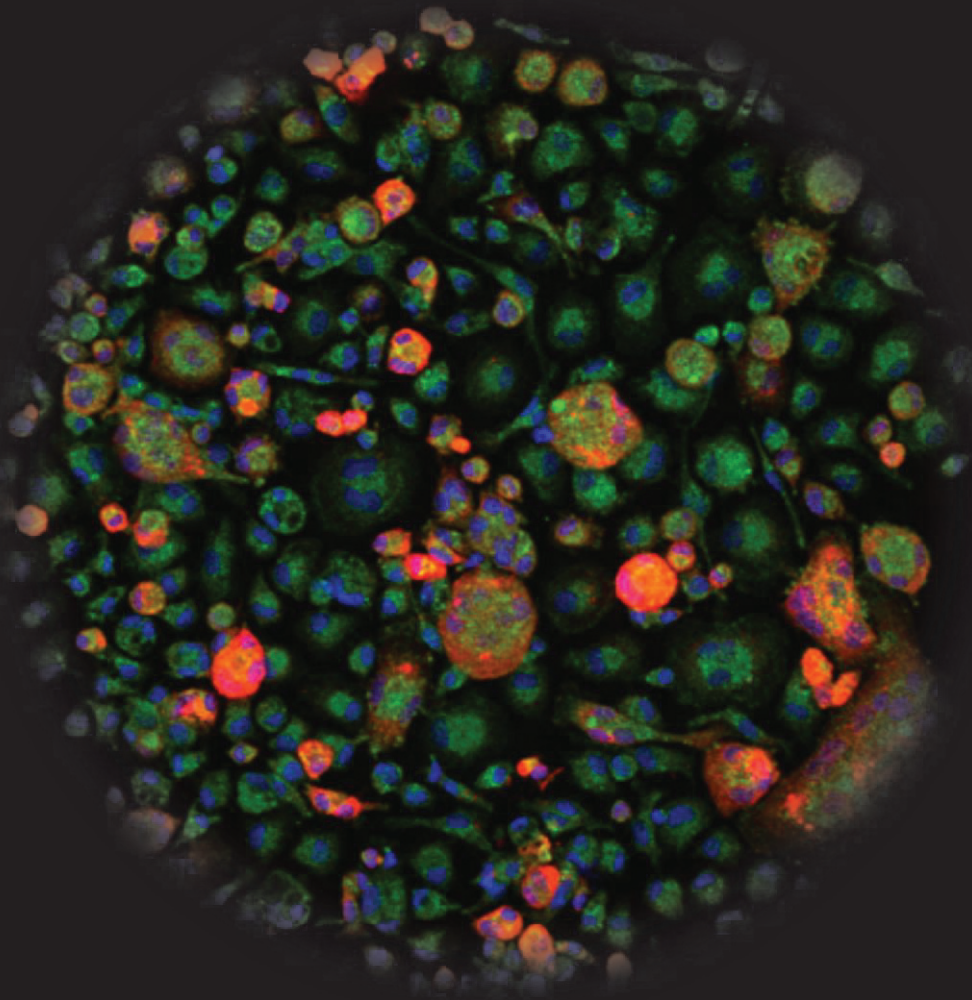


Vísindadagur á Keldum

4. maí 2016



Tilraunastöð Háskóla Íslands
í meinafræði að Keldum



Vísindadagur á Keldum 4. maí 2016

Inngangur

Vísindadagur Tilraunastöðvar Háskóla Ísland í meinafræði að Keldum hefur að undanfögnu verið haldinn annað hvert ár. Hann hefur fest sig í sessi sem vettvangur fyrir kynningu á starfseminni og er nú haldinn í sjöunda sinn. Að vanda verður fjallað um ýmis áhugaverð vísinda- og þróunarverkefni Tilraunastöðvarinnar. Rannsóknir og vísindastörf á helstu fræðasviðum stofnunarinnar verða kynnt, en þau eru: príonfræði, veirufræði, bakteríufræði, sníkjudýrafræði, meinafræði, ónæmisfræði og sameindalíffræði. Eins og fram kemur í dagskrá vísindadagsins þá er starfsemi Tilraunastöðvarinnar fjölbætt. Hér eru m.a. framkvæmdar vísindarannsóknir og greiningar á dýrasjúkdómum sem efla skilning á eðli sjúkdóma og skapa nýja þekkingu. Tilraunastöðin er í samstarfi við háskóla og stofnanir innanlands og víðs vegar í heiminum. Einnig er samstarf við atvinnulífið og opinbera stjórnsýslu, s.s. við landbúnað, fiskeldi, matvælaframleiðslu og líftækniíðnað.

Vísindadagurinn er vettvangur til að kynna rannsóknir okkar fyrir ráðamönnum þjóðarinnar, háskólasamfélaginu, dýralæknum og íslensku samfélagi almennt. Einnig eflir vísindadagurinn upplýsingastreymi innan stofnunarinnar og hvetur þannig til aukins samráðs milli starfsmanna hennar og samstarfsaðila innanlands og erlendis. Þessi dagur er liður í að styrkja stefnumótun við uppbyggingu fræðigreina Tilraunastöðvarinnar og gefa yfirlit yfir stöðu einstakra rannsóknarverkefna. Fjöldi fyrirlestra á fyrri vísindadögum hafa verið frá 16 til 23 og fjöldi veggspjalda hafa verið frá sjö til 20.

Góður gestur er með framlag á vísindadeginum. Gestafyrirlesari er Hans Tómas Björnsson frá Johns Hopkins Háskóla í Bandaríkjunum og fjallar hann um Kabuki heilkennið.

Vísindadagurinn er að venju haldinn í bókasafni Keldna og er aðgangur öllum heimill að kostnaðarlausu. Ráðstefnan er allan daginn og er skipt upp í nokkra ráðstefnuhluta. Erindin og veggspjöldin endurspeglar árangursríkt vísindastarf við Tilraunastöðina, fjölbreytt fræðasvið við dýrasjúkdómarannsóknir og alþjóðlegt samstarf. Ráðstefnuhefti með dagskrá og útdráttum erinda og veggspjalda hefur verið fjölritað í tilefni dagsins. Ráðstefnuheftið er aðgengilegt á heimasíðu Tilraunastöðvarinnar www.keldur.is.

Ég vil þakka öllum þeim sem gera vísindadaginn mögulegan, starfsfólki á skrifstofu, fundarstjórum, fyrirlesurum og þeim sem kynna veggspjöld. Sérstakar þakkir fær vísindanefndin sem sá um allan undirbúning og skipulag, en í henni eru Edda B. Hafstað Ármannsdóttir, Ólöf Guðrún Sigurðardóttir og Stefán Ragnar Jónsson. Einnig vil ég þakka þeim sem veita fjárhagslegan stuðning og þeim sem sjá um að veitingar eru fram bornar.

Sigurður Ingvarsson, forstöðumaður

Forsíðumynd: Lagsjár (confocal) mynd af mæði-visnuveirusýktum kinda makrófögum (Aðalbjörg Aðalbjörnsdóttir)

Vísindadagurinn á Keldum er styrktur af eftirtöldum aðilum:

Háskóla Íslands



Tími	Fyrirlesari	Titill erindis
8:30 - 8:35	Sigurður Ingvarsson	Ráðstefna sett
8:35 - 8:50	Valgerður Andrésdóttir	Hvers vegna sýkir mæði-visnuveira ekki fólk?
8:50 - 9:05	Aðalbjörg Aðalbjörnsdóttir	Vif prótein mæði-visnuveiru hefur áhrif á sjálfát í makrófögum
9:05 - 9:20	Stefán Ragnar Jónsson	Sulforaphane hindrar mæði-visnuveiru sýkingu í makrófögum
9:20 - 9:35	Ásthildur Erlingsdóttir	Riða í sauðfé - rannsókn á nokkrum tilfellum frá 2015
9:35 - 9:50	Þorbjörg Einarsdóttir	Þróun bóluefna gegn lungnapest í sauðfé
9:50 - 10:15	Kaffihlé	
10:15 - 10:30	Karl Skírnisson	Um refa-, rjúpu- og músabandorminn <i>Mesocestoides canislagopodis</i> á Íslandi
10:30 - 10:45	Árni Kristmundsson	Orsökkuðu gróðyrásýkingar (Apicomplexa) hrun hörpudisks í Breiðafirði ?
10:45 - 11:00	Fjóla Rut Svavarsdóttir	PKD-nýrnasýki í íslensku ferskvatni – útbreiðsla og áhrif á stofna villtra laxfiska á Íslandi
11:00 - 11:15	Heiða Sigurðardóttir	Veirur sem sýkja hjartavef í laxi
11:15 - 11:30	Harpa Mjöll Gunnarsdóttir	HPR0 afbrigði ISAV veirunnar í eldislaxi á Íslandi: gæði raðgreininga á sýnum sem undirbúin eru á mismunandi vegu
11:30 - 11:45	Sigríður Guðmundsdóttir	Veirur í hrognkelsum
11:45 - 12:00	Birkir Þór Bragason	Tjáning ónæmisgena í þorski á fyrstu stigum sýkingar með kýlaveikibróðurbakteríu
12:00 - 13:00	Hádegishlé og veggspjaldasýning	
13:00 - 14:00	Hans Tómas Björnsson	Gestafyrirlestur: Kabuki syndrome: A potentially treatable cause of intellectual disability
14:00 - 14:15	Ástríður Pálsdóttir	Arfgeng heilablæðing: yfirlit yfir fjölskyldur á Íslandi
14:15 - 14:30	Birkir Þór Bragason	Rannsóknir á meingerð arfgengrar heilablæðingar
14:30 - 15:00	Kaffihlé	
15:00 - 15:15	Sigríður Jónsdóttir	Tilraun til að mynda ofnæmi í hestum
15:15 - 15:30	Sæmundur Bjarni Kristínarson	Framleiðsla á ofnæmisvökum fyrir prófun á ofnæmisvirkni með prótín örflögu
15:30 - 15:45	Lilja Þorsteinsdóttir	Allt er vænt sem vel er grænt - gerð grænnar herpesveiru
15:45 - 16:00	Vilhjálmur Svansson	Holdslíkisæxli (Equine sarcoid) - ný veirusýking í hrossum hérlendis?
16:00 - 16:15	Eggert Gunnarsson	Hvenær barst <i>Streptococcus zooepidemicus</i> ST 209, orsök smitandi hósta, í íslenska hrossastofninn ?
16:15 - 17:30	Veggspjaldasýning og veitingar	

Erindi

8:30-8:35

Ráðstefna sett

Sigurður Ingvarsson, forstöðumaður Keldna

8:35-8:50

Hver vegna sýkir mæði-visnuveira ekki fólk?

Valgerður Andrésdóttir, Stefán Ragnar Jónsson

8:50-9:05

Vif prótein mæði-visnuveiru hefur áhrif á sjálfsát í makrófögum

Aðalbjörg Aðalbjörnsdóttir, Stefán Ragnar Jónsson, Valgerður Andrésdóttir og Margrét Helga Ögmundsdóttir

9:05-9:20

Sulforaphane hindrar mæði-visnuveirusýkingu í makrófögum

Stefán Ragnar Jónsson, Carlos de Norhona, Valgerður Andrésdóttir

9:20-9:35

Riða í sauðfé – rannsókn á nokkrum tilfellum frá 2015

Ásthildur Erlingsdóttir og Stefanía Þorgeirsdóttir

9:35-9:50

Þróun bóluefna gegn lungnapest í sauðfé

Þorbjörg Einarsdóttir, Sigríður Hjartardóttir, Ólöf Sigurðardóttir, Einar Jörundsson, Eggert Gunnarsson

9:50-10:15 **Kaffihlé**

10:15-10:30

Um refa-, rjúpu- og músabandorminn *Mesocestoides canislagopodis* á Íslandi

Karl Skírnisson, Damien Jouet, Ólöf Guðrún Sigurðardóttir, Aðalsteinn Örn Snæþórsson, Ólafur Karl Nielsen

10:30-10:45

Orsökuðu gróðyrásýkingar (Apicomplexa) hrun hörpudisks í Breiðafirði ?

