



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Prionsjukdomar med fokus på likheter och skillnader mellan scrapie och nor98

Leo Krantz

Uppsala
2018

Prionsjukdomar med fokus på likheter och skillnader mellan scrapie och nor98

Prion diseases with focus on similarities and differences between scrapie and nor98

Leo Krantz

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Maria Löfgren, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:51

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

Nyckelord: scrapie, nor98, prionsjukdomar, nervcell, encefalopati

Key words: scrapie, nor98, prion diseases, neuron, encephalopathy

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	2
Summary	3
Inledning	4
Material och metoder	4
Litteraturöversikt	4
Diskussion	9
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Prionsjukdomar är en grupp neurodegenerativa sjukdomar som drabbar både djur och människor. Hos djur finns sjukdomar som bovin spongiform encefalopati (BSE), chronic wasting disease, scrapie och nor98. Sjukdomarna orsakar stor skada, bl.a. i Storbritannien där över 178000 fall av BSE har konstaterats sedan mitten på 80-talet vilket har lett till enorma ekonomiska bortfall. BSE kan även infektera människa och orsaka variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD). Gemensamt för sjukdomarna är att de orsakas av en omvandling av kroppsegna prioner (PrP^C) till patogena prioner (PrP^{Sc}). PrP^{Sc} ansamlas i hjärnan och leder till degeneration av neuroner. Varför det här sker är ännu inte fastställt. Scrapie och nor98, som fokus ligger på i det här arbetet, infekterar små idisslare och det finns teorier om att de även kan överföras till nöt. Sjukdomarna karakteriseras av långa inkubationstider som sträcker sig över flera år med svårtolkade kliniska symptom som ataxi och motoriska störningar. Scrapie och nor98 är spridda över stora delar av världen där scrapie finns konstaterat i bland annat Storbritannien, Nordamerika, Brasilien och Frankrike. Nor98 finns rapporterat i Nordamerika, Nya Zeeland och flera europeiska länder som Storbritannien, Tyskland och Norge. Prionerna som orsakar nor98 verkar uppstå spontant i hjärnan och sjukdomen tros inte vara smittsam. Nor98 uppträder oftast som enstaka fall. Scrapie smittar däremot genom oralt intag av prioner som gör att de kroppsegna prionerna omvandlas till den patogena varianten. Sjukdomen är smittsam och prioner kan överföras till urin och blod och på så vis spridas till andra djur. Genotypen har visats spela en stor roll för inkubationstiden och hur mottagligt djuret är för sjukdomarna. Hos scrapie är vissa genotyper överrepresenterade medan några genotyper är förknippade med resistens mot sjukdomen. Intressant är att genotyper som är förknippade med resistens mot scrapie verkar medföra en ökad risk att smittas av nor98. Inkubationstiden hos får med Scrapie kan variera mellan 18 månader och fem år. Hos nor98 är inkubationstiden generellt ännu längre och kan variera mellan tre till åtta år. Scrapie har påträffats i Sverige vid ett tillfälle 1986 men tros nu inte finnas i landet. Nor98 påträffades däremot senast 2003 i Sverige och det kan antas att sjuka djur finns i landet. Dyra studier och komplicerad sjukdomsutveckling gör att mycket återstår att ta reda på om sjukdomarna.

SUMMARY

Prion diseases is a group of neurodegenerative diseases that affect both animals and humans. In animals there are diseases such as bovine spongiform encephalopathy (BSE), chronic wasting disease, scrapie and nor98. The diseases can have great impact, for instance in Great Britain where more than 178000 cases of BSE have been confirmed since the mid-80s resulting in tremendous economic damage. BSE can also infect humans and cause variant Creutzfeldt-Jakobs disease (vCJD). All of the diseases are caused by the transformation of normal prions (PrP^C) to pathogen prions (PrP^{Sc}). PrP^{Sc} accumulate in the brain and cause neurodegeneration. Why this happens is a question yet to be answered. Scrapie and nor98, which are the main focuses of this project, infect small ruminants and it has been suggested that they may infect cattle as well. The diseases are characterised by long incubation periods, stretching over several years with cryptic symptoms such as ataxia and motor function disorders. Scrapie and nor98 are spread over big parts of the world with scrapie occurring in Great Britain, North America, Brazil and France. Nor98 has been reported in North America, New Zealand and multiple European countries such as Great Britain, Germany and Norway. The prions that cause nor98 are thought to occur spontaneously and the disease doesn't seem to be contagious. Scrapie, on the other hand, infects the host via oral intake of infectious prions that cause the normal prions to transform into the pathogen variant. The disease is contagious and prions can be transmitted thru urine and blood and infect other animals. The genotype seems to be important for determining the susceptibility of the animals to the diseases. In scrapie some genotypes are overrepresented, whilst some genotypes are associated with resistance to the disease. Interestingly enough some genotypes associated with resistance to scrapie seem to increase the risk of developing nor98. The incubation time in scrapie can vary between 18 months to five years. In nor98 the incubation time is generally even longer and can vary between three to eight years. Scrapie has been encountered in Sweden on one occasion in 1986 but is not thought to exist in the country today. Nor98 on the other hand was last encountered in 2003 and sick animals can be assumed to exist in the country today. Expensive studies and complicated development of the diseases result in many unanswered questions regarding the diseases.

