

PRIONI I PRIONSKE BOLESTI PRIONS AND PRION DISEASES

Dubravko Marković¹ Matija Marković²

Summary: A few typical disorders mostly manifesting by gait disturbances, muscle wasting and progressive immobility to the death, have been known in animals all around the world (sheep, goats, cats, deer's, minks) for centuries. Cowboys in USA sometimes used the term "loco" for the cow with gait disturbances and so called madness. This word was also used for the "mad people". In the 20-ties of the last century two German doctors described the progressive dementia different from others dementia's like the Paretic dementia or Alzheimer disease. The disorders later known as Creutzfeld-Jakob (CJD) disease. Similar disease was known in New Guinea for centuries as kuru. Disease have been found only among the Fore tribe in Papua. In the 60-ties the disease was transmitted to the chimpanzee. The term transmissible spongiform encephalopathy (TSE) has been used. In the recent years after the bovine spongiform encephalopathy (BSE) was followed by increased number of patients with CJD started the panic, mostly caused by journalists looking for sensations. Scientific studies and debates lasted for months and years.

The prion theory is based on the finding of an infection-related, low molecular weight protein in TSE tissues. Several lines of evidence suggest that a glycosylated protease-resistant protein (PrP) is a component of the infectious particle." Fractions with high infection titres contain one protein, PrP 27-30, as determined by polyacrylamide gel electrophoresis. The name prion comes from the short for "proteinaceous infectious particle" Prions are thought to transform normal proteins into infectious agents, killing ones by altering the healthy to sick molecules. In second part of the article the animal and human prion diseases are shortly described.

Uvod

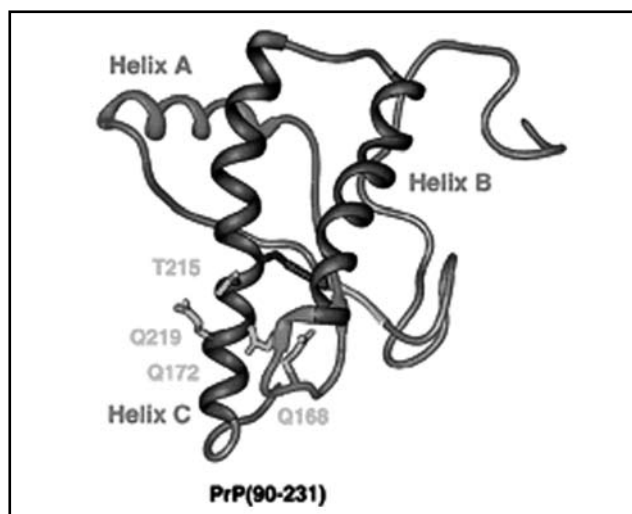
Prioni su sitne (2 nanometra) proteinske čestice, sastavljene od 250 aminokiselina. Nalaze se u organizmima oboljelima od "Prijenosnih spongiformnih encefalopatija" Transmissible spongiform encephalopathy (TSE) i predmišlja se da su zarazne. Riječ prion skraćenica je izvedena iz engleskog naziva "proteinaceous infectious particle"- proteinska zarazna čestica (10, 16).

Taj je naziv uveo Stanley Prusiner, znanstvenik koji je 1982. postavio prvu hipotezu o prionima. Način djelovanja i reprodukcije priona još je uvijek nepoznat. Općeprihvaćena je teorija o prionima kao uzročnicima poznatih, još ne u potpunosti razjašnjenih bolesti, koje prvotno napadaju živčani sustav. Riječ je o kobnim i neizlječivim bolestima. (16).

Teorija o prionima nastala je dok se pokušala objasniti velika otpornost uzročnika Creutzfeld-Jacobove bolesti (CJD) na ultraljubičaste zrake. Sve što se sastoji od nukleinskih kiselina pod utjecajem UV zraka počinje se raspadati, no to nije slučaj s CJD uzročnikom. Istovremeno, uzročnik reagira na tvari koje uništavaju bjelancevine. U vrijeme istraživanja malo se u to vjerovalo jer nije bilo utvrđeno da postoji nešto zarazno, udvaja se i nema nukleinskih kiselina. Mjerenja su pokazala da je riječ o čestici manjoj od 5 nm. Ne znajući o čemu se zapravo radi Prusiner je česticu nazvao prion. Preokret u istraživanju dogodio se kad su otkrivene proteinske čestice "protease-resistant protein" PrP, otporne na proteazu - enzim koji cijepa proteine po peptidnim vezama na aminokiseline ili proteolizu. Otkriveno je da zaraženo tkivo scrapie sadrži dvije vrste PrP: jednu koja ne djeluje zarazno, nazvanu PrPc (c od cellular-stanični), i drugu PrPsc (od scrapie) koja razara tkivo. To je pomoglo Prusineru da

dovrši postavljenu teoriju pa PrPsc naziva PRION. (Neki istraživači, s čijim se mišljenjem slažemo, drže da je Prusiner u naziv prion utkao prva dva slova svojega prezimena.)