Árni Kristmundsson, Ásthildur Erlingsdóttir, Mark A. Freeman

10:45-11:00

PKD-nýrnasýki í íslensku ferskvatni – útbreiðsla og áhrif á stofna villtra laxfiska á Íslandi

Fjóla Rut Svavarsdóttir, Mark A. Freeman, Pórólfur Antonsson, Friðþjófur Árnason, Árni Kristmundsson

11:00-11:15

Veirur sem sýkja hjartavef í laxi

Heiða Sigurðardóttir, Birkir Þór Bragason, Sigríður Guðmundsdóttir

11:15-11:30

HPR0 afbrigði ISAV veirunnar í eldislaxi á Íslandi: gæði raðgreininga á sýnum sem undirbúin eru á mismunandi vegu

Harpa Mjöll Gunnarsdóttir, Heiða Sigurðardóttir, Sigríður Guðmundsdóttir

11:30-11:45

Veirur í hrognkelsum

Sigríður Guðmundsdóttir, Heiða Sigurðardóttir, Árni Kristmundsson

11:45-12:00

Tjáning ónæmisgena í þorski á fyrstu stigum sýkingar með kýlaveikibróðurbakteríu

Birkir Þór Bragason, Antonella Fazio, Ívar Örn Árnason, Bergljót Magnadóttir, Caterina Faggio, Sigríður Guðmundsdóttir

12:00-13:00 **Hádegishlé og veggspjaldakynning**

13:00-14:00

Gestafyrirlestur: Kabuki syndrome: A potentially treatable cause of intellectual disability

Hans Tómas Björnsson

14:00-14:15

Arfgeng heilablæðing: yfirlit yfir fjölskyldur á Íslandi

Ástríður Pálsdóttir

14:15-14:30

Rannsóknir á meingerð arfgengrar heilablæðingar

Ásbjörg Ósk Snorradóttir, Helgi Jóhann Ísaksson, Stephan A. Kaeser, Angelos A. Skodras, Elías Ólafsson, Ástríður Pálsdóttir, Birkir Þór Bragason

14:30-15:00 **Kaffihlé**

15:00-15:15

Tilraun til að mynda ofnæmi í hestum

Sigríður Jónsdóttir, Sara Björk Stefánsdóttir, Eliane Marti, Vilhjálmur Svansson, Sigurbjörg Þorsteinsdóttir

15:15-15:30

Framleiðsla á ofnæmisvökum fyrir prófun á ofnæmisvirkni með prótín örflögu

Sæmundur Bjarni Kristínarson, Sara Björk Stefánsdóttir, Sigríður Jónsdóttir, Lilja Þorsteinsdóttir, Vilhjálmur Svansson og Sigurbjörg Þorsteinsdóttir

15:30-15:45

Allt er vænt sem vel er grænt – gerð grænnar herpesveiru

Lilja Þorsteinsdóttir, Sigurbjörg Þorsteinsdóttir, Vilhjálmur Svansson

15:45-16:00

Holdslíkisæxli (Equine sarcoid) - ný veirusýking í hrossum hérlendis?

Vilhjálmur Svansson, Ólöf G. Sigurðardóttir, Einar Jörundsson, Hjörtur Magnason, Tómas Jónsson, Eyrún Arnardóttir.

16:00-16:15

Hvenær barst *Streptococcus zooepidemicus* ST 209, orsök smitandi hósta, í íslenska hrossastofninn ?

Eggert Gunnarsson, Vilhjálmur Svansson, Sigríður Björnsdóttir, Kristine Gammeljord, Matthew T.G. Holden, J. Richard Newton og Andrew S.Waller

16:15-17:30 **Veggspjaldakynning og veitingar**

Veggspjöld

Vöðvasullur greinist á ný í sauðfé

Matthías Eydal og Einar Jörundsson

MicroRNA451 bælir tjáningu IL6R og hefur áhrif á líffræðileg ferli sem IL6R tekur þátt í.

Dong Liu¹, Cong Liu, Xiyin Wang, Sigurður Ingvarsson, Huiping Chen.

Þróun *Sphyrion lumpi* (Crustacea) sýkinga á úthafskarfa (*Sebastes mentella*) við Íslandsstrendur á tímabilinu 1995 – 2013

Ásthildur Erlingsdóttir, Kristján Kristinsson, Guðrún Marteinsdóttir, Mark Freeman og Árni Kristmundsson

Nýjir 16S PCR vísar til þess að greina *Flavobacterium* og *Tenacibaculum* tegundir

Guðbjörg Guttormsdóttir, Sigríður Hjartardóttir og Þorbjörg Einarsdóttir

Er PKD-nýrnasýki áhrifaþáttur í hnignun bleikju (*Salvelinus alpinus*) á Íslandi?

Fjóla Rut Svavarsdóttir, Þórólfur Antonsson, Mark A. Freeman, Þórólfur Antonsson, Friðþjófur Árnason, Árni Kristmundsson

Tengsl Cyclophilin A við Vif prótein Mæði-visnuveiru

Aðalbjörg Aðalbjörnsdóttir, Stefán Ragnar Jónsson, Nicky Mietrach, Josh Kane, Nevan Krogan, Reuben S. Harris og Valgerður Andrésdóttir

Ágrip erinda

Hvers vegna sýkir mæði-visnuveira ekki fólk?

Valgerður Andrésdóttir, Stefán R. Jónsson

Veirur sýkja frumur og nota svo efnaferla frumunnar til þess að fjölga sér. Frumurnar hafa komið sér upp vörnum gegn veirunum, en veirurnar hafa á móti fundið leið fram hjá þessum vörnum hver í sínum hýsli. Hingað til hafa fundist 5 tegundir hindra sem koma í veg fyrir fjölgun retroveira í frumum á ýmsum stigum í veiruhringnum. Einn af þessum hindrum er prótein sem eyðileggur erfðaefni retroveira jafnóðum og það myndast. Þetta prótein nefnist APOBEC3. Lentiveirur hafa komið sér upp mótaleik við þessu, sem er próteinið Vif, sem eyðileggur APOBEC3. APOBEC3 úr nánast hvaða tegund sem er getur hindrað hvaða retroveiru sem er, en Vif próteinið getur aðeins ráðið við APOBEC3 úr sínum hýsli. Mæði-visnuveira er retroveira (lentiveira) sem sýkir kindur og geitur, en ekki aðrar tegundir. Veiran kemst inn í nánast hvaða frumu sem er, en fjölgar sér aðeins í kinda- og geitafrumum, aðallega makrofögum. Við höfum klónað APOBEC3 úr kindum og höfum sýnt fram á að kinda-APOBEC3 hindrar lentiveirur úr mönnum, öpum, köttum og kúm (HIV, SIV, FIV og BIV), en ekki mæði-visnu veiru (MVV) nema að Vif próteinið sé eyðilaggt. Vif úr mæði-visnuveiru getur hins vegar aðeins hindrað kinda-APOBEC3 en ekki APOBEC3 úr öðrum tegundum. Manna- APOBEC3 getur þess vegna varið frumurnar gegn mæði-visnuveiru og er ein ástæða þess að MVV sýkir ekki fólk. Rannsóknir okkar benda líka til að líklegt sé að Vif úr mæði-visnuveiru verji veirurnar einnig fyrir annarskonar innbyggðum veiruvörnum í frumunum, og vinnum við nú að því að finna þennan óþekkta hindra.

Vif prótein mæði-visnuveiru hefur áhrif á sjálfsát í makrófögum

Aðalbjörg Aðalbjörnsdóttir, Stefán Ragnar Jónsson, Valgerður Andrésdóttir og Margrét Helga Ögmundsdóttir

Mæði-visnuveira (MVV) er lentiveira af ættkvísl retróveira. Hún veldur hæggengi lungnabólgu (mæði) og heilabólgu (visnu) í kindum. Aðalmarkfrumur veirunnar eru mónocytar/makrófagar. Veiran er náskyld HIV og hefur verið notuð sem módel fyrir HIV, meðal annars með tilliti til virkni veirupróteinsins Vif (e. Viral infectivity factor). Vif er til staðar í lentiveirum og hvatar ubiquitin lígasa frumunnar til að merkja APOBEC3, eitt af varnarpróteinum frumunnar, til niðurbrots í próteasómi. Auk próteasómsins, eru prótein brotin niður í leysikornum í gegnum sjálfsát. Sjálfsát hefur nýlega verið lýst sem mikilvægu ferli í ónæmissvari og hefur stýring á sjálfsáti verið tengd við ýmsar veirusýkingar, þar á meðal í HIV.

Niðurstöður okkar benda til að MVV hafi áhrif á sjálfsát við sýkingu. Makrófagar úr kindum sem sýktir hafa verið með MVV sýna tímabundna hindrun á sjálfsáti. Þessi hindrun er Vif háð þar sem veira án Vif sýnir ekki sömu hindrun. Eins sýnum við fram á að Vif prótein MVV bindi LC3, eitt af lykilpróteinum sjálfsáts ferlisins. Þessar niðurstöður sýna nýja og áður óþekkta virkni Vif.

Sulforaphane hindrar mæði-visnuveiru sýkingu í makrófögum

Stefán Ragnar Jónsson¹, Carlos de Noronha², Valgerður Andrésdóttir¹

¹Tilraunarstöð HÍ í meinafræði að Keldum, ²Albany Medical College, Albany, NY, USA

Inngangur: Stöðugt vopnakaþhlaup er milli lífvera og veira. Veirur nýta sér mörg af próteinum hýsilsins sér til framdráttar og hafa hýsilfrumur komið sér upp margvíslegum vörnum gegn veirusýkingum. Nokkrar veirur nýta sér tjáningu Nrf2 sem er lykilprótein í andoxunarferlinu. Nýlega kom í ljós að aukning í tjáningu Nrf2 með plöntuefninu Sulforaphane (SFN) hindraði HIV-1 sýkingu í makrófögum en ekki T frumum. Var því athugað hvort að hægt væri að hindra mæði-visnuveiru (MVV) sýkingu í kinda makrófögum með því að auka tjáningu Nrf2 með SFN. Einnig var athugað hvort að munur væri á áhrifum aukinnar Nrf2 tjáningar í makrófögum og choirod plexus (SCP) frumum.

Efni og aðferðir: Kinda makrófagar og SCP frumur voru meðhöndlaðar með 5µM SFN og sýktar með KV1772 sólarhring síðar. Tekin voru sýni daglega og á þriggja daga fresti var SFN og AZT bætt í ræktirnar. Veiruframleiðsla var mæld með RT-qPCR.

Niðurstöður: Meðhöndlun með SFN hindraði MVV sýkingu í makrófögum. Mun minni áhrif voru af SFN í SCP frumum. SFN hafði ekki áhrif á lífvænleika frumanna.

Ályktarnir og umræða: Niðurstöðurnar sýna að hægt er að hindra MVV sýkingu í makrófögum, sem eru náttúrulegar markfrumur veirunnar, með meðhöndlum með SFN.

