

BOŻENNA OLSZAŃSKA

*Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN
05-551 Jastrzębiec k/Warszawy*

CHOROBY ZWYRODNIENIOWE MÓZGU WYWOŁYWANE PRZEZ PRIONY

Choroba „szalonych krów” (encefalopatia gąbczasta bydła), choroba kłusowa owiec i kóz (ang. scrapie), encefalopatia gąbczasta norek, przewlekłe wyniszczenie antylop i jeleni, a u ludzi choroba Creutzfeldta i Jakoba, syndrom Gerstmannna-Strausslera, choroba kuru i śmiertelna bezsenność dziedziczna stanowią grupę tak zwanych pasażowalnych amyloidoz mózgowych (*transmissible cerebral amyloidosis*). Charakteryzują się one występowaniem w mózgu licznych wakuolek nadających tkance mózgowej gąbczasty charakter oraz płytek amyloidalnych złożonych z anormalnej formy glikozylowanego białka amyloidu (LIBERSKI i BRATOSIEWICZ 1996). Są to nieuleczalne, śmiertelne choroby mózgu, występujące u ludzi i zwierząt powodowane przez niezwykle „czynniki zakaźny”, nazwany

prionem. Dotychczasowe badania wskazują na to, że, w odróżnieniu od bakterii i wirusów zbudowanych z białek i kwasów nukleinowych, czynnikiem zakaźnym w przypadku chorób prionowych może być samo białko (PRUSINER 1991).

W 1976 roku dr D. C. GAJDUSEK, w wykładzie z okazji otrzymania Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny, przedstawił wyniki wieloletnich badań swoich i swego zespołu nad chorobami zwyrodnieniowymi mózgu, tak zwanymi encefalopatiami gąbczastymi, które mogą być przekazywane poprzez kontakt z osobnikami chorych na zdrowe lub przez wstrzyknięcie wyciągu z mózgu chorego zwierzęcia (GAJDUSEK 1977).

KURU (GAJDUSEK 1977)

Jedną z tych chorób u ludzi była niezwykle choroba kuru, występująca głównie wśród plemion zamieszkałych w rejonie Fore w południowo-wschodniej Nowej Gwinei. Choroba ta atakowała głównie kobiety i dzieci obu płci, rzadziej dorosłych mężczyzn. Kuru w języku plemion Fore znaczy „trząść się” i opisuje jeden z objawów chorobowych; innymi są: niedowład kończyn, zanik zdolności artykulacji, postępujące wyniszczenie i w końcu nieunikniona śmierć w ciągu 3 miesięcy do roku od wystąpienia pierwszych objawów. Choroba ta często występująca jeszcze w latach 50-tych zaczęła później zanikać wraz z zaprzestaniem rytualnych kanibalistycznych praktyk pogrzebowych. Badania epidemiologiczne wykazały, że wśród tych plemion panował zwyczaj otwierania czaszki zmarłego członka rodziny i spożywania zawartości w akcie rytualnego kanibalizmu. Przygotowania ceremonii dokonywały kobiety, zwykle z kręcącymi się przy nich dziećmi i w ten sposób dochodziło do zakażeń członków rodziny zmarłego poprzez usta, nos, skaleczenia skóry.

Stwierdzono, że wyciągi z mózgu osób zmarłych na kuru wstrzyknięte zwierzętom (małpy, norki, fretki) powodowały również wystąpienie podobnych objawów chorobowych.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) i syndrom Gerstmannna-Strausslera (GSS), (GAJDUSEK 1977) — są to inne choroby zwyrodnieniowe mózgu występujące u człowieka albo spontanicznie z częstotliwością 1 na milion osobników w ciągu roku (CJD) lub jeszcze rzadziej (GSS), albo też w formie rodzinnej — u spokrewnionych osobników. W przypadku formy rodzinnej zwykle można było wyśledzić jednego wspólnego przodka dotkniętego tą chorobą. CJD przejawia się postępującym ośpieniem umysłowym, brakiem koordynacji ruchowej, zaburzeniami widzenia i mowy, stopniowym wyniszczeniem organizmu, prowadząc zawsze do śmierci.