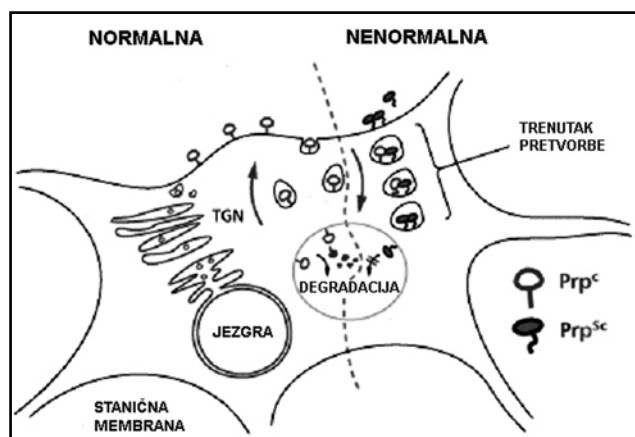
Ova se dva oblika razlikuju po strukturi. PrPc ima 43% α -uzvojnica (sl.1), a PrPsc ima 30% α -uzvojnica i 43% β -nabranu ploču. Iako su svojstva poznata od početka istraživanja razlika u strukturi otkrivena je kasnije. Danas se još uvijek ne zna kako oblik djeluje na funkciju, jer ni sama funkcija nije jasna. No, zna se da je β -nabrana ploča dio zarazne čestice. Prusiner je pretpostavio da se na neki nepoznat način, pri dolasku do membrane stanice PrPc-a pretvara u PrPsc (dr. Yeckill i Mr Hide teorija). (6,7,9,15,16,17)



Slika 1. Osnovna struktura priona

Drugim riječima, opasna bjelančevina pretvara normalnu u zaraznu. Kad nastane nova PrP^{sc}, ona djeluje na ostale PrP^c. I tako dok se sve stanične membrane ne napune s PrP^{sc} lančana reakcija ne prestaje (sl.2). Zna se da je za nastanak proteina bio je potreban gen koj je izoliran gotovo u svih sisavaca. On se sastoji od 45 nukleotida, koji kodiraju protein sastavljen od 15 aminokiselina. Upravo je tih 15 aminokiselina odgovorno za nastanak PrP. Dakle gen postoji, no treba reći još nešto: prioni imaju mogućnost promjene bjelančevine u bilo koji drugi oblik bjelančevine bez promjene genoma koji su šifra za stvaranje proteina. To će se dokazati na eksperimentima s miševima. Naime, svaki je miš koji je dobio umjetno stvoren PrP^{sc} dobio TSE.

Pitanje je: na koji način prioni «prevare stanicu»? Jer ona se protiv njih ne bori. Razlog je u tome što oni, ne opasni, postoje u tkivu sisavaca od rođenja. Ali kada promjene ćud organizam sisavaca ih i dalje smatra svojim i ne reagira! Prioni su najopasniji u izravnom kontaktu sa živčanim tkivom. Zaraze su zabilježene u pacijenata koji su dobivali injekcije hormona uzgajanih na epifizi, ili pri presađivanju rožnice i neurokirurškim zahvatima. Inkubacija ponekad traje i 20 godina. Netko će zapitati zašto prioni napadaju samo živčane stanice. To nije točno! Prioni napadaju sve stanice samo se živčane stanice ne dijele. U drugih stanica, pak, zaražene stanice tijekom mitoze zamjenjuju zdrave. Prioni napadaju i mišiće, jer su i oni dio živčanoga sustava. Treba shvatiti da prioni nisu dokazani uzročnici bolesti. Oni se samo nalaze u zaraženim organima. Drugim rječima, kada je osoba zdrava sve njene stanice sadrže PrP^c, a kada je bolesna PrP^{sc}. Sve ostalo je tajna! (9).