INLEDNING

Prionsjukdomar eller TSE (transmissible spongiform encephalopathies) är en grupp neurondegenerativa sjukdomar som hos djur omfattar scrapie, nor98, chronic wasting disease (CWD) och den mest kända bovin spongiform encefalopati (BSE) eller galna kosjukan. Prionsjukdomar orsakas av bildningen av patogena prionproteiner i hjärnan. Detta leder till degeneration av nervceller som ger centralnervösa störningar som ataxi och beteendeförändringar och leder till slut till döden (Acín *et al.*, 2004). Då PrP^{Sc} ansamlas minskar proteintranslationen vilket leder till att synapserna slutar fungera och nervcellerna dör (Mabbott, 2017). Scrapie har varit känt i flera hundra år, med det första fallet rapporterat så tidigt som 1732. Nor98 påträffades däremot först 1998 i Norge, och sedan 2002 finns ett övervakningsprogram inom EU vilket har bidragit till att sjukdomen har rapporterats i flera europeiska länder, bla. Tyskland, Frankrike och Storbritannien. Även i Nordamerika har sjukdomen rapporterats (Buschaman *et al.*, 2004, Benestad *et al.*, 2003). Scrapie har däremot konstaterats i stora delar av världen, t.ex. i Kanada, USA, Brasilien, Japan och flera europeiska länder. Australien och Nya Zeeland anses vara fria från scrapie (Cossedu *et al.*, 2008). Hos djur drabbas främst idisslare men i försök har bl.a. makakaer och möss infekterats (Comoy *et al.*, 2015, Okada *et al.*, 2016). Sjukdomarna orsakar framförallt ekonomisk skada och produktionsbortfall då ett konstaterat fall leder till att hela djurflocken slaktas för att motverka spridning (Benestad *et al.*, 2003). BSE som i Storbritannien har konstaterats hos över 178000 kor, utgör även en hälsorisk för människor då den kan orsaka vCJD (en variant av CJD) (Donnelly *et al.*, 2002). Jag har valt att arbeta med prionsjukdomar för att jag tycker det är en grupp högst aktuella sjukdomar som jag gärna hade lärt mig mer om, dessutom tycker jag idisslare är intressanta djur, vilka de här sjukdomarna främst angriper.

MATERIAL OCH METODER

Arbetet har främst baserats på artiklar från PubMed och WebofScience, där sökord som bl.a. (scrapie OR atypical scrapie OR nor98) AND (sheep OR goat OR pathol* OR histol*) har använts. Från användbara artiklar har sedan artiklar de hänvisat till använts. Även patologiboken "Pathologic Basis of Veterinary Disease", sjätte upplagan, redaktör James F. Zachary har nyttjats för allmän information. Information har även tagits från SVAs (Statens Veterinärmedicinska Anstalt) hemsida (2018-03-05).

LITTERATURÖVERSIKT

Prionsjukdomar

Typiskt för alla prionsjukdomar är att de orsakar degeneration av neuroner, har lång inkubationstid, är progressiva, går inte att behandla, är dödliga och sjukdomens förlopp påverkas av djurets egna gener (Benestad *et al.*, 2008, Zachary, 2017).

Prionsjukdomar karaktäriseras av en felaktig proteinbildning i hjärnan. Detta sker då normala prionprotein (PrP^C) omvandlas till en onormal form (PrP^{Sc}). PrP^C är en typ av membranprotein som uttrycks hos många olika celler och förekommer hos flera däggdjur (Kupfer *et al.*, 2007). Deras exakta funktion är ännu inte fastställd men det finns teorier om att PrP^C i hjärnan kan spela en roll i signalöverföring, kognition, reglering av apoptos och skydda mot oxidativ stress. PrP^C uttrycks även på flera celler i immunförsvaret och kan tänkas ha

betydelse för T-cells-differentiering, fagocytos och cellaktivering, skriver Mabbott i en reviewartikel (Mabbott, 2017).