Początkowo choroby te były uważane wyłącznie za choroby dziedziczne ale okazało się, że mogą być przekazywane zwierzętom doświadczalnym przez wstrzyknięcie wyciągu z mózgow osób chorych. Rozważana jest też możliwość

przenoszenia choroby między ludźmi, gdyż odnotowano przypadki małżeństw, w których oboje małżonkowie zmarli w odstępie kilku lat w wyniku CJD, przypadek wystąpienia objawów CJD u pacjenta z przeszczepem rogówki pochodzącej od dawcy z chorobą CJD (zdiagnozowaną pośmiertnie po autopsji), a także u lekarzy — co mogłoby wskazywać na możliwość zakażenia przy operacjach neurochirurgicznych lub przy wykonywaniu sekcji zwłok. Zaobserwowano też wystąpienie objawów CJD u 2 młodych pacjentów-epileptyków z wszczepionymi srebrnymi elektrodami, które uprzednio były stosowane u pacjentów z CJD.

Zwiększoną częstotliwość występowania CJD zaobserwowano w populacji pacjentów leczonych hormonem wzrostu otrzymywanym z ludzkich przysadek mózgowych. Obecnie ryzyko zakażenia się tą drogą zostało wyeliminowane, gdyż hormon wzrostu jest produkowany metodą biotechnologiczną, w hodowlach bakterieryjnych.

Encefalopatie gąbczaste zwierząt są znane już od wielu lat. Nazwa ta obejmuje grupę chorób charakteryzujących się występowaniem typowych zmian histopatologicznych w mózgu zakażonych zwierząt. Uszkodzenia mają charakter licznych wakuolek lub mikroskopijnych dziurek — podobnie jak w gąbce. Obraz tych uszkodzeń jest podobny do obrazu obserwowanego w mózgowach osób zmarłych na kuru oraz zwierząt doświadczalnych zakażonych kuru.

Jedną z takich chorób „scrapie” u owiec opisano w Anglii ponad 200 lat temu. Angielska nazwa scrapie (po polsku trzęsawka, kłusawka, choroba kłusowa) pochodzi od charakterystycznego objawu drapania się owiec — ocierania się o drzewa lub ogrodzenie — z powodu świądu skóry. Choroba ta dotyka owce i kozy i objawia się też postępującym brakiem koordynacji ruchowej, wyniszczeniem i zawsze prowadzi do śmierci chorego zwierzęcia. Choroba kłusowa u owiec przenosiła się z zakażonych matek na jagnięta przy porodzie prawdopodobnie przez przewód pokarmowy; samo łożysko także zawiera czynnik/i zakaźne. Możliwość zakażenia przez oczy, nos lub uszkodzoną skórę w okresie okołoporodowym nie jest dowiedziona ale nie wykluczona. Dorosłe owce ulegały zakażeniu przy przedłużonym kontakcie z chorymi zwierzętami lub też przy wypasie na pastwisku użytkowanym uprzednio przez zakażone stado. Wy-

kazano też możliwość przekazywania zdrowemu zwierzęciu „czynnika zakaźnego” przez wstrzyknięcie wyciągu z mózgu owcy chorej na scrapie (GAJDUSEK 1977).

Głośnie ostatnio epidemiczne występowanie encefalopatii gąbczastej u bydła BSE (bovine spongiform encephalopathy) przypisuje się obecnie uzupełnianiu paszy bydła preparatami białkowymi pochodzącymi z przerobu chorych zwierząt ubitych lub padłych. Praktyka ta została w Anglii zakazana w 1988 roku, jednakże wybuch tej epidemii w ostatnich latach jest prawdopodobnie spowodowany długim, trwającym nieraz kilka lat, okresem inkubacji „czynnika infekcyjnego”. Według danych epidemiologicznych (ANDERSON i współaut. 1996) od czerwca 1988 roku (data wprowadzenia obowiązku zgłaszania i rejestracji BSE) do czerwca 1996 roku zarejestrowano 16 1412 potwierdzonych przypadków BSE; ocenia się, że od 1974 roku do końca 1995 roku było ich około 900 000. Maksimum zakażeń obserwowano w latach 1991–1994, w południowej i południowo-wschodniej Anglii. W 1988 roku w Anglii wydano zakaz wprowadzenia do ludzkiego łańcucha pokarmowego jakichkolwiek części bydła wykazującego kliniczne objawy BSE, a w 1989 roku — mózgow i rdzenia kręgowego nawet ze zdrowych osobników.

Ocenia się, że przed wprowadzeniem zakazu do końca 1995 roku około 733 000 sztuk zakażonego bydła zostało jednak wprowadzonych do ludzkiego łańcucha pokarmowego. Można się spodziewać, że zaniechanie wykorzystywania odpadów poubojowych do produkcji dodatków paszowych spowoduje naturalne wygaśnięcie tej choroby, podobnie jak to się stało w przypadku choroby kuru u ludzi (ANDERSON i współaut. 1996).

Wspólną cechą encefalopatii gąbczastych u zwierząt i chorób zwyrodnieniowych mózgu u ludzi (CJD, GSS, kuru) jest długi okres wykluczenia się choroby (od kilku miesięcy do kilkadziesiąt lat), ich postępujący charakter, brak jakiegokolwiek reakcji zapalnej i reakcji antygenowej. Przy obecnym stanie wiedzy brak jest możliwości skutecznej terapii, a nawet zahamowania postępu choroby, nie są znane żadne środki farmaceutyczne ani szczepionki mogące je zwalczać. Choroby te zawsze kończą się śmiercią, co nie jest takie dziwne, jeżeli wziąć pod uwagę przyczyny je wywołujące.

CZYNNIK INFEKCYJNY — PRION

Ze względu na wyjątkowo długi okres inkubacyjny chorób zwyrodnieniowych mózgu są

one bardzo trudne do badania. Dopiero możliwość eksperymentalnego przeniesienia zakaże-

nia na zwierzęta doświadczalne (myszy, chomiki, małpy) przez wstrzykiwanie ekstraktów mózgowych pozwoliło na pewne przyspieszenie prac badawczych, chociaż konieczność obserwacji zakażonych myszy przez kilka miesięcy jest również dość kłopotliwa i czasochłonna.

W swoim historycznym wykładzie w 1976 roku Gajdusek mówił jeszcze o wirusach działających bardzo powoli i posiadających właściwości odmienne od właściwości „normalnych” wirusów, w skład których wchodzi DNA lub RNA, ale dotąd nie udało się wyizolować żadnej bakterii ani wirusa powodującego występowanie objawów chorobowych.

W ciągu wielu lat badań udało się jednak stwierdzić pewne niezwykle cechy czynnika powodującego zakażenie. Otóż czynnik ten nie jest wrażliwy na działanie promieniowania jonizującego i UV modyfikującego kwasy nukleinowe, nie jest wrażliwy na działanie enzymów rozkładających kwasy nukleinowe (DNazy i RNazy) ani proteaz, nie ulega inaktywacji przy działaniu formaldehydu i podwyższonej temperaturze — ogrzewanie do 100°C powoduje tylko częściową inaktywację i dopiero autoklawowanie w 121°C przy podwyższonym ciśnieniu powodowało zanik infekcyjności wyciągu z mózgu chorego zwierzęcia. W mikroskopie elektronowym nie udało się też zaobserwować żadnych form wirusów ani wirionów (GAJDUSEK 1977, PRUSINER 1991).

Na tej podstawie w 1982 roku Stanley Prusiner wysunął hipotezę, odrzucaną początkowo

przez większość badaczy jako herezję, że czynnik infekcyjny jest pozbawiony kwasu nukleinowego (DNA lub RNA). Hipoteza ta w miarę napływu nowych danych zyskuje sobie coraz więcej zwolenników, należy jednak zaznaczyć, że w dalszym ciągu nie przekonuje ona wszystkich i ciągle jeszcze dopuszcza się możliwość istnienia jakichś niezwykle opornych wirusopodobnych cząstek zakaźnych, zawierających kwasy nukleinowe, których dotychczas nie udało się wyizolować za pomocą znanych procedur (LIBERSKI i BRATOSIEWICZ 1996).

