

Mutant stamme af PCV2

– opdatering af tilgængelig viden

Professor Lars Erik Larsen, Sektion for Virologi

Seniorrådgiver Charlotte Hjulsager, Sektion for Diagnostik, Beredskab og Myndighedsbetjening

Opdateret den 13. maj 2015

I Danmark blev der i arkiveret materiale fundet en genotype 2c som ikke er identificeret andre steder. Genotype 2a var meget udbredt i perioden i perioden før PMWS "epidemien" både i Danmark og andre steder. Skiftet fra genotype 2a til 2b faldt sammen med stigning af tilfælde af PMWS også i Danmark (Dupont et al., 2008).

I en publikation fra 2009, blev der for første gang beskrevet PCV2 isolater fra Kina isoleret i 2002 som havde 1-4 aminosyrer ekstra i overflade (capsid) proteinet – denne genotype blev initialt kaldt PCV2 2d. Disse stammer tilhører genotype 2b ifølge definitionen på genotyper indikeret med stiplede linie i figur 1 (Cortey et al., 2011). I 2007-8 blev flere af de såkaldte mutant PCV2 virus (mPCV2) fundet i besætninger i Kina som ikke vaccinerede og hvor der ikke var kliniske symptomer (Guo et al., 2010). Tilsvarende varianter af PCV2 virus er siden påvist i USA (Opriessnig et al., 2013)(Xiao et al., 2012), Korea (Seo et al., 2014), Brasilien (Salgado et al., 2014) og Tyskland (Eddicks et al., 2015). Isolater med tilsvarende aminosyre ændringer er også tidligere påvist i Europa (Segalés et al., 2013).

mPCV2 og diagnostik

Detaljeret undersøgelse af sekvensen af mPCV2 har vist at nogle publicerede diagnostiske real time assays har op til 9 forskelle i det område assayet er rettet mod og disse assays vil derfor formodentligt ikke kunne påvise dette virus (Eddicks et al., 2015). Vi har sammenlignet sekvensen i forhold til det assay, der anvendes på Veterinærinstituttet og denne analyse viser, at der kun er et enkelt mismatch i den ene primer, som ikke vurderes at have indflydelse på sensitiviteten af testen.

mPCV2 og virulens

Den "nye" PCV2 variant er i lighed med andre varianter påvist i både raske og klinisk syge grise. Der er foretaget 2 eksperimentelle infektioner med mPCV2 med forskellig udfald. En kinesisk gruppe lavede en infektion i 4 uger gamle konventionelle grise, der testede fri for andre svinepatogener herunder PRRSV og svinepest. I grupper på 5 grise på inficeret med infektiøse kloner repræsenterende tre forskellige PCV2a, PCV2b og mPCV2b. Gruppen inficeret med mPCV2 havde signifikant mere alvorlig kliniske og patologiske forandringer og udviklede PCV2 viræmi tidligere og i højere mængde end grise inficeret med de andre stammer. Forfatterne konkluderede på den baggrund af mPCV2 er mere virulent end de andre varianter (Guo et al., 2012). I et tilsvarende studie i USA blev gnotobiologiske grise udsat for en infektion med infektiøse kloner repræsenterende de samme genotyper samt kimære af de tre virus. Alle grise blev klinisk syge og udviklede viræmi og patologiske forandringer. På dag 7 og 14 var viræmien højere i de grise der var inficeret med virus kloner, der havde en ekstra aminosyre svarende til mPCV2 varianten, men forfatterne konkluderede at der ikke var forskel i virulensen af de anvendte kloner (Opriessnig et al., 2014c).

mPCV2 og vaccination

mPCV2 varianten er fundet i flere besætninger på trods af anvendelse af vaccination. Dette har foranlediget spekulationer om at de eksisterende kommercielle vacciner ikke beskytter mod mPCV2 varianten. Guo et al., 2010 fandt at de tre testede mPCV2 stammer ikke reagerede mod et monoklonalt antistof (1D2) og konkluderede på den baggrund at mPCV2 havde ændrede epitoper hvilket vil kunne påvirke genkendelse af vaccinations antistoffer. I modsætning til dette fandt Sue et al., 2014 ingen forskel mellem de kendte stammer og mPCV2 i reaktionsmønstret overfor hverken polyklonale og monoklonale antistoffer.

