

Reindriftens utviklingsfond  
Landbruksdirektoratet avdeling reindrift  
Postboks 1104  
9504 Alta

## Sluttrapport:

"Smittsom øyebetennelse hos rein - betydningen av reinens herpesvirus, forebygging og behandling".

Vi er svært takknemlige for at prosjektet har blitt tildelt økonomisk støtte fra RUF. Gjennom det første prosjektet om smittsom øyebetennelse hos rein (2010-2012), der finansiering kom fra RUF og Nordisk Råd, og dette oppfølgingsprosjektet (2015-2018) har vi fått en betydelig bedre forståelse av sjukdomsmekanismene og smitteveiene for øyebetennelse hos rein og også kommet videre med hensyn til forebyggende tiltak og mulig behandling. Vi har også tilknyttet oss studenter på PhD og master-nivå som har bidratt betydelig med sin arbeidsinnsats og har vært finansiert via andre kilder. Studentene har deltatt i feltarbeid/prøvetaking og laboratoriearbeid og har fått en god introduksjon til ulike veterinærmedisinske problemstillinger i reindrifta. Prosjektet hadde oppstart sommeren 2015 og ble avslutta sommeren 2018.

### 1. Hovedresultater fra prosjektet:

- Reinsdyrets alphaherpesvirus (Cv<sup>HV</sup> 2) er hovedårsaken til smittsom øyebetennelse og det smittsomme elementet ved sjukdomsutbrudd.
- Stress er en hoved-risikofaktor - stress aktiverer herpesinfeksjon hos eldre dyr som smitter de unge som er mottagelige siden de ennå ikke er immune mot viruset.
- Utbrudd ses ofte i sammenheng med transport og etter introduksjon av dyr i nye omgivelser, og også i sammenheng med føringssituasjoner.
- ~~Et tredje type-bakterier er involvert på senere stadiet av sjukdommen, men kan også tenkes å forårsake utbrudd uten forutgående herpesvirus-infeksjon.~~
- Bakterien *Moraxella bovoculi* er den bakterien som hyppigst påvises hos dyr med smittsom øyebetennelse.
- Bakterien *Chlamydia pecorum* er for første gang påvist i sammenheng med denne sjukdommen.
- På seine stadier av sjukdommen kan antibiotikabehandling ha effekt (mot bakterier).
- Medikamenter (virkestoffer) som virker spesifikt mot andre typer herpesvirus hos andre drøvtyggere og mennesker ser ikke ut til å ha nevneverdig effekt mot reinens herpesvirus.

### 2. Framdrift i prosjektet

Det har generelt vært en god produksjon i prosjektet og aktiviteten har i all hovedsak fulgt oppsatt prosjektplan (se søknad 2015 og fremdriftsrapporter).

Prosjektet har hatt følgende mål:

Hovedmål:

Studere reinens herpesvirus sin rolle i utviklingen av smittsom øyebetennelse og gjennomføre forsøksvis behandling mot virusinfeksjonen.

Delmål:

1. Følge opp utbrudd av smittsom øyebetennelse i prosjektperioden.
2. Undersøke prøvemateriale fra utbrudd og fra gjennomført eksperimentelt forsøk for å avdekke hvilke typer vev og hvilke celletyper i øyet reinens herpesvirus gjør skade i.
3. Gjennomføre en forsøksvis behandling mot reinens herpesvirus for å forsøke å stoppe infeksjonen og utviklingen av sjukdommen på et tidlig stadium, for å hindre blindhet og spredning til andre dyr.
4. Formidle råd til reineiere og veterinærer med hensyn til tiltak ved sjukdomsutbrudd for å begrense tap og hindre videre spredning innen flokken og til andre enheter.

**Til delmål 1:**

Vi har i prosjektperioden ikke blitt kontaktet om større utbrudd av smittsom øyebetennelse i Norge, selv om reineiere gir tilbakemelding på at de ser noen slike dyr i flokken av og til, men ikke har hatt regelrette utbrudd, der mange dyr har vært involvert. Vi har derfor gitt råd og veiledning i hvordan de skal forebygge og handtere eventuelle sjukdomsutbrudd. Vi ble i februar 2016 og 2017 kontaktet av Ulrika Rockström i Gård och Djurhälsan, Sverige, som formidlet kontakt med reineiere som ønsket at vi involverte oss i forbindelse med sjukdomsutbrudd hos rein. I én av flokkene fikk rundt 30 ungdyr øyebetennelse og ble behandlet. I den andre flokken var det i tillegg til forekomst av øyebetennelse samtidige utbrudd av nekrobacillose og smittsom munnskurv, noe som forverret utbruddet og det økonomiske tapet til reineieren betraktelig.

Vi mener å se en klar sammenheng mellom forekomst av smittsom øyebetennelse og stress, som for eksempel driving og samling av dyr, biltransport, hold av dyr i innhegning og i forbindelse med føring. Ofte forekommer disse stress-situasjonene samtidig eller etter hverandre, for eksempel ved kjøp og salg av ungdyr, flytting til nye områder og ved føring i en overgangsperiode. Reinens herpesvirus (Cervid herpesvirus 2; CvHV2) er vanlig forekommende hos rein i Fennoskandia og gir som andre herpesvirus livslang infeksjon. Viruset etablerer en latens-tilstand («sovende») men viruset reaktiveres ved stress. Virus skilles da ut fra dyret (munn, nese) og spres ved kontakt til ungdyr som ikke er smittet tidligere. De er derfor ikke immune og blir sjuke, og kan utvikle øyebetennelse. På seinere stadier av sjukdommen dominerer ulike typer bakterier.

**Til delmål 2:**

Av prøvematerialet som ble generert gjennom dyreforsøket i 2014 har stipendiat Javier S. Romano laget vevssnitt (histologi). Vevet er støpt inn i plast og snittet og farget og avlest i mikroskop, for å dokumentere sjukdomstegn i øyne med og uten betennelse. Undersøkelsene viser at vevsskade (patologiske tilstander) opptrådte allerede på dag 2 etter inokulasjon av virus, og forverret seg svært hurtig i løpet av de dagene forsøket varte (6-7 dager etter inokulasjon). Dyr som ble smittet med herpesvirus utviklet klassiske symptomer på smittsom øyebetennelse, med økt tåreutskillelse, hevelser rundt øyet, betennelse i konjunktiva og i hornhinna, og sårdannelser. Histologien verifiserte disse funnene.

Vevssnittene skal videre undersøkes ved hjelp av antistoff-teknikk for å verifisere hvilke celletyper som er infisert med reinens herpesvirus, noe som også er relevant med hensyn til delmål 3. Hyperimmunserum fra rein fungerte dårlig, men vi har fått laget monoklonale antistoffer (kommersielt) mot CvHV2 som er under utprøving.

Vi har også etablert en egen teknikk for kvantifisering av virus (real time PCR; qRT-PCR). Denne er gjennomført på prøvematerialet fra dyr med øyebetennelse (ved utbrudd og i

forsøk 2014) og også i forbindelse med forsøk i cellekultur (MDBK-celler/CvHV2). Alle prøvene fra dyreforsøket er nå ferdig analysert med hensyn til kvantifisering av virus.

### Til delmål 3:

I forberedelsene til dyreforsøk (utprøving av antivirale medikamenter på dyr med øyebetennelse) konkluderte vi med at vi først ville prøve slike medikamenter i cellekultur som er infisert med reinens herpesvirus (MDBK/CvHV2). I tillegg til at Javier Sanchez Romano har hatt dette som ett av sine mål som PhD, har det også vært hovedoppgaven til fordypningsstudent Xavier Roche (Veterinærhøgskolen i Nantes, Frankrike, vår 2016) og masterstudent Emily Magnuson, fra University of Fairbanks, Alaska, USA (UiT vår 2018).