Hipoteza Prusinera zakłada istnienie białkowej cząstki zakaźnej, którą nazwał PRIONEM (z ang. proteinaceous infectious particle). Istnienie samonamnażającej się infekcyjnej cząstki białkowej było tak wielkim zaprzeczeniem wszelkich znanych dotychczas praw biologicznych, że początkowo sam autor dopuszczał różne możliwości, na przykład, że prion może składać się z: 1) białek otaczających wewnętrzny rdzeń nukleinowy, 2) białek połączonych z małymi polinukleotydami, 3) samych białek — bez udziału kwasów nukleinowych. Namnażanie się chorobotwórczych cząsteczek mogłoby więc zachodzić na drodze: a) normalnej replikacji kwasu nukleinowego, b) syntezy białka bez udziału kwasu nukleinowego (absolutna herezja naukowa!), c) specyficznej posttranslacyjnej modyfikacji istniejącego białka komórkowego.

Kolejne badania zespołu Prusinera pozwoliły stopniowo zawężać te możliwości.

BIĄŁKO PRIONU (PRP) I JEGO NAMNAŻANIE SIĘ (PRUSINER 1991, 1996)

Przełomem w badaniach stało się wyizolowanie z mózgu chomika zakażonego scrapie białka o masie cząsteczkowej 27–30 kilodaltonów (kD), opornego na działanie proteaz. Białko to zostało nazwane PrP (z ang. prion protein) i nie było obecne w mózgu zdrowych zwierząt kontrolnych. Wychodząc ze składu aminokwasowego tego białka oznaczono sekwencję nukleotydową jego mRNA i wówczas okazało się, że sekwencja kodująca białko PrP znajduje się w genie chromosomalnym chomika, a nie w cząstce infekcyjnej prionu. W dalszych badaniach stwierdzono, że gen ten koduje normalne białko komórkowe obecne w mózgu zdrowych zwierząt. Miało ono ciężar cząsteczkowy 33–35 kD, było wrażliwe na działanie proteaz i nie posiadało właściwości chorobotwórczych; zostało oznaczone jako PrP^C (z ang. cell prion protein). Białko specyficzne dla choroby scrapie, oznaczone jako PrP^{Sc}, stanowiło mniejszy (27–30 kD), proteazooporny rdzeń białka ko-

mórkowego, a więc było tylko częścią normalnego białka obecnego w komórkach zwierząt zdrowych. To normalne komórkowe białko PrP^C u myszy i chomika składa się z 254 aminokwasów, a u człowieka — o jeden aminokwas mniej (253 aminokwasy); sekwencja kodująca występuje u człowieka w 20 chromosomie, u myszy — w 2.

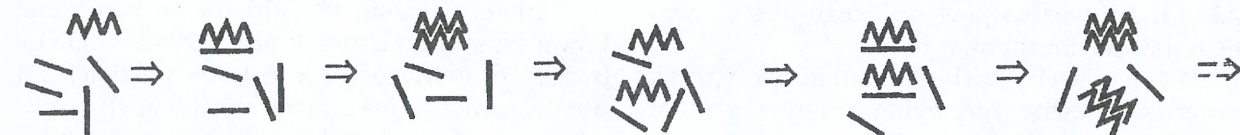
Największe stężenie mRNA dla białka PrP występuje w neuronach, ale jego funkcja w komórce nie jest wyjaśniona. Obie formy białka (PrP^C i PrP^{Sc}) przechodzą przez aparat Golgiego, gdzie ulegają specyficznym modyfikacjom. Następnie forma komórkowa PrP^C przemieszcza się do błony komórkowej, gdzie zostaje zakotwiczona, a forma PrP^{Sc} pozostaje wewnątrz komórki i prawdopodobnie odkłada się w lisosomach. Być może białko PrP^C jest spokrewnione z białkiem indukującym aktywność receptora AcTCh, gdyż między białkiem PrP^C u myszy a

białkiem indukującym aktywność tego receptora u kur stwierdzono 30% homologii.

Nie jest też dotychczas znany mechanizm namnażania się infekcyjnego białka PrP^{Sc} w mózgu zainfekowanych zwierząt.

