



# Porcines Reproductives und Respiratorisches Syndrom (PRRS): altes Problem, neue Fakten

**Dr. Jan Böhmer**

**IVD Gesellschaft für Innovative Veterinärdiagnostik mbH**

## *Nidovirales*

### *Arteriviridae*

Equines Arteritisvirus

Lactatdehydrogenase-Virus

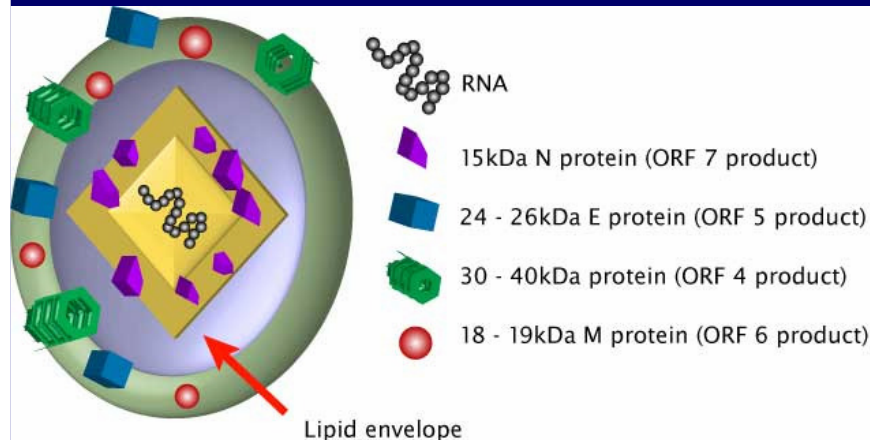
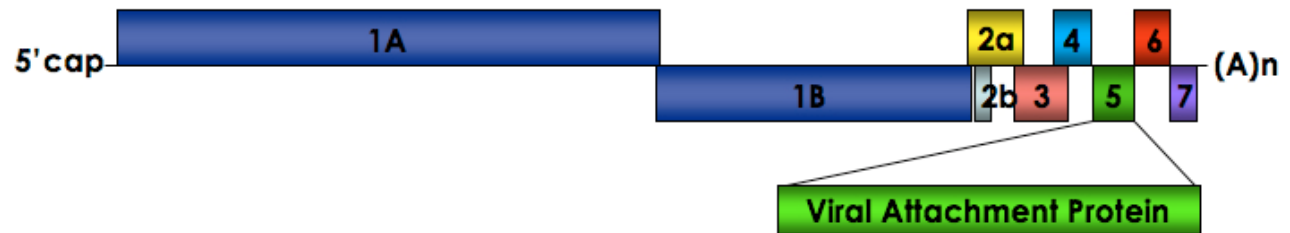
Virus des hämorrhagischen Fiebers bei Affen (simian hemorrhagic fever virus)

**Porzines Reproduktives und  
Respiratorisches Syndrom Virus (PRRSV)**

**amerikanischer und europäischer Genotyp nur zu  
etwa 60 % (AS) identisch**

# PRRS-Virus

## PRRSV Genome



**ORF5** GP5  
variabel, enthält Epitop für *in vivo* neutralisierende Antikörper, für Sequenzanalysen und phylogenetische Vergleiche genutzt

**ORF7** Nukleokapsid (N)-Protein

stärker konserviert, nicht neutralisierende Antikörper gegen N-Protein werden im IDEXX-ELISA gemessen, übliches Zielgen in Routine-PCR's



**460 Millionen € Verlust** pro Jahr durch  
PRRS allein in den USA, damit  
wirtschaftlich bedeutendste  
Schweinekrankheit

*Neumann et al., J Am Vet Med Assoc 2005 Aug*

**was ist zu tun ???**

# Labordiagnostik

- **ELISA**

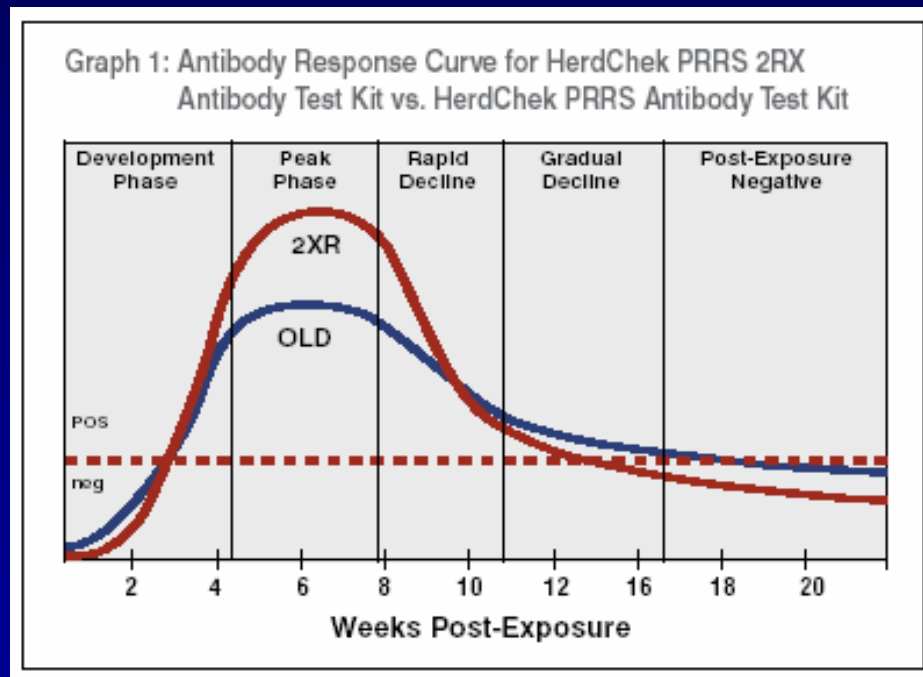
- **PCR**

→ zur Absicherung einer klinischen Verdachtsdiagnose

→ zur laufenden Bestandsüberwachung (Screening)

# Verlauf der Antikörperantwort nach Exposition mit PRRSV mittels **IDEXX HerdChek\*** **PRRS 2XR Antibody Test Kit**

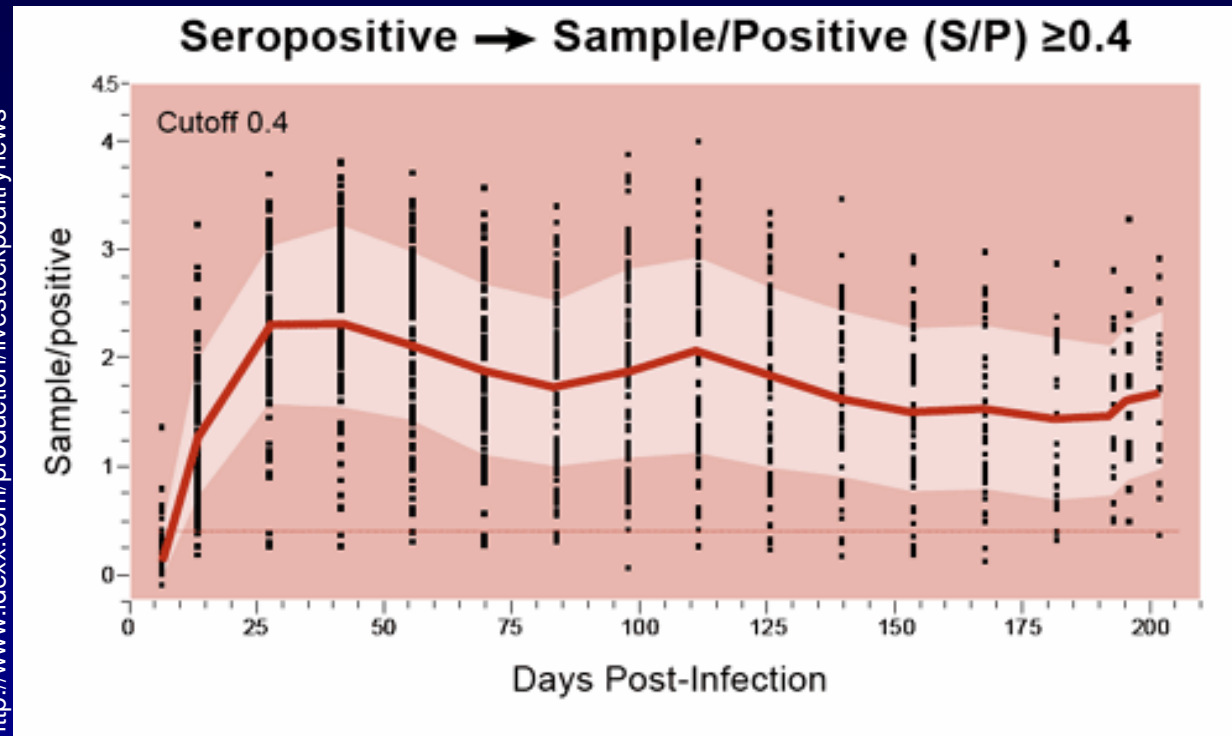
alt:



aus: PRRS 2XR technical bulletin, 2004 IDEXX Laboratories Inc.; nach: Boehringer Ingelheim Vetmedica Health Management Center, Ames, Iowa, USA

- Ag: N-Protein
- Cut-off: Sample/Positive (S/P)  $\geq 0,4$
- detektiert Ak 8-11 Tage nach Exposition
- Höhepunkt der Serokonversion 4-6 Wochen nach Exposition mit S/P-Werten i.A. zw. 2,5 und 3,5
- keine Korrelation mit neutralisierenden Ak
- keine Unterscheidung der Genotypen
- keine Unterscheidung zw. Feld- und Impfvirus

neu:



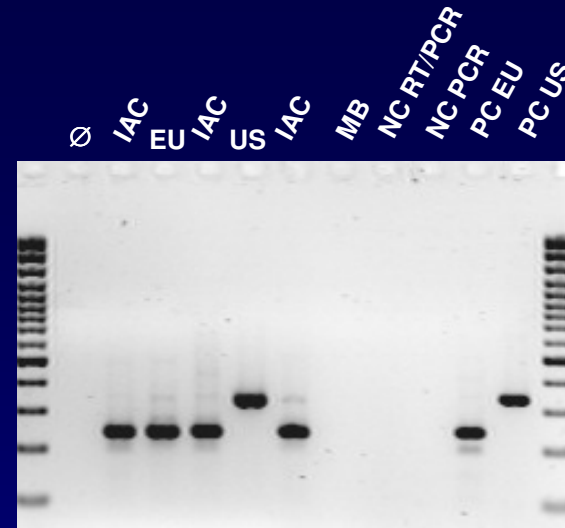
<http://www.idexx.com/production/livestockpoultrynews>

- S/P-Mittelwerte ± SA für den serologischen Langzeit-Nachweis bleiben positiv von Tag 14 bis 202 p.i.
- ! die meisten persistent infizierten Schweine (Gewebsbiopsie) seropositiv
- ! 12/15 nicht persistent infizierte Schweine blieben ebenfalls seropositiv
- ! sinnvoller Einsatz in der Herdendiagnostik, für Einzeltierdiagnostik aufgrund hoher Streuung der Werte wenig geeignet

**IDEXX**  
**HerdChek\***  
**PRRS 2XR**  
**Antibody Test**  
**Kit:**  
S/P-Durchschnittswerte infizierter Tiere (N: 109) nach Infektion mit PRRS VR-2332 ( $10^4$  TCID<sub>50</sub> i.m.) in einer Langzeitstudie

## PCR

- ORF7 z.Zt. übliches Zielgen in der diagnostischen PCR
- ermöglicht Unterscheidung der Genotypen
- keine Abgrenzung des europäischen Impfstamms „DV“



- ! weitergehende phylogenetische Bestimmungen und Nachweis des europäischen Impfstamms durch Gensequenzierung des ORF5 bzw. „DV-PCR“
- ! nicht alle PCR-Protokolle sind gleichermaßen geeignet, in erster Linie Gefahr falsch negativer Ergebnisse

*Truyen et al., J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health 2006 Mar*

## PRRS-Viren besitzen einen Quasispezies-Charakter:

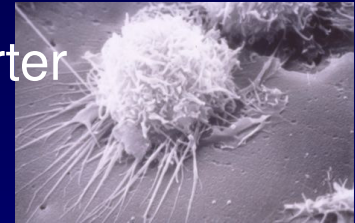
- Schweine sind zur gleichen Zeit mit genetisch verschiedenen Varianten des PRRS-Virus infiziert
- die Variabilität ist nicht selektionsgetrieben, aber je nach Gen sehr unterschiedlich
- die Diversität nimmt mit räumlicher und zeitlicher Entfernung zu

*Goldberg et al., Virology 2003 Dec; Hanada et al. Mol Biol Evol 2005 Aug; Mondaca-Fernandez et al., Can J Vet Res 2006 Jul*

- Sequenzeinträge in Datenbanken repräsentieren lediglich eine Momentaufnahme des PRRS-Virus
- keine prinzipielle Abweichung von dieser biologischen Grundeigenschaft bei Impfviren

# Immunevasionsmechanismen/Persistenz von PRRSV

- virale Proteine werden nicht auf der Oberfläche infizierter **Makrophagen** präsentiert und können daher nicht vom Immunsystem erkannt werden



*Costers et al., J Gen Virol 2006 Aug*

- bestimmte Oberflächenstrukturen des GP5 hemmen die Bildung und Wirkung neutralisierender Antikörper

*Ansari et al., J Virol 2006 Apr; Faarberg et al., Viral Immunol 2006*

→ **Viruslast in Lymphknoten und Tonsillen trotz neutralisierender Antikörper bei gleichzeitig abgeschwächter T-Zell-Antwort (Persistenz)**

*Xiao et al., J Virol 2004 Jun*

# Resistenz/Empfänglichkeit gegenüber PRRS

**Genetik** hat großen Einfluss auf die Anfälligkeit für PRRS:

Studien zeigen rasseabhängige Unterschiede des **Zytokinprofils** (TNF- $\alpha$ , IL-8) und der *in vitro* **Infektionsrate von Alveolarmakrophagen** mit PRRSV

Bsp: englische Landrace << Largewhite (Faktor 100 - 1000)

*Ait-Ali et al., Proc (1) IPVS 2006; Vincent et al., Viral Immunol 2005*

! hohe PRRS-Durchseuchung nur bei **Hausschweinen**,  
Nachweise bei **Wildschweinen** sehr selten (< 3%)

*Albina et al., Vet Microbiol 2000 Nov; Reiner et al., Proc (2) IPVS 2006*

# Deutsche Impfstoffzulassungen

1. **Ingelvac® PRRS MLV** (Boehringer Ingelheim),  
Lebendvakzine auf der Basis eines **amerikanischen** Feld-  
Virus-Stammes (US-Typ; ATCC VR-2332).
2. **Porcillis® PRRS** (Intervet)  
Ebenfalls Lebendvakzine, allerdings auf der Basis eines  
**europäischen** Feldvirusstammes, der bereits Anfang der 90er  
Jahre isoliert wurde (Stamm „DV“)
3. **Ingelvac® PRRS KV** (Boehringer Ingelheim) und **Progressis®**  
(Merial)
  - Identische Totvakzinen, die unter zwei verschiedenen  
Markennamen vertrieben werden.
  - Impfstamm ist ein vor Inaktivierung stark virulentes, hoch  
immunogenes Isolat aus Deutschland („Schöppingen 91“).

**Attenuierung** der PRRSV-**Lebendimpfstoffe** durch Passagierung auf heterologen Zelllinien:

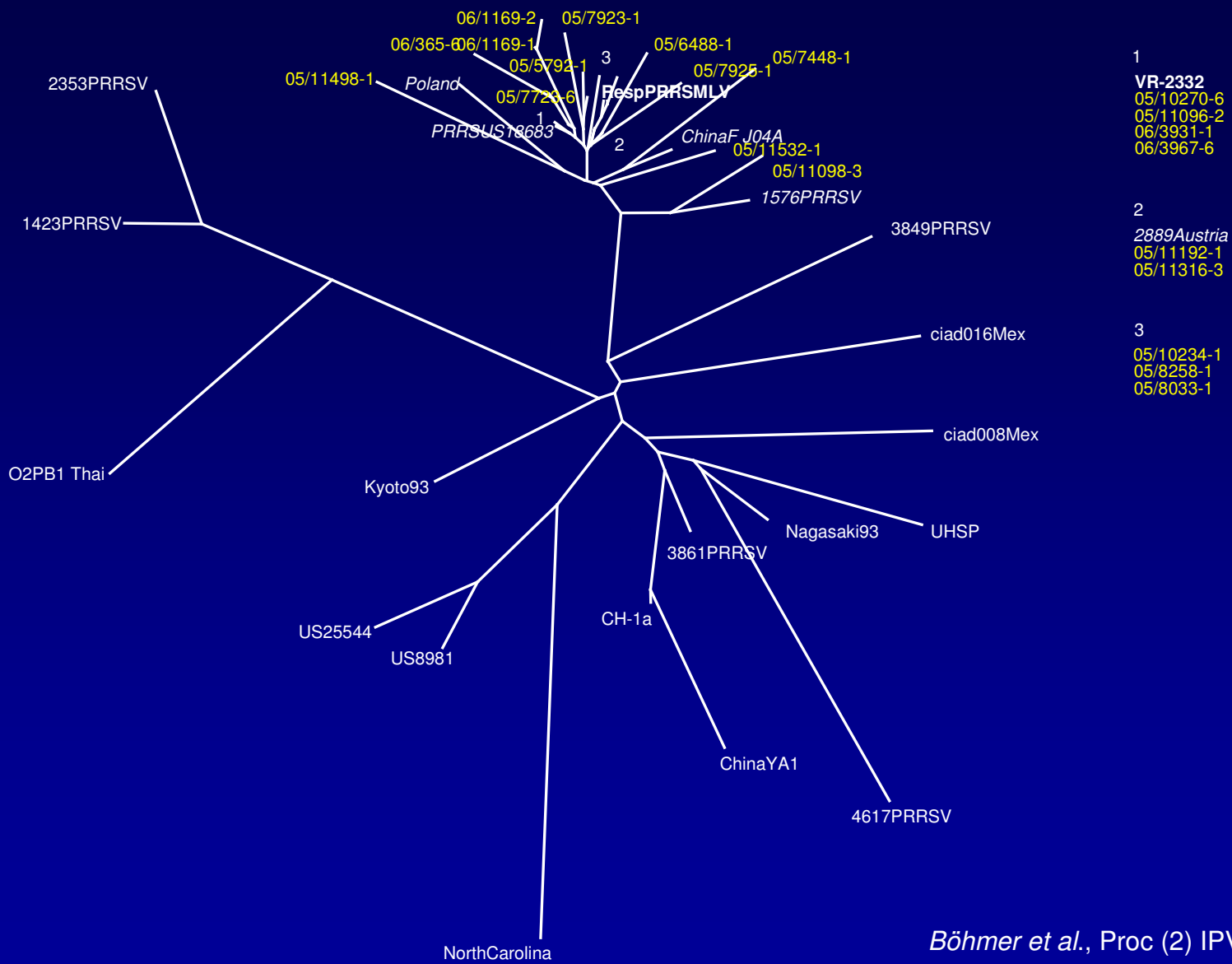
- keine Gendelektionen
  - kein DIVA-Prinzip
  - Abweichungen gegenüber Ursprungsviren sehr gering
  - kein sicheres Ausschalten der Variabilität (Quasispezies)
- nur 41 abweichende Nukleotide im Genom von PRRSV VR-2332 und RespPRRS MLV

*Yuan et al., Virus Res 2001 Nov*

- ! kontinuierliche Evolution des Zellkultur-adaptierten Virus im infizierten Schwein

*Chang et al., J Virol 2002 May*

Impfstoffe schützen nicht vor der Infektion, sondern bewirken  
**Besserung der klinischen Symptomatik**



Böhmer et al., Proc (2) IPVS 2006

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