Virus er oppformert og titrert til forsøket. Det er foretatt toksisitetstest av medikamentet Acyclovir i den aktuelle cellekulturen (MDBK). Acyclovir brukes blant annet til behandling av munnsår hos mennesker forårsaket av herpesvirus. Forsøket med Acyclovir ble først utprøvd i liten skala og deretter gjennomført i full skala. Forsøket ga imidlertid ikke spesielt lovende resultater med hensyn til å stoppe virusreplikasjonen i cellekultur (liten antiviral effekt). Vi har også kjørt tilsvarende forsøk med de to nært beslektede antivirale medikamentene Ganciclovir og Cidofovir, men med lignende resultater som for Acyclovir. Vi vil vurdere om vi skal kjøre ytterligere forsøk. Resultatene fra delmål 3 er ikke publisert, utover Emily sin mastergrad.

Dersom vi identifiserer et antiviralt medikament med god effekt mot reinens herpesvirus vil vi prøve ut dette videre i primærcelekkultur fra rein, og deretter muligens i dyreforsøk for å dokumentere eventuell effekt og potensiale for behandling. Grunnet utfordringer som har oppstått underveis har vi ikke rukket å fullføre arbeidet med delmål 3 i løpet av prosjektperioden.

### Til delmål 4:

Vi har hatt et oppslag i Reindriftsnytt angående smittsom øyebetennelse; det ble sendt inn som et ferdig manuskript, men redaksjonen/journalister skrev dette om til et intervju (Reindriftsnytt nr. 4, 2015). Videre har øyebetennelse vært et tema ønsket av reieierne på de åtte seminarer vi har holdt høsten 2016 (eget RUF-prosjekt): Valdres, Røros, Fosen, Hattfjelldal, Lødingen, Tromsø, Karasjok/Lakselv og Tana). Vi har også formidlet resultater fra forskningen på reindriftsseminarer, nøter og vitenskapelige konferanser (se under publikasjoner). Resultater fra prosjektet er også inkludert i en nylig utgitt bok der undertegnede var hoved-redaktør og også førsteforfatter på kapitlet om virusinfeksjoner og sjukdommer hos rein.

## 3. Personell

Prosjektet har vært svært sentralt og viktig for doktorgradsarbeidet til Javier Sánchez Romano, som etter oppsatt plan forsvarte sin avhandling «*Infectious keratoconjunctivitis in reindeer - The role of the reindeer alphaherpesvirus*» ved UiT Norges arktiske universitet, 11 januar 2019 ([https://uit.no/nyheter/artikkel?p\\_document\\_id=611006&p\\_dim=88106](https://uit.no/nyheter/artikkel?p_document_id=611006&p_dim=88106)).

Veterinærene Torill Mørk (Veterinærinstituttet Tromsø) og Terje Josefsen (Nord Universitet, Bodø) har også vært tilknyttet prosjektet. Videre har veterinærene Karen K. Sørensen og Anett K. Larsen, begge UiT, og Ingebjørg Nymo, Veterinærinstituttet, vært biveiledere for Javier og prosjektmedarbeidere. Javier tilbragte høsten 2017 seks måneder ved UC Davis, California, USA, hos professor John Angelos, og jobbet med karakterisering av bakterieisolater fra reinsdyr (*Moraxella bovoculi*) som et komparativt arbeid i forhold til storfe som gruppa ved UC Davis jobber med. Dette oppholdet ble finansiert av UiT (utvekslingsstipend). Arbeidet med karakteriseringen av isolatene er under slutføring, med genom-sekvensering. Avdelingsingeniør Eva Marie Breines har også gjort en stor jobb med prøvematerialet i laboratoriet.

I tillegg til prosjektmedarbeiderne har veterinærstudent Xavier Roche (Veterinærhøgskolen, Nantes, Frankrike) vært tilknyttet prosjektet (26/2 – 30/6 2016). Han har primært jobbet med Delmål 3 og ferdigstilte sin oppgave våren 2016: «*Effet de l'acyclovir in vitro sur la répllication de l'herpèsvirus des cervidés de type 2 dans les cellules MDBK*». Masterstudent Emily Magnuson (UAF, Fairbanks, Alaska, USA) har også jobbet med Delmål 3, og tok sin mastergradseksamen ved UiT våren 2018: «*Effect of Antiviral Drugs against Cervid Herpesvirus 2 (CvHV2) in vitro*».