Prusiner przedstawił jednak niezmiernie interesujący, chociaż niekonwencjonalny, mechanizm takiego namnażania się bez udziału kwasów nukleinowych, na drodze posttranslacyjnej modyfikacji białka komórkowego (patrz ryc. 1).

z utworzeniem przejściowej formy heterodimerycznej oraz o przekształceniu, również w warunkach *in vitro*, białka normalnego PrP^C w białko zmodyfikowane PrP^{Sc} (CAUGHEY i współaut. 1995). Inną rozważaną możliwością jest polimeryzacja cząsteczek komórkowego białka PrP^C, istniejącego normalnie w formie monomerycznej, w duże agregaty białkowe o znacznej masie cząsteczkowej. Autorzy tej koncepcji (CAUGHEY i współaut. 1995) proponują mechanizm przypominający proces krystalizacji, w



Ryc. 1. Schemat namnażania się zmodyfikowanego białka PrP^{Sc} w komórce.

—, normalne białko komórkowe PrP^C; /\/\/, białko zmodyfikowane PrP^{Sc}.

Zakłada on, że infekcyjne białko PrP^{Sc} posiada inną strukturę przestrzenną, inne pofałdowanie cząsteczki niż białko komórkowe PrP^C (na ryc. 1 przedstawione odpowiednio jako /\/\/ i —).

Cząsteczka białka zmodyfikowanego PrP^{Sc} łącząc się w dimer z cząsteczką białka komórkowego PrP^C zmieniałyby jego strukturę, nadając mu pofałdowanie białka infekcyjnego. W ten sposób powstawałyby już 2 cząsteczki PrP^{Sc}, które z kolei łącząc się znowu z dwiema cząsteczkami PrP^C zmieniałyby ich strukturę i proces ten powtarzając się wielokrotnie prowadziłby do wykładniczego wzrostu ilości zmodyfikowanego białka. Wprawdzie istnienie tego mechanizmu nie zostało jeszcze dowiedzione, to są jednak pewne przesłanki przemawiające na jego korzyść — są to obserwacje o wiązaniu się w warunkach *in vitro* białka PrP^{Sc} z białkiem PrP^C

którym białko PrP^{Sc} pełniłoby rolę „zasiewu”. W tym przypadku proces polimeryzacji białka PrP^C byłby stymulowany obecnością wielocząsteczkowych agregatów PrP^{Sc} (powyżej pewnej masy krytycznej) działających jako „centra polimeryzacji” dla będącego w monomerycznej postaci białka komórkowego PrP^C. Obszerne omówienie białka prionu oraz zagadnień z tym związanych pojawiło się ostatnio w *Postęпах Biochemi* (LIBERSKI i BRATOSIEWICZ 1996). Szczególną uwagę poświęcono badaniom na zwierzętach transgenicznych, głównie myszach, zawierających gen PrP chomika lub człowieka oraz różnicom w budowie strukturalnej białek PrP^C i PrP^{Sc}. Badania struktury tych białek wskazują na przewagę formy α helikalnej w normalnym białku (PrP^C) oraz konformacji β pofałdowanej — w białku patologicznym (PrP^{Sc}) (PRUSINER 1996).

ETIOLOGIA CHOROÓB PRIONOWYCH U CZŁOWIEKA

Encefalopatie mózgowe u ludzi mogą mieć charakter dziedzicznych chorób genetycznych przyjmując postać choroby rodzinnej (w około 10% przypadków CJD), a także przypadków spontanicznych, występujących niezależnie od powiązań rodzinnych. Przypadki GSS napotkane w niespokrewnionych rodzinach pochodzących z różnych części globu ziemskiego były powiązane z występowaniem mutacji w 102 kodonie sekwencji genomu kodującej białko PrP. To świadczy o możliwości wielokrotnego powstawania niezależnych od siebie mutacji w tym samym miejscu. Mutacje punktowe w kodonie 117, 178 i 198 (powodujące zmianę ami-

nokwasów w tych miejscach łańcucha białkowego) a także obecność insercji 144 par zasad w kodonie 53 stwierdzono u pacjentów z rodzinną formą CJD. Zwiększoną 30-krotnie częstość występowania CJD w rodzinach izraelskich pochodzących z Libii i Tunisu w porównaniu z rodzinami europejskimi łączono początkowo z tradycyjną konsumpcją mózgu i gałek ocznych owiec, sugerując zakażenie czynnikiem scrapie drogą doustną. Jednakże okazało się, że w rodzinach tych występowała również mutacja punktowa genu PrP w kodonie 200. Podobną mutację stwierdzono też w rodzinach Słowaków na Orawie. Można by więc wnioskować

wać, że mutacje w genie kodującym białko PrP mogą predestynować to białko do zmiany konformacji cząsteczki z formy komórkowej PrP^C na formę chorobową PrP^{Sc} (PRUSINER 1991).