Et amerikansk studium undersøgte effekten af både kommercielle vaccine og en eksperimentelt fremstillet mPCV2 vaccine efter challenge med både kendte PCV2a, PCV2b stammer samt en mPCV2 stamme og fandt at de kommercielle vacciner beskyttede grise mod klinisk sygdom, viræmi samt patologiske forandringer ved efterfølgende challenge med mPCV2 stammen i samme grad som mod en almindelig PCV2b stamme (Opriessnig et al., 2014b).

Diskussion/konklusion

Fund af mPCV2 varianten i besætninger hvor der vaccineres mod PCV2, har medført spekulation om at de eksisterende vacciner ikke beskytter mod denne variant. Alle kommercielle vacciner indeholder genotype 2a (se figur 1). På trods af at de fleste cirkulerende stammer er af genotype 2b har der været rigtig god effekt af disse vacciner under feltforhold og eksperimentelle vaccine afprøvninger har også vist stor grad af krydsbeskyttelse (Opriessnig et al., 2014a). Den genetiske forskel mellem PCV2a stammer og PCV2b er større end mellem PCV2b og mutant PCV2b, men det udelukker dog ikke at specifikke mutationer tilstede i mPCV2 stammerne har betydning for krydsbeskyttelsen, men dette er ikke dokumenteret – tværtimod viste det eneste kontrollerede vaccinationsforsøg at der var krydsbeskyttelse (Opriessnig et al., 2014b). Episoder af såkaldte "vaccinationssvigt" i besætninger er ofte meget svært at dokumentere, da der kan være en række andre årsager til gennembrud af PCVD relaterede sygdom i besætninger, der vaccinerer regelmæssig mod PCV2 - herunder forekomst af andre infektioner (PRRSV) og forkert opbevaring eller indgivelse af vaccinen.

På baggrund af en samlet vurdering af eksisterende viden om mPCV2 varianten, må vi konstatere at der ikke er dokumentation for at antage at de eksisterende vacciner ikke beskytter mod mPCV2 varianten. Det er uklart om denne variant forekommer i danske besætninger, men Veterinærinstituttet vil i den kommende tid sekventere nogle få PCV2 stammer for at undersøge dette nærmere. Vi vil i øvrigt følge situationen tæt i det tilfælde at nye data bliver tilgængelige.

Referencer

- Cortey, M., Olvera, A., Grau-Roma, L., Segales, J., 2011. Further comments on porcine circovirus type 2 (PCV2) genotype definition and nomenclature. *Vet. Microbiol.* doi:10.1016/j.vetmic.2010.11.009
- Dupont, K., Nielsen, E.O., Bækbo, P., Larsen, L.E., 2008. Genomic analysis of PCV2 isolates from Danish archives and a current PMWS case-control study supports a shift in genotypes with time. *Vet. Microbiol.* 128, 56–64. doi:10.1016/j.vetmic.2007.09.016
- Eddicks, M., Fux, R., Szikora, F., Eddicks, L., Majzoub-Altweck, M., Hermanns, W., Sutter, G., Palzer, A., Banholzer, E., Ritzmann, M., 2015. Detection of a new cluster of porcine circovirus type 2b strains in domestic pigs in Germany. *Vet. Microbiol.* 176, 337–343. doi:10.1016/j.vetmic.2015.01.013
- Grau-Roma, L., Crisci, E., Sibila, M., Lopez-Soria, S., Nofrarias, M., Cortey, M., Fraile, L., Olvera, A., Segales, J., 2008. A proposal on porcine circovirus type 2 (PCV2) genotype definition and their relation with postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) occurrence. *Vet. Microbiol.* 128, 23–35. doi:10.1016/j.vetmic.2007.09.007