Då PrP^{Sc} bildas ansamlas de framförallt i nervceller som, även hos friska djur, innehåller högre koncentration av prioner än andra celler. Eftersom prioner är kroppsegna proteiner reagerar inte immunförsvaret och PrP^{Sc} kan därför fortsätta att bildas. Onormala prionproteiner är svårlösta proteasresistenta amyloider som i huvudsak består av beta-sheets (Everest *et al.*, 2006). Replikationen av PrP^{Sc} i hjärnan påverkar proteinsyntesen och leder till en minskning av proteintranslationen som gör att synapserna slutar fungera och nervcellerna dör. Detta tros vara en bakomliggande orsak till varför neurondegenerationen uppstår (Mabbott, 2017). Intag av infektiösa prioner, som är fallet med scrapie, kan ske via flera olika vägar. Ett sätt att få i sig PrP^{Sc} är med fodret som kan kontamineras av saliv, urin eller avföring. PrP^{Sc} kan också överföras från tackor till avkommor, dels via placentan men det finns också studier som pekar på en direktöverföring till fostret. I försök har får även lyckats infekteras via inhalation med nosen och genom sår i huden (Mabbott, 2017).

I tarmen tas PrP^{Sc} upp av dendritiska celler (DC) som transporterar PrP^{Sc} till bland annat follikulära dendritiska celler (FDC) i payerska plaques. I FDC ansamlas PrP^{Sc} och kommer under resten av sjukdomsförloppet innehålla höga nivåer av PrP^{Sc}. Därefter infekteras sympatiska och parasympatiska nervändar och via nerverna når PrP^{Sc} tillslut hjärnan (Mabbott, 2017)

En av PrP^{Sc}:s egenskaper är att dess resistens mot proteinas K är högre jämfört med PrP^C. Kroppsegna prioner bryts fullständigt ner av proteinas K medan de patogena prionerna bara bryts ner delvis och lämnar kvar en resistent kärna. Detta utnyttjas b.l.a. inom EU för att diagnostisera TSE. Vid upptäckten av de första fallen av nor98 användes den här metoden som dessutom visade skillnader i molekylmassa och förekomsten av glykoproteiner jämfört med BSE och scrapie (Benestad *et al.*, 2008).

Scrapie

Scrapie är en dödlig sjukdom som orsakar degeneration av neuroner och är den äldsta prionsjukdomen vi känner till med det första fallet rapporterat så tidigt som 1732 (Takemura *et al.*, 2004). Under naturliga förhållanden infekterar den får och get. Sjukdomen sprids horisontellt och vertikalt och finns i kontaminerad jord och foder. Prioner har även hittats i placenta, urin, saliv och blod (Andréoletti *et al.*, 2002, Mabbott, 2017).

Smittspridning

Infektiösa prioner intas enligt tidigare nämnda vägar. Om de tas upp oralt kommer de i tarmen fångas upp av dendritiska celler som transporterar PrP^{Sc} till mesenteriska lymfknotor. Prionerna replikeras därefter i lymfknotor, B-celler, njurar, payerska plaques och framförallt i follikulära dendritiska celler (FDC). Efter replikationen sprids de vidare till sympatiska och parasympatiska nervändar för att sedan infektera hjärnan (Huang & McPherson, 2004, Mabbott, 2017). Studier på senare tid har konstaterat att även andra delar av kroppen kan utgöra en del i smittspridningen. En forskargrupp kunde 2014 i 16 infekterade får påvisa PrP^{Sc} i flera organ, bl.a. hjärta, hud, binjurar, urinblåsa och mammarkörtlar. Detta tyder på att PrP^{Sc}

är vidare spritt i kroppen än vad man tidigare trott. Forskarlaget menar att det här också ökar betydelsen av det perifera nervsystemet för smittspridningen. (Garza *et al.*, 2014)

En studie gjord 2002 konstaterade att infekterade får sprider prioner via placentan. 80 dräktiga får studerades och infekterade får uppvisade PrP^{Sc} i placentala kotyledoner långt innan kliniska symptom kunde ses. Efter lamning påträffades PrP^{Sc} hos samtliga lamm. Detta stärker existerande teorier om att placentan utgör en potentiell smittväg (Andréoletti *et al.*, 2002)

Djurets genotyp har visats vara av stor betydelse för sjukdomsutvecklingen. Hos får finns framförallt tre kodoner hos det prionbildande proteinet, PrP, som är av särskild vikt: 136, 154 och 171. Kombinationen av kodonernas uppbyggnad möjliggör 15 olika genotyper med varierande mottaglighet för scrapie. I Storbritannien har detta lett till att ett riskklassystem tagits fram som används inom aveln för att minska förekomsten av scrapie. Beroende på djurets genuppsättning kategoriseras de i en av fem grupper. Genotypen VRQ/VRQ ingår i den högsta riskgruppen och förekomsten av scrapie hos dessa djur har varit så hög att sjukdomen länge ansågs vara genetiskt nedärvd. Senare studier har dock visat att VRQ/VRQ får inte blir sjuka om de vistas i en miljö fri från scrapie (Goldmann, 2008).