#### 4. Økonomi

Lønn til Post Doc for 3 måneder (Ingebjørg H. Nymo) ble i tråd med søknad benyttet og avsluttet i 2016 (kr. 125 250). Det aller meste av utgiftspostene har vært drift, som laboratorie-materiell, innkjøp av diagnostiske tester, kjemikalier, PCR-primere, reise og transport etc., og det er ingen vesentlige avvik i forhold til opprinnelig søknad. Signert økonomisk sluttrapport ettersendes.

#### 5. Publikasjoner og formidling

Vitenskapelige artikler i internasjonale fagfelleverderte tidsskrift (vedlagt):

- Tryland M, Stubsjøen SM, Ågren E, Johansen B, Kielland C. 2016. Herding conditions related to infectious keratoconjunctivitis in Eurasian semi-domesticated reindeer (*Rangifer t. tarandus*) in Norway and Sweden – a questionnaire-based survey among reindeer herders. *Acta Veterinaria Scandinavica* 58:22.
- Tryland M, Sanchez Romano J, Marcin N, Nymo IH, Josefsen TD, Sørensen KK, Mørk T. 2017. Cervid herpesvirus 2 and not *Moraxella bovoculi* caused keratoconjunctivitis in experimentally inoculated semi-domesticated Eurasian tundra reindeer. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59:23:1-11.
- Sanchez Romano J, Mørk T, Laaksonen S, Ågren E, Nymo IH, Sunde M, Tryland M. 2018. Infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated Eurasian tundra reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*): Microbiological study of clinically affected and unaffected animals with special reference to cervid herpesvirus 2. *BMC Veterinary Research*, 14:15.
- Sanchez Romano J, Leijon M, Hagström Å, Jinnerot T, Rockström U, Tryland M. 2019. *Chlamydia pecorum* associated with an outbreak of infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer in Sweden. *Frontiers in Veterinary Science*, 6.
- Tryland M, Nymo IH, Sánchez Romano J, Mørk T, Klein J, Rockström U. 2019. Infectious Disease Outbreak Associated With Supplementary Feeding of Semi-domesticated Reindeer. *Front Vet Sci.* 6:126.

Vitenskapelige presentasjoner med tilknytning til prosjektet:

- Sanchez Romano J, Marcin N, Lille-Mæhlum T, Das Neves CG, Laaksonen S, Ågren EO, Oksanen A, Tryland M. Infectious keratoconjunctivitis in reindeer and the role of Cervid Herpesvirus 2. 11th Europ. Wildlife Disease Association Conf.; Edinburg, 25-29/8 2014.
- Sanchez Romano J, Tryland M, Nymo IH, Mørk T, Josefsen TD, Sørensen KK. Severe transmissible eye infection in reindeer: bacterium or virus? 64th Annual International Conference of the Wildlife Disease Association; Queensland, Australia, 26-30/7 2015.
- Tryland, Morten; Sanchez Romano, Javier; Marcin, Nina; Sørensen, Karen Kristine; Nymo, Ingebjørg Helena; Josefsen, Terje D.; Mørk, Torill. The cause of infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer - an experimental approach. [abstract/oral]. European College of Veterinary Ophthalmologists, 2015 Annual meeting, Helsinki, Finland, 28-31/5 2015 (page 63).
- Tryland M, Sanchez Romano J, Marcin N, Kiær P, Kjenstad OC, Mørk T, Josefsen TD, Nymo IH, Sørensen KK. Reindeer alphaherpesvirus (CvHV2) and not *Moraxella bovoculi* caused infectious keratoconjunctivitis experimentally in semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). 14th Arctic Ungulate Conference; Røros 16-21/8 2015.
- Nymo IH, Rockström U, Mørk T, Ågren E, Tryland M. Mixed infectious disease outbreak in a herd of semi-domesticated reindeer in Sweden: Alphaherpesvirus, parapoxvirus and oral necrobacillosis. 12th Conf. of the Europ. Wildlife Disease Association, Berlin, 28/8-1/9 2016.
- Mørk T, Blomstrand BM, Nymo IH, Sanchez Romano J, Gjerset B, Tryland M. A case of sheep-associated Malignant catarrhal fever in domestic reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). Nordic Conference on Reindeer Husbandry Research; 29-31/5 2017.
- Sanchez Romano J, Mørk T, Laaksonen S, Ågren E, Nymo IH, Sunde M, Tryland M. Infectious keratoconjunctivitis in semidomesticated reindeer. Nordic Conference on Reindeer Husbandry Research; 29-31/5 2017.

- Sanchez Romano J, Tryland M, Angelos JA, Mørk T, Nymo IH, Sørensen KK. The pathogenic role of *Moraxella bovoculi* in infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer. CRWAD 2017 - The 98th Annual Conference of Research Workers in Animal Diseases, 1-5/12 2017.
- Sanchez Romano J, Sørensen KK, Nymo IH, Mørk T, Tryland M. Histopathological study of eye tissues from semi-domesticated reindeer with infectious keratoconjunctivitis caused by cervid herpesvirus 2 in an experimental setting. 13th European Wildlife Disease Association Conference; 27-31/8 2018.
- Tryland M, Sanchez Romano J, Nymo IH, Magnuson EE, Li H. Serological screening for viral pathogens among semi-domesticated Eurasian tundra reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) from eight reindeer herding districts in Norway. 13th European Wildlife Disease Association Conference; 27-31/8 2018.

Populærvitenskaplig publikasjon:

- Oppslag i Reindriftnytt (nr. 4, 2015): "Unngå stress og smittsom øyebetennelse".

Presentasjoner på møter med reindriftsnæring og forvaltning:

Resultater fra prosjektet er presentert på en rekke møter med reindriftsnæringa i forbindelse med seminarer i regi av Fylkesmannen (Finnmark, Troms og Nordland), Innovasjon Norge (Tromsø), seminar med reindriftnæring og forskere (Norge, Sverige, Finland; Kiruna 2018), seminar ved Sveriges Landbruksuniversitet (2018) og etterutdanningskurs for jurister (Alta 2019).

Presentasjoner foretatt i forbindelse med formidlingsprosjektet i Tana, Karasjøen, Tromsø, Lødingen, Mosjøen, Fosen, Tyinkrysset og Røros (eget prosjekt, RUF), der også resultater fra prosjektet om smittsom øyebetennelse ble formidlet, er rapportert gjennom det prosjektets sluttrapport (2017).

**Doktoravhandling:**

Javier Sánchez Romano: Infectious keratoconjunctivitis in reindeer - The role of the reindeer alphaherpesvirus. PhD, UiT Norges arktiske universitet, 2019.

**Studentoppgaver:**

Javier Sánchez Romano: Infectious agents involved in infectious keratoconjunctivitis in semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) in Fennoscandia. Masteroppgave, UiT 2015.

Pauline Kiær og Ole Christian Kjenstad: Betydningen av *Moraxella bovoculi* og Cervid Herpesvirus 2 som etiologisk agens ved infeksjons keratokonjunktivitt hos semi-domestiserte reinsdyr (*Rangifer t. tarandus*); en eksperimentell tilnærming. Fordypningsoppgave NMBU 2015.

Xavier Roche: Effet de l'acyclovir in vitro sur la répllication de l'herpèsvirus des cervidés de type 2 dans les cellules MDBK. Masteroppgave, Veterinærhøgskolen Nantes, Frankrike, 2016.

Emily Magnuson: Effect of Antiviral Drugs against Cervid Herpesvirus 2 (CvHV2) in vitro. UiT Norges arktiske universitet, 2018.

Vennlig hilsen



Morten Tryland

Prosjektleder

Professor, AMB, AIB

[morten.tryland@uit.no](mailto:morten.tryland@uit.no)

Vedlegg: Vitenskapelige artikler. Økonomisk sluttrapport vil bli ettersendt.

