högre än för BSE. Det går dock inte att säga att den är oövervinnerlig. Man bör ha i åtanke att nya stammar kan upptäckas eller utvecklas från de redan kända, och att den zoonotiska potentialen kan förändras. Med tanke på att inkubationstiden för prionsjukdomar

kan vara mycket lång skulle en sådan stam kunna få stor spridning innan den kunde påvisas på människa. Prionsjukdomar verkar dock generellt sett ha svårt att överföras från djur till människa. Scrapie är känt sedan tidigt 1700-tal utan att någon överföring till människa påvisats (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), 2011), och vCJD har i Storbritannien gett upphov till totalt 177 dödsfall (Barron, 2014), vilket kan jämföras med att 500 personer årligen dör av matförgiftning i landet (Food Standards Agency, 2011).

För att få en tydligare bild av den zoonotiska potentialen hos CWD behöver de olika stammarnas karaktär och utbredning utredas. En god kunskap om de i dagsläget förekommande stammarna skulle också bidra till att nya stammar kan upptäckas tidigare.

Begränsning och bekämpning

Välgrundade strategier för att kontrollera CWD i vilda populationer saknas. Ökat jakttryck på drabbade populationer ser ut att ha viss effekt, men användbarheten hos prediktiva modeller begränsas av att det inte är känt hur smittspridningen i naturen går till. Sjukdomens långa inkubationstid, svårigheter att ställa diagnos på levande djur och prioners förmåga att persistera i miljön bidrar också till att det är svårt att ta fram och utvärdera kontrollprogram (Uehlinger *et al.*, 2016).

Det finns i nuläget inga licensierade vacciner eller behandlingar (Uehlinger *et al.*, 2016). Goñi *et al.*, (2015) påvisade dock i en studie på vitsvanshjort att ett vaccin där attenuerad *Salmonella* uttryckte PrP gav upphov till antikroppar mot PrP. De såg också en signifikant längre inkubationstid efter exponering för CWD jämfört med kontrollgruppen. Om det är möjligt att med hjälp av vaccinering reducera vilda populationers mottaglighet skulle detta förmodligen kunna vara en värdefull hjälp för att begränsa smittspridningen.

Att bli av med CWD i områden där sjukdomen är väletablerad verkar i nuläget inte vara möjligt. I New York verkar man dock, efter att CWD upptäckts i två hjorthägn och hos två vilda hjortar, ha lyckats bli av med sjukdomen. Efter omfattande åtgärder för att begränsa spridning, bl.a. förbud mot att föra ut djurdelar ur det drabbade området, förbud för hjortfarmare att hålla vilda hjortar, nedgrävning av slaktrester och nya regler för taxidermister har inga nya fall detekterats trots omfattande övervakning där närmare 30 000 djur testats (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017).

Det skulle alltså kanske kunna vara möjligt att bli av med chronic wasting disease, förutsatt att sjukdomen inte hunnit etablera sig. Med tanke på att övervakningen av CWD i Europa varit begränsad är det dock möjligt att sjukdomen funnits länge utan att upptäckas. Tidiga symptom är ospecifika med avmagring och mindre beteendeförändringar (Williams, 2005) vilket gör att sjukdomen lätt kan förbises. De tre drabbade vildrenarna har alla hittats i Nordfjellaområdet (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017), medan de två älgarna hittats 30 mil därifrån (Benestad *et al.*, 2016), vilket tyder på att CWD kan ha funnits länge i Norge. Dock har enbart fem av de över 11 000 djur som testats i Norge under 2016 och 2017 visat sig positiva för CWD (Mattilsynet, 2017), vilket talar mot att sjukdomen har någon större spridning i landet.

Fortsatt övervakning är viktig för att öka kunskapen om utbredningen av CWD i Norge och angränsande länder, och därmed underlätta arbetet med att begränsa spridningen. Att hindra utförsel av djur och djurprodukter från drabbade områden torde bidra till att spridningen hejdas. Detta kompliceras av att sjukdomen finns hos vilda djur vars migration kan vara svår att påverka. Norge försöker dock minska migrationen av vildren från Nordfjella till andra vildrenspopulationer, och bevakar kända migrationsvägar (Benestad *et al.*, 2016).

Med tanke på att prioner utsöndras i saliv, urin och avföring är det rimligt att tro att slickstenar och stödutfodring ökar risken för spridning. Mer kunskap om hur den naturliga spridningen går till är dock viktigt för att effektivare kunna hantera sjukdomen i vilda populationer.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Angers, R. C. (2006). Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease. *Science*, 311(5764), pp 1117–1117.
- Angers, R. C., Kang, H.-E., Napier, D., Browning, S., Seward, T., Mathiason, C., Balachandran, A., McKenzie, D., Castilla, J., Soto, C., Jewell, J., Graham, C., Hoover, E. A. & Telling, G. C. (2010). Prion strain mutation determined by prion protein conformational compatibility and primary structure. *Science*, 328(5982), pp 1154–1158.
- Barria, M. A., Telling, G. C., Gambetti, P., Mastrianni, J. A. & Soto, C. (2011). Generation of a new form of human PrP^{Sc} in vitro by interspecies transmission from cervid prions. *Journal of Biological Chemistry*, 286(9), pp 7490–7495.
- Barron, R. (2014). Prion disease zoonosis: assessing risk associated with new and emerging prion agents. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources* [online], 9(023). Available from: <http://www.cabi.org/cabreviews/review/20143281626>. [Accessed 2017-03-15].
- Becker, R. (2016). Deadly animal prion disease appears in Europe. *Nature* [online], Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature.2016.19759>. [Accessed 2017-02-02].
- Benestad, S. L., Mitchell, G., Simmons, M., Ytrehus, B. & Vikøren, T. (2016). First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian free-ranging reindeer. *Veterinary Research* [online], 47(1). Available from: <http://veterinaryresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13567-016-0375-4>. [Accessed 2017-02-07].
- Béringue, V., Vilotte, J.-L. & Laude, H. (2008). Prion agent diversity and species barrier. *Veterinary Research*, 39(4), p 47.
- Bosque, P. J. (2002). Bovine spongiform encephalopathy, chronic wasting disease, scrapie, and the threat to humans from prion disease epizootics. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2(6), pp 488–495.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2011). Joint scientific opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans: Association between TSEs in animals and humans. *EFSA Journal*, 9(1), p 1945.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., Fernández Escámez, P. S., Gironés, R., Herman, L., Koutsoumanis, K., Lindqvist, R., Nørrung, B., Robertson, L., Sanaa, M., Skandamis, P., Snary, E., Speybroeck, N., Ter Kuile, B., Threlfall, J., Wahlström, H., Benestad, S., Gavier-Widen, D., Miller, M. W., Ru, G., Telling, G. C., Tryland, M., Ortiz Pelaez, A. & Simmons, M. (2017). Chronic wasting disease (CWD) in cervids. *EFSA Journal* [online], 15(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2017.4667>. [Accessed 2017-02-14].
- Food Standards Agency (2011) *Foodborne disease strategy 2010-15*. Version 1. Available from: <https://www.food.gov.uk/sites/default/files/multimedia/pdfs/fds2015.pdf> [Accessed 2017-03-20]
- Forskrift om midlertidige tiltak for å begrense spredning av CWD (2016) FOR-2016-07-11-913