Chociaż potwierdzony jest związek encefalopatii gąbczastych u ludzi i zwierząt z występowaniem patologicznej formy białka prionu (PrP^{Sc}), to nie jest do końca wyjaśnione, czy patologiczne objawy chorobowe spowodowane są neurotoksycznością formy PrP^{Sc} białka prionu, ostrym niedoborem formy PrP^C (w wyniku jej przekształcenia w formę PrP^{Sc}), czy też jakąś inną przyczyną. Utworzenie szczepu myszy (Prn-p⁰⁰) pozbawionych genu PrP i ich normalny rozwój przemawia raczej za toksycznością formy PrP^{Sc}. Jednakże w świetle ostatnich badań na transgenicznym myszach przypuszczenie to może zostać podważone (BRANDNER i współaut. 1996). Otóż myszom Prn-p⁰⁰ pozbawionym genu PrP (nie produkującym białka PrP^C i odpornym na zakażenie scrapie) wszczepiono do mózgu tkankę mózgową myszy transgenicznych zawierających wielokrotność genu PrP^C (30–50 kopii) i produkujących 5–8 razy więcej białka PrP^C niż szczep dziki. Po przeszczepieniu, myszy-biorców zakażano (domózgowo) białkiem prionu scrapie (PrP^{Sc}). Okazało się, że po takim zakażeniu w tkance przeszczepu akumulowała się duża ilość białka PrP^{Sc} i powstawały zmiany histopatologiczne charakterystyczne dla scrapie. Jednak tkanka mózgowa biorców (pozbawiona własnych genów i białka PrP^C) zmian takich nie wykazywała nawet w najbliższym sąsiedztwie przeszczepu, pomimo iż pewna ilość białka PrP^{Sc} z przeszczepu migrowała do tkanki mózgowej biorcy. Wynika stąd, że tkanka mózgowa pozbawiona PrP^C nie ulega uszkodzeniu przez PrP^{Sc} pochodzenia egzogenego. Na tej podstawie autorzy wnioskuje, że to nie białko PrP^{Sc} jest neurotoksyczne bezpośrednio, a przyczyną zmian neurodegeneracyjnych jest prawdopodobnie wykorzystywanie białka komórkowego PrP^C w nieznanych jeszcze procesach komórkowych indukowanych przez czynnik infekcyjny.

Wprawdzie istnieją już udokumentowane dane o eksperymentalnym przeniesieniu ludz-

kiej postaci choroby (kuru, CJD) na zwierzęta to, z oczywistych względów, tego rodzaju danych brak jest dla kierunku odwrotnego, to jest ze zwierząt na ludzi. Jednakże w latach 90-tych stwierdzono w Anglii kilkanaście przypadków CJD u ludzi stosunkowo młodych (3 nastolatków i 9 dorosłych), u których wykluczono możliwość zakażenia na drodze jatrogennej i u których nie znaleziono mutacji w sekwencjach kodujących białko PrP^C. We wszystkich zbadanych przypadkach (12) stwierdzono występowanie nowego wariantu białka PrP^{Sc} charakteryzującego się specyficznym obrazem prążków elektroforetycznych w żelu po trawieniu proteinazą K (tzw. Western blot) oraz wzorem glikozylacji, odmiennych od obrazów otrzymanych dla przypadków sporadycznych i jatrogennych CJD. Z kolei obrazy glikozylacji dla tego nowego wariantu CJD były podobne jak w przypadku BSE u bydła i eksperymentalnych zakażeń BSE u myszy i makaka (COLLINGE i współaut. 1996). Pozwala to wnioskować, że nowy odmienny wariant CJD powstał w wyniku przeniesienia BSE na człowieka prawdopodobnie w wyniku spożywania produktów pochodzących z bydła zakażonego BSE (COLLINGE i współaut. 1996, PRUSINER 1996).