Slika 2. Način promjene PrP^c u PrP^{sc}

Povijest prionskih bolesti

Prionske bolesti isključivo su bolesti sisavaca, životinja i ljudi. Za neke od njih zna se stoljećima, npr.: kuru, scrapie. Bolesti životinja, uz poznati scrapie, su i: kronična razorna bolest sobova Chronic wasting disease (CWD), TSE risova i kralje ludilo, bovina spongiformna encefalopatija (BSE). Potrebno je poznavati sve prionske bolesti ljudi, ali i neke bolesti životinja.

Prionske bolesti su poznate odavno, no ne i njihov uzrok. Bolest ovaca pastiri su nazvali bolest svrbeža, scrapie.

Od kuru uglavnom su oboljevale žene i djeca, ne i muški kanibali Nove Gvineje (7,8,9). Ljudi su poznavali i kralje ludilo, ali naravno, do devedesetih godina prošlog stoljeća ništa od tih bolesti nije se moglo objasniti, ili se krivo tumačilo. Kada su otkriveni prioni, sve su te, do tada poznate bolesti, povezane sličnim uzročnikom. Iako prionske bolesti napadaju uglavnom mišiće i živčani sustav, prioni odnosno PrP^{sc} mogu se pronaći u jetri, slezeni, limfnim žlijezdama, krvi, bubrezima i maternici zaraženog organizma.

Povijest prionskih bolesti i otkrivanje njihovih uzročnika više sliči kriminalističkim pričama Agathe Christy, nego medicinskom istraživanju. A svi su znanstvenici koji su se bavili istraživanjem mnogo riskirali jer nisu znali da su prionske bolesti prijenosne. Neki od njih i sami su podlegli prionskim bolestima.

Bolesti životinja

Prionske bolesti životinja slične su kao i one u ljudi. Razlika je u tome što životinjske bolesti utječu i na društvo. Kada se negdje u svijetu otkrije samo jedan slučaj kraljleg ludila cijeli svijet zabrani uvoz stoke iz te države. To ostavlja trag na svjetsku ekonomiju. U svim većim državama, poput SAD-a i Ujedinjenog Kraljevstva te Australije i Novog Zelanda, rade instituti koji istražuju kontrolu i prevenciju scrapiea, kraljleg ludila ili pak CWD-a, bolesti koja napada losove i jelene (9). Zaražene životinje se odstranjuju da ne prenesu bolest.

Scrapie

Scrapie je bolest koja napada ovce. Tako su je nazvali ovčari. Riječ potječe od od engleske riječi «to scrap»-strugati se. Scrapie je, najproučavanija prionska životinjska bolest. Ona se očituje gubitkom kontrole nad mišićima i progresivnom degeneracijom središnjeg živčanog sustava. Neminovno završava smrću. Zbog propadanja središnjeg živčanog sustava životinje imaju stalni poriv za češanje. Ovce umiru u velikim mukama: zbog češanja opada im krzno, a grče se zbog propadanja mišića. Strašno je gledati ih kako hodaju ne upravljajući udovima pa padaju na pod i ne mogu se ponovno uspraviti.

Scrapie je prva bolest svrstana u prijenosne spongiformne encefalopatije. Naknadno je dovedena u vezu s prionima (1,3,4,5,6,9,11).

Zanimljivo je da je za scrapie potrebna genetska sklonost. Otkriveno je da su geni koji sintetiziraju PrP^c polimorfni na kodonima broj 136, 154 i 171, što znači da mogu stvoriti više različitih aminokiselina. Kodon broj 136 može šifrirati u aminokiseline alanin ili valin, kodon 154 histidin ili arginin, a kodon 171 je šifra za glutamin ili arginin ili histidin ili lizin (sl.3).

Ovce koje su na 171. mjestu u bjelančevini imale glutamin ili histidin pokazale su se otpornijima na scrapie od onih koje su imale ostale aminokiseline. Trenutno se istražuje koje su aminokiseline korisne, a koje opasne po životinju.

Dokazano je da su ovce, koje na alelima imaju kodon za alanin na 136. mjestu i arginin na 171. mjestu, potpuno

otporne na scrapie. Do sada je pronađen samo jedan slučaj ovce, u Japanu, koja je imala scrapie s ovom kombinacijom gena (9). Scrapie se preventivno liječi biranjem prehrane za ovce i ubijanjem sve zaražene stoke kako se bolest ne bi širila. Ali sve se više vremena provodi u nastojanju da se ovce tipa AARR (alanin arginin) razmnožavaju. Na taj se način rađaju ovce otporne na scrapie. Borba protiv scrapie ostvaruje se u četiri stupnja (osim naravno genetskog rata protiv scrapiea). Prvi stupanj je pronalazak zaraženih grla te kontrolirano klanje zaraženih životinja. Drugi stupanj je prepoznavanje zaraženih i nezaraženih životinja te odvajanje jednih od drugih. U trećem stupnju se ograničava kretanje zaraženih ovaca prije klanja. Posljednji stupanj je naobrazba veterinarra i ovcara ne bi li znali prepoznati predznake te tako rano uočili bolest.

Kronična razorna bolest sobova

Pravim imenom kronična razorna bolest (CWD) dolazi od engleskog naziva «chronic wasting disease» bolest je koja napada sobove i kanadske jelene. Pojednostavljeno, to je scrapie jelena. Bolest se očituje malim lezijama mozga koje rezultiraju gubitkom tjelesne mase i kondicije, promjenama u ponašanju i na kraju smrti. Prioni uništavaju mozak. Posljedica toga je uništenje cijelog tijela. Znanstvenici su, proučavajući CWD, zaključili da je ta bolest prijenosna samo između sobova i jelena. Slično tome bolest nije opasna za stoku, ovce i njima slične životinje, a nije opasna ni za ljude. U stvari još se ne zna je li opasna za ljude jer do danas nije pronađen nijedan slučaj koji bi CWD povezoao s ljudima.

CWD je smanjio količinu grla jelena u sjevernoj Americi. U početku se mislilo da bolest postoji samo u ograničenim životinjskim rezervatima u državama Colorado, Wyoming i Nebraska. Kasnije je otkriveno da se bolest proširila tijekom selidbi krda diljem Sjeverne Amerike.

Borci za zaštitu divljih životinja mnogo vremena provode tražeći načine zaštite jelena od CWD-a. Za sada nije otkrivena nikakva genetska sklonost za bolest, tako da je odstrel bolesnih životinja još uvijek najbolje rješenje (9).

Goveđa spongiformna encefalopatija (BSE)

Bolest poznata i kao BSE skraćena je engleskog naziva «bovine spongiform encephalopathy» Ta bolest napada stoku, odnosno goveda. Narod ju je nazvao kralje ludilo.

Prvi je put zabilježena 1986. godine, a ne 1992. kako se smatra. BSE je vjerojatno postojala oduvijek no nije kao i danas imala epidemiološke razmjere. Kod nekih su krava početkom '80-ih uočeni predznaci scrapiea pa su ljudi mislili da je scrapie, koji se do tada nije prenosio, zarazio i krave. Ministry of agriculture, fishing and feeding-MAFF je prije

MAFF je Britansko
ministarstvo agrokulture
ribarstva i prehrane.

toga (možda godinu ili dvije ranije) preporučilo da se promijeni hrana za goveda i počne proizvoditi koštano brašno

jer je ono bolje od obične prehrane travom. Istraživanja su, naime, pokazala da krava koja se hrani koštanim brašnom proizvodi više mlijeka. Zaraze su se počele pojavljivati godinu dana nakon uvedenih promjena prehrane.

Na manjoj engleskoj farmi primijećeno je više desetaka oboljelih krava od ove tajne bolesti. A kada su poljoprivrednici htjeli objaviti podatke, MAFF je preporučilo da ne objavljuju ništa.

Čini se da je nekoliko stotina grla bilo zaraženo prije 1987. godine, no MAFF je zataškavalo podatke, odnosno nije činilo ništa.

1987. Wells je objavio da goveda nemaju scrapie već zasebnu vrstu prijenosne encefalopatije. Kada je MAFF dobilo podatke, shvatilo je da to nije bezazlena bolest te je poduzelo mjere opreza koje su uključivale zabranu prehrane govedim mesom i stroge kontrole govedeg mesa. No sve do 1992. nisu zabranili prehranu goveda govedim koštanim brašnom. Godinu dana kasnije bolest je imala svoj prvi vrhunac – više od 1000 oboljelih krava (10).

Pa kako je onda moguće da je BSE imalo drugi vrhunac epidemije 1997. godine kada je pet godina ranije zabranjena prehrana koštanim brašnom zaraženih životinja? Odgovor na ovo pitanje treba potražiti u svojstvima priona. Prioni kod goveda mogu imati inkubaciju u trajanju od tri do sedam godina. Za to vrijeme nema naznaka bolesti pa se na prvi pogled ne može ustanoviti je li govedo oboljelo. Korak u borbi protiv BSE-a 1997. godine poduzela je i Europska Unija. Općom naredbom, zabranila je prehranu goveda bilo kakvim prehrambenim proizvodima animalnog porijekla uključujući koštano brašno i proteine. Zatim je EU ustrojila brojne ustanove za predusretanje BSE, kontrolu mesa i prehranu goveda te sprječavanja budućih epidemija.

BSE je nastala kao plod ljudske potrebe za zaradom; ljudi su hranili stoku jeftinom hranom - koštanim brašnom i to im se «obilo o glavu». Naime, bolest bi i dalje postojala, ali se ne bi širila kao 1992. i 1997.

Otkriveno je da osobe koje jedu zaraženo meso dobivaju poseban oblik Creutzfeldt-Jakobove bolesti tzv. vCJB. O tome dalje u poglavlju o ljudskim bolestima (10).

Bolesti ljudi

Prionske bolesti napadaju ljude kao i životinje. Bolesti koje se prijenose uglavnom prehranom, slične su. Hraneći se govedinom ljudi unose zaraženo tkivo u svoj organizam koje nakon duge inkubacije može rezultirati s TSE.

Liječnici su već dosta rano, početkom 20. stoljeća, počeli otkrivati te bolesti bez sigurnih podataka o uzrocima. Neke od tih bolesti se prenose s jedne osobe na drugu zaraženom tvari, druge mogu biti nasljedne, a treće su pak sporadične.

Neke su od tih bolesti nasljedne jer se bolesnici rađaju s nenormalnom PrP, odnosno rađaju se s PrPsc, ne u svim stanicama, ali imaju dovoljno PrPsc-a da onaj ostali PrPc pretvore u PrPsc (15,16).

Kuru

Kuru je spora, progresivna, smrtonosna bolest mozga koja se povezuje uz kanibalske obrede maorskih plemena u Papui, Nova Gvineja. U početku se vezivala uz spore viruse. Danas te bolesti više nema jer nema ni kanibalizma. U bolestima se pojavljuje ataksija, groznica i drhtanje (ime «kuru», narod.: tresti se), nemogućnost prehrane te propadanje tijela zbog nedostatka hranjivih tvari. Otkriće kuruja jedna je od najvećih «detektivskih priča» 20. stoljeća. Bolest i način zaraze otkrio je Carlton Gajdusek.

Vjeruje se da je bolest povezana s ritualnim kanibalizmom. Kako? U plemenima Nove Gvineje žene su zadužene za tijelo mrtve osobe. One uklone ruke i noge, mišiće i mozak, otvore prsni koš i trbuh te uklone unutarnje organe. Najviše su oboljevale žene i djeca. Lindebaum (Gajdusekov prethodnik) i kolege zaključili su da je to zbog toga što žene jedu mozak i ostatke mrtvaca, muškarci srce i ostale organe, a djeca dobivaju ostatke.

Za kuru se u početku mislilo da je genetska bolest koja se javlja u žena, a rijetko u muškaraca, zbog činjenice da se kuru javljala unutar obitelji, no postupno sve je više muškaraca dobivalo kuru (8,9). Time je isključena mogućnost nasljeđivanja, jer je nemoguće da od genetske bolesti stradava velik broj ljudi. Genetska bolest nestaje ako je kobna jer se ne može nastaviti, jednostavno: svi bolesni umru i bolest nestaje. Gajdusek i Lindebaum su zaključili da prijenos bolesti ima veze s uživanjem mozga, što je bio običaj u žena. To je dovelo do shvaćanja da je mozak središte zaraze te da je kao tkivo najopasniji.

Gajdusek je zatim probao nešto drugo. Čimpanzama je intratekcalno ubrizgavao zaraženu tvar pa su majmuni dobili kuru (8). No, nije znao da bolest ima nevjerovatno dugu inkubaciju. Majmuni su zaista nakon dugog vremena oboljeli. Tako je nastala teorija o sporim nekonvencionalnim virusima. Kuru je i kod ljudi, imao inkubaciju od 2 do 23 godine. Istraživanja su upućivala na to da su i teorija o genetskoj bolesti i teorija o sporim virusima kao uzročnicima krive.

Gajdusek je proučavao bolest kod žrtava i shvatio da se bolest razvija kroz tri razine. U prvu je uključio nemogućnost držanja i hodanja, uznemirenost ruku i tresenje nogu, probleme u govoru, groznicu i drhtanje. Druga razina je nemogućnost samostalnih kretnