

**KUNNSKAP OM FISKEHELSE**

I denne spalten vil Veterinærinstituttet i hvert nummer bidra med oppdatert kunnskap om fiskehelse. Ansvarlig for spalten er forsker  
Mona Gjessing  
mona.gjessing@vetinst.no



**Veterinærinstituttet**  
Norwegian Veterinary Institute

# Hva vet vi om HPR0 i dag?

Det finnes to hovedtyper av infeksiøs lakseanemi (ILA)-virus. En variant er sykdomsfremkallende og forårsaker ILA i oppdrettslaks. Den andre varianten kalles HPR0. HPR0 gir ikke sykdom, men regnes som stamfaren til sykdomsfremkallende ILA-virus. Tilstedeværelsen av HPR0 medfører derfor en risiko for at nye sykdomsfremkallende virusstammer kan oppstå. Vi vet ikke hvor stor denne risikoen er, men mye tyder på at den er lav. Det har etter hvert blitt klart at HPR0 er svært utbredt. Dette har satt i gang en diskusjon om hvordan norsk oppdrettsnæring bør forholde seg til HPR0. Det pågående arbeidet med å utarbeide nye strategier for kontroll og bekjempelse av ILA i Norge gjør temaet spesielt aktuelt. Bør Norge ha som mål å eliminere HPR0 fra alle oppdrettsanlegg? I denne oversikten oppsummerer vi dagens kunnskapsstatus om HPR0 og peker på forhold vi mener er av særlig betydning for diskusjonen.

Knut Falk, Johanna Hol, Mona Dverdal Jansen og Debes Christiansen

## HPR0 er det opprinnelige ILA-viruset

HPR0 og sykdomsfremkallende ILA-virus har forskjellig lengde på det såkalte HPR-området i virusets arvemateriale. Sykdomsfremkallende virusstammer har et forkortet, eller «deletert», HPR-område sammenlignet med HPR0 og kalles derfor HPR-del.

## HPR0 gjør ikke oppdrettslaksen syk

Det er viktig å være klar over at HPR0 ILA-virus aldri har vært forbundet med sykdom eller patologiske forandringer<sup>1</sup>. HPR0 infiserer bare overflateceller i fiskens gjeller og hud og sprer seg ikke videre inn i kroppen<sup>2</sup>. HPR-del ILA-virus, derimot, trenger inn i blodbanen. Derfra kan viruset spre seg til indre organer og forårsake sykdom<sup>3</sup>.

## HPR0 er en kilde til nye sykdomsfremkallende ILA-virusstammer

Vi vet nå at alle HPR-del virus på et eller annet tidspunkt har utviklet seg fra HPR0. Dette underbygges av funn fra flere uavhengige studier. I 2014 fant vi for eksempel et HPR-del virus fra et matfiskanlegg på Færøyene som var helt likt et HPR0 virus fra settefiskanlegget fisken kom fra, bortsett fra mutasjonene

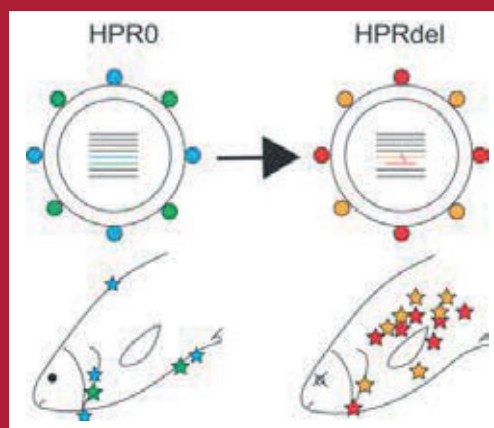
## HPR0 og HPR-del ILA-virus

ILA-viruset består av 8 strenger arvemateriale (segment 1-8) som beskyttes av et indre proteinskall og en ytre kappe.

På kappen sitter to overflateproteiner, fusjons (F)-protein og hemagglutininesterasen (HE). Disse proteinenes egenskaper bestemmes av segment 5 og 6 og avgjør hvilke celletyper viruset kan infisere.

Nye sykdomsfremkallende ILA-virus oppstår ved forandringer i segment 5 og 6 som gjør viruset i stand til å spre seg til fiskens indre:

- 1) Et forkortet HPR-område (highly polymorphic region) i segment 6 sammenlignet med HPR0
- 2) En bestemt mutasjon i F-genet i segment 5



som definerer overgangen fra HPR0 til HPR-del (se faktaboks)<sup>4</sup>. HPR-del virus fra norske utbrudd er også til en viss grad beslektet med lokale HPR0 stammer<sup>5</sup>.