Riða í sauðfé - rannsókn á nokkrum tilfellum frá 2015

Ásthildur Erlingsdóttir og Stefánía Þorgeirsdóttir

Inngangur: Sauðfjárriða flokkast undir prionsjúkdóma. Nafnið er dregið af litlu próteini, sem finnst á eðlilegu formi í öllum spendýrum en getur á umbreyttu formi orðið smitandi. Keðjuverkun veldur uppsöfnun á óeðlilegu prionpróteini í heila, þar sem sjúkdómseinkenni koma fram, samanber annað nafn sjúkdómsins; smitandi heilahrörnun. Frá 1978 hefur skipulega verið reynt að útrýma riðu hér á landi, fyrst með niðurskurði á fé og síðar sóttthreinsun útihúsa. Tilfellum hefur fækkað mikið, en erfitt virðist að uppræta sjúkdóminn með öllu. Örfá tilfelli greinast ár hvert, en sum eru af óhefðbundinni gerð riðu; Nor98, sem talinn er sjálfsprottinn sjúkdómur án utanaðkomandi smits. Enginn niðurskurður er gerður í kjölfar slíkra riðutilfella, líkt og gert er þegar hefðbundin riða greinist.

Efni og aðferðir: Við niðurskurð á bæjum þar sem greindist hefðbundin riða, voru tekin sýni og þau prófuð annars vegar með tilliti til riðusmitefnis og hins vegar arfgerða prionpróteins sem áhrif hafa á smitnæmi í íslensku fé. Við skimun fyrir riðu voru notuð elísupróf, ef svörun úr þeim var jákvæð var gerð ónæmisblottun til staðfestingar á sjúkdómnum og til aðgreiningar hefðbundinnar riðu og Nor98 riðu. Til að meta arfgerðir var DNA einangrað, príongenið magnað upp og skerðibútagreining notuð til að kanna breytileika í táknum 136 og 154.

Niðurstöður og umræða: Árið 2015 greindust alls fjögur riðutilfelli, þrjú voru af hefðbundinni gerð en eitt var Nor98 riða. Hefðbundnu riðutilfelli greindust öll á Norðurlandi, þar sem riða hefur lengi verið landlæg. Fyrsta tilfellið greindist vegna jákvæðrar svörunar í tveimur sláturhúsasýnum frá bæ í Vestur-Húnavatnssýslu. Hin tvö voru frá nágrannabæjum í Skagafirði. Þau tilfelli greindust vegna gruns um riðu þ.e. út frá einkennum, og reyndust alls fimm kindur jákvæðar fyrir riðu. Þegar skorið var niður á þessum þremur bæjum voru tekin sýni úr hluta hjarðanna og send til prófunar á Keldum. Alls bárust 112 sýni úr riðuhjörðunum og reyndust 24 þeirra (21%) vera jákvæð fyrir riðu. Hlutfall riðujákvæðra á bæjunum var nokkuð svipað; eða á bilinu 19 til 26%. Til viðbótar við klassísku riðutilfelli, greindist eitt tilfelli af Nor98 riðuafbrigðinu á árinu í sláturhúsasýni frá Austfjörðum. Greining arfgerða leiddi í ljós að fyrsta tilfellið var með hlutlausu arfgerð og einnig jákvæðu sýnin úr hjörðinni. Riðutilfelli tvö úr Skagafirðinum reyndust bera áhættuarfgerð fyrir hefðbundna riðu, og var hún einnig algeng meðal jákvæðra sýna úr niðurskurðinum. Arfgerð Nor98 tilfellisins er hins vegar talin hafa verndandi áhrif á hefðbundna riðu en er einkennandi fyrir þessa gerð riðu.

Þróun bóluefna gegn lungnapest í sauðfé

Þorbjörg Einarsdóttir, Sigríður Hjartardóttir, Ólöf Sigurðardóttir, Einar Jörundsson, Eggert Gunnarsson

Tilraunastöð Háskóla Íslands í Meinafræði að Keldum

Pasteurella bakteríur eru hluti af eðlilegri bakteríuflóru sauðfjár, oftast án þess að valda sjúkdómi. Hins vegar geta streita og áföll, t.d. vegna þrensla, harðinda eða sýkinga, hrundið af stað sjúkdómi, sem kallast lungnapest, og einkennist af sárum hósta, andnað eða mæði, háum hita, deyfð og lystarleysi. Sjúkdómurinn getur líka skyndilega dregið sauðfé til dauða án þess að fyrrgreindra einkenna verði vart. Sumar kindur ná sér að fullu eftir sjúkdóminn, á meðan aðrar kindur berjast við þráláta lungnasýkingu sem getur haft veruleg áhrif á heilsu þeirra og valdið vanþrifum.

Þrjár tegundir af Pasteurella bakteríum valda lungnapest í sauðfé; *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* og *Bibersteinia trehalosi*. Á Keldum er búið til bóluefni sem inniheldur þessar þrjár bakteríur, en unnið er að því að bæta bóluefnið.

Könnun á útbreiðslu og breytileika *P. multocida* baktería leiddi í ljós meiri breytileika en reiknað var með. Hylkið (capsule) er ysta lag bakteríunnar, og er það fyrsta vörn bakteríunnar gegn ónæmissvari hýsilsins. Almenn er talið að *P. multocida* úr sauðfé sé með hylkjagerð A eða D, og virðist það vera nokkuð svæðisbundið hvaða hylkjagerð er ráðandi. Hylki *P. multocida* einangraðar úr lungum íslenskra sláturhúsálamba voru öll af gerð D, á meðan hylkjagerð baktería sem einangraðar voru úr sauðfé með öndunarfærasýkingar voru af þremur hylkjagerðum, A, D eða F. Þessi niðurstaða bendir til þess að hylkjagerð geti verið mikilvægur þáttur í framleiðslu bóluefna gegn *P. multocida*. Einnig er mögulegt að þeir stofnar af *P. multocida* sem einangrast úr lungum heilbrigðs sauðfjár séu ólíklegri til að valda alvarlegri lungnapest í sauðfé, og að lungnapestarfaraaldrar geti stafað af útbreiðslu á stofnum með meiri sýkiþæfni. Áfram verður unnið að greiningu stofnanna og leitað að þáttum sem gætu haft áhrif á meinvirkni stofnanna.

Um refa-, rjúpu- og músabandorminn *Mesocestoides canislagopodis* á Íslandi

*Karl Skírnisson*¹, *Damien Jouet*², *Ólöf Guðrún Sigurðardóttir*¹, *Aðalsteinn Örn Snæþórsson*³, *Ólafur Karl Nielsen*⁴

¹Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði á Keldum, ²Háskólinn í Reims, Frakklandi, ³Náttúrustofa Norðausturlands, ⁴Náttúrufræðistofnun Íslands

Inngangur: Bandormar eru sníkjudýr með flókna lífsferla, lirfur af ýmsum gerðum verða til við kynlausa fjölgun í einum eða fleiri millihýslum en fullorðinsstigið lifir í þörmum einhvers hryggdýrs. Þar verpa ormarnir eggjum sem síðan berast út í umhverfið með saur hýsilsins. Í tengslum við rannsóknir Haraldar Krabbe á sullveiki á Íslandi árið 1863 kom í ljós að bandormurinn *Mesocestoides canislagopodis* var hér algengur í villtum ref (*Vulpes lagopus*) og fannst auk þess í hundum og köttum. Engin tilvik eru þekkt frá Íslandi um að fólk hafi smitast. Lífsferillinn er að hluta til óþekktur. Fyrsta lirlustigið (e. *proceroid* – *early post-hexacanth* lirfa) er óþekkt en líklegt er talið að hana sé að finna í skordýrum sem næra sig á refaskít og fá þannig ofan í sig egg bandormsins.

Efniviður og aðferðir: Sértek leit hefur verið gerð hér á landi að bandorminum í ref og fálka. Leit að lirlustigi númer tvö í lífsferlinum (e. *tetrathyridium*) hefur verið gerð bæði í rjúpu (*Lagopus muta*) og hagamús (*Apodemus sylvaticus*) í Þingeyjarsýslum.

Niðurstöður og ályktanir: Rannsóknir hafa sýnt að flestir fullorðnir refir eru smitaðir af refabandormi. Fálkar (*Falco rusticolus*) hafa einnig fundist með óþroskaða refabandorma í iðrum. *Tetrathyridium* lirlustig hefur fundist bæði í rjúpu og hagamús. Lirfur og fullorðinsstig bandormsins eru útlitslega frábrugðin lífsform þannig að raðgreiningar (cox1 og 12S rDNA) á erfðaeftni úr þessum lífsformum hafa staðfest að hér eru sömu lífverur á ferðinni. Á sama hátt hafa sameinalíffræðilega niðurstöður sýnt skyldleika refabandormsins við aðrar tğundir innan ættkvíslarinnar *Mesocestoides*. Tilvist *M. canislagopodis* lirfa í rjúpu og hagamús er staðfest í fyrsta sinn í þessari rannsókn. Fullorðinsstigið virðist aftur á móti einungis þroskast í spendýrum því óþroskaðar lirfur safnast upp í iðrum fugla eins og fálka. Aðstæður á Íslandi eru taldar ákjósanlegar til að leita að hinum ennþá óþekkta fyrsta millihýsli í lífsferli refabandormsins.

Orsökðu gróðyrásýkingar (Apicomplexa) hrun hörpudisks í Breiðafirði ?

Árni Kristmundsson¹, Ásthildur Erlingsdóttir¹, Mark A. Freeman²*

¹Tilraunastöð HÍ í meinafræði að Keldum.

²Ross University School of Veterinary Medicine, Basseterre, St. Kitts, West Indies

Nokkuð skyndilegt hrun varð í stofni hörpudisks við Ísland upp úr aldamótunum 2000 en á árunum 2001 til 2006 féll stofnastærðarvísitalan um 85%, sé miðað við meðaltal árunna 1993–2000. Af þessum sökum hafa veiðar á þessu verðmæta sjávarfangi verið bannaðar síðan 2003, utan smávægilegra tilraunaveiða undanfarin tvö ár.

Fyrstu sýni bárust til rannsóknar á Rannsóknadeild fisksjúkdóma á Keldum á haustmánuðum 2002. Í þeim greindust umfangsmiklar sýkingar gróðýra of fylkingu Apicomplexa. Í framhaldi þeirra frumniðurstaðna þótti ástæða til þess að kanna frekar áhrif þessa sníkjudýrs á heilsu hörpuskelja og mögulegan þátt þeirra í hruni stofnsins.

Síðastliðin 13 ár hafa skeljar borist árlega til rannsóknar og alls nú um 1500 skeljar verið rannsakaðar m.t.t. sýkingar þessa gróðýrs. Tíðni sýkinga var há í öllum stærðarhópum allan rannsóknartímann. Smitmagn var marktækt meira í kynþroska skeljum og einungis vægar sýkingar greindust í yngri hópum skelja. Sjúkdómseinkenni, sem aðeins greindust í stærri skeljum, voru mest áberandi í aðdráttarvöðva, sem varð grá- eða brúnleitur, laus í sér, vökvamikill og rýr miðað við stærð skelja. Sjúkdómseinkenni voru tíð fyrstu 6-7 ár rannsóknar. Árin á eftir fór að draga úr tíðni slíkra einkenna og síðastliðin 4-5 ár hefur lítið borið á þeim.

Niðurstöður rannsókna sýna að marktæk tengsl eru milli smitmagns annars vegar og hins vegar tíðni og umfangs sjúkdómseinkenna sem og ástands kynkirtla og aðdráttarvöðva.

Vefjameinafræðilegar breytingar voru bundnar við tilvist gróðýranna, en mismiklar vefjaskemmdir greindust í öllum líffærum. Svæsnustu vefjaskemmdirnar voru í aðdráttarvöðva, meltingarkirtli og kynkirtlum.