- Fox, K. A., Jewell, J. E., Williams, E. S. & Miller, M. W. (2006). Patterns of PrP^{CWD} accumulation during the course of chronic wasting disease infection in orally inoculated mule deer (*Odocoileus hemionus*). *Journal of General Virology*, 87(11), pp 3451–3461.
- Goñi, F., Mathiason, C. K., Yim, L., Wong, K., Hayes-Klug, J., Nalls, A., Peyser, D., Estevez, V., Denkers, N., Xu, J., Osborn, D. A., Miller, K. V., Warren, R. J., Brown, D. R., Chabalgoity, J. A., Hoover, E. A. & Wisniewski, T. (2015). Mucosal immunization with an attenuated *Salmonella* vaccine partially protects white-tailed deer from chronic wasting disease. *Vaccine*, 33(5), pp 726–733.
- Hamir, A. N., Kehrli, M. E., Kunkle, R. A., Greenlee, J. J., Nicholson, E. M., Richt, J. A., Miller, J. M. & Cutlip, R. C. (2011). Experimental interspecies transmission studies of the transmissible spongiform encephalopathies to cattle: comparison to bovine spongiform encephalopathy in cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(3), pp 407–420.
- Henderson, D. M., Denkers, N. D., Hoover, C. E., Garbino, N., Mathiason, C. K. & Hoover, E. A. (2015). Longitudinal detection of prion shedding in saliva and urine by chronic wasting disease-infected deer by real-time quaking-induced conversion. (Beemon, K. L., Ed) *Journal of Virology*, 89(18), pp 9338–9347.
- Jennelle, C. S., Samuel, M. D., Nolden, C. A., Keane, D. P., Barr, D. J., Johnson, C., Vanderloo, J. P., Aiken, J. M., Hamir, A. N. & Hoover, E. A. (2009). Surveillance for transmissible spongiform encephalopathy in scavengers of white-tailed deer carcasses in the chronic wasting disease area of Wisconsin. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72(17–18), pp 1018–1024.
- Kurt, T. D. & Sigurdson, C. J. (2016). Cross-species transmission of CWD prions. *Prion*, 10(1), pp 83–91.
- Marín-Moreno, A., Espinosa, J.-C., Fernández-Borges, N., Píquer, J., Girones, R., Andreoletti, O. & Torres, J.-M. (2016). An assessment of the long-term persistence of prion infectivity in aquatic environments. *Environmental Research*, 151, pp 587–594.
- Mathiason, C. K., Nalls, A. V., Seelig, D. M., Kraft, S. L., Carnes, K., Anderson, K. R., Hayes-Klug, J. & Hoover, E. A. (2013). Susceptibility of domestic cats to chronic wasting disease. *Journal of Virology*, 87(4), pp 1947–1956.
- Mathiason, C. K., Powers, J. G., Dahmes, S. J., Osborn, D. A., Miller, K. V., Warren, R. J., Mason, G. L., Hays, S. A., Hayes-Klug, J., Seelig, D. M., Wild, M. A., Wolfe, L. L., Spraker, T. R., Miller, M. W., Sigurdson, C. J., Telling, G. C. & Hoover, E. A. (2006). Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. *Science*, 314(5796), pp 133–136.
- Mattilsynet. (2017) *Status på kartleggingen av skrantesjuka* / [online]. Available from: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/dyrehold/dyrehelse/dyresykdommer/skrantesjuka_cwd/status_paa_kartleggingen_av_skrantesjuka.23546. [Accessed 2017-03-19].
- Miller, M. W., Williams, E. S., Hobbs, N. T. & Wolfe, L. L. (2004). Environmental sources of prion transmission in mule deer. *Emerging Infectious Diseases*, 10(6), pp 1003–1006.
- Moore, S. J., Kunkle, R., Greenlee, M. H. W., Nicholson, E., Richt, J., Hamir, A., Waters, W. R. & Greenlee, J. (2016). Horizontal transmission of chronic wasting disease in reindeer. *Emerging Infectious Diseases*, 22(12), pp 2142–2145.
- Prusiner, S. B. (1998). Nobel Lecture: Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(23), pp 13363–13383.

- Race, B., Meade-White, K. D., Phillips, K., Striebel, J., Race, R. & Chesebro, B. (2014). Chronic wasting disease agents in nonhuman primates. *Emerging Infectious Diseases*, 20(5), pp 833–837.
- Sandberg, M. K., Al-Doujaily, H., Sigurdson, C. J., Glatzel, M., O'Malley, C., Powell, C., Asante, E. A., Linehan, J. M., Brandner, S., Wadsworth, J. D. F. & Collinge, J. (2010). Chronic wasting disease prions are not transmissible to transgenic mice overexpressing human prion protein. *Journal of General Virology*, 91(10), pp 2651–2657.
- Saunders, S. E., Bartelt-Hunt, S. L. & Bartz, J. C. (2012). Occurrence, transmission, and zoonotic potential of chronic wasting disease. *Emerging Infectious Diseases*, 18(3), pp 369–376.
- Sigurdson, C. J. (2008). A prion disease of cervids: Chronic wasting disease. *Veterinary Research*, 39(4), p 41.
- Sigurdson, C. J., Mathiason, C. K., Perrott, M. R., Eliason, G. A., Spraker, T. R., Glatzel, M., Manco, G., Bartz, J. C., Miller, M. W. & Hoover, E. A. (2008). Experimental chronic wasting disease (CWD) in the ferret. *Journal of Comparative Pathology*, 138(4), pp 189–196.
- Svenska Jägareförbundet. (2015) *Fakta om viltkött*. [online] (jagareforbundet.se). Available from: <https://jagareforbundet.se/viltmat/fakta-om-viltkott/>. [Accessed 2017-03-15].
- Tamgüney, G., Miller, M. W., Wolfe, L. L., Sirochman, T. M., Glidden, D. V., Palmer, C., Lemus, A., DeArmond, S. J. & Prusiner, S. B. (2009). Asymptomatic deer excrete infectious prions in faeces. *Nature*, 461(7263), pp 529–532.
- Uehlinger, F. D., Johnston, A. C., Bollinger, T. K. & Waldner, C. L. (2016). Systematic review of management strategies to control chronic wasting disease in wild deer populations in North America. *BMC Veterinary Research* [online], 12(1). Available from: <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0804-7>. [Accessed 2017-02-09].
- Waddell, L., Greig, J., Mascarenhas, M., Otten, A., Corrin, T. & Hierlihy, K. (2017). Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans-A systematic review. *Transboundary and Emerging Diseases* [online], Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tbed.12612>. [Accessed 2017-03-16].
- Williams, E. S. (2005). Chronic wasting disease. *Veterinary Pathology*, 42(5), pp 530–549.