Kliniska symptom

Kliniska symptom uppträder sent och kan vara svåra att upptäcka. De kan omfatta klåda, försämrad blinkreflex, att djuret står bredbent, cirkelgång, ataxi och försämrad balans. Det är framförallt äldre djur som påträffas sjuka/dör (Cosseddu *et al.*, 2008, Konold & Phelan, 2014). Då symptomen är svåra att skilja från andra sjukdomar ställs diagnos postmortem. Vävnad tas då från kaudala medulla oblongata och konfirmeras genom att påvisa PrP^{Sc} med hjälp av immunohistokemi (IHC). ELISA kan också användas, där hjärnvävnaden först måste behandlas med proteinkinasa och alkohol, innan testet är möjligt. För att påvisa PrP^{Sc} har ELISA ansetts vara mer tillförlitlig då fall av negativa resultat från IHC senare har konstaterats vara positiva med ELISA (Everest *et al.*, 2006, Wemheuer *et al.*, 2009). Inget vaccin finns.

Inkubationstid

Inkubationstiden varierar beroende på ras och genotyp. En studie gjord 2014 visade att inkubationstiden kan variera mellan 1,5 till 5 år hos får. I studien studerades femton får indelade i tre grupper; chevioter med genotyp VRQ/VRQ, chevioter med genotyp VRQ/ARR och suffolks med genotyp ARQ/ARR. Grupp ett utvecklade sjukdom efter 18 månader, grupp två efter 60 månader och grupp tre efter 56 månader (Greenlee *et al.*, 2014). En studie gjord 2012 visade att inkubationstiden varierade beroende på genotyp även hos getter. Åtta getter med genotyp S146 och åtta getter med genotyp K222 infekterades vid födseln. Den första gruppen utvecklade sjukdom efter 34 månader och den andra efter 44 månader. Kontrollgruppen med fem getter utvecklade sjukdom efter 24 månader (White *et al.*, 2012). Studierna visar på stora variationer gällande inkubationstiden och styrker tidigare teorier av betydelsen av djurens genotyp. I spanska fårfloccar har en studie visat att förekomsten av genotypen ARQ/ARQ hos rasen "rasa argonesa" är signifikant mycket högre hos sjuka får infekterade med scrapie jämfört med friska får av samma ras. I studien jämfördes genotypen

hos 38 får med konstaterad scrapie, med genotypen från över 1000 friska kontrolldjur, både från får i flockar med scrapie men också från flockar fria från scrapie. Resultaten tyder på att genotypen inte bara påverkar inkubationstiden utan även risken att infekteras överhuvudtaget (Acín *et al.*, 2004, Goldmann, 2008).

Histologiska fynd

I CNS ses histologiskt neurondegeneration och neuronal vakuolisering, framförallt i den grå substansen. Mest utbredda är förändringarna i medulla oblongata och cerebellum men kan också ses i pons och mesencephalon (Jeffrey & Gonzalez, 2004, Dustan *et al.*, 2008). Histologiskt kan olika typer av depositioner av PrPSc påvisas (González *et al.*, 2002) som kan beskrivas genom lokalisering exempelvis intraneuronal, intragial och subpial eller genom morfologiskt utseende t.ex stjärn- eller punktformad. Författarna föreslog att färgningsmönstret kan användas som en indikator för vilken genotyp av PrPSc som gett upphov till sjukdom. I en annan studie undersöktes 162 får från Italien och Storbritannien. Totalt observerades 12 morfologiska typer av PrPSc baserat på immunohistokemiskt färgningsmönster i på förhand bestämda lokaliseringer i obex. Den neuroanatomiska färgningen kunde associeras till proteinets genotyp (Spiropoulos *et al.*, 2007).

Inom EU måste alla får som självdött och får äldre än 18 månaders ålder testas för TSE. Vid positivt resultat ska prioner påvisas histologiskt för att konfirmera smitta (Gavier-Widén *et al.*, 2004). För att särskilja olika TSE från varandra kan dessutom western blot metod i kombination med proteinas K behandling och deglykosylering användas. Med hjälp av western blot beräknas prionernas molekylmassa och då prioner från olika TSE reagerar olika på proteinas K och deglykosylering kommer därför specifika bandmönster för respektive sjukdom framträda (Chong *et al.*, 2015). Hos scrapie framträder tre band efter proteinas K behandling och efter deglykosylering kvarstår ett band. Dessa bandmönster skiljer sig från t.ex nor98 och används för att särskilja de två sjukdomarna åt. (Benestad *et al.*, 2008).

Förekomst

Sjukdomen har rapporterats i flera tusen fall världen över (Goldmann, 2008) och förekommer i stora delar av världen, bl.a. i Spanien, Storbritannien, Tyskland, Canada, USA, Brasilien och Japan. Endast Nya Zeeland och Australien är friskförklarade (Takemura *et al.*, 2004). Stora variationer vad gäller övervakningen av sjukdomen gör att förekomsten av sjukdomen är oviss i flera länder, bl.a. i Kina och i många afrikanska länder (Cosseddu *et al.*, 2008). Vid ett tillfälle 1986 har två får i Sverige påvisats positiva. Fåren var av svensk lantras och påträffades i samma flock söder om Stockholm (Elvander *et al.*, 1988). Ordentlig övervakning och inga ytterligare fall har gjort att Sverige fått statusen ”försumbar risk”, vilket innebär att sjukdomen troligtvis inte finns i landet (Statens Veterinärmedicinska Anstalt, 2017).

Nor98

Nor98 är liksom scrapie dödlig och leder till degeneration av neuroner. De första fallen upptäcktes 1998 i Norge, därav namnet nor98. I efterhand har det dock kunnat konstaterats att det funnits fall i Storbritannien under 1980-talet. Sjukdomen tros till skillnad från scrapie uppstå spontant och den verkar inte vara smittsam (Hopp *et al.*, 2006). Intressant är att flest

fall av nor98 förekommer hos djur med genotyper som är förknippad med resistens mot scrapie (Le Dur *et al.*, 2005). Detta pekar på att en resistens mot scrapie kan medföra ökad mottaglighet för nor98. Vad gäller sjukdomsförlopp, smittspridning, sjukdomens utbredning, m.m. finns det mycket som ännu inte är fastställt (Chong *et al.*, 2015).

Smittspridning

Hur nor98 uppstår är ännu inte helt klarlagt. Liksom hos alla prionsjukdomar föregås sjukdomen av att kroppsegna prioner, PrP^C omvandlas till den patogena varianten PrP^{Sc}. Varför denna omvandling sker är däremot inte fastställt (se ovan). Då sjukdomen förekommer som enstaka fall och är geografiskt spridd tror forskare att mutationen uppstår spontant hos värdjuret. En studie publicerad 2006 av Hopp *et al.* kunde inte visa någon spridning av nor98 mellan får vilket tyder på att smittrisen mellan djur är väldigt låg, om den ens existerar. Forskarlaget undersökte djurkontakt mellan flockar, indirekt kontakt med utrustning och demografisk data men kunde inte påvisa någon smittspridning. Däremot kunde en ökad risk kopplas till användandet av mineral- och vitamintillskott. Om detta beror på att dessa var kontaminerade med agens eller om tillskotten predisponerar för sjukdomen är oklart (Hopp *et al.*, 2006). Liknande studier har gjorts på BSE och där hittades ingen association mellan mineraler och sjukdom (Wilesmith *et al.*, 1988)

Liksom hos scrapie påverkar vissa kodoner hos det prionbildande proteinet mottagligheten för sjukdomen. Studier gjorda i Frankrike och Tyskland har visat att kodonerna 141 och 154 har särskild betydelse. Studierna har också visat att genotyperna AHQ/AHQ och AHQ/ARQ av dessa kodoner har varit överrepresenterade hos får infekterade med nor98. Genotypen kan också vara av vikt för mottagligheten hos get (Goldmann, 2008, Moum *et al.*, 2005)

Kliniska symptom

Nor98 är svår att upptäcka då de kliniska symptomen inte är lika tydliga som hos scrapie. Kliniska sjukdomstecken omfattar ataxi, orolighet, försämrat allmäntillstånd, nervöst beteende och kollaps. Klåda som kan ses hos djur infekterade av scrapie har ännu inte observerats hos djur infekterade av nor98. Ofta uppstår sjukdom hos enstaka djur vilket leder till att djurhållaren kanske inte kontaktar veterinär. Dessutom är informationen kring kliniska symptom ofta baserad på vad djurhållaren kan redogöra för i efterhand, vilket gör att kunskapen är begränsad (Benestad *et al.*, 2008).