Framvinda sýkinga á rannsóknartímanum var í takti við umfang affalla og benda niðurstöður eindregið til þess að gróðyrásýkingar séu meginorsök hruns hjörpusdisksstofnsins við Ísland. Auk þess að valda miklum afföllum í stofninum, höfðu sýkingar verulega neikvæð áhrif á þroskun kynkirtla sem aftur olli misbresti í hrygningu eftirlifandi skelja með tilheyrandi hruni í nýliðun. Margt bendir einnig til þess að sama tegund gróðýrs valdi alvarlegum skaða í nytjastofnum skyldra tegunda hörpudisks á norðurhveli jarðar, þar sem mikil afföll hafa orðið samhliða sjúklegum breytingum í aðdráttarvöðva, sambærilegum þeim sem einkenndu íslenska hörpudiskinn þegar sýkingar voru hvað mestar.

Proliferative kidney disease (PKD-nýrnasýki) í íslensku ferskvatni

Fjóla Rut Svavarsdóttir¹, Mark A. Freeman^{1,2}, Þórólfur Antonsson³, Friðþjófur Árnason³,
Árni Kristmundsson¹

¹Tilraunastöð HÍ í meinafræði að Keldum, Keldnavegur 1-3, 112 Reykjavík

²Ross University School of Veterinary Medicine, Basseterre, St. Kitts, West Indies

³Veiðmálastofnun, Árleyni 22, 112 Reykjavík.

PKD-nýrnasýki (Proliferative kidney disease) er alvarlegur sjúkdómur sem herjar á laxfiska. Orsakavaldur sjúkdómsins er smásætt sníkjudýr, *Tetracapsuloides bryosalmonae* (*T.b.*) en sníkjudýrið þarf tvo hýsla til að ljúka sínum lífsferli, laxfiska og mosadýr. Uppkoma sjúkdómsins er beintengd vatnshita sem þarf að ná a.m.k. 12-14°C í nokkrar vikur svo fiskur sýni sjúkdómseinkenni. Fiskur í kaldara umhverfi getur þó verið *Tb*-smitaður án þess að sýna einkenni sjúkdómsins.

PKD-nýrnasýki greindist fyrst á Íslandi í október 2008 og síðan þá hafa verið í gangi rannsóknir, bæði á sjúkdómsvaldinum og útbreiðslu mosadýra. Fyrir 2008 var ekkert vitað um tilvist *T.b.* í íslensku vistkerfi né hvort nauðsynlegir hýslar (mosadýr) væru almennt til staðar. Samkvæmt nýlegri rannsókn eru mosadýr algeng í íslensku ferskvatni og því allar forsendur til staðar fyrir sníkjudýrið að viðhalda lífsferli sínum. Með sameindalíffræðilegum aðferðum (PCR), hefur nú tekist að greina *T.b.* í 9 vötnum hér á landi úr nýrnasýnum fiska sem veiddir voru á árunum 1994-1998.

Tilvist *T.b.* í íslensku vistkerfi hefur nú verið staðfest löngu fyrir fyrstu greiningu sjúkdómsins. Með hlýnandi veðurfari síðustu áratugi hafa líkindum skapast forsendur fyrir uppkomu sjúkdómsins. Áhugavert er að skoða hvenær þeim forsendum hefur verið náð og hvaða áhrif það hefur haft á þróun stofna laxfiska í vötnum og ám landsins, þá sérstaklega með tilliti til bleikjustofna sem mörgum hverjum hefur hnignað mikið síðustu ár.

Undanfarin ár hafa verið í gangi rannsóknir á PKD nýrnasýki á Keldum með aðkomu Veiðimálastofnunar. Rannsóknir síðustu tveggja ára hafa verið hluti af meistaraverkefni Fjólu Rutar Svavarsdóttur. Í erindinu verða helstu niðurstöður þessa verkefnis kynntar.

Veirur sem sýkja hjartavef í laxi

Heiða Sigurðardóttir, Birkir Þór Bragason og Sigríður Guðmundsdóttir

Tilraunastöð H.Í. í meinafræði, Keldum, Rannsóknadeild Fisksjúkdóma
heidasis@hi.is

Markmið verkefnisins var að setja upp og prófa greiningaraðferðir fyrir tvær nýlega skilgreindar RNA-veirur, sem valda sjúkdómum í laxi. Sjúkdómanna varð fyrst vart í Noregi á seinni hluta 20. aldar, en þeir valda umtalsverðum afföllum í sjókvíaeldi þar og víðar við N-Atlantshaf. PRV eða „piscine reovirus“ getur valdið hjarta- og vöðvabólgu (heart and skeletal muscle inflammation eða HSMI) og einkenna verður vart 5-9 mánuðum eftir flutning í sjó. PMCV eða „piscine myocarditis virus“ veldur hjartarofi (cardiomyopathy syndrome eða CMS) og einkenni koma fram eftir 12-18 mánuði í sjó. Aldrei hefur vaknað grunur um framangreinda sjúkdóma á Íslandi. Greint er frá niðurstöðum fyrstu skimunar fyrir þessum veirum hérlendis.

Sýni voru tekin úr villtum laxi, laxi í strandeldisstöð og sjókvíum. Í hverjum hópi voru 32 einstaklingar. Vefjasýni úr hjarta, nýra og tálknum, 30-35 mg alls, voru sett saman í glas með 600 μ l af RLT lysis buffer. RNA var einangrað úr sýnunum með RNeasy einangrunarkitti og notað í „One Step RT-qPCR“ hvörf. Hvarfaðstæður, vísar og þreififarar voru byggðar á birtum aðferðum. Viðmiðunargen var elongation factor 1 alpha (ELF1A).

PMCV greindist ekki í neinu sýnanna úr hópunum þremur. PRV skimunin sýndi 21,9% tíðni í villta fiskinum en 100% í báðum eldishópunum. Magn PRV var misjafnt og Ct. gildin fyrir PRV keyrslurnar voru á breiðu bili, þ.e. 19,8-43,9. ELF1A gildi allra sýnanna voru innan viðmiðunarmarka.

Niðurstöðurnar sýna að áhugavert væri að prófa fleiri sýni úr mismunandi hópum laxa, úr öðrum laxfiskum, þ.e. bleikju, urriða og regnbogasilungi og algengum tegundum sjávarfiska. Í erindinu verða einnig kynntar nýjar niðurstöður úr stærri rannsókn sem fór af stað í vor og er í beinu framahaldi af þessu verkefni.

HPRO afbrigði ISAV veirunnar í eldislaxi á Íslandi: gæði raðgreininga á sýnum sem undirbúin eru á mismunandi vegu.

Harpa Mjöll Gunnarsdóttir, Heiða Sigurðardóttir og Sigríður Guðmundsdóttir.

Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræðum að Keldum, rannsóknadeild fisksjúkdóma

ISA (infectious salmon anaemia) eða blóðþorri er tilkynningaskyldur veirusjúkómur sem herjar á Atlantshafslaxinn (*Salmon salar*). Faraldrar af meinvirkum stofnum (ISAV-HPRvir) hafa komið upp í sjókvíaeldi í löndum allt í kringum Ísland. Sjúkdómsins hefur ekki orðið vart í villtum laxi. Laxeldi er ört vaxandi iðnaður hér á landi og uppi eru áætlanir um verulega aukna framleiðslu á næstu misserum. Mikilvægt er að þekkja stöðuna með tilliti til þeirra sjúkdóma sem geta haft hvað mest áhrif á framleiðsluna. Landssamband fiskeldisstöðva og fleiri fagaðilar hafa ítrekað bent á að rannsóknir á sjúkdómum séu meðal brýnustu verkefna í greininni. Grunnþekking er nauðsynleg hverri atvinnugrein. Þannig má telja líklegt að slík þekking geti leitt til skjótari og markvissari aðgerða komi upp sjúkdómar og þar með að dregið verði úr tjóni sem skapast kann vegna þeirra.

Ómeinvirkt afbrigði ISA veirunnar (ISAV-HPRO) greindist í 0,63% af þeim sýnum úr eldislaxi sem skimuð voru á árunum 2011-2015, en meinvirkt afbrigði (ISAV-HPRvir) hefur aldrei greinst hérlendis. Meinvirkt afbrigði veirunnar eru með úrfellingar á hábreytilega svæði genabútar 6 (ISAV-HPR-), þar sem ómeinvirka afbrigðið, ISAV-HPRO, er óskert (289bp). Próteinafurð genabútar 6 er HE (hemagglutinin) sem er yfirborðsprótein í veiruhjúpnunum og hefur með viðloðun veiru við hýsilfrumu að gera. Samband HPRO og HPRvir er ekki að fullu þekkt, né hvað það er sem ýtir undir að veiran stökkbreytist.

Sjötíu og níu ISAV-HPRO jákvæð sýni voru undirbúin með mismunandi hætti fyrir raðgreiningu. RT-PCR afurðir voru hreinsaðar og notaðar þannig eða tóþóklónaðar áður en þær voru sendar í raðgreiningu til Beckman Coulter Genomics í Bretlandi. Eins voru nokkur sýni rafdreigin og gelhreinsuð áður en þau voru raðgreind. Raðgreininganiðurstöður verða unnar með forritinu Sequencher og gæði basaraða metnar. Gæðin verða metin sérstaklega með tilliti til lengdar á nýtanlegri basaröð og niðurstöður bornar saman á milli mismunandi undirbúningshópa. Samanburður á undirbúningi sýna fyrir raðgreiningu kemur til með að nýtast við val á aðferðum í framhaldsverkefni, þar sem greindir verða stofnar fleiri veirusjúkdóma. Stofnar veirunnar verða auk þess bornir saman innbyrðis og við stofna frá nágrannaþjóðum. Verið er að vinna úr niðurstöðum og verða þær kynntar í erindinu.

Þekking á arfgerðum íslenskra HPRO stofna, nýtist við frekari rannsóknir og gerð viðbragðsáætlana með tilliti til ISAV veirunnar á Íslandi.

Veirur í hrognkelsum

Sigríður Guðmundsdóttir, Heiða Sigurðardóttir og Árni Kristmundsson

Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum; Rannsóknadeild fisksjúkdóma.

Hrognkelsaeldi hófst hérlandis 2014. Hvatinn var mikil eftirspurn eftir hrognkelsaseiðum til útflutnings, en þau eru notuð sem „hreinsifiskur“, þ.e. til að éta laxalús af sjókvíalaxi. Laxalús er mikill skaðvaldur í nálægum löndum og eftirspurn eftir hreinsifiski fer ört vaxandi.

Vorið 2015 ræktaðist veira af ættkvísl Ranaveira úr villtum klakfiski sem veiddur var undan Grindavík. Hún reyndist vera skyldust veirum sem höfðu ræktast í Danmörku úr villtum þorski og sandhverfu. Þetta er í fyrsta skipti sem Ranaveira ræktast úr fiski á svo norðlægum slóðum. Sumarið 2015 var klakfiskur veiddur í Breiðafirði. Í þessum fiski fannst tilkynningaskyld veira, „viral haemorrhagic septicaemia virus“ eða VHSV sem veldur veirublæði er getur verið afar alvarlegur sjúkdómur. Öllum hrognkelsum í eldisstöðinni var eytt og upplýsingar sendar OIE, sem sendi síðan tilkynningu til aðildarlandanna skv. vinnulagsreglum þar um.

VHSV finnst í fjölda fisktegunda víða um heim, í fersku og söltu vatni. Hún er af ættkvíslinni *Novirhabdovirus*, ætt *Rhabdoviridae* og erfðaefnið er einþátta RNA. Veiran skiptist í fjórar undirtegundir sem greinast í smærri hópa. Leitað var til Tilvísunarrannsóknastofu Evrópusambandsins í Kaupmannahöfn (EURL) um samvinnu við greiningu. Báðir aðilar greindu veiruna sem undirtegund IV. Hún er skyldust veirum sem hafa eingöngu fundist í Japan og nálægum löndum, við vesturströnd Bandaríkjanna og í vötnunum miklu á mótum Bandaríkjanna og Kanada. Þessi undirtegund skiptist í minni hópa og nú er unnið að því að ákvarða hvar hrognkelsaveiran flokkast.

