



Bruk av medikamenter i lakselusbekjempelse

Aktuelle midler, resistensutvikling,
kunnskapsbehov

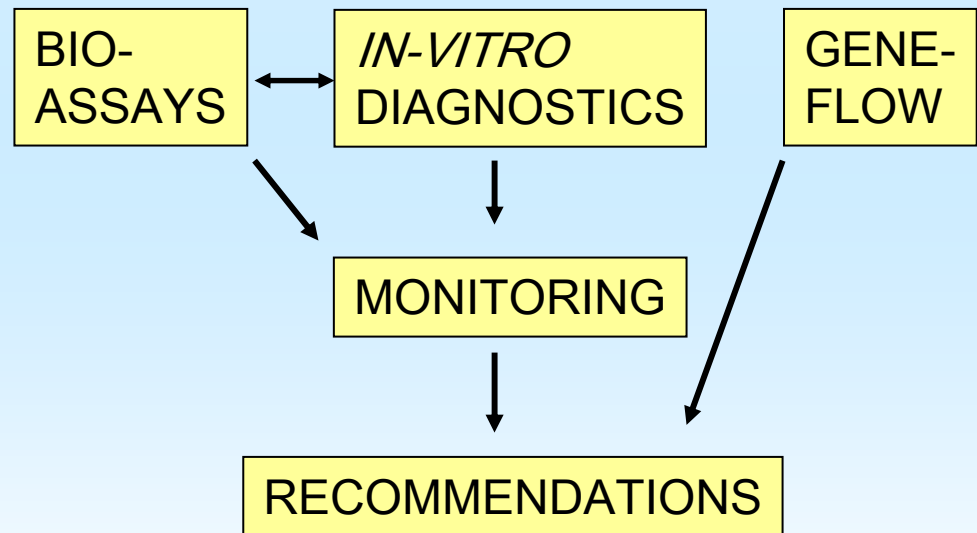
Tor Einar Horsberg
Norges veterinærhøgskole



Resistensprosjekter 1999 – 2004: NFR-prosjekter EU prosjekt

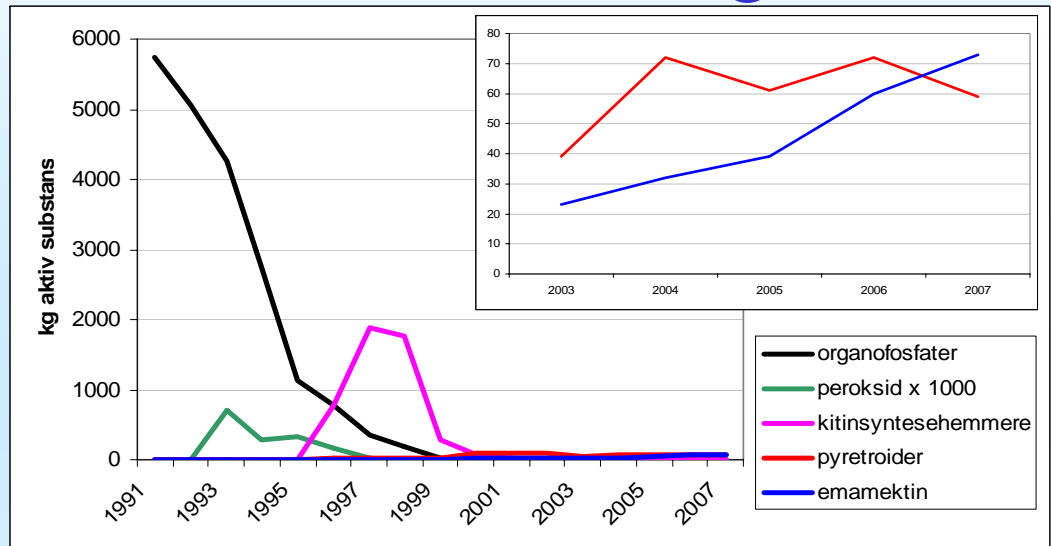
- *Partnere*

1. *Norges veterinærhøgskole*
2. *National University of Ireland - Galway*
Irish Marine Institute, Galway
3. *Rothamsted Research, UK*
4. *Marine Harvest Norway*
5. *Marine Harvest Scotland*
6. *University of Prince Edward Island, Canada*

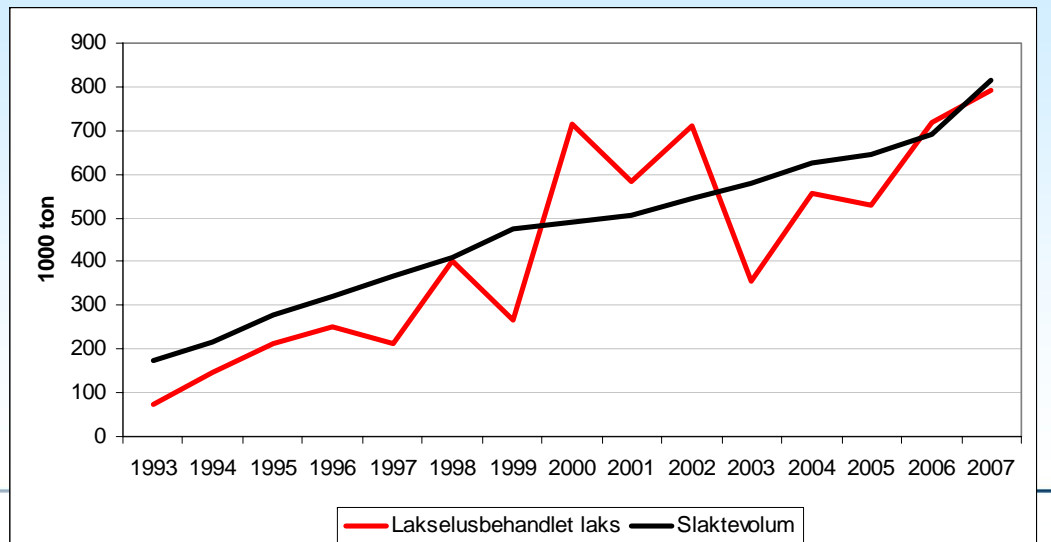


Bruk av lakselusmidler i Norge

Antall kilo aktiv substans



Laksemengde behandlet



Virkningsmekanismer og effekt

• Organofosfater

- God effekt på adulte hunner (>95 %)
- Bra effekt på preadulte og adulte hanner (>90 %)
- Dårlig effekt på chalimus (< 50 %)

• Pyretroider

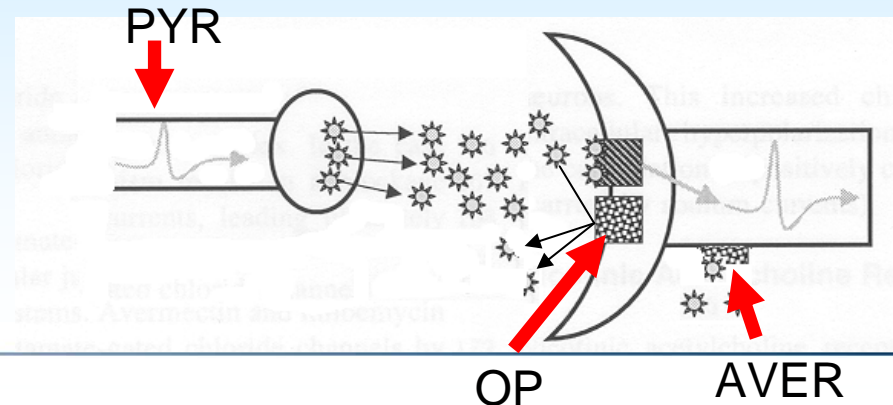
- Bra effekt på adulte hunner (> 90 %)
- God effekt på preadulte og adulte hanner (>95 %)
- Brukbar effekt på chalimus (> 80 %)

• Emamektin

- God effekt på alle stadier (> 95 %)
- Langvarig virkning (> 6 uker)

• Kitinsyntesehemmere

- God effekt på chalimus (> 95 %)
- Brukbar effekt på preadulte (> 80 %)
- Ingen effekt på adulte lus!



Resistenshistorie – første påvisning

1991: dichlorvos



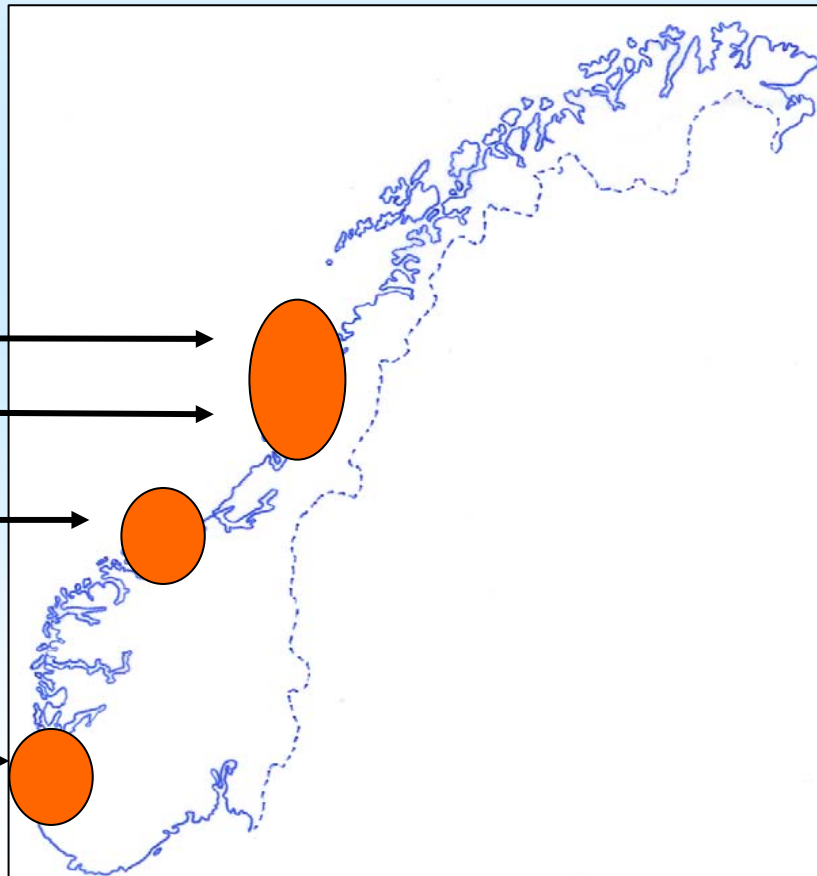
2007: emamektin



1993: azamethiphos



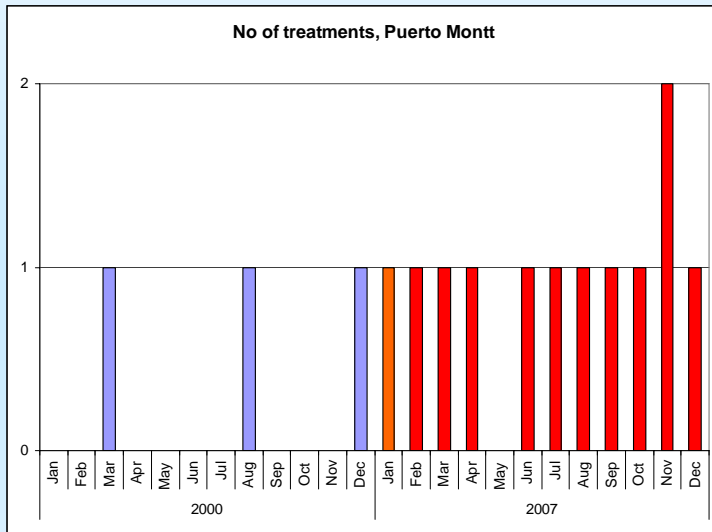
1998: cypermethrin



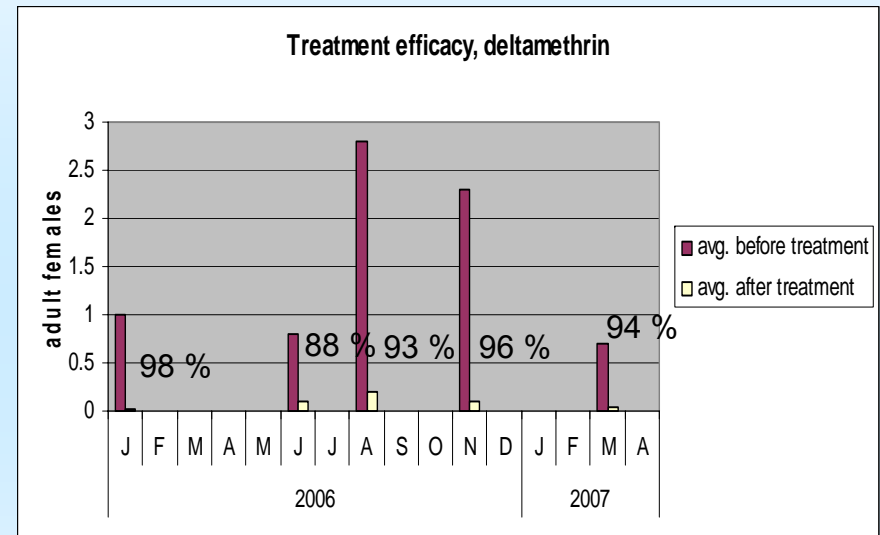
- Skottland og Irland:
 - Massiv OP-resistens på 90-tallet
 - Emamektin-resistens siden 2006
 - Pyretroider?
- Chile:
 - Massiv emamektin-resistens siden 2005
 - Pyretroider?
- Canada
 - Mistenkt emamektin-resistens 2007 (østkysten)

Resistensdiagnostikk

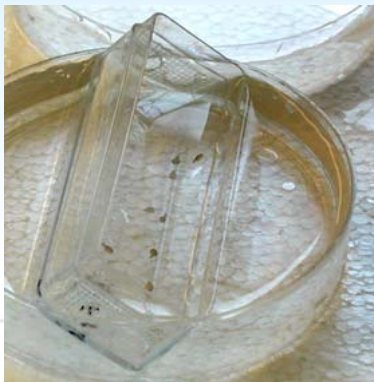
Behandlingshyppighet



Effektregistrering



Bioassay



In-vitro tester

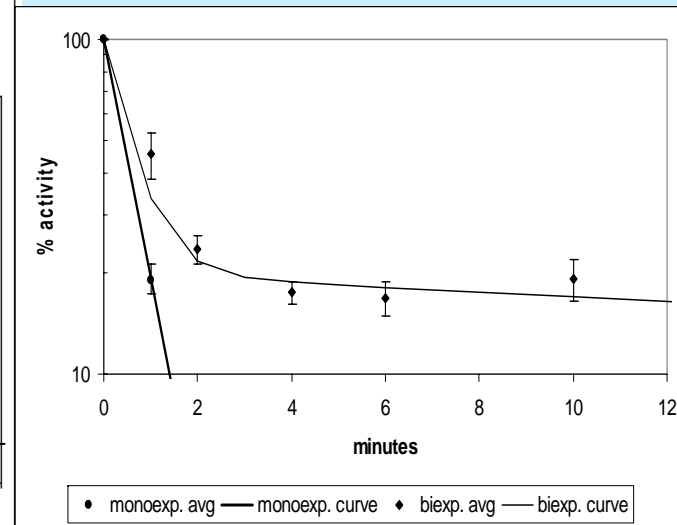
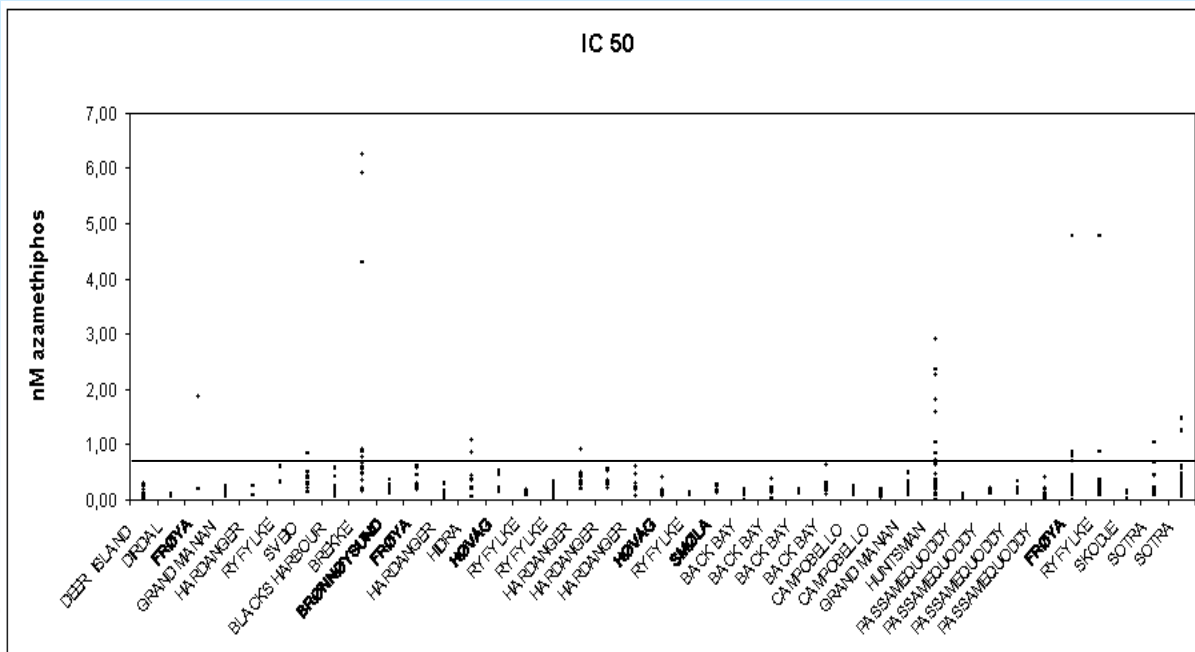