Inkubationstid

Inkubationstiden kan variera kraftigt. Genomsnittsåldern hos sjuka djur är ungefär 6 år men kan variera mellan 3 till över 8 år. Att genomsnittsåldern är så hög, ännu högre än hos djur med scrapie, gör att teorier har uppstått om att sjukdomen är åldersrelaterad. Om det finns något samband mellan ålder och sjukdom och hur det i så fall skulle se ut är ännu oklart (Gavier-Widén *et al.*, 2004).

Histologiska fynd

Histologiskt är utbredningen av PrP^{Sc} begränsad till cerebellum, substansia nigra, thalamus och basala ganglier. Vakuolisering uppträder i cerebellums cortex och neocortex. Hos nor98

anses en mindre andel av vävnaden vara påverkad jämfört med scrapie. Dessutom har bara fem morfologiska utseenden av PrP^{Sc} hittats hos nor98 jämfört med tidigare nämnda tolv hos scrapie (Moore *et al.*, 2008, Le Dur *et al.*, 2005). Diagnos ställs liksom hos scrapie postmortem genom att påvisa PrP^{Sc} med hjälp av immunohistokemi. Även western blot metoden kan användas där det efter proteinas K behandling hos nor98 framträder fem bandmönster (jämfört med tre hos scrapie) och tre band kvarstår efter deglykosylering (jämfört med ett hos scrapie). Detta beror på att isolat från nor98 har visats vara mindre resistent mot proteinas K än vad isolat från scrapie är (Benestad *et al.*, 2008, Benestad *et al.*, 2003). Ytterligare ett sätt att särskilja nor98 från övriga TSE:s är att provta dorsala motor nucleus av vagus nerven (DMNV). Hos djur med nor98 finns det inga förändringar i DMNV vilket det däremot finns hos djur med scrapie och BSE (Benestad *et al.*, 2008).

Förekomst

Nor98 finns rapporterat i Nordamerika, Nya Zeeland och flera europeiska länder, bl.a; Norge, Tyskland, Storbritannien och Portugal (Buschmann *et al.*, 2004, Cosseddu *et al.*, 2008). Nor98 förekommer även i Sverige, år 2003 rapporterades fyra infekterade får. Alla fyra var från olika flockar och de varierade i ålder mellan sju och nio år. Två får uppvisade ataxi men de andra två hade inte visat några kliniska symptom. Efter slakt av fårflockarna kunde inte några andra infekterade djur påvisas (Gavier-Widén *et al.*, 2004, SVA). Till skillnad från scrapie har nor98 bara rapporterats i ett hundratal fall världen över (Goldmann, 2008).

DISKUSSION

Scrapie och nor98 är lika varandra på flera vis. De är båda dödliga prionsjukdomar som orsakar degeneration av neuroner och symptomen är i många avseenden lika (dock inte lika tydliga hos nor98). De infekterar båda får och get även om mycket forskning återstår för att ta reda på vilka arter som kan smittas, både naturligt och experimentellt. De två sjukdomarna har dessutom långa inkubationstider där djurets genotyp spelar en stor roll i om och hur sjukdom utvecklas (Greenlee *et al.*, 2014, White *et al.*, 2012, Benestad *et al.*, 2008). Det här leder till att studier av sjukdomen blir tidskrävande. Sjukdomarnas likheter kan sannolikt vara en del av förklaringen till varför nor98 upptäcktes för bara 20 år sedan. Förmodligen har sjukdomen funnits längre, bl.a. i Storbritannien där diagnosticerade fall av scrapie från 80-talet i efterhand konstaterats vara fall av nor98 (Hopp *et al.*, 2006).

Sjukdomarna skiljer sig däremot från varandra vad gäller smittspridning. Scrapie sprids mellan djur och via kontaminerat foder och kontaminerad jord (Andréoletti *et al.*, 2002). Nor98 tros däremot uppstå spontant (Hopp *et al.*, 2006). Detta leder även till skillnader mellan sjukdomarnas utbredning där flera fall av scrapie kan upptäckas inom samma flock medan nor98 uppstår sporadiskt och hos enstaka individer.

Båda sjukdomarna har rapporterats i relativt få antal, framförallt nor98 med bara några hundratal fall världen över (Goldmann, 2008). Man kan anta att här finns ett mörkertal då kunskaperna om sjukdomarna är begränsade. Otydliga kliniska symptom, lång inkubationstid och att diagnos ställs postmortem gör det svårt att fastställa sjukdom. Ytterligare en anledning som försvårar undersökningar är att det medför stora kostnader att studera djur under så lång tid som krävs för att sjukdom ska utvecklas. Dessa faktorer kan potentiellt bidra till en negativ

trend kring forskningen på området, då få undersökningar görs på grund av att de är svåra/dyra att genomföra vilket i sin tur leder till att färre fall av sjukdomarna upptäcks och får mindre uppmärksamhet i forskningen.