Í samvinnu við EURL var sett upp margþætt smittilaun í Kaupmannahöfn. Smáseiði lax og regnbogasilungs voru sýkt á tvennan hátt í 8°C fersku vatni (baðsmit og i.p. smit) með þremur mismunandi undirtegundum af VHSV, þ.e. VHSV-Ia sem er skæðust í regnbogasilungi og VHSV-IVa sem er skæðust í Atlantshafslaxi (viðmið fyrir nýja íslenska afbrigðið) og VHSV-IV-Ice. Fyrir hvern þátt tilraunarinnar (15 alls) var 90 seiðum skipt jafnt í þrjú 10 lítra eldisker. Tilraunin stóð í 4 vikur. Dauður fiskur var tekinn til veiruræktunar allan tímann og 10 fiskar úr hverjum hópi í lok tilraunar.

Frumniðurstöður sýna að afbrigði IV-Ice fjölgar sér auðveldlega í laxi en lítt í regnboga og að það er ekki jafn meinvirkt í laxi og IVa. Smit varð ekki með böðun, sem gefur vísbendingar um að laxinn smitist ekki (auðveldlega) með þeirri aðferð. Í Kaupmannahöfn fara nú fram samvistartilraunir í hálfseltu þar sem hrognkelsaseiði sýkt með VHSV-IV-Ice, eru sett í ker með ósýktum laxaseiðum til að líkja eftir aðstæðum í sjókvíum. Frekari rannsóknir á báðum veirutegundunum eru fyrirhugaðar á næstunni.

Bráðasvar í þorski (*Gadus morhua* L.) á fyrstu stigum sýkingar með kýlaveikibróðurbakteríu

*Birkir Þór Bragason*¹, *Antonella Fazio*², *Ívar Örn Árnason*¹, *Bergljót Magnadóttir*¹, *Caterina Faggio*², *Sigríður Guðmundsdóttir*¹

¹Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum

²University of Messina, Department of Biological and Environmental Sciences, viale F. Stagno d'Alcontres 31, vill. S. Agata, 98166 Messina, Ítalíu

Bráðasvar er hraðvirkt viðbragð meðfædda ónæmiskerfisins við áverka, sýkingu eða vefjabreytingu hjá hryggdýrum og hryggleysingjum þar sem svokölluð bráðaprótein taka þátt í viðgerð vefja, vörnum gegn sýkingu og jafnvægisviðhaldi.

Framkvæmd var sýkingartilraun þar sem þorskseiði voru sprautuð með kýlaveikibróðurbakteríunni, *Aeromonas salmonicida* subsp. *achromogenes* (Asa), í vöðva. Viðmið voru sprautuð með saltþúfa. Tekin voru vefjasýni úr nýra, milta og lifur 0, 1, 24, 72 og 168 klst. eftir meðhöndlun auk blóðsýna á sömu tímapunktum. Kortísól magn var mælt með ELISA í blóðsýnum. Heildar-RNA var einangrað úr vefjasýnum og notað til að útbúa cDNA fyrir rauntíma PCR mælingar á tjáningu eftirfarandi gena: interleukín-1β (IL-1β), transferríns, hepcidíns, complement þáttar C3, apolipoprótein A1 (ApoA-I) og pentraxínanna CRP-PI and CRP-PII. Mæling á tjáningu þriggja viðmiðunargena, þ.e. ubiquitíns, ribosomal próteins 4 og elongation factor 1α, var einnig framkvæmd og útreikningar á genatjáningu voru framkvæmdir með svokallaðri ΔΔCt aðferð.

Einni klst. eftir sýkingu fór kortísól magn að aukast og náði hámarki eftir 72 klst, sem hélst út tilraunatímamann. Öll genin voru tjáð í ósýktum vef, en tjáning CRP-PI, CRP-PII, ApoA-I, transferríns og C3 var umtalsvert meiri í lifur en í milta og nýra. Í kjölfar sýkingar jókst genatjáning IL-1β, transferríns og hepcidíns í nýra, lifur og milta og var hlutfallsleg aukning mest í milta en minnst í lifur. Hámarkstjáning IL-1β og hepcidíns í milta og nýra varð eftir 24 klst. en eftir 72 klst. í lifur. Hámarkstjáning transferríns greindist eftir 72 klst. í öllum vefjunum. Tjáning genanna fyrir CRP-PI, C3 og ApoA-I jókst einvörðungu í milta; hámarkstjáning CRP-PI og C3 greindist eftir 24 klst. en ApoA-I eftir 72 klst.

Í heild sýndu niðurstöðurnar tíma- og vefjamun genatjáningar í bráðasvari þorsks við Asa sýkingu. Snemmbúnað (24 klst.) breytingar urðu á genatjáningu CRP-PI, IL-1β, C3 og hepcidíns en síðbúnað (72 klst.) á tjáningu transferríns og ApoA-I. Af þeim vefjum sem athugaðir voru var lifur meginframleiðsluvefur CRP-PI, CRP-PII, ApoA-I, transferríns og C3 í þorski.

Stuttu pentraxín próteinin CRP-PI og CRP-PII voru skilgreind í fyrri rannsóknum okkar. Athyglisvert var að breytingar á tjáningu CRP-PI og CRP-PII genanna var hlutfallslega lítil í kjölfar Asa sýkingar miðað við það sem hefur verið greint frá fyrir CRP prótein í öðrum fisktegundum í kjölfar bakteríusýkingar. Farið var í frekari greiningarvinnu á genum stuttra pentraxína í þorski á grundvelli codgenome gagnabankans. Tíu skyld gen fundust sem falla gróflega í tvo hópa þar sem CRP-PI tilheyrir einum flokki, en CRP-PII hinum. Hugsanlegt er að þáttur CRP próteina í bráðasvari þorsks sé frábrugðinn því sem er í öðrum tegundum.

Gestafyrirlestur

Kabuki syndrome: A potentially treatable cause of intellectual disability.

Hans Tómas Björnsson MD PhD.

Kabuki syndrome (KS) is a rare intellectual disability syndrome caused by mutations in two genes (KMT2D and KDM6A) involved in chromatin opening.

We have previously shown that an agent that favors chromatin opening, the histone deacetylase inhibitor AR-42, ameliorates an ongoing deficiency of adult neurogenesis in the granule cell layer of the dentate gyrus, and recovers hippocampal memory defects in a mouse model of KS (*Kmt2d*^{+/ β Geo}).

Here we report that treatment with a ketogenic diet elevates beta-hydroxybutyrate (BHB), an endogenous HDACi, and thereby modulates H3Ac and H3K4me3 in the granule cell layer of the dentate gyrus, with concomitant rescue of both the neurogenesis defect and hippocampal memory abnormalities seen in *Kmt2d*^{+/ β Geo} mice; similar effects were observed upon exogenous administration of BHB.

These data suggest that dietary modulation of epigenetic modifications through elevation of BHB may be a feasible treatment strategy for the intellectual disability seen in Kabuki syndrome and related disorders.

Arfgeng heilablæðing; yfirlit yfir fjölskyldur á Íslandi

Ástríður Pálsdóttir

Inngangur

Arfgeng heilablæðing er séríslenskur erfðasjúkdómur sem stafar af stökkbreyttu cystatin C geni þar sem amínósýrunni leucín er skipt út fyrir amínósýruna glutamín í tálkna 68. Þetta gerir próteinið óstöðugt og veldur því að það fellur út sem mýlildi (amyloid), aðallega í heilaslagæðum arfbera en að minna leyti einnig utan heila. Meðalaldur arfbera er um 30 ár í dag en þeir látast úr síenduteknum heilablæðingum.

Efni og aðferðir

Ættrakning fór fram á Íslendingabók og með hjálp prestþjónustubóka á Þjóðskjalasafninu. Einnig var stuðst eldri við gögn frá Blóðbankanum. Dánarorsök var skráð ef hún var þekkt. Líklegum arfberum var sleppt ef þeir höfðu ekki fengið skráða dánarosök eða áttu ekki afkomendur sem fengu einkenni.

Niðurstöður

Nú eru 330 einstaklingar í gagnagrunni fyrir einstaklinga sem hafa erfð sjúkdómsstökkbreytinguna. Gagnagrunnurinn nær oft yfir einstaklinga sem fæddust fyrir 1800. Eingöngu þeir sem eru skylduarfberar (vegna stöðu sinnar í ættartré) og þeir sem hafa fengið heilablóðfall/slag í dánarvottorði eða prestþjónustubók fóru í gagnagrunninn. Alls hafa fundist 17 fjölskyldur á landinu, flestar á Vesturlandi og Vestfjörðum en einnig voru tvær fjölskyldur á Suðurlandi. Rannsókn á erfðabreytileika í kringum cystatin C genið benti til þess að stökkbreytingin hafi orðið fyrir 18 kynslóðum. Allir þekktir arfberar hafa sömu stökkbreytinguna. Núna er meðalaldur arfbera sem erfa stökkbreytinguna frá föður 36 ár en 27 ár hjá hinum, sem fá stökkbreytinguna frá móður. Upp úr 1830 fór að bera á umhverfisáhrifum á lifun arfbera. Ævilengd þeirra stýttist úr u.þ.b. 65 ár og var komið niður í 30 ár um aldamótin 1900. Á sama tíma breyttust fæðuvejur þjóðarinnar með aukinni sykurog mjölneyslu. Nokkrir arfberar lifa lengur og ná að verða miðaldra.

Ályktanir og/eða umræða

Skortur á sjúkdómseinkennum á miðöldum hefur valdið því að stökkbreytingin gat dreifst í margar undirættir í 3 aldir. Upp úr 1830 þegar áhrif umhverfis fór að gæta tóku arfberar að deyja yngri og yngri og að lokum dó stökkbreytingin út hjá flestum ættum. Genapróf sem var þróað árið 1988 hefur ekki haft mikil áhrif til að fækka fæðingum arfbera.

Nú er unnið að rannsóknum á sjúkdómsferlum í arfgengri heilablæðingu í samvinnu við hópa í Bandaríkjunum og Þýskalandi. Beitt er aðferðum svo sem RNA-raðgreiningum á húðfrumum arfbera og einnig heildarúttekt á próteinum frumnanna (Proteomics). Leit stendur einnig yfir á mildandi genum sem seinka sjúkdómnum.

Markmið rannsókna er að finna meðferðarúræði.

Meingerð arfgengrar heilablæðingar: Tengsl cystatin C útfellinga við utanfrumuefni og fíbróblasta

Ásbjörg Ósk Snorradóttir^{1,2}, Helgi Jóhann Ísaksson², Stephan A. Kaeser^{3,4}, Angelos A. Skodras^{4,3}, Elías Ólafsson^{5,6}, Ástríður Pálsdóttir¹, Birkir Þór Bragason¹

¹Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum

²Meinafræðideild Landspítalans

³Department of Cellular Neurology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Þýskalandi

⁴DZNE, German Centre for Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Þýskalandi

⁵Læknadeild Háskóla Íslands

⁶Taugalækningadeild Landspítalans

Arfgeng heilablæðing (HCCAA, Hereditary Cystatin C Amyloid Angiopathy) er sjaldgæfur íslenskur erfðasjúkdómur í mönnum sem erfist ríkjandi á ókynbundin hátt og stafar af stökkbreytingu í cystatin C geninu, *CST3*. Sjúkdómurinn telst til mýlildissjúkdóma vegna þess að stökkbreytt cystatin C prótein myndar mýlildi í ýmsum vefjum, aðallega í slagæðaveggjum heilans þar sem uppsöfnunin veldur heilablæðingum í arfberum.

Undanfarin ár hefur verið unnið að rannsóknum á meingerð arfgengrar heilablæðingar bæði í heila og ytri vefjum. Efniviðurinn sem var stuðst við voru annars vegar krufningssýni úr sjúklingum, og þá aðallega úr heila, og hins vegar húðsýni úr arfberum stökkbreytingarinnar.