Komitet Doradczy d/s Encefalopatii Gąbczastych przy Ministerstwie Rolnictwa Wielkiej Brytanii podejrzewa związek pomiędzy występowaniem BSE i tymi ostatnio zarejestrowanymi 12 przypadkami nowej odmiany choroby Creutzfeldta-Jacoba u ludzi. Opublikowanie w prasie raportu tego Komitetu wywołało duży niepokój konsumentów w Anglii i reszcie Europy, poważny spadek konsumpcji wołowiny w Europie, a nawet kryzys w stosunkach między państwami EWG (ANDERSON i współaut. 1996). Niewątpliwie wybuch epidemii BSE wśród bydła w Anglii będzie miał poważne konsekwencje dla praktyki żywieniowej i weterynaryjnej w hodowli zwierząt gospodarskich w Europie i na świecie, stanowiąc ostrzeżenie przed nieznanyymi jeszcze możliwościami zakażeń i rozprzestrzeniania się chorób.

NEURODEGENERATIVE PRION DISEASES

Summary

Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Strausler syndrome in man, scrapie (in sheep and goat), bovine spongiform encephalopathy (BSE), transmissible mink encephalopathy, chronic wasting disease (in deer and elk) — all are neurodegenerative diseases caused by an unconventional infectious agent called prion (proteinaceous infectious particle). The diseases are characterised by a very long incubation period (several months up to many years), his-

topathological (spongiform) changes in brain, progressive neurological dysfunction of organism, and unavoidably lead to death. Till now there is no cure or vaccine against the illness. The infectious agent is unusually resistant to various physical and chemical nucleic acid-modifying agents, like heat, ultraviolet and ionizing radiation, nucleases, formaldehyde etc. For that reason it is thought to be a pathological protein particle (Pr^{Sc}), devoid of nucleic acids,

conformationally different from normal cellular protein (PrP^c) present in healthy organisms and coded for by the organism's own genome. Multiplication of pathological PrP^{sc} protein would occur by posttranslational modification of the cellular PrP^c particles. The presence of pathological PrP^{sc} could induce similar conformational changes of normal prion protein causing them to change to the pathological form and in this way spreading the infection. This

unconventional model of prion protein multiplication gains widening support, however, it has not been definitely proved yet. The outburst of BSE epidemy in British cattle is connected with supplementary feed containing scrapie-infected offals from sheep or cattle. This epidemy has triggered a general concern among beef consumers in Europe and undoubtedly will have serious repercussions for animal breeding and beef market in ECC countries.

LITERATURA

- ANDERSON R. M., DONNELLY C. A., FERGUSON N. M., WOOLHOUSE M. E. J., WATT C. J., UDY H. J., MAWHINNEY S., DUNSTAN S. P., SOUTHWOOD T. R. E., WILESMITH J. W., RYAN J. B. M., HOINVILLE L. J., HILLERTON J. E., AUSTIN A. R., WELLS G. A. H. 1996. *Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle*. Nature 382, 779-788.
- BRANDNER S., ISENMANN S., RAEBER A., FISCHER M., SAILER A., KOBAYASHI Y., MARINO S., WEISSMANN C., AGUZZI A. 1996. *Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity*. Nature 379, 339-343.
- CAUGHEY B., KOCISKO D. A., RAYMOND G. J., LANSBURY P. T. 1995. *Aggregates of scrapie-associated prion protein induce the cell-free conversion of protease-sensitive prion protein to the protease-resistant state*. Chemistry and Biology 2, 807-817.
- COLLINGE J., SIDLE K. C., MEADS J., IRNSIDE J., HILL A. F. 1996. *Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of prion strain variation and the aetiology of new variant CJD*. Nature 383, 685-690.
- GAJDUSEK D. C. 1977. *Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru*. Science 197, 943-960.
- LIBERSKI P., BRATOSIEWICZ J. 1996. *Pasażowalne amyloidozy mózgowie czyli choroby wywołane przez priony: czy struktura czynnika scrapie jest już rzeczywiście znana?* Postępy Biochemii 42, 320-330.
- PRUSINER S. B. 1991. *Molecular biology of prion diseases*. Science 252, 1515-1522.
- PRUSINER S. B. 1996. *Molecular Biology and pathogenesis of prion diseases*. Trends in Bioch. Sci. 21, 482-487.