- Guo, L., Fu, Y., Wang, Y., Lu, Y., Wei, Y., Tang, Q., Fan, P., Liu, J., Zhang, L., Zhang, F., Huang, L., Liu, D., Li, S., Wu, H., Liu, C., 2012. A porcine circovirus type 2 (PCV2) mutant with 234 amino acids in capsid protein showed more virulence in vivo, compared with classical PCV2a/b strain. *PLoS One* 7, e41463. doi:10.1371/journal.pone.0041463
- Guo, L.J., Lu, Y.H., Wei, Y.W., Huang, L.P., Liu, C.M., 2010. Porcine circovirus type 2 (PCV2): genetic variation and newly emerging genotypes in China. *Viol. J.* 7, 273. doi:10.1186/1743-422X-7-273
- Opriessnig, T., Gerber, P.F., Xiao, C.-T., Halbur, P.G., Matzinger, S.R., Meng, X.-J., 2014a. Commercial PCV2a-based vaccines are effective in protecting naturally PCV2b-infected finisher pigs against experimental challenge with a 2012 mutant PCV2. *Vaccine* 32, 4342–4348. doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.004
- Opriessnig, T., Gerber, P.F., Xiao, C.-T., Mogler, M., Halbur, P.G., 2014b. A commercial vaccine based on PCV2a and an experimental vaccine based on a variant mPCV2b are both effective in protecting pigs against challenge with a 2013 U.S. variant mPCV2b strain. *Vaccine* 32, 230–237. doi:10.1016/j.vaccine.2013.11.010
- Opriessnig, T., Xiao, C.-T., Gerber, P.F., Halbur, P.G., 2013. Emergence of a novel mutant PCV2b variant associated with clinical PCVAD in two vaccinated pig farms in the U.S. concurrently infected with PPV2. *Vet. Microbiol.* 163, 177–83. doi:10.1016/j.vetmic.2012.12.019
- Opriessnig, T., Xiao, C.-T., Gerber, P.F., Halbur, P.G., Matzinger, S.R., Meng, X.-J., 2014c. Mutant USA strain of porcine circovirus type 2 (mPCV2) exhibits similar virulence to the classical PCV2a and PCV2b strains in caesarean-derived, colostrum-deprived pigs. *J. Gen. Virol.* 95, 2495–2503. doi:10.1099/vir.0.066423-0
- Salgado, R.L., Vidigal, P.M.P., de Souza, L.F.L., Onofre, T.S., Gonzaga, N.F., Eller, M.R., Bressan, G.C., Fietto, J.L.R., Almeida, M.R., Silva Júnior, A., 2014. Identification of an Emergent Porcine Circovirus-2 in Vaccinated Pigs from a Brazilian Farm during a Postweaning Multisystemic Wasting Syndrome Outbreak. *Genome Announc.* 2. doi:10.1128/genomeA.00163-14
- Segalés, J., Kekarainen, T., Cortey, M., 2013. The natural history of porcine circovirus type 2: from an inoffensive virus to a devastating swine disease? *Vet. Microbiol.* 165, 13–20. doi:10.1016/j.vetmic.2012.12.033
- Seo, H.W., Park, C., Kang, I., Choi, K., Jeong, J., Park, S.-J., Chae, C., 2014. Genetic and antigenic characterization of a newly emerging porcine circovirus type 2b mutant first isolated in cases of vaccine failure in Korea. *Arch. Virol.* 159, 3107–3111. doi:10.1007/s00705-014-2164-6
- Xiao, C.-T., Halbur, P.G., Opriessnig, T., 2012. Complete genome sequence of a novel porcine circovirus type 2b variant present in cases of vaccine failures in the United States. *J. Virol.* 86, 12469. doi:10.1128/JVI.02345-12