Resistensmekanismer, organofosfater

- Overekspresjon av en resistant type av enzymet acetylcholinesterase
 - 20 % av lus undersøkt 2000 – 2003 positive

Organofosfatfølsomhet, Norge og Canada

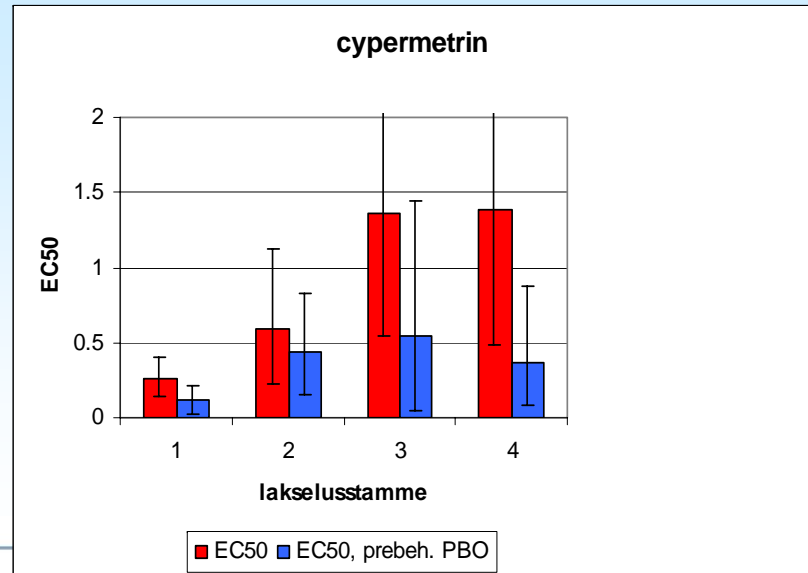
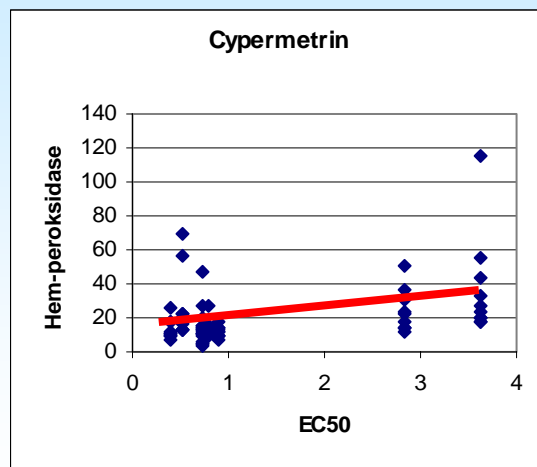
Enzymhemming, følsom lus (rett linje) og resistant lus (bøyd kurve)



Resistensmekanismer, pyretroider

- Økt avgiftningskapasitet hos lakselusa
 - Uspesifikke esteraser
 - Glutathion-S-transferase
 - **Uspesifikke monooksigenaser**
 - **Sporadiske tilfeller**

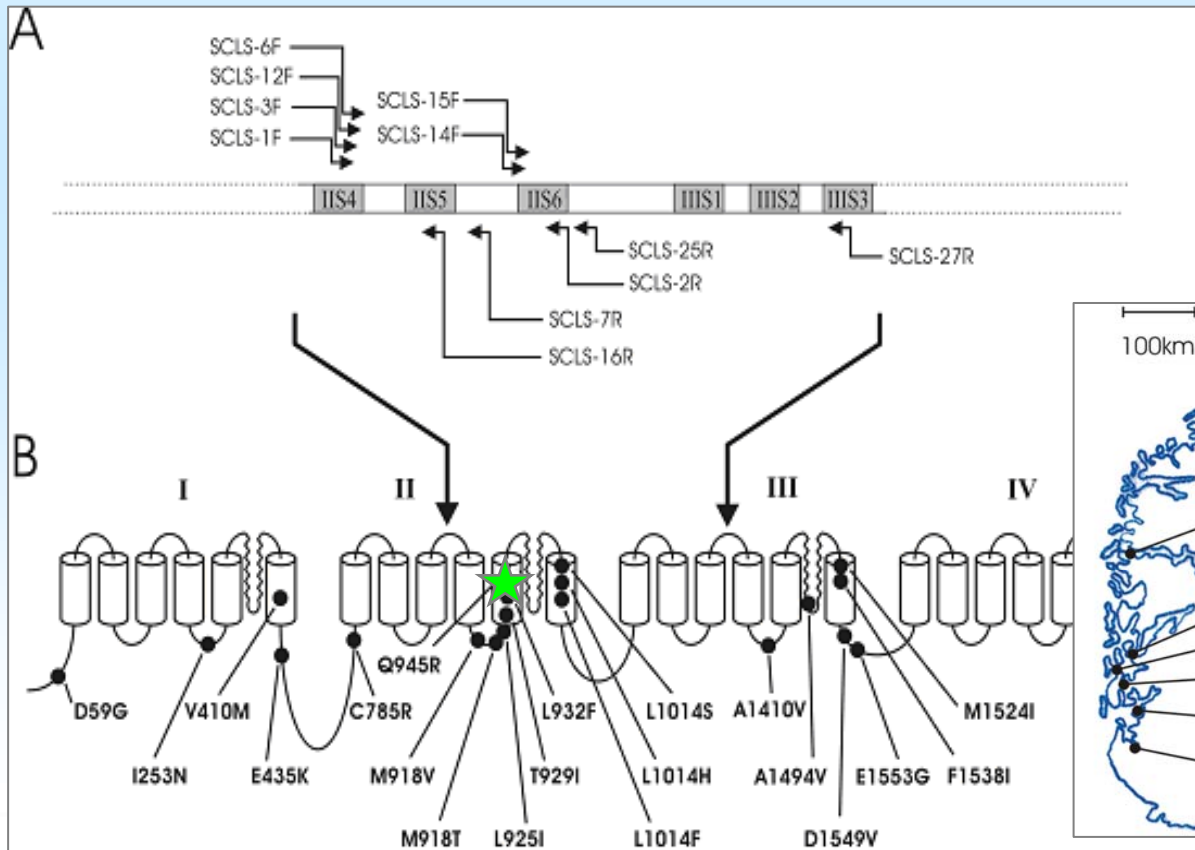
Korrelasjon bioassay og enzymaktivitet Reversering av resistens med enzymhemmer



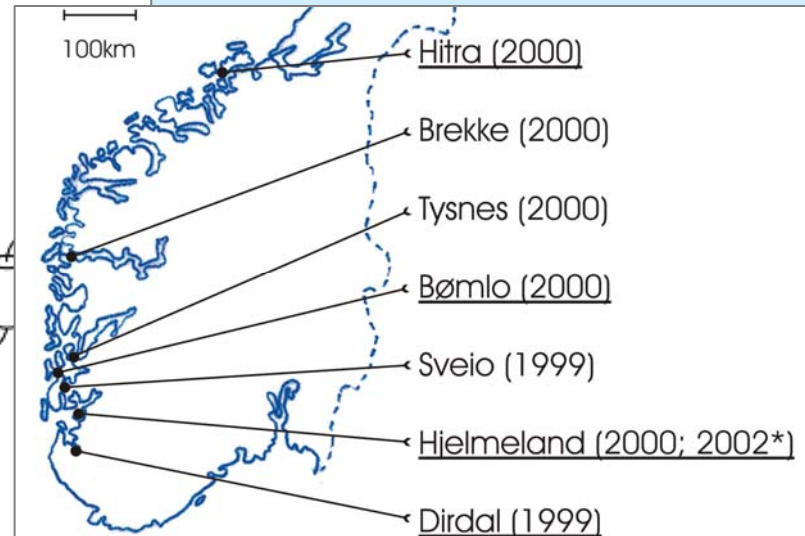
Resistensmekanismer, pyretroider (forts.)

- Mutasjoner i genet som koder for natriumkanaler (kdr-resistens)
 - **Sporadiske tilfeller (?)**

Punktmutasjon som sannsynlig resistensårsak mot pyretroider



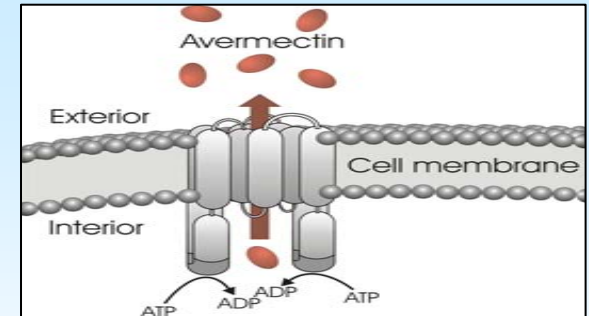
Områder der denne mutasjonen er påvist



Mulige resistensmekanismer, avermektiner

- Mutasjoner i genet som koder for kloridkanaler (target site resistance)
 - **Glutamat-styrte kloridkanaler**
- Økt metabolisme
 - **Monooxygenaser**
- Endringer i opptaket av avermektiner i parasitten
 - **P-glycoproteiner (mdr-pumper)**

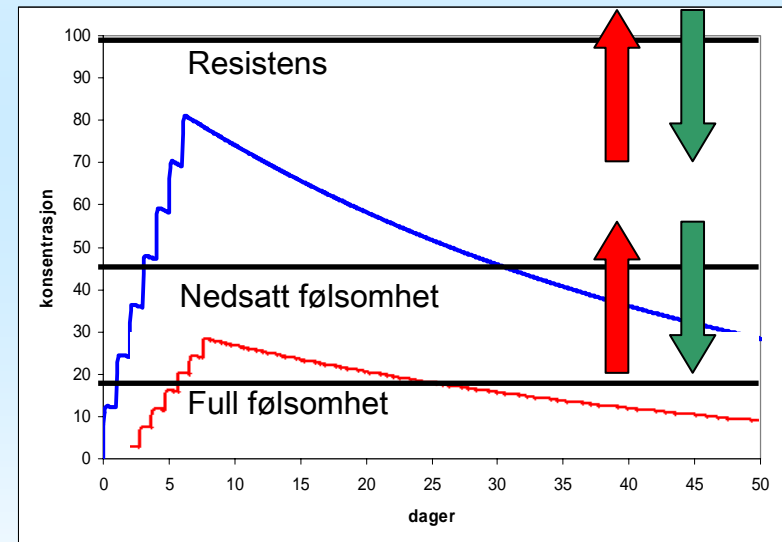
<i>L. salmonis</i> GluCl	CPMDLKLYPL	DRQVC
<i>L. cuprina</i> GluCl	CPMNLKLYPL	DRQIC
<i>D. melanogaster</i> GluCl	CPMNLKLYPL	DRQIC
<i>H. contortus</i> GluCl	CPMRLVDYPL	DVQTC
<i>C. elegans</i> GluCl	CPMYLQYYPM	DVQQC
	*** * ** :	* * *
<i>L. salmonis</i> GABA	CPMDLQYFPM	DRQLC
<i>D. simulans</i> GABA	CPMNLQYFPM	DRQLC
<i>H. americanus</i> GABA	CPMNLQYFPM	DRQLC
<i>D. melanogaster</i> GABA	CPMNLQYFPM	DRQLC
<i>C. auratus</i> GABA	CPMRLINFPM	DGHSC
	*** * *** :	* * *



Mekanismene er enda ikke kartlagt for de tilfellene som er registrerte i Norge

Resistensdynamikk

- Resistensdrivende mekanismer
 - All bruk av bekjempningsmidler vil føre til seleksjon av resistente parasitter
 - Ensidig bruk av ett og samme middel verst
 - Doser som medfører at heterozygot resistente parasitter overlever gir resistens raskest
- Resistensforebyggende tiltak
 - All ikke-kjemisk lakselusbekjempelse
 - Rotasjon mellom midler med ulike virkningsmekanismer
 - “Fredning” av følsomme lakselusstammer





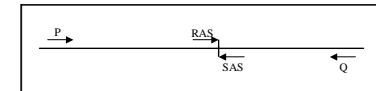
NFR-finansiert resistensprosjekt 2008 – 2011

NVH, UiB, HI, VESO

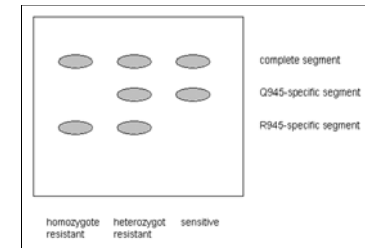
- WP 1: Etablere følsomme og resistente lakselusstammer i lab.
 - Delvis fullført
- WP 2: Undersøke antall generasjoner nødvendig for utvikling av resistens
 - Ikke påbegynt
- WP 3: Undersøke betydningen av Q945R mutasjonen (pyretroidresistens)
 - Ikke påbegynt
- WP 4: Utvikle diagnostisk assay for Q945R
 - Ikke påbegynt
- WP 5: Klone og sekvensere domene I og III i *para*-genet (pyretroider)
 - Ikke påbegynt
- WP 6: Klone og sekvensere gen for glutamatavhengige kloridkanaler (emamektin)
 - Påbegynt
- WP 7: Identifisere gen for mdr-proteiner (emamektin)
 - Påbegynt
- WP 8: Undersøke betydningen av mdr-proteiner i lakselus og laks (emamektin)
 - Påbegynt
- WP 9: Studere "fitness" i resistent lus
 - Påbegynt

Kunnskapsbehov

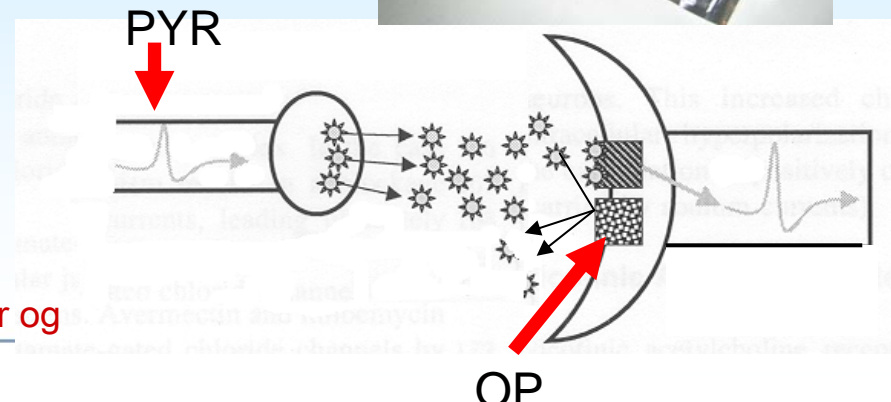
- Hvordan overvåke resistensutvikling og –spredning mest effektivt?
 - Validerte bioassays til feltbruk
 - Genetiske markører for resistensfaktorene: hurtigtester
 - Mekanismene må klarlegges først
 - Andre biomarkører?
 - Microarray-undersøkelser
- Har resistente populasjoner samme opphav?
 - Genetiske populasjonsmarkører
 - Mikrosattelitter, SNPs etc.
- Kan tilgjengelige bekjempingsmidler brukes mer effektivt?
 - Rotasjonsregimer?
 - Kombinasjonsbehandlinger?
- Nye bekjempingsmetoder?
 - Andre midler?
 - Våtlab. med kulturer, smittemuligheter og standardprotokoller



• Figure 1: Positions for the four primers on the IIS transmembrane segment of the voltage-gated sodium channel gene.

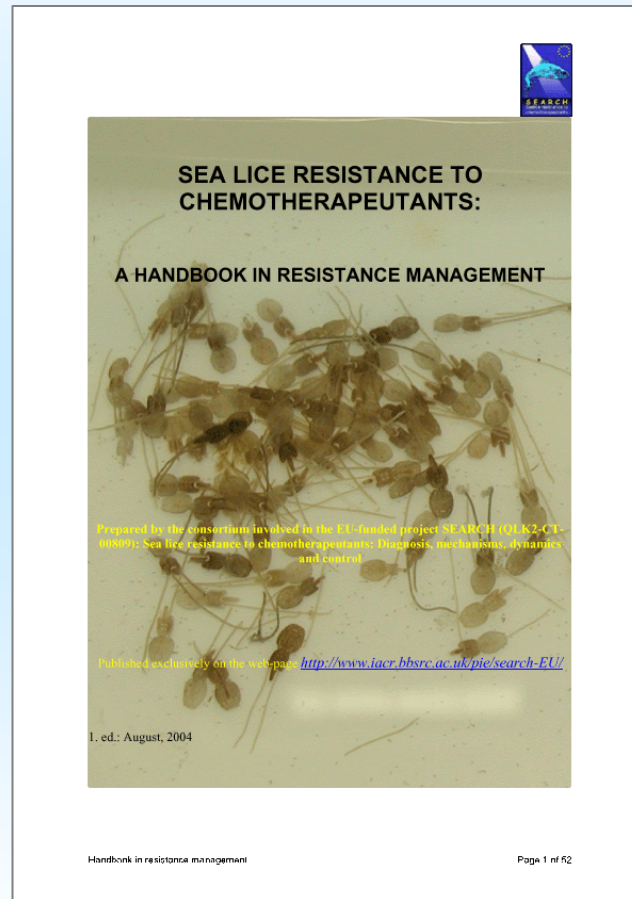


• Figure 2: Expected patterns for gel-electrophoresis of PCR-products from the Bi-PASA assay.





Resistance management handbook



<http://www.aquamedicine.no/>

[http://www.aquamedicine.no/bilder/HANDBOOK-2ed\(1\).pdf](http://www.aquamedicine.no/bilder/HANDBOOK-2ed(1).pdf)

The End