Niðurstöður úr rannsóknum á heilasýnum sýndu að meingerð sjúkdómsins nær til allra heilasvæða og einskorðast í þeim svæðum við æðar og nágrenni þeirra. Skemmdirnar í æðunum samanstóðu af útfellingum cystatin C mýlildis og utanfrumuefna, sér í lagi grunnhimnupróteinsins collagen IV (COLIV). Í sumum tilfellum dreifði mýlildið sér út í vefinn umhverfis æðarnar, m.a. á formi skella (e. plaques). Það að mýlildið einskorðaðist við æðar og nágrenni þeirra benti til að það væri framleitt af frumum æðaveggjarins. Auk þessa greindist í æðaveggjum þykkun á *tunica intima*, rof á *elastica* lagi, rof á æðapeli, breytingar á dreifingu grunnhimnupróteinsins laminin og mikil fækkun sléttvöðvafruma. Umhverfis æðarnar var þétt net virkjaðra stjarnfruma ásamt virkjuðum örtróðsfrumum (e. microglia) og stórátfrumum (e. macrophages). Lýsa má þessari meingerð í heild sinni sem “glial scar”.

Rannsóknirnar á húðsýnunum sýndu að þar á sér stað útfelling cystatin C eins og í heilanum, og þá sér í lagi við grunnhimnuna á mörkum yfirhúðar (e. epidermis) og leðurhúðar (e. dermis). Útfellingarnar höfðu þó ekki náð mýlildisformi og benti það til þess að meingerð húðarinnar væri vægari og skemmra á veg komin en í heilanum. Magn cystatin C útfellinga í húð var mismunandi milli einstaklinga og meiri í arfberum með einkenni, þ.e. sem höfðu fengið heilablæðingu. Eins og í heilaeðum var aukin COLIV ónæmislitun í húð sem var í beinum tengslum við cystatin C útfellingar. Útfellingar cystatin C og COLIV í húðsýnunum tengdust fíbróblöstum en ekki öðrum frumgerðum.

Í heild sýndu niðurstöður rannsókna að það voru tengsl á milli útfellingar cystatin C og COLIV. Hugsanlegt er að staðbundin aukning utanfrumefna stuðli að útfellingum cystatin C og mýlildismyndun. Ennfremur benda niðurstöðurnar til þess að uppruni þess cystatin C og COLIV sem fellur út í sjúkdómnum sé í fíbróblöstum.

Tilraun til að mynda ofnæmi í hestum

Sigríður Jónsdóttir¹, Sara Björk Stefánsdóttir¹, Eliane Marti², Vilhjálmur Svansson¹ og Sigurbjörg Þorsteinsdóttir¹

¹Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum, ²Dýrasjúkdómadeild Háskólans í Bern, Sviss.

Inngangur: Sumarexem er ofnæmi í hestum af gerð I með framleiðslu á IgE mótefnum. Ofnæmið orsakast af próteinum (ofnæmisvökum) úr bitkirtlum smámýs (*Culicoides* spp.), en smámý lifir ekki á Íslandi. Íslenskir hestar sem fluttir eru út og útsettir eru fyrir smámýi geta fengið sumarexem í allt að 50% tilfella. Ofnæmisvakarnir hafa verið tjáðir í *E.coli*, sumir í skordýrafrumum og þrír ofnæmisvakar í byggi. Þróuð hefur verið aðferð til að meðhöndla hross um munn með bygginu. Við meðhöndlunina mynda heilbrigðir hestar ofnæmisvaka sérvirk mótefni.

Markmið: Mynda ofnæmi í hestum gegn Culn4 þannig að hægt sé að prófa læknanði meðhöndlun um munn með byggi sem tjáir Culn4.

Efni og aðferðir: Ofnæmisvakinn Culn4 var tjáður í skordýrafrumum og byggi og hreinsaður úr báðum kerfum. Fimm hestar voru sprautaðir þrisvar sinnum undir húð með Bac-Culn4 (10 µg) í alum með þriggja vikna millibili. Á viku 13 og 16 voru þeir sprautaðir í húð (50µg). Sermi var safnað fyrir mótefnaþælingar í ELISA, prófað var gegn *E.coli*-Culn4 og Bac-Culn4. Húðpróf var gert á viku 20 með Bac-Culn4. Hestarnir voru endursprautaðir undir húð fyrir *in vitro* örvun með Bac-Culn4 og Bygg-Culn4 og boðefnasvarið mælt í kjölfarið.

Niðurstöður: Eftir þrjár sprautanir með 10 µg undir húð (s.c.) svöruðu allir fimm hestarnir með sterku IgG1, IgG4/7, IgG5 og IgG(T) svari í sermi á bæði Bac-Culn4 og *E.coli*-Culn4, en ekki með IgE. Eftir tvær sprautanir í húð (i.d.) og eftir húðpróf svöruðu hestarnir með sömu IgG mótefnum og var IgG5 svarið ívið sterkara. Enn var ekkert IgE svar og allir hestarnir voru neikvæðir í húðprófi. Eftir örvun með Bac- og Bygg-Culn4 svöruðu hestarnir með IL-4 og IL-10 samanborið við ómeðhöndluð kontról, en einungis einn með IFNg.

Ályktanir: Hestarnir svöruðu með IL-4 og IgG5 sem bendir til Th2 hliðrunar á ónæmissvari. En ekki tókst að mynda ofnæmi gegn Culn4 með þessari aðferð þar sem þeir mynduðu ekki IgE og voru neikvæðir í húðprófi.

Styrktaraðilar: Háskólasjóður Eimskipafélags Íslands, Rannís, Framleiðnisjóður landbúnaðarins.

Sumarexem – Framleiðsla á ofnæmisvökum fyrir prófun á ofnæmisvirkni með prótínörflögu

Sæmundur Bjarni Kristínarson, Sara Björk Stefánsdóttir, Sigríður Jónsdóttir, Lilja Þorsteinsdóttir, Vilhjálmur Svansson og Sigurbjörg Þorsteinsdóttir

Inngangur: Sumarexem er húðofnæmi í hestum af týpu I með myndun á IgE. Ofnæmið er viðbragð við ofnæmisvökum upprunum úr smámyi af ættkvíslinni *Culicoides* sem berast í hestana með biti. Flugurnar sem valda sumarexemi lifa ekki á Íslandi og ofnæmið því ekki að finna nema í útfluttum íslenskum hestum þar sem tíðni er mjög há. Bóluefni er í þróun, en fyrir það þarf að ákvarða hvaða ofnæmisvaka á nota. Skilgreindir hafa verið tólf ofnæmisvakar úr þremur tegundum, *C. sonorensis*, *C. nubeculosus* og *C. obsoletus*. Þeir hafa verið tjáðir í þremur tjáningarkerfum, allir í *E. coli*, nokkrir í skordýrafrumum og þrír í byggi. Hreinsaðir vakar verða settir á prótínörflögu en hún gerir kleift að prófa mikinn fjölda serma úr sumarexemshestum og heilbrigðum samanburðarhestum fyrir IgE bindingu.

Markmið: Að framleiða og hreinsa *Culicoides* ofnæmisvaka í skordýrafrumum. Nota á síðan vakana til að kortleggja ofnæmissvörun sumarexemshesta með prótínörflögum svo hægt sé að ákvarða aðalofnæmisvaka fyrir bólusetningar og til að prófa sumarexemshesta sem á að afnæma.

Efni og aðferðir: Ofnæmisvakagen voru klónuð inn á mismunandi plasmíð, öll með His hala, og tjáð í Bac-to-Bac Baculoveirukerfi. Endurraðaðar baculoveirur voru framleiddar í Sf-9 skordýrafrumum og endurröðuðu prótínin framleidd í High-5 skordýrafrumum. Prótín voru hreinsuð á His halanum á náttúrulegu formi ef hægt var, annars afmynduð. Endurröðuð prótín voru keyrð í rafdrætti, og skoðuð í coomassie prótínlitun og ónæmisþrykki með sérvirkum mótefnum.

Niðurstöður: Þar sem prótínin eru miserfið í hreinsun þá þurfti að tjá sum þeirra með mismunandi konstrúktum. Þau voru tjáð með eða án eigin seytimerki eða sem SUMO-prótín. Hreinsa á níu prótín fyrir prótínörflöguna. Cul n 3, Cul n 4 og Cul o 2(D7) hafa verið hreinsuð á náttúrulegu formi en Cul n 1, Cul n 2, Cul o 1 og Cul o 3 á afmynduðu formi. Cul n 5 og Cul n 8 hafa verið framleidd í High-5 og eru tilbúin í hreinsun. Ofnæmisvakarnir Cul o 2(hya), 5 og 7 hafa verið táknabestaðir fyrir framleiðslu. Cul o 2(hya) var tjáð með og án eigin seytimerki. Cul o 5 var tjáð án eigin seytimerki en Cul o 7 var tjáð með eigin seytimerki. Þessir vakar eru tilbúin fyrir prótínhreinsun. Verið er að tjá Cul n 2 (47kDa) sem hlutaprótín, e16 (32kDa), til þess að sjá hvort það auðveldi hreinsun prótínsins á náttúrulegu formi.

Ályktanir: Notkun á mismunandi konstrúktum við tjáningu prótína í skordýrafrumukerfi getur auðveldað hreinsun þeirra á náttúrulegu formi.

Styrktaraðilar: Rannís, Rannsóknarsjóður Háskóla Íslands

„Allt er vænt sem vel er grænt - gerð grænna herpesveiru“

Lilja Þorsteinsdóttir, Sigurbjörg Þorsteinsdóttir og Vilhjálmur Svansson

Inngangur

Herpesveirur eru stórar kápuklæddar veirur sem hafa tvístrendings línulegt DNA. Eftir frumsýkingu með framleiðslu á smithæfum veirum leggst veiran í dvala. Á dvalarformi er erfðaeefnið geymt á hringlaga formi og engin nýmyndun á veirum á sér stað. Veiran getur svo endurvirkjast við einhverskonar áreiti og virk sýking hefst þá á ný. Herpesveirur geta valdið mjög ólíkum einkennum, allt frá einkennalausum eða vægum sýkingum yfir í alvarlega sjúkdóma, t.d. krabbamein. Herpesveirur skiptast í þrjár undirfjölskyldur, alfa, beta og gamma.

Hestar eru sýktir af tveimur gammaherpesveirum, EHV-2 og EHV-5. Folöld smitast ung frá móður sinni, líklega um efri öndunarfæri. Þessar veirur valda engum eða mjög vægum sjúkdómseinkennum við frumsýkingu en endursýkingar með öðrum stofnum eru algengar.

Uppbygging erfðaefnis, genafjöldi og stór milligenasvæði gera herpesveirur ákjósanlegar til genainnsetninga. Bæði er hægt að setja gen inn á ótjáðar raðir milli gena og þá með eigin stýrli eða á annan enda veirugena og eru þau þá tjáð með próteini veirugensins.

Efni og aðferðir

Hannað var pFastBac plasmíð þar sem rúmlega 3300 bp af erfðaeefni EHV-2 var klónað inn. Þetta svæði innihélt hluta af glýkópróteini B (gB), milligenasvæði og hluta af DNA polymerase geninu. Með klippingu og límingu var grænt flúrljómandi prótein (GFP) sett aftan við gB genið. Plasmíðið var gert línulegt með klippingu og RK13 frumur innleiddar. Sólarhring síðar voru frumurnar sýktar með EHV-2 veiru. Raðþynningartilraunir og eyðuhreinsanir eru notaðar til að klóna veiruna.

