

Melatin-PRV

Mechanismes die bijdragen tot de inductie van latentie van pseudorabies virus bij gedomesticeerde varkens in vivo

DUUR
1/10/2013 - 31/12/2015

BUDGET
139.063 €

PROJECT BESCHRIJVING

Het pseudorabiësvirus (PRV) veroorzaakt de ziekte van Aujeszky bij zijn reservoirgastheren (varkens en everzwijnen). Het PRV is met de jaren geëvolueerd waardoor de virusstammen onderlinge verschillen vertonen in hun vermogen om de klinische ziekte te veroorzaken. Over het basismechanisme voor deze variatie in de in vivo virulentie is nog maar weinig geweten. Sinds de uitroeiing van het PRV bij de gedomesticeerde varkenspopulatie in België in 2010 worden de stammen die circuleren bij everzwijnen als een mogelijke bron voor de herintroductie van de ziekte beschouwd. De kennis van hun virulentie is belangrijk voor het controlebeleid van de federale regering.

De voorlopige resultaten van een experiment waarbij begin 2013 bij CODA-CERVA gedomesticeerde biggen van twee en veertien weken oud in vivo werden besmet met de virulente referentiestam NIA3 en een Belgisch PRV-isolaat afkomstig van een everzwijn, bevestigen dat de everzwijnstam een ziekte kan veroorzaken en tot economische schade kan leiden. Er werden wel opvallende verschillen vastgesteld tussen de systemische en neurologische verspreiding van de twee stammen naargelang de leeftijd. Het is onze bedoeling om de verzamelde stalen te gebruiken om de verschillen in de in vivo virulentie tussen de Belgische PRV-stam afkomstig van everzwijnen en de NIA3-stam te onderzoeken.

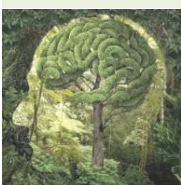
In een eerste werkpakket gaan we na of er verschillen bestaan tussen het vermogen van de stammen om zich in het neusslijmvlies te reproduceren, om door het basale membraan te dringen en om zich via de neuronen naar het ganglion trigeminale en verder naar het centrale zenuwstelsel te verspreiden. Dit gebeurt vooral door de detectie van virale proteïnen en/of van gastheren door confocale microscopie en door de detectie van viraal genoommateriaal door qPCR-tests.

In een tweede werkpakket wordt onderzocht of er een verband bestaat tussen het vermogen van PRV-stammen om zich in het zenuwstelsel en naar de inwendige organen te verspreiden en de lokale (neusslijmvlies en ganglion trigeminale) en systemische immuunrespons na een PRV-besmetting. We onderzoeken de immuuncellen die in het neusslijmvlies en het ganglion trigeminale doordringen door immunofluorescentiekleuring en confocale microscopie en gaan na of we verschillen in de expressie van cytokine kunnen vinden. We gebruiken ELISA-tests om de kinetiek te bestuderen van cytokine in het serum van de besmette dieren na verloop van tijd.

Omdat dit project de nog grotendeels onbekende immunologische en neurologische aspecten van besmettingen met het alfa herpesvirus bestudeert, zullen de verworven inzichten een groot deel van de wetenschappelijke gemeenschap interesseren.

Inzicht in de immunomechanismen die verantwoordelijk zijn voor de inductie van latentie in het homologe PRV-bigmodel, kan bijdragen tot het uitwerken van in vivo latentie modellen. Die kunnen nuttig zijn bij de zoektocht naar nieuwe antivirale geneesmiddelen die in staat zijn om de latentie-/reactatiecyclus te beïnvloeden. Deze kennis kan ook bijdragen aan de ontwikkeling van vaccins die zelf geen latentie ontwikkelen of van nieuwe behandelingen die specifieke bestanddelen van het immuunsysteem kunnen activeren om inductie van latentie te vermijden of om reactivatie te voorkomen (Chentoufi & BenMohamed, 2012).

Inzicht in de barrières die een rol spelen bij de vastgestelde verschillen in het vermogen van de PRV-stammen om de klinische ziekte in vivo te veroorzaken, levert aanwijzingen op om te bepalen welke virale proteïnen voor deze verschillen verantwoordelijk zijn. Dit kan nieuwe aanzetten voor toekomstig onderzoek opleveren.



MELATIN-PRV

Vanuit het oogpunt van de regering is inzicht in de virulentie van PRV-stammen bijzonder belangrijk. Deze stammen vormen immers het grootste gevaar voor de herintroductie van de ziekte in de gedomesticeerde varkenspopulatie. De resultaten van het in vivo besmettingsexperiment tonen aan dat de Belgische PRV-stam afkomstig van everzwijnen, gedomesticeerde varkens kan besmetten en mogelijk grote economische schade kan aanrichten. Dit project laat toe om de verschillen tussen de everzwijnstam en de NIA3-stam meer in detail te bestuderen, wat waardevolle informatie oplevert waardoor de overheid met kennis van zaken kan beslissen of preventieve acties noodzakelijk zijn. Bovendien stimuleert de kennis van belangrijke in vivo barrières die de verschillen in virulentie tussen de stammen kunnen verklaren, de ontwikkeling van representatieve in vivo modellen. Die maken een snelle evaluatie mogelijk van de virulentie van nieuwe geïsoleerde stammen afkomstig van het terrein om in te schatten welk risico ze voor de gedomesticeerde varkenspopulatie vormen.

CONTACT INFORMATIE

Coördinator

Nick DE REGGE

Centrum voor Onderzoek in Diergeneeskunde en
Agrochemie (CODA)
Operationele Directie 'Virale ziekten'
Unit 'Enzootic and (re)emerging virale diseases'
nick.deregge@coda-cerva.be