## **HPR0 er geografisk vidt utbredt**

HPR0 har blitt påvist i oppdrettslaks og regnbueørret i Norge<sup>5</sup>, Færøyene<sup>1</sup>, Nord-Amerika<sup>6</sup> og Chile<sup>7</sup>. HPR0 har også blitt påvist i vill laks og ørret<sup>8,9</sup>. Det er et åpent spørsmål om det også finnes andre reservoarer for HPR0.

## **Vi tror alle populasjoner av oppdrettslaks gjennomgår minst en infeksjonsperiode med HPR0**

Våre funn fra Færøyene tyder på at de aller fleste oppdrettslaks gjennomgår en eller flere HPR0 infeksjoner i løpet av livet. Mellom 2005 og 2009 kartla vi forekomsten av ILA-virus i oppdrettslaks i sjøfasen ved å analysere prøver fra mer enn 34,000 fisk<sup>1</sup>. Vi fant HPR0 i hele 70% av produksjonssyklusene. Den reelle forekomsten var antagelig enda høyere, siden testmetodene ble forbedret i løpet av perioden. I produksjonssyklusene som bare ble testet med de mest sensitive metodene, fant vi HPR0 minst en gang i løpet av hver produksjonsperiode. Studier og observasjoner fra andre land, inkludert Norge<sup>5</sup>, Skottland, østkysten av Nord-Amerika og Chile<sup>10</sup>, støtter disse funnene.

## **HPR0 finnes i alle oppdrettslaksens produksjonsstadier**

Viruset finnes i alle fiskens produksjonsstadier, men det er ingen direkte holdepunkter for at HPR0 kan smitte fra stamfisk til settefisk gjennom rogn. En kartlegging av et tilfeldig utvalg av arkivmateriale tyder på at HPR0 til enhver tid er tilstede i litt over 10% av anlegg i Norge<sup>5</sup>.

## **HPR0 forårsaker en kortvarig infeksjon med høy prevalens i oppdrettslaks**

Fiskens immunforsvar bekjemper HPR0 i løpet av kort tid<sup>3</sup>. Viruset ser imidlertid ut til å være svært smittsomt og sprer seg lett fra merd til merd, slik at en stor andel av fisken har virus mens infeksjonen pågår for fullt. Selv om smitte med HPR0 kan forekomme hele året, ser man en tydelig sesongvariasjon, med flest infeksjoner om vinteren<sup>1</sup>.

## **Påvisning av HPR0 krever intensiv testing**

Fordi fisken ikke viser tegn på sykdom ved infeksjon, kan det være utfordrende å påvise HPR0. Testingen gjøres ved hjelp av qPCR, og fisk som har overvunnet infeksjonen og eliminert viruset vil teste negativt. Det er derfor nødvendig å teste hyppig, og dette er ressurskrevende.

## **Overvåkning for HPR0 bør gjøres ved prøvetakning av gjeller eller slim**

Det er også viktig å analysere riktig type materiale. Tidligere har man i stor grad tatt prøver fra laksens nyrer. Siden HPR0 ikke sprer seg til indre organer, er ikke dette en god testmetode for å påvise HPR0. Da vi sammenlignet gjelle- og nyreprøver fra over 1000 fisk i HPR0-infiserte anlegg, fant vi virus i 43% av gjelleprøvene, men bare i litt over 1% av nyreprøvene<sup>1</sup>. Vi tror at grunnen til at HPR0 av og til likevel påvises i nyrevev, er forurensing av prøvene med slim fra fiskens overflate. De molekylærbiologiske metodene som brukes for påvisning av HPR0 er veldig sensitive og kan oppdage selv ørsmå mengder virus. Immunfarginger, som ikke fanger opp frie viruspartikler, men påviser virus i celler, viser derimot at HPR0-infiserte celler kun finnes i gjeller og hud, og ikke i nyrer eller andre indre organer<sup>2</sup>. Likevel baserer overvåkingen for HPR0 i flere land seg fremdeles på analyse av nyrevev, noe som i verste fall kan bidra til at områder oppnår en uriktig HPR0 ILA-fri status.

## **HPR0 er ikke farlig for villfisk**

Med bakgrunn i engstelsen rundt HPR0 i villaks i Altaelva sommeren 2019, vil vi gjerne understreke at det ikke finnes noen holdepunkter for å si at HPR0 er skadelig

for villfiskpopulasjoner. Sykdommen ILA har aldri vært observert i vill laks eller ørret, selv om man av og til har funnet HPR-del virus i fisken.

## **Vi vet ikke hva som driver overgangen til sykdomsfremkallende virus**

Det skjer ofte feil når ILA-virusets arvemateriale kopieres i forbindelse med virusreplikasjon. Derfor oppstår nye tilfeldige mutasjoner og delesjoner hele tiden, og av og til fører dette til nye HPR-del virusstammer. Vi vet imidlertid ikke hva som gjør at enkelte HPR-del virus blir dominerende og forårsaker utbrudd.

## **HPR-del virus går antagelig gjennom flere utviklingssteg før det forårsaker ILA**

Vi tror at overgangen fra HPR0 til sykdomsfremkallende virus er en trinnsvis prosess. Man kan tenke seg at HPR0 først utvikler seg til et lavvirulent HPR-del virus som er i stand til å spre seg i fisken, men som raskt blir bekjempet av fiskens immunsystem og bare forårsaker mild sykdom<sup>3</sup>. Det er derfor mulig at en ukjent andel av nye HPR-del virusstammer blir utradert av fiskens immunsystem før de rekker å bli påvist eller forårsake sykdom.

## **Overgangen fra HPR0 til HPR-del ILA-virus er relativt sjelden**

Det er ikke kjent hvor ofte nye HPR-del varianter oppstår. Omtrent 40% av ILA-utbruddene i Norge mangler en kjent smitekilde<sup>11</sup>. Hvis man for enkelthets skyld antar at alle disse utbruddene skyldes ny overgang fra HPR0 til HPR-del virus, gir det en årlig risiko for utbrudd med et nyoppstått HPR-del virus på 0.7% for et gitt anlegg<sup>11</sup>. Overgangen fra HPR0 til HPR-del ser også ut til å være sjelden på Færøyene. I forbindelse med den store ILA-epidemien fra 2000 til 2005 ble de aller fleste oppdrettsanlegg på Færøyene sanert og strenge tiltak satt til verks. Selv med et omfattende overvåkingsprogram og funn som tyder på at de aller fleste fisk smittes av HPR0 minst en gang i løpet av sjøfasen<sup>1</sup>, har det bare blitt påvist to tilfeller av HPR-del virus på Færøyene

etter 2005, henholdsvis i 2014<sup>4</sup> og 2017. Det er imidlertid viktig å være klar over at all oppdrettslaks på Færøyene vaksineres mot ILA. Funnene trenger derfor ikke være representative for situasjonen i Norge.

### Risikoen for ILA-utbrudd påvirkes også av faktorer i fiskens miljø

Det er grunn til å tro at en rekke virusuavhengige faktorer, som stress forbundet med utsetting eller behandling, andre infeksjoner og høy biomassetetthet, disponerer for utbrudd med nye HPR-del virus<sup>11</sup>. Disse faktorene har ikke nødvendigvis noen innvirkning på overgangen mellom HPR0 og HPR-del, men kan påvirke fiskens evne til å bekjempe og hindre videre spredning av det nye viruset.

### HPR0 kan ikke dyrkes i laboratoriet

En viktig begrensende faktor for å øke kunnskapen om HPR0, er at ingen så langt har lyktes med å dyrke HPR0 i laboratoriet eller gjennomføre smitteforsøk under kontrollerte forhold. Dette gjør det også vanskeligere å undersøke hvordan overgangen til sykdomsfremkallende virus skjer.

### HPR0 kan få konsekvenser for internasjonal handel

I 2013 førte verdensdyrehelseorganisasjon HPR0 opp på sin offisielle liste over alvorlige smittsomme sykdommer sammen med det sykdomsfremkallende ILA-viruset. I praksis medfører dette at land eller områder med HPR0 ikke lenger oppnår full ILA-fri status, men havner i en mellomkategori. Dette kan få stor økonomisk betydning, fordi det gjør det mulig å innføre handelsrestriksjoner på fisk fra disse områdene.

### Betraktninger rundt forvaltning av HPR0 i Norge

Mange har støttet tankegangen som ligger bak verdens dyrehelseorganisasjons kategorisering av ILA-virus og argumentert for at man som en del av ILA-bekjempelsen

også bør forsøke å bli kvitt HPR0. Det er lett å være enig i at man bør legge inn en betydelig innsats for å holde HPR0 borte fra områder hvor det ikke er naturlig til stede, som for eksempel Australia og New Zealand. Derimot er det verdt å tenke nøye gjennom om det er hensiktsmessig å forsøke å utrydde HPR0 fra endemiske områder, som i Norge.