Niðurstöður

Tekist hefur að búa til grænflúrljómandi EHV-2 veiru þar sem GFP próteinið er tjáð samhliða gB. Sýkingarmynd þessarar EHV2-gB-GFP veiru í RK13 frumum er mun skýrari með myndun á risafrumum og eyðum í frumulaginu, ólíkt því sem sést þegar sömu frumum eru sýktar með EHV-2 þar sem sýking er oft illgreinanleg. Einnig kemur sýkingin seinna fram með EHV2-gB-GFP veirunni. Unnið er að því að klóna veiruna og frekari prófanir á henni standa yfir.

Ályktanir og/eða umræða

Enn sem komið eru hefur okkur aðeins tekist að sýkja RK13 frumur með þessari grænu veiru. Við vonumst til að geta sýkt og prófað veiruna betur í hestafrumum þegar hún hefur verið klónuð. Græna veiru verður m.a. hægt að nota í rannsóknum á sýkingarferli EHV-2 og á gB próteininu.

Holdslíkisæxli (*Equine sarcoid*) - ný veirusýking í hrossum hérlendis?

Vilhjálmur Svansson, Ólöf G. Sigurðardóttir, Einar Jörundsson, Hjörtur Magnason, Tómas Jónsson, Eyrún Arnardóttir.

Inngangur: Vörtur eru æxlisvöxtur í húð og/eða slímhimnum, vanalegast góðkynja, þó illkynja afbrigði þekkist. Vörtum í mönnum og dýrum valda veirur í fjölskyldunni *Papillomaviridae*. Þekktar vörtuveirur í hryggdýrum eru nú flokkaðar í 29 ættkvíslir eftir því hvaða dýrategund þær sýkja, vefsækni og skipan erfðaefnisins sem tvístrengja DNA á hringformi. Þekktar eru um 200 gerðir af vörtuveirum og hefur rúmum helmingi þeirra verið lýst í mönnum. Vörtuveirur eru tegunda og vefsértækar og smitast vanalegast ekki milli dýrategunda. Í hestum eru þekktar tvær gerðir af vörtuveirum EcPV-1 sem veldur ungdýravörtum og EcPV-2 sem hugsanlega er orsakavaldur skaufaæxla. Einnig þekkist í hrossum *Equine sarcoid* eða holdlíkisæxli sem eru afmarkaðar illkynja æxlisvörtur í húð hrossa án meinvarpa. Húðæxlin eru algengustu æxlisgerðir í hrossum um allan heim en sjúkdómurinn hefur ekki verið þekkur á Íslandi. Veirusýking hefur lengi verið grunuð um að eiga þátt í myndun æxlana og í dag er vitað að nautavörtuveirur (bovine papillomavirus (BPV)) af gerð 1 og 2 valda þessum húðbreytingunum og í einstaka tilfellum BPV-13 einnig.

Efni og aðferðir: Hestur 1 (2009): 5 vetra hestur með holdlíkis-líku æxli við auga. Hestur 2 (2014): 20 vetra hestur með holdlíkis-líku æxli á innanverðum lærum upp undir klofbót. Hestur 3 (2015): 2 vetra tryppi með holdlíkis-líku æxli á enni. Vefjasýni voru hert í formalíni, HE-lituð og skoðuð undir ljóssmásjá. Erfðaefni var hreinsað úr ferskum og formalínertum sýnum með PureGene® kit samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda. Erfðamögnun (PCR) var gerð á hreinsuðu DNA úr vefjasýnum með sértækum vísnum til mögnunar á E5 og L1 genum BPV-1 og BPV-2. Afurðir úr erfðamögnun voru raðgreindar og bornar saman við þekktar raðir í gagnabanka.

Niðurstöður: Á árunum 2009-2015 hafa komið til greiningar á Tilraunastöðinni á Keldum vefjasýni úr 3 hestum úr húðbreytingum sem gátu bent til að um holdlíkisæxli væri að ræða. Vefjameinabreytingar í innsendum sýnum úr hesti 1 og 2 voru einkennandi fyrir holdlíkisæxli. Nokkur vafi lék á hvort um holdlíkisæxli væri að ræða í hesti 3. Vefjameinafræði sýndi að æxlin samanstóðu að mestu af lausofnum bandvef með viðkomu af trefjakímsfrumum sem ux upp að yfirborðsþekju. Óregluleg þykknun var í yfirborðsþekju, með einstaka djúpa strengi niður í bandvefinn. Einnig sáust merki um fleiður, sár og bólgu. Vefjasýni úr hesti 1 og 3 voru PCR-neikvæð en sýni úr hesti 2 voru jákvæð fyrir bæði genin. Við raðgreiningu fannst nánast 100% samsvörun við erfðaefni BPV-2.

Ályktanir: Rannsóknir okkar sýna að sýkingar með nautavörtuveirugerð sem getur valdið holdlíkisæxlum í hrossum eru til staðar hérlendis. Holdlíkisæxli virðast enn sem komið er fátíð hérlendis en greiningin á erfðaefni BPV-2 í holdlíkisæxlum hrossa kalla á frekari rannsóknir á útbreiðslu sjúkdómsins. Ennfremur að rannsaka hvaða BPV gerðir finnast hérlendis í nautgripum.

Hvenær barst *Streptococcus zooepidemicus* ST 209, orsök smitandi hósta, í íslenska hrossastofninn ?

Eggert Gunnarsson (1), Vilhjálmur Svansson (1), Sigríður Björnsdóttir (2), Kristine Gammeljord (3), Matthew T.G. Holden (4), J. Richard Newton (5) og Andrew S. Waller (5).

(1)Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum, (2) Matvælastofnun,(5) University of Copenhagen, Danmörku, (4) Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, Englandi , (5) Animal Health Trust, Newmarket, Englandi.

Árið 2010 kom upp áður óþekkt, smitandi öndunarferasýking í hrossum hér á landi. Sjúkdómurinn lýsti sér með viðvarandi þurrum hósta og oft graftarkenndri útferð úr nefi . Engar vísbendingar komu fram sem bentu til þess að veirur væru orsök sjúkdómsins. Hins vegar ræktaðist bakterían *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* frá nær öllum veikum hrossum. Við heilraðgreiningu (Illumina HiSeq DNA sequencing) á 304 stofnum , þar með talið 251 stofnum úr faraldrinum , stofnum einangruðum fyrir faraldurinn, auk stofna úr erlendu stofnasafni, kom í ljós talsverður stofnabreytileiki í íslenskum *S.zooepidemicus* einangrunum.. Einn stofn, ST 209, var einangraðir víðsvegar af landinu úr nánast öllum tilfellum af smitandi hósta. ST 209 stofnarnir reyndust náskyldir sem bendir til að þeir hafi dreifst um landið á mjög stuttum tíma, líklega borist frá einum stað í byrjun árs 2010 og séu þannig orsök faraldursins. Faraldsfræðilegar athuganir benda til þess að rekja megi upphaf smitsins til ákveðinnar þjálfunarmiðstöðvar fyrir hross.

Árið 2013 var safnað sýnum úr 36 heilbrigðum hrossum og einagraðir 20 stofnar af ST 209 úr hrossum frá 4 mismunandi búum. Með því að skoða erfðabreytileika þessara stofna og bera saman við stofnana sem einagraðir voru í faraldrinum má leiða líkur að því að sjúkdómssvaldurinn, *S. zooepidemicus* ST 209 hafi borist í íslenska hrossastofninn í desember 2008. Hvernig hann barst hingað til landsins er hins vegar á huldu. Hafa ber í huga að um súnu bakteríu er að ræða sem getur smitað bæði menn og önnur dýr en hesta.

Ágrip veggspjalda

Vöðvasullur greinist á ný í sauðfé

Matthías Eydal og Einar Jörundsson

Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum

Inngangur: Vöðvasullur, *Taenia (Cysticercus) ovis*, greindist fyrst hér á landi í sauðfé haustið 1983. Vöðvasullir finnast í vöðvum sauðfjár, einkum í ganglimum, hjarta og þind, en valda sjaldnast klínískum einkennum. Sullirnir eru einungis um 1/2 – 1 cm í þvermál. Fullorðinsstigið, vöðvasullsbandormurinn, lifir í görn hunda eða refa. Lambakjöt með vöðvasullum í er ekki talið mannamatur þó að ekki stafi af því sjúkdómshætta fyrir fólk. Á árunum 1983– 1985 greindust vöðvasullir í sláturfé, fyrst og fremst í lömbum, frá 40 bæjum allvíða á Vesturlandi, Norðvesturlandi og Norðausturlandi (Sigurður H. Richter o.fl., Freyr 1984 og 1987). Ekki var vitað hvenær eða hvernig bandormurinn barst til landsins eða hvort hann hafði verið fyrir í landinu. Upp frá þessu fækkaði greindum tilfellum smám saman. Á tímabilinu 1986 – 2001 greindust vöðvasullir af og til, á sömu landsvæðum og áður, en engin tilfelli svo vitað sé á árunum 2002 – 2013. Leitað var að fullorðinsstigi eða eggjum bandormsins í görn eða saur hunda og alirefa frá nokkrum bæjum á þeim svæðum sem sullir fundust en sú leit bar ekki árangur. Bandormurinn fannst ekki heldur í görn 50 villtra refa sem voru veiddir 1986 – 1987 (Karl Skírnisson o.fl., J. Wildlife Diseases 1993).

Ný vöðvasullstilfelli: Vöðvasullir greindust á ný í sláturlömbum haustin 2014 og 2015. Haustið 2014 greindust sullir í hjarta og þind sem bárust að Keldum úr lambi frá bæ á Norðvesturlandi. Ormurinn greindist ekki í saursýnum úr hundum á bænum. Haustið 2015 bárust til skoðunar að Keldum læri og þindar úr tveimur sláturlömbum frá bæ á Norðausturlandi. Í lærvöðvum voru tugir eða hundruð vöðvasulla og margir í þindunum einnig. Við kjötskoðun í sláturhúsi sáust merki um sulli í fleiri sláturlömbum frá sama bæ. Vöðvasullir höfðu ekki greinst áður á þessu svæði Norðaustanlands. Egg ormsins fundust í saursýni úr hundi á bænum og er það í fyrsta sinn sem vöðvasullsbandormurinn er staðfestur í lokahýsli, ref eða hundi, hér á landi.

Umræða: Með hliðsjón sögu vöðvasullstilfella í sauðfé á undanförum áratugum vaknar sú spurning hvort vöðvasullur sé algengari eða leynist víðar en vitað er. Sagan er enn fremur áminning um að vera á varðbergi, ekki síst þegar tekið er tillit til þess að lífsferill þessa bandorms er sams konar og lífsferill sullaveikibandormsins *Echinococcus granulosus*, að því undanskildu að vöðvasullsbandormurinn sýkir ekki fólk svo vitað sé. Baráttan gegn sullaveikinni stóð yfir í heila öld, en eins og kunnugt er var henni að fullu útrýmt á Íslandi á seinni hluta síðustu aldar. Árleg bandormahreinsun hunda er þó enn lögboðin hér á landi.

MicroRNA451 bælir tjáningu IL6R og hefur áhrif á líffræðileg ferli sem IL6R tekur þátt í.

Dong Liu¹, Cong Liu², Xiyin Wang², Sigurður Ingvarsson³, Huiping Chen²

¹Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, ²Department of Medical Genetics, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, ³Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum, Keldnavegur 3, 112 Reykjavík.

MicroRNA (miR) eru stuttar RNA-sameindir sem taka þátt í að stjórna genatjáningu. Þær geta þáttaparast við mRNA og hindrað próteinmyndun. Í nokkrum æxlisgerðum á sér stað minnkuð tjáning á miR451 og því má ætla að um sé að ræða orsakasamband við framvindu æxlisvaxtar. Í þessari rannsókn var unnið að því að skilgreina starfsemi miR451 í líffræðilegum ferlum.