Mycket återstår att ta reda på om sjukdomarna vad gäller geografisk förekomst, vilka arter och raser som drabbas, smittspridning, m.m. Önskvärt hade även varit att kunna provta levande djur för att påvisa sjukdom. Detta kan vara ett stort steg till att förbättra kunskaperna kring sjukdomarna om fler fall på så vis kan upptäckas.

Ett sätt att begränsa spridningen av sjukdomarna hade varit med vaccin, i nuläget finns detta dock inte. Bevisligen spelar genotypen hos djuret stor roll för mottagligheten av både scrapie och nor98 och för att bli av med sjukdomarna är det kanske därför aveln som fokus bör ligga på. I Storbritannien avlas med hänsyn till scrapie i viss mån och en spridning av detta system till andra drabbade länder hade varit önskvärt (Goldman, 2008). Hur realistiskt det är återstår att se men åter igen behövs mer forskning på området.

Sammanfattningsvis liknar sjukdomarna varandra vad gäller inkubationstid och symptom samt vilka arter som drabbas, dock verkar de uppstå på olika sätt. Scrapie finns i omgivningen och smittar i huvudsak genom oralt intag av PrP^{Sc} medan nor98 däremot tros uppstå spontant. Fler studier och mer kunskap på området krävs då mycket kvarstår att fastställa om sjukdomarna vad gäller geografisk förekomst, hur de uppstår, predisponerande faktorer och patogenes.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Acín, C., Martín-Burriel, I., Goldmann, W., Lyahyai, J., Monzón, M., Bolea, R., Smith, A., Rodellar, C., Badiola, J. J. & Zaragoza, P. (2004). Prion protein gene polymorphisms in healthy and scrapie-affected Spanish sheep. *Journal of General Virology*, 85: 2103–2110.
- Andréoletti, O., Lacroux, C., Chabert, A., Monnereau, L., Tabouret, G., Lantier, F., Berthon, P., Eychenne, F., Lafond-Benestad, S., Elsen, J.-M. & Schelcher, F. (2002). PrPSc accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *Journal of General Virology*, 83: 2607–2616.
- 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. *The Veterinary record*, 153: 202–208.
- Benestad, S. L., Arzac, J.-N., Goldmann, W. & Nöremark, M. (2008). Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology. *Veterinary Research*, 39: 19.
- Buschmann, A., Biacabe, A.-G., Ziegler, U., Bencsik, A., Madec, J.-Y., Erhardt, G., Lühken, G., Baron, T. & Groschup, M. H. (2004). Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *Journal of Virological Methods*, 117: 27–36.
- Chong, A., González, L., Goldmann, W., Jeffrey, M., Hunter, N., Green, A. & Kennedy, I. (2015). Archival search for historical atypical scrapie in sheep reveals evidence for mixed infections. *Journal of General Virology*, 96: 3165–3178.
- Comoy, E. E., Mikol, J., Luccantoni-Freire, S., Correia, E., Lescoutra-Etchegaray, N., Durand, V., Dehen, C., Andreoletti, O., Casalone, C., Richt, J. A., Greenlee, J. J., Baron, T., Benestad, S. L., Brown, P. & Deslys, J.-P. (2015). Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Scientific Reports*, 5: e11573.
- Cosseddu, G. M., Agrimi, U., Pinto, J. & Schundel, A. A. (2008). Advances in scrapie research. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 26: 657–668.
- Donnelly, C. A., Ferguson, N. M., Ghani, A. C. & Anderson, R. M. (2002). Implications of BSE infection screening data for the scale of the British BSE epidemic and current European infection levels. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 269: 2179–2190.
- Dustan, B. H., Spencer, Y. I., Casalone, C., Brownlie, J. & Simmons, M. M. (2008). A Histopathologic and Immunohistochemical Review of Archived UK Caprine Scrapie Cases. *Veterinary Pathology*, 45: 443–454.
- Elvander, M., Engvall, A. & Klingeorn, B. (1988). Scrapie in sheep in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 29: 509–510.
- Everest, S. J., Thorne, L., Barnicle, D. A., Edwards, J. C., Elliott, H., Jackman, R., Hope, J. (2006). Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme. *Journal of General Virology*, 87: 471–477.
- Garza, M. C., Monzón, M., Marín, B., Badiola, J. J. & Monleón, E. (2014). Distribution of Peripheral PrPSc in Sheep with Naturally Acquired Scrapie. *Public Library of Science*, 9: e97768.
- Gavier-Widén, D., Nöremark, M., Benestad, S., Simmons, M., Renström, L., Bratberg, B., Elvander, M. & Segerstad, C. H. af (2004). Recognition of the Nor98 Variant of Scrapie in the Swedish Sheep Population. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16: 562–567.