Den utstrakte tilstedeværelsen av HPR0 i oppdrettslaks og villfisk, sammen med muligheten for ukjente smitekilder i sjøvann, gir grunn til å tro at en slik tilnærming vil være svært utfordrende, og ikke minst ekstremt kostbar. Selv om man skulle basere seg på fullstendig landbaserte anlegg, tyder funn fra Færøyene på at det vil være vanskelig å helt eliminere muligheten for smitte. For å kunne vurdere dette bedre, er det viktig å avdekke eventuelle ukjente smitekilder for HPR0. Det vil også være viktig å undersøke muligheten for at HPR0 etablerer «husstammer» i landbaserte anlegg og overlever over lengre tid i miljøet der.

Man bør også vurdere om den antatte hyppige HPR0 eksponeringen oppdrettslaks opplever i dag kan gi laksen en viss beskyttelse mot sykdomsfremkallende ILA-virus. De to virusene har mange fellestrekk; begge infiserer fisken via slimhinnene<sup>2,3</sup>. Det er derfor sannsynlig at en del av forsvarsmekanismene mot HPR0 også vil være effektive mot sykdomsfremkallende ILA-virus. Hvis dette er tilfellet, kan HPR0 i beste fall virke som en naturlig vaksine mot ILA. Selv om det er åpenbart at laksen ikke oppnår fullstendig beskyttelse mot ILA ved å gå gjennom en HPR0 infeksjon, er det likevel viktig å spørre hva som vil skje med mottageligheten for ILA dersom et område lykkes med å eliminere HPR0 og dermed fjerne denne potensielle beskyttelsen.

### Referanser

1 Christiansen, D. H., Ostergaard, P. S., Snow, M., Dale, O. B. & Falk, K. A low-pathogenic variant of infectious salmon anemia virus (ISAV-HPR0) is highly prevalent and causes a non-clinical transient infection in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in the Faroe Islands. J Gen Virol 92, 909-918, doi:10.1099/

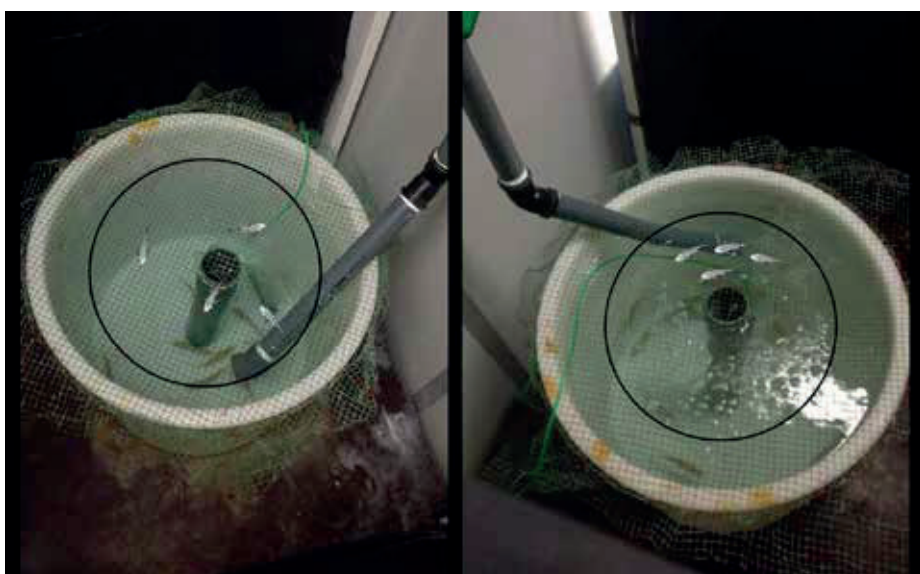
vir.0.027094-0 (2011).

- 2 Aamelfot, M. et al. Localised Infection of Atlantic Salmon Epithelial Cells by HPR0 Infectious Salmon Anaemia Virus. PLoS One 11, e0151723, doi:10.1371/journal.pone.0151723 (2016).
- 3 McBeath, A. et al. Immersion challenge with low and highly virulent infectious salmon anaemia virus reveals different pathogenesis in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. J Fish Dis 38, 3-15, doi:10.1111/jfd.12253 (2015).
- 4 Christiansen, D. H. et al. First field evidence of the evolution from a non-virulent HPR0 to a virulent HPR-deleted infectious salmon anaemia virus. J Gen Virol 98, 595-606, doi:10.1099/jgv.0.000741 (2017).
- 5 Lyngstad, T. M. et al. Low virulent infectious salmon anaemia virus (ISAV-HPR0) is prevalent and geographically structured in Norwegian salmon farming. Dis Aquat Organ 101, 197-206, doi:10.3354/dao02520 (2012).
- 6 Gagne, N. & LeBlanc, F. Overview of infectious salmon anaemia virus (ISAV) in Atlantic Canada and first report of an ISAV North American-HPR0 subtype. J Fish Dis 41, 421-430, doi:10.1111/jfd.12670 (2018).
- 7 Godoy, M. G. et al. Infectious salmon anaemia virus (ISAV) in Chilean Atlantic salmon (*Salmo salar*) aquaculture: emergence of low pathogenic ISAV-HPR0 and re-emergence of virulent ISAV-HPR: HPR3 and HPR14. Virol J 10, 344, doi:10.1186/1743-422X-10-344 (2013).
- 8 Nylund, A., Brattespe, J., Plarre, H., Kambestad, M. & Karlsen, M. Wild and farmed salmon (*Salmo salar*) as reservoirs for infectious salmon anaemia virus, and the importance of horizontal- and vertical transmission. PLoS One 14, e0215478, doi:10.1371/journal.pone.0215478 (2019).
- 9 Plarre, H., Devold, M., Snow, M. & Nylund, A. Prevalence of infectious salmon anaemia virus (ISAV) in wild salmonids in western Norway. Dis Aquat Organ 66, 71-79, doi:10.3354/dao066071 (2005).
- 10 Vanderstichel, R. et al. Space-time cluster analysis of the non-pathogenic infectious salmon anemia virus (HPR0 ISAV) in Chile, 2011–2012. Aquaculture 437, 120-126, doi:10.1016/j.aquaculture.2014.11.027 (2015).
- 11 Lyngstad, T. M., Qviller, L., Sindre, H., Brun, E. & Kristoffersen, A. B. Risk Factors Associated With Outbreaks of Infectious Salmon Anemia (ISA) With Unknown Source of Infection in Norway. Front Vet Sci 5, 308, doi:10.3389/fvets.2018.00308 (2018).

# Trimmet laks blir smartest

Det er allment kjent at fysisk trening er bra for vår mentale helse. Nå viser forskning gjennomført av norske og nederlandske forskere at dette også gjelder for oppdrettslaks.

Harrieth Lundberg  
harrieth@kyst.no



Laks som blir trimmet får en bedre mental helse og blir bedre rustet til å takle endringer i sitt miljø. Bildene er fra pilotforsøk og er med mindre fisk enn det som ble benyttet i det endelige forsøket. Bildet til venstre viser utrimmet fisk, bildet til høyre viser fisk som står i vannstrøm. Overlagt med skjematisk tegning.

- Laks bruker å svømme mye. Så vi tenkte at det var på tide å se på hva som skjer i hjernen om laksen får mer fysisk trening, forteller forsker og postdoktor ved NMBU Veterinærhøgskolen, Marco Vindas.

## Fordel med trening

Forskerne gjennomførte forsøket ved at åtte måneder gammel atlantisk laks i kar fikk maksimal vanngjennomstrømning i karet. Ved å endre sin posisjon i karet kunne fiskene selv velge hvor mye de ønsket å svømme.

- Vi tror dette er en fordel, for på samme måte som oss mennesker, så er det noen som er litt mer glad i å trene enn andre.

Forskeren understreker at selv om de brukte maksimal vanngjennomstrømning, kan andre oppsett gi høyere hastigheter, noe som ikke nødvendigvis er sunt for fisken.

- De har en maks grense for hva de foretrekker, etter dette blir det for mye rett og slett, poengterer han.

## Økt mental kapasitet

Eksperimentet varte i åtte uker og forskerne studerte hvordan den fysiske treningen påvirket hjernen til fisken.

- Det vi ser er at det er veldig mange positive endringer i hjernen, bl.a dannes

det nye hjerneceller hos fisken. Dette er de samme resultatene som er funnet hos pattedyr.

- Disse endringene har blitt assosiert med økt mental kapasitet. Dette fikk vi dessverre ikke testet i dette eksperimentet, men er noe som vi nå er i gang med å teste.

## Forbedret kjøttkvalitet

Økt antall celler i forskjellige deler av fiskehjernen og de gode endringene i hjernevevet vil ha flere positive effekter.

- Den ene er bedre fiskevelferd ved at fisken vil kunne takle stress mye bedre, enn fisken som ikke blir trimmet. I tillegg kommer effektene med at fisken blir betydelig større.

Dette betyr ifølge Vindas at kvaliteten på fiskekjøttet blir betydelig forbedret og at den trimmede fisken mestrer miljøet sitt bedre og får økt velferd.

## Referanse

Du kan lese mer om dette forsøket i den vitenskapelige artikkelen «Swimming exercise enhances brain plasticity in fish», som er publisert i det vitenskapelige tidsskriftet «Royal Society of Open Science». Scan QR-koden og les den vitenskapelige artikkelen.