Tölvuforrit sem greina samsvörun í kirniröðum voru notuð til að áætla markgen miR451. Eftirlíking miR451 var sett í tvær frumulínur, annars vegar RKO og hins vegar HeLa, einnig í innþekjufrumur. Greining á frumuskiptingu og frumuhring fór fram með því að mæla útfellingu tetrasolium-salta og með flæðifrumusjá. Hæfileiki til ífarandi vaxtar var greindur með *in vitro* prófi á filter sem samsettur er af utanfrumuefni. Hæfileiki innþekjufruma til æðamyndunar var metinn eftir að miR451 hafði verið sett inn í þær. Áætluð markgen miR451 voru rannsökuð með rauntíma PCR, Western þrykki og siRNA tækni.

RKO- og HeLa-frumur hafa nokkuð háa tjáningu IL6R-gens. Þegar miR451 var sett inn í þessar frumur minnkaði bæði mRNA- og próteintjáning IL6R-gens. Einnig kom fram bæling á frumuskiptingu í þeim. Ífarandi vöxtur RKO fruma var bældur með miR451. Innþekjufrumur með innlimað miR451 sýndu minni hæfileika til æðamyndunar en samanburðarfrumur. Allar helstu niðurstöður voru sannreyndar með IL6R siRNA tilraunum.

Draga má þá ályktun að IL6R sé markgen miR451. MiR451 virðist taka þátt í bælingu á æxlisvexti og hefur sennilega sértæk áhrif á þau líffræðilegu ferli sem IL6R tekur þátt í, með því að bæla tjáningu IL6R. Þannig bælir miR451 frumuskiptingu, ífarandi vöxt og æðamyndun í gegnum IL6R.

Þróun *Sphyrion lumpi* (Crustacea) sýkinga á úthafskarfa (*Sebastes mentella*) við Íslandsstrendur á tímabilinu 1995 – 2013

Ásthildur Erlingsdóttir, Kristján Kristinsson, Guðrún Marteinsdóttir, Mark Freeman og Árni Kristmundsson

Krabbadýrið *Sphyrion lumpi*, er ytra sníkjudýr á karfategundum (*Sebastes* spp.) við Ísland og veldur efnahagslegu tjóni þar sem það festir sig í vöðva fisksins og veldur þannig afurðaskemmdum. Lífsferill sníkjudýrsins er óþekktur og í raun er margt ókannað er varðar líffræði dýrsins. Í þessu verkefni voru áður ógreind langtímagögn er varða sýkingar á úthafskarfa (*Sebastes mentella*) af völdum *S. lumpi* við Ísland skoðuð. Í rannsókninni voru ákveðin frávik á ytra borði fisksins athuguð, þ.e. kýli eða leifar eftir *S. lumpi* sýkingar og sníkjudýrið sjálft. Úrvinnsla gagna var unnin í tölfræðiforritinu RStudio (útgáfa 0.98.1062).

Niðurstöður sýna að smitmagn hefur ekki áhrif á ástand fisksins (K). Á rannsóknartímabilinu lækkaði tíðni *S. lumpi* sýkinga á úthafskarfa við Ísland úr 25% árið 1995 í 9% árið 2013. Marktækur munur er á smitmagni milli efri og neðri stofns úthafskarfa. Í kjölfarið má segja notkunarmöguleika *S. lumpi* sem líffræðilegur merkimiði (e. biological tag) á þessu svæði, talsverða. Niðurstöðurnar gefa góða mynd af þróun *S. lumpi* sýkinga við Ísland yfir rannsóknartímabilið, og gætu þær haft áhrif á sýn vísindasamfélagsins á samsetningu karfastofna hér við land.

Nýjir 16S PCR vísar til þess að greina *Flavobacterium* og *Tenacibaculum* tegundir

Guðbjörg Guttormsdóttir, Sigríður Hjartardóttir og Þorbjörg Einarsdóttir

Á hverju ári stendur fiskeldi í heiminum frammi fyrir miklu efnahagslegu tapi af völdum sjúkdómsvaldandi bakteria. Á undanförunum árum hefur sjúkdómseinkennum af völdum *Flavobacterium sp.* vaxið ört vaxandi í íslensku fiskeldi. Algengustu sjúkdómseinkennin eru eyðing á vef, bæði á sporðblöðku og sporðugga og einnig í eyrugga ungra fiska. Saman kallast einkennin Roð- og uggarot. Skjót viðbrögð eru afgerandi þáttur í að hefta útbreyðslu bakteríunnar þegar upp koma sjúkdómseinkenni en helstu aðgerðir eru einangrun sýktra hópa og sýklalyfja meðferðir.

Þar til nú, hafa *Flavobacterium sp.* verið greindar stórsætt og smásætt út frá svipfari bakteríanna en þyrpingar á agarskálum hafa gulan lit og með Gram litun sjást grannir Gram neikvæðir stafir. Vegna þess hve hægvaxta þessar bakteríur eru, er algengt að aðrar hraðvaxta bakteríur, sem fylgt geta með, trufla greiningu hinna eiginlegu sjúkdómsvalda og því er ómögulegt að nota þessa tækni við sjúkdómsgreiningu. Í seinni tíð hefur greining með PCR (Polymerase chain reaction) verið innlimuð við athugun á *Flavobacterium sp.* Íslenskir *Flavobacterium* stofnar sem höfðu verið greindir stórsætt og smásætt voru einnig tegundagreindir með birtum tegunda sértækum PCR vísunum fyrir 16s rRNA gen. Tegunda sértæk greining með PCR tækni skilgreindi bakteríur sem *Flavobacterium* og *Tenacibaculum* tegundir eins og við mátti búast og því benda niðurstöðurnar á að bæði *Flavobacterium* og *Tenacibaculum* tegundir finnast á Íslandi.

Hins vegar voru vísarnir ekki nothæfir á ákveðin hluta baktería, sem leiddi til rangrar sjúkdómsgreiningar á sýkivaldi. Markmið rannsóknar var því að þróa nýja tegunda sértæka vísa fyrir þekkta sjúkdómsvalda fyrir roð- og uggarot út frá 16S rRNA geni og IGS (intergenic spacer) svæði á milli 16S og 23S rRNA sem geta greint á milli *Flavobacterium* tegunda.

Er PKD-nýrnasýki áhrifabáttur í hnignun bleikju (*Salvelinus alpinus*) á Íslandi?

*Fjóla Rut Svavarsdóttir*¹, *Þórólfur Antonsson*², *Mark A. Freeman*^{1,3}, *Þórólfur Antonsson*³, *Friðbjófur Árnason*², *Árni Kristmundsson*¹

¹Tilraunastöð HÍ í meinafræði að Keldum, Keldnavegur 1-3, 112 Reykjavík

²Veiðmálastofnun, Árleyni 22, 112 Reykjavík.

³Ross University School of Veterinary Medicine, Basseterre, St. Kitts, West Indies

Proliferative kidney disease, eða PKD nýrnasýki, er alvarlegum sjúkdómur í laxfiskum sem var fyrst greindur á Íslandi árið 2008. Orsakavaldur sjúkdómsins er smásætt sníkjudýr, *Tetracapsuloides bryosalmonae* (*T.b.*) en sníkjudýrið þarf tvo hýsla til að ljúka sínum lífsferli, laxfiska og mosadýr. Uppkoma sjúkdómsins er beintengd vatnshita sem þarf að ná a.m.k. 12-14°C í nokkrar vikur svo fiskur sýni sjúkdómseinkenni. Fiskur í kaldara umhverfi getur þó verið *Tb*-smitaður án þess að sýna einkenni sjúkdómsins. Bleikjustofnar (*Salvelinus alpinus*) hafa verið á undanhaldi í mörgum vötnum á Íslandi á sama tíma og hitastig hefur farið hækkandi.

Á árunum 2008-2014 var bleikju safnað úr Elliðavatni og Vífilsstaðavatni, en bleikjustofninn hefur í báðum vötnum átt undir högg að sækja síðustu ár. Sjúkdómseinkenni voru metin og nýrnarsýni tekin fyrir bæði vefjameinafræði og PCR greiningu. Að auki voru sýni frá tíunda áratugnum úr þessum sömu vötnum skimuð fyrir sníkjudýrinu með PCR greiningu. Á tímabilinu 2008-2014 var tíðni sníkjudýrsins há, óháð aldri fiska. Sjúkdómseinkenni voru algeng í yngri fisk (1-3 ára) en voru þó mismunandi milli ára. Sníkjudýrið greindist í nánast öllum fiskum sem athugaðir voru frá tíunda áratuginum, en ómögulegt er að segja til um sjúkdómseinkenni í sýnum frá þeim tíma.

Það er því ljóst að sníkjudýrið var til í íslensku vistkerfi löngu fyrir fyrstu greiningu sjúkdómsins. Upp úr 1990 fór fyrst að bera á hnignun bleikjustofna á Íslandi og á sama tíma náði hitastig vatna því hitastigi sem þarf fyrir sníkjudýrið að valda einkennum PKD-nýrnasýki. Niðurstöðurnar benda því til að PKD-nýrnasýki hafi verið áhrifavaldur í hnignun bleikju á Íslandi.

Tengsl Cyclophilin A við Vif prótein Mæði-visnuveiru

Aðalbjörg Aðalbjörnsdóttir¹, Stefán Ragnar Jónsson¹, Nicky Mietrach¹, Josh Kane², Nevan Krogan², Reuben S. Harris³ og Valgerður Andrésdóttir¹

¹Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum, ²Department of Molecular and Cellular Pharmacology, University of California, San Francisco, ³Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota

Inngangur: Stöðugt vopnakaþhlaup milli lífvera og veira hefur leitt af sér ýmsar sértækar aðferðir í vörnum hýsilfrumna gegn virusýkingum. Dæmi um slíka varnaraðferð eru APOBEC3 próteinin en þau eru fjölskylda cytósín deaminasa sem geta hindrað retróveirur og retróstökkla. Þetta gera þau með því að afaminera cytósín í úrasil í einþátta DNA á meðan á víxlritun stendur og valda þar með G-A stökkbreytingum í forveirunni. Lentiveirur búa aftur á móti yfir veirupróteininu Vif sem nýtir ubiquitin kerfi frumunnar til að ubiquitinera APOBEC3 og færa það til niðurbrots í proteasómi. Vif prótein HIV og SIV þurfa hjálp frá umritunarþættinum CBF β til að starfa eðlilega en umritunarþátturinn reyndist hins vegar ekki nauðsynlegur fyrir virkni Vif próteina FIV, BIV og MVV. Komið hefur í ljós að Cyclophilin A tengist vif próteini MVV á tveimur stöðum um P21/P24 og P192. Í þessari rannsókn var tenging þessara svæða við Cyclophilin A skoðuð.

Efniviður og aðferðir: Útbúnar voru tvær sýkingarhæfar mæði-visnuveirur ein með P192A stökkbreytingu og önnur með P21A/P24A/P192A stökkbreytingum saman. Eftirmyndunarhraði veiranna var athugaður í bæði makrofögum og SCP frumum. Auk þess var tíðni G-A stökkbreytinga könnuð í innlimuðum veirum.

Niðurstöður: Veira með einungis eina stökkbreytingu eftirmyndast á svipurðum hraða og villigerðar veira. Með því að bæta við stökkbreytingum, fyrst í tvær og svo þrjár sést eftirmyndunar hraði minnka og tíðni G – A stökkbreytinga aukast, þá er fjöldi stökkbreytinga í P21A/P24A/P192A sambærilegur veiru án vif próteins.

Ályktanir: Aukin tíðni G-A stökkbreytinga er merki um APOBEC3 áhrif og benda niðurstöðurnar til að Cyclophilin A hafi hlutverk í niðurbroti APOBEC3.