- Goldmann, W. (2008). PrP genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. *Veterinary Research*, 30: 1–10.
- González, L., Martin, S., Begara-McGorumb, I., Hunter, N., Houston, F., Simmons, M. & Jeffrey, M. (2002). Effects of Agent Strain and Host Genotype on PrP Accumulation in the Brain of Sheep Naturally and Experimentally Affected with Scrapie. *Journal of Comparative Pathology*, 126: 17–29.
- Greenlee, J. J., Kunkle, R. A., Richt, J. A., Nicholson, E. M. & Hamir, A. N. (2014). Lack of Prion Accumulation in Lymphoid Tissues of PRNP ARQ/ARR Sheep Intracranially Inoculated with the Agent of Scrapie. *Public Library of Science*, 9: e108029
- Hopp, P., Omer, M. K. & Heier, B. T. (2006). A case–control study of scrapie Nor98 in Norwegian sheep flocks. *Journal of General Virology*, 87: 3729–3736.
- Huang, F. & McPherson, G. G. (2004). Dendritic cells and oral transmission of prion diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 901–913.
- Jeffrey, M. & Gonzalez, L. (2004). Pathology and Pathogenesis of Bovine Spongiform Encephalopathy and Scrapie I: Compans, R.W., Malissen, B., Aktories, K., Rappuoli, R., Galan, J.E., Ahmed, R., Palme, K., Casadevall, A., Garcia-Sastre, A., Iwasaki, A (red), *Current topics in microbiology and immunology*, 284. Cham, Schweiz: Springer International Publishing AG, 65-97
- Konold, T. & Phelan, L. (2014). Clinical Examination Protocol to Detect Atypical and Classical Scrapie in Sheep. *Journal of Visualized Experiments*, 83: e51101
- Kupfer, L., Eiden, M., Buschmann, A. & Groschup, M. H. (2007). Amino acid sequence and prion strain specific effects on the in vitro and in vivo convertibility of ovine/murine and bovine/murine prion protein chimeras. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1772: 704–713.
- Le Dur, A., Béringue, V., Andréoletti, 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.
- Mabbott, N. A. (2017). How do PrPSc Prions Spread between Host Species, and within Hosts? *Pathogens*, 6: 1-41
- Moore, S. J., Simmons, M., Chaplin, M. & Spiropoulos, J. (2008). Neuroanatomical distribution of abnormal prion protein in naturally occurring atypical scrapie cases in Great Britain | SpringerLink. *Acta Neuropathologica*, 116: 547–559.
- 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.
- Okada, H., Miyazawa, K., Imamura, M., Iwamaru, Y., Masujin, K., Matsuura, Y. & Yokohama, T. (2016). Transmission of atypical scrapie to homozygous ARQ sheep. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78: 1619–1624.
- Spiropoulos, J., Casalone, C., Caramelli, M. & Simmons, M. M. (2007). Immunohistochemistry for PrPSc in natural scrapie reveals patterns which are associated with the PrP genotype. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33: 398–409.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt (2017-08-07). *Scrapie - klassisk och atypisk (Nor98)*. <http://www.sva.se/djurhalsa/epizootier/transmissibla-spongiforma-encefalopatier-tse-och-prioner/scrapie-och-atypisk-scrapie-nor98> [2018-03-05].

- Takemura, K., Kahdre, M., Joseph, D., Yousef, A. & Sreevatsan, S. (2004). An overview of transmissible spongiform encephalopathies. *Animal Health Research Reviews*, 5: 103–124.
- Zachary J. F. 2017. Mechanisms of Microbial Infections I: Zachary J. F. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. sixth edition. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier. 239–241.
- Wemheuer, W. M., Benestad, S. L., Wrede, A., Wemheuer, W. E., Brenig, B., Bratberg, B. & Schulz-Schaeffer, W. J. (2009). Detection of classical and atypical/Nor98 scrapie by the paraffin-embedded tissue blot method. *Veterinary Record*, 164: 677–681.
- White, S. N., Reynolds, J. O., Waldron, D. F., Schneider, D. A. & O'Rourke, K. I. (2012). Extended scrapie incubation time in goats singly heterozygous for PRNP S146 or K222. *Gene*, 501: 49–51.
- Wilesmith, J. W., Wells, G. A., Cranwell, M. P. & Ryan, J. B. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *The Veterinary Record*, 123: 638–644.