



**WETENSCHAPPELIJK COMITÉ VAN HET FEDERAAL
AGENTSCHAP VOOR DE VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN**

ADVIES 29-2006

Betreft: Aanvraag om advies aangaande een ontwerp koninklijk besluit ter organisatie van fokprogramma's ter verkrijging van resistentie tegen overdraagbare spongiforme encefalopathieën bij schapenrassen (dossier Sci Com 2006/35)

Het Wetenschappelijk Comité van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen,

Gelet op de wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, met name artikel 8 ;

Gelet op het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen ;

Overwegende het huishoudelijk reglement bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 27 maart 2006 ;

Gelet op de aanvraag om advies van het Wetenschappelijk comité aangaande het ontwerp koninklijk besluit ter organisatie van fokprogramma's ter verkrijging van resistentie tegen overdraagbare spongiforme encefalopathieën bij schapenrassen;

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergadering van 13 juli 2006 en de plenaire zitting van 8 september 2006;

geeft het volgende advies :

1. Referentietermen

Het ontwerp koninklijk besluit beoogt de toepassing van Beschikking 2003/100/EG van de Commissie van 13 februari 2003 *tot vaststelling van minimumeisen voor fokprogramma's ter verkrijging van resistentie tegen overdraagbare spongiforme encefalopathieën bij schapen*, met name door het invoeren van een fokprogramma voor de genetische selectie op deze prioneiwitgenotypes die een zekere resistentie bieden tegen scrapie (bijvoorbeeld genotype ARR/ARR) en mogelijk tegen BSE. Beschikking 2003/100/EG stelt het feit voorop dat scrapie een ernstig probleem is voor de diergezondheid in de schapen- en geitenpopulatie en dat het risico dat boviene spongiforme encefalopathie (BSE) de schapen- en geitenpopulatie geïnfecteerd heeft, niet wordt uitgesloten. Daarom vormen besmettingen van schapen en geiten met overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE) ook een theoretisch risico voor de volksgezondheid.

Uit onderzoek is gebleken dat bepaalde prioneiwitgenotypes bij schapen resistentie bieden tegen scrapie en mogelijk tegen BSE. Het fokprogramma dat in beschikking 2003/100/EG werd vastgesteld beoogt de genetische selectie van schapen van koppels van hoge genetische waarde die drager zijn van ARR-allelen die resistentie bieden tegen scrapie en dus mogelijk ook tegen BSE waarbij tegelijk de frequentie wordt verminderd van VRQ-allelen waarvan is gebleken dat zij aan de gevoeligheid voor scrapie bijdragen. Het is dus mogelijk binnen de schapenpopulatie de dieren met een scrapie resistent genotype te selecteren.

EFSA heeft kort geleden een advies (Question N° EFSA-Q-2005-291 ; http://www.efsa.europa.eu/en/science/biohaz/biohaz_opinions/ej382_breeding_sheep_tse.html) uitgegeven betreffende dit fokprogramma ingevoerd door de beschikking 2003/100/EG.

De Europese Unie gaf overigens reeds in 2002, met Beschikking 2002/1003/EG de aanzet tot een studie van de schapenrassen in de lidstaten met het oog op een schatting van de frequentie van ARR/ARR-schapen voor elk belangrijk ras.

Het ontwerp koninklijk besluit voorziet in een wettelijk kader waarbinnen de in België bestaande fokprogramma's (met name deze in Vlaanderen, ingericht door de verenigingen « Kleine herkauwers Vlaanderen » en « Stichting Levend Erfgoed ») kunnen worden opgenomen.

De uitvoering van Beschikking 2003/100/EG behoort tot de bevoegdheid van de federale overheid aangezien de in het ontwerp koninklijk besluit vervatte selectiemaatregelen specifiek worden getroffen in het belang van de bescherming van de diergezondheid en bij uitbreiding ook in het belang van de volksgezondheid en de veiligheid van de voedselketen. Er werd eerst overeengekomen dat de uitvoering van de voorschriften van Beschikking 2003/100/EG tot de bevoegdheid van de gewesten behoorde. Het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap publiceerde dan ook het ministerieel besluit van 2 juni 2004 en de Waalse Regering begon een besluit uit te werken. De Raad van State concludeerde in zijn advies 38.512/4 van 1 juli 2005 evenwel dat de uitvoering van Beschikking 2003/100/EG tot de bevoegdheid van de federale overheid behoort. Het Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap heeft inmiddels het voormelde ministerieel besluit van 2 juni 2004 ingetrokken (bij ministerieel besluit van 22 december 2005). In aansluiting hierop stelde het FAVV het voorliggende ontwerp koninklijk besluit op.

Het in het ontwerpbesluit beschreven fokprogramma is beperkt tot de minimumeisen uit Beschikking 2003/100/EG.

Het ontwerp koninklijk besluit stelt in artikel 2 dat de verantwoordelijken van koppels van hoge genetische waarde verplicht zijn deel te nemen aan het fokprogramma om te selecteren op OSE-resistentie bij schapen, dat de verantwoordelijken van andere koppels en beslagen er vrijwillig aan kunnen deelnemen en legt ook maatregelen vast met betrekking tot mannelijke en vrouwelijke dieren die drager zijn van het VRQ-allel (allel dat bijdraagt aan de gevoeligheid voor scrapie) die deel uitmaken van de eerder genoemde koppels. Het stelt in artikel 3 dat de verantwoordelijken die deelnemen aan het fokprogramma alle fokrammen moeten laten genotyperen en legt in artikel 4 de maatregelen vast die moeten worden toegepast op mannelijke dieren die drager zijn van het VRQ-allel. Genotypering gebeurde reeds eerder in België maar daarbij werden de maatregelen vrijwillig toegepast. Onderhavig koninklijk besluit voorziet in de artikelen 2 en 4 in uitzonderingen op de vermelde maatregelen voor rassen waarbij het ARR-allel een frequentie van minder dan 25% heeft en voor rassen waarvan het houden dreigt te worden beëindigd. Deze lijst van schapenrassen (zie bijlage III) werd opgesteld uitgaande van artikel 4 van het ministerieel besluit van de Vlaamse Gemeenschap van 21 maart 2005 betreffende de organisatie van de fokkerij van kleine herkauwers. Dit artikel 4 betreft de organisatie van het bijhouden van de stamboeken van schapenrassen (door de Gewesten als zeldzaam erkende inlandse rassen). Het Belgisch melkschaap werd aan die lijst toegevoegd. Artikel 6 van het ontwerp koninklijk

besluit bepaalt dat het Agentschap, op vraag van de veehouder, een erkenning van de OSE-resistente status (niveau 1 of niveau 2 naargelang van het niveau van erkenning dat volgens bepaalde in het ontwerp koninklijk besluit beschreven criteria wordt verleend) kan verlenen aan koppels of beslagen waarop een genotypering werd uitgevoerd en voorziet in een officiële bemonstering om na te gaan of die koppels of beslagen aan de vastgelegde criteria voldoen. Artikel 7 bepaalt wat er gebeurt als bij de controle niet aan de criteria wordt voldaan. Artikel 8 stelt dat genotyperingen alleen mogen worden uitgevoerd in door het Agentschap erkende laboratoria en duidt het CODA aan als nationaal referentielaboratorium voor genotyperingen die worden uitgevoerd in het kader van het fokprogramma.

2. Inleiding

Scrapie is een verworven infectie met een incubatieperiode van 2 tot 5 jaar waarvan de klinische symptomen gemiddeld optreden op de leeftijd van 2,5 jaar (Schreuder *et al.*, 1994). Niet meer dan 5% van de dieren van een beslag vertonen typisch klinische tekenen van infectie (Novakofski *et al.*, 2005). De scrapie-epidemie houdt zichzelf in stand als gevolg van horizontale overdracht (van dier op dier) en van de schijnbare persistentie in het milieu van het verantwoordelijk agens (besmet weiland) (Chatelain *et al.*, 1983, Redman *et al.*, 2002), wat ertoe kan leiden dat dieren worden besmet door op een weiland te grazen of door besmet stof in te ademen. Scrapie wordt niet van schapen op mensen overgebracht. Het risico voor de mens hangt samen met een mogelijke blootstelling van schapen aan met de BSE-verwekker besmette diervoeders.

Biologie van het prioneiwit (PrP) en pathogenese

De infectiekiem van scrapie is een gewijzigde vorm (PrP^{Sc}) van het natuurlijke prioneiwit PrP (PrP^C) dat wordt gecodeerd door het PrP-eiwitgen in de gastheer. Die wijziging leidt niet tot een wijziging van de sequentie van de aminozuren maar veroorzaakt wel een verandering in de secundaire en de tertiaire structuur van het eiwit. Een mogelijke verklaring voor de pathogenese is dat wanneer een PrP^{Sc} eiwit in een organisme komt het de aanwezige PrP^C eiwitten kan omzetten in infectieuze PrP^{Sc} eiwitten die aanleiding kunnen geven tot het optreden van klinische tekenen (OMIA ID : 000944). Het PrP^{Sc} eiwit wordt aangetroffen in het lymfweefsel, de tonsillen, de milt, de thymus en het zenuwstelsel.

Genetica en resistentie

Variaties (polymorfisme) in de coderende regio van het voor het PrP-eiwit coderende gen beïnvloeden de gevoeligheid voor scrapie (Novakofski *et al.*, 2005). Bij belangrijke polymorfismen zijn aminozuren 136 (A136V), 154 (H154R) en 171 (H171Q,R) betrokken (Tranulis *et al.*, 2002). Dieren met genotype ARQ/ARQ, ARQ/VRQ en VRQ/VRQ zijn het meest gevoelig voor scrapie, de heterozygoten AHQ of ARR zijn gedeeltelijk gevoelig terwijl de homozygoten ARR/ARR klinisch resistent zijn (Hunter, 2003; Baylis et Goldmann, 2004). Men kent niet precies het mechanisme achter deze resistentie en er werden hieromtrent heel wat hypothesen naar voren geschoven. Thans steunt men op deze drie codons om het fenotype van een dier te beoordelen (gevoelig of resistent). Uit andere studies blijkt echter dat dit fenotype eveneens in verband zou kunnen worden gebracht met het polymorfisme van andere codons zoals bijvoorbeeld codon 141 (Moum *et al.*, 2005).

Een aantal studies geven echter aan dat deze resistentie niet absoluut is. Een zeker percentage dieren van het resistente genotype kan immers worden besmet door het scrapie-agens (Ikeda *et al.*, 1995 ; Buschmann *et al.*, 2004a). Er werden ook gevallen van scrapie vastgesteld bij schapen met het hoog resistente genotype ARR/ARR (Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 2003), wat wijst op het bestaan van uitzonderingen. Een tweede vaststelling is dat het EFSA in zijn recent advies over het fokprogramma ter verkrijging van OSE-resistentie bij schapen (EFSA-Q-2005-291) verwijst naar studies over experimentele overdracht en met name naar de studie van Houston (2003) die melding

maakt van de dood van een schaap met genotype ARR/ARR na intracerebrale inoculatie met het BSE-agens. Dit wijst erop dat het scrapieresistente genotype schapen niet noodzakelijk beschermt tegen BSE hetgeen aanleiding geeft tot nog meer bezorgdheid in verband met de resistentie van schapen van het ARR/ARR-genotype tegen prionziekten. In datzelfde advies van het EFSA is sprake van een recente studie die deze resultaten bevestigt, na orale inoculatie van een aan schapen aangepaste BSE-stam (Andreoletti *et al.*, 2006). Verder vermeldt dit advies ook nog dat BSE experimenteel kon worden overgebracht op schapen die drager zijn van het AHQ- en het VRQ-allel (Bellworthy *et al.*, 2005 ; Gonzalez *et al.*, 2005). Het is weinig waarschijnlijk dat uit deze experimentele studies kan worden afgeleid dat mogelijk spontane klinische gevallen van BSE voorkomen bij ARR/*-schapen, maar het bestaan van een asymptomatische infectie kan niet uitgesloten worden tussen deze genotypes (Hill *et al.*, 2000).

Tot slot staat thans vast dat schapen met een scrapieresistent genotype op natuurlijke wijze de atypische vorm van scrapie kunnen ontwikkelen hoewel de pathogenese en de overdraagbaarheid van deze ziekte op andere dieren nog niet bekend zijn. Recent werd immers in België een geval van atypische scrapie vastgesteld bij een schaap van het ARR/ARR-genotype (De Bosschere *et al.*, in press) en, eveneens in België, bij een schaap van het ARR/ARQ-genotype (De Bosschere *et al.*, 2005). De atypische vorm van scrapie is om de volgende redenen bijzonder vervelend : de klinische tekenen treden pas laat op waardoor passieve bewaking van deze dieren moeilijk is en, wat de actieve bewaking betreft, kunnen mogelijke gevallen van atypische scrapie niet worden opgemerkt met de onvoldoende gevoelige snelle opsporingstests die doorgaans worden gebruikt (Buschmann *et al.*, 2004b).

Methoden voor genotypering

Thans worden door de verschillende laboratoria die genotyperingen uitvoeren diverse methoden gebruikt. Samengevat kan worden gesteld dat deze procedures steunen op (1) amplificatie van target DNA-segmenten (PCR) met gebruik van specifieke initiatoren, gevolgd door (2) identificatie van de PCR-producten volgens drie verschillende methoden, nl. sequentie-analyse, RFLP-techniek (Restriction fragment length polymorphism) gevolgd door agarosegelelektroforese of RFLP-techniek in combinatie met de DGGE-techniek (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis). Sommige laboratoria gebruiken de Real time PCR-techniek waarbij geen identificatiestap vereist is.

Demografie van de schapenpopulatie in België

Er werden in 2005, 152.384 schapen en 4049 schapenhouderijen geteld (het aantal bedrijven is onderschat vanwege het grote aantal hobbyhouders waarmee in de telling geen rekening wordt gehouden) volgens de gegevens van het Nationaal Instituut voor de Statistiek. Het aantal bedrijven is in Vlaanderen bijna tweemaal zo groot als in Wallonië. De Belgische schapenpopulatie is dus beperkt.

Epidemiologische bewaking voor OSE bij schapen in België

Het Belgische programma voor actieve epidemiologische bewaking heeft, sinds 9 juli 2006, betrekking op 3000 schapen ouder dan 18 maand in het destructiebedrijf en op alle schapen ouder dan 18 maand in het slachthuis. Het CODA is het Nationale Referentielaboratorium voor deze actieve bewaking en is tevens verantwoordelijk voor de PrP-genotypering van alle positieve gevallen. Het controleert ook codon 141 van de drie gevallen van de Nor98 atypische scrapie. Tot slot implementeerde het CODA in 2005, na goedkeuring door het European Central Reference Laboratory (UK) een onderscheidende CEA/BioRad-test (die het onderscheid maakt tussen BSE en scrapie) (Roels *et al.*, 2006). Scrapie en BSE zijn in België sinds 1990 onderworpen aan de aangifteplicht. Volgens de resultaten van de snelle tests voor opsporing van OSE bij schapen en geiten, die werden bevestigd door de klassieke tests, werden sinds 1992 in België 69 gevallen (tot en met 1 september 2006) van OSE (scrapie) bij schapen geteld (5 gevallen in 1992 ; 2 gevallen in 1997 ; 8 gevallen in 1998 ; 11

gevallen in 1999 ; 25 gevallen in 2002 ; 2 gevallen in 2003 ; 11 gevallen in 2004 ; 2 gevallen in 2005 en drie gevallen in 2006 (tot en met 1 september 2006)). Van die 69 gevallen zijn er 5 atypische scrapiegevallen (waarvan 3 van Nor98 en één van gevoeligheid voor het proteïnase K zijn). Het gaat dus om een klein aantal gevallen in een weinig talrijke schapenpopulatie.

3. Algemene aanbeveling

- Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat de selectie van schapen van koppels met een hoge genetische waarde op hun ARR/ARR genotype veeleer vrijwillig dan verplicht zou moeten gebeuren. Het Comité stemt inderdaad in met de idee dat de VRQ-genotypes uiterst gevoelig zijn voor scrapie en gaat akkoord met het principe dat het de moeite loont deze uit te schakelen. Het wijst evenwel op een aantal punten.

Ten eerste kunnen resistente genotypes op asymptomatische wijze geïnfecteerd zijn (subklinische gevallen) en de ziekte overbrengen zonder klinische tekenen te vertonen wat het risico inhoudt voor een uitbreiding op lange termijn van hypervirulente stammen binnen deze resistente populatie. Door VRQ-genotypes binnen de populatie te behouden kan men de verspreiding van een OSE-stam binnen een beslag volgen tijdens de passieve bewaking en gepaste maatregelen treffen.

Ten tweede beschermt het ARR/ARR genotype, zoals vermeld in de inleiding, de schapen niet in alle gevallen tegen een natuurlijke scrapiebesmetting en evenmin tegen een experimentele besmetting met het BSE-agens.

Ten derde blijven ARR/ARR schapen, hoewel er geen enkele wetenschappelijk bewijs is waaruit blijkt dat het optreden van atypische scrapie samenhangt met de invoering van een programma voor de selectie van dieren van het ARR-genotype (EFSA-Q-2005-291), altijd gevoelig voor deze atypische vorm van scrapie en kunnen zij de ziekte ontwikkelen. Aangezien bij deze atypische vorm de klinische tekenen laat tot ontwikkeling komen, kan de betreffende diagnose moeilijk worden gesteld tijdens de passieve bewaking. Omdat deze schapen bijgevolg niet altijd worden uitgeschakeld (geslacht), is persistentie van deze atypische vormen in de beslagen mogelijk.

Ten vierde meent het Wetenschappelijk Comité dat het zinvol is een zekere genetische variabiliteit binnen de in de inleiding vermelde beperkte Belgische schapenpopulatie te behouden. Selectie waarbij voor scrapie gevoelige genotypes worden geweerd zal immers leiden tot een daling van het aantal rassen en zou, bijgevolg, de selectie van bepaalde verwante lijnen van schapen in de hand kunnen werken (genetische trend). Beschikking 2003/100/EG maakt deze selectie thans verplicht maar het Wetenschappelijk Comité raadt aan ze vrijwillig te maken wanneer een wijziging van Verordening (EG) N° 999/2001 in die mogelijkheid voorziet (waarbij de lidstaten mogen kiezen of de selectie vrijwillig of verplicht gebeurt).

4. Specifieke aanbevelingen

- Artikel 1 : Het Wetenschappelijk Comité stelt voor in het ontwerp koninklijk besluit de definities van allel en genotype in te voegen met betrekking tot het gen van het prioneiwit en binnen de context van het ontwerpbesluit. De volgende definities worden voorgesteld :
 - allel : een allel wordt in samenhang met dit besluit gedefinieerd door de combinatie 3 aminozuren die elk worden weergegeven met een letter (bijvoorbeeld ARR of VRQ, waarbij A staat voor alanine, R voor arginine, V voor valine en Q voor glutamine) en respectievelijk worden gecodeerd door codons 136, 154 en 171 van het gen van het prioneiwit (PrP) ;
 - genotype : het genotype is de combinatie van twee allelen van het gen van het prioneiwit (PrP).

- Artikel 1, punten 3°, 4° en 5°. Aangezien de in het ontwerp koninklijk besluit bedoelde selectie alleen betrekking heeft op schapen, stelt het Wetenschappelijk Comité voor de termen « geiten » en « hertachtigen » uit deze definities weg te laten.
- Artikel 2, §3, punt2°. Dit punt bepaalt dat mannelijke dieren die niet in het kader van het fokprogramma gecertificeerd zijn, niet mogen worden gebruikt voor fokdoeleinden. Aangezien de term “gecertificeerd” twee verschillende betekenissen heeft: (1) zoötechnische certificatie en (2) genotypische certificatie, raadt het Wetenschappelijk Comité aan de term « gecertificeerd » te vervangen door de term « gegenotypeerd » om een verkeerde interpretatie te vermijden.
- Artikel 3, §1. Het Wetenschappelijk Comité wijst erop dat de wijze van bemonstering (bijvoorbeeld, de aard van het te bemonsteren biologisch materiaal) en het op de genotypering betrekking hebbende soort laboratoriumanalyses niet nader zijn omschreven in het ontwerp koninklijk besluit. Wat met name de methoden voor genotypering betreft, wijst het Wetenschappelijk Comité op de grote verschillen die bestaan tussen de diverse laboratoria die deze genotypering uitvoeren. De procedures van de verschillende laboratoria zijn bondig weergegeven in de inleiding. Daarnaast kunnen deze methoden voor genotypering veranderen naarmate de technische en wetenschappelijke kennis of de eisen van de Europese Unie veranderen. Het stelt daarom voor de inhoud van het koninklijk besluit niet te ingewikkeld te maken en, om rekening te kunnen houden met de evolutie van de technische kennis, de lijst van voorschriften met betrekking tot bemonstering en laboratoriumanalyses niet op te nemen in het koninklijk besluit maar daarin te vermelden dat de « bemonstering en de genotyperingsmethoden in overeenstemming moeten zijn met de door het Nationaal Referentielaboratorium vastgelegde voorschriften ».
- Artikel 4. In de eerste zin van §1 staat dat de exploitant binnen de 6 maanden na de bepaling van het genotype de dieren die het VRQ-allel dragen moet laten slachten of castreren. In de tweede zin staat dat deze dieren niet mogen worden gebruikt voor fokdoeleinden en het bedrijf niet levend mogen verlaten, behalve voor de slacht. Om te vermijden dat dit, in deze tweede zin, wordt opgevat als zou de exploitant 6 maand de tijd hebben om het fokken met zijn dier stop te zetten of voor de inwerkingtreding van het verbod op het levend verlaten van het bedrijf behalve voor de slacht, raadt het Wetenschappelijk Comité aan om aan het begin van deze tweede zin te vermelden dat deze maatregel van toepassing is « zodra de exploitant in kennis is gesteld van de aanwezigheid van een VRQ allel ».
- Artikel 6, §2, punt 2°. Dit punt bepaalt dat om dieren ouder dan 18 maanden op OSE te testen steekproefsgewijs monsters mogen worden genomen door een officieel dierenarts, niet alleen in het slachthuis, maar ook in categorie 1- of categorie 2-verwerkingsbedrijven. Het Wetenschappelijk Comité wijst erop dat dit in de praktijk moeilijk uitvoerbaar is, onder andere omdat de gegevens over het vervoer naar de verwerkingsbedrijven niet gecentraliseerd zijn en zich daarbij een probleem in verband met de traceerbaarheid kan voordoen.
- Bijlage I, punt 2. Dit punt geeft de minimale vermeldingen weer die op het document voor de monsterneming moeten voorkomen. Het Wetenschappelijk Comité vestigt de aandacht op het derde streepje waarin een vermelding wordt gevraagd van het koppel van hoge genetische waarde, zonder nadere aanduiding van het soort gegeven (nummer ? identificatie ?) dat van die koppels moet worden vermeld, wat kan leiden tot een verkeerde interpretatie.

- Bijlage II. Deze bijlage geeft een modelcertificaat weer ter mededeling van het genotype. Hier komt voor het eerst de term « PrP » voor die niet eerder in het besluit werd omschreven. Het Wetenschappelijk Comité stelt voor de term « PrP » op te nemen in de definitie van allel en genotype, in artikel 1 (zie specifieke aanbeveling, eerste punt, van het advies). Het stelt tevens voor om in het vak naast het vak voor het genotype het volgende te vermelden : « ... / ... » opdat het volledige genotype (2 allelen die elk worden weergegeven door 3 letters (aminozuren)) daar zou worden vermeld.

5. Aandachtspunten

- Artikel 6. In dit artikel staat dat het Agentschap, op vraag van de verantwoordelijke, een erkenning van de OSE-resistente status verleent aan een koppel van hoge genetische waarde of aan een beslag dat voldoet aan de criteria die steunen op de aanwezigheid van het genotype ARR/ARR (niveau I) of op de nakomelingen van rammen met genotype ARR/ARR (niveau II). Het Wetenschappelijk Comité wijst erop dat de notie « erkenning van de OSE-resistente status van het koppel/beslag » de veehouders een valse indruk van veiligheid in verband met de resistentie zou kunnen geven. Zoals vermeld in de inleiding betekent de aanwezigheid van ARR-allelen immers niet dat het koppel/beslag niet kan worden besmet door de OSE-agens, ook al treedt de ziekte later op (Ikeda *et al.*, 1995 ; Houston *et al.*, 2003). De erkenning van de OSE-resistente status van een bepaald koppel mag derhalve niet worden beschouwd als een criterium dat vereist is om de aanwezigheid van OSE in die koppels/beslagen te kunnen uitsluiten.
- Artikel 6. Dit artikel bepaalt dat teneinde na te gaan of de koppels of beslagen blijvend aan de vereisten van de verleende niveaus van resistente status voldoen, de schapen van die koppels of beslagen steekproefsgewijs door de officiële dierenarts worden bemonsterd. Zonder de inhoud van het ontwerp koninklijk besluit te wijzigen, wijst het Wetenschappelijk Comité erop dat die dierenarts instructies moeten krijgen over het aantal uit te voeren tests en de spreiding daarvan over het grondgebied.

6. Conclusie

Het Wetenschappelijk Comité brengt een gunstig advies uit over het ontwerp koninklijk besluit mits rekening wordt gehouden met de bovenstaande aanbevelingen.

Namens het Wetenschappelijk Comité,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert
voorzitter

Brussel, 18 september 2006

Literatuuropgave

Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Communiqué de presse de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la mise en évidence de cas de tremblante chez des animaux de génotype résistant ARR/ARR. 9 janvier 2004, [28/05/04] (<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/actu/CommuniqueARR90104.pdf>).

Andreoletti, O., Morel N., Lacroux C., Rouillon V., Barc C., Tabouret G., Sarradin P., Berthon P., Bernardet P., Mathey J., Lugan S., Costes P., Corbiere F., Espinosa J. C., Torres J. M., Grassi J., Schelcher F. and Lantier F. Bovine spongiforme encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed sheep. *J. Gen. Virol.* **2006**,87: 1043-6.

Baylis M., and Goldmann W. The genetics of scrapie in sheep and goats. *Curr. Mol. Med.*, **2004**, 4:385-96.

Bellworthy S. J., Hawkins S. A., Green R. B., Blamire I., Dexter G., Dexter I., Lockey R., Jeffrey M., Ryder S., Berthelin-Baker C. and Simmons M. M. Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy infectivity in Romney sheep up to the onset of clinical disease after oral challenge. *Vet. Rec.* **2005**, 156: 197-202.

Buschmann A., Lühken G., Schultz J., Erhardt G., Groschup M. H. Neuronal accumulation of abnormal prion in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (PrP^{ARR/ARR}). *J. Gen. Virol.* **2004a**, 85: 2727-33.

Buschmann A., Biacabe A. G., Ziegler U., Bencsik A., Madec J.Y., Erhardt G., Lühken G., Baron T., and Groschup M. H. Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J. Virol. Meth.* **2004b**, 117: 27-36.

Chatelain J., Delasnerie-Laupetre N., Cathala F., and Brown P. Scrapie in France: Some possible predisposing factors in the naturally acquired disease of sheep. *Vet. Microbiol.* **1983**, 8: 511-15.

De Bosschere H., Roels S., Dechamps P., De Filette M., en Vanopdenbosch E. Diagnose van het tweede TSE-geval bij een schaap met een scrapieresistent genotype in België. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, **2005**, 74: 446-51.

De Bosschere H., Roels S., Dechamps P., Vanopdenbosch E. TSE detected in a Belgian ARR-homozygous sheep via active surveillance. *Vet. Journal In press, Corrected Proof, Available online 5 October 2005*.

EFSA-Q-2005-291: Opinion on the Breeding programme for TSE resistance in sheep (http://www.efsa.europa.eu/en/science/biohaz/biohaz_opinions/ej382_breeding_sheep_tse.html)

Gonzalez L., Martin S., Houston F. E., Hunter N., Reid H. W., Bellworthy S. J. and Jeffrey M. Phenotype of disease-associated PrP accumulation in the brain of bovine spongiform encephalopathy experimentally infected sheep. *J. Gen. Virol.* **2005**, 86: 827-38.

Hill A.F., Joiner S., Linehan J., Desbruslais M., Lantos P.L. and Collinge J. Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 97, 10248-53.

Houston F., Goldmann W., Chong A., Jeffrey M., Gonzalez L., Foster J., Parnham D., Hunter N. Prion diseases: BSE in sheep bred for resistance to infection. *Nature* **2003**, 423: 498.

Hunter N. Scrapie and experimental BSE in sheep. *Br. Med. Bull.* **2003**, 66:171-83.

Ikeda T., Horiuchi M., Ishiguro N., Muramatsu Y., Kai-Uwe G. D., Shinagawa M. Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan. *J. Gen. Virol.* **1995**, 76: 2577-81.

Moum T., Olsaker I., Hopp P., Moldal T., Valheim M., Moum T., Benestad S. L. Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J. Gen. Virol.* **2005**; 86: 231-5.

Novakofski J., Brewer M. S., Mateus-Pinilla N., Killefer J. and McCusker R. H. Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy. *J. Anim. Sci.* **2005**, 83: 1455-76.

Online Mendelian Inheritance in Animals ; OMIA ; Spongiform encephalopathy in *Ovis aries*; ID: 000944 (<http://omia.angis.org.au/retrieve.shtml?pid=1646>).

Redman C. A., Coen P. G., Matthews R. M., Lewis, R. M., Dingwall W. S., Foster J. D., Chase-Topping M. E., Hunter N., and Woolhouse M. E. Comparative epidemiology of scrapie outbreaks in individual sheep flocks. *Epidemiol. Infect.* **2002**, 128 : 513-21.

Roels S., De Bosschere H., Geeroms R. and Vanopdenbosch E. TSE surveillance in small ruminants in Belgium. Poster during the International Conference on Prion Diseases of Domestic Livestock, London, UK, 28-30th May **2006**, abstractbook p.62-3.

Schreuder B. E. C. General aspects of spongiform encephalopathies and hypotheses of the agents. *Vet. Q.* **1994**, 15: 167-74.

Thiry E., Saegerman C., Xambeu L., and Penders J. Current status of transmissible spongiform encephalopathies in ruminants. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. **2004**, 8: 221-8.

Tranulis M. A., Influence of the prion protein gene, Prnp, on scrapie susceptibility in sheep. *APMIS* **2002**, 110: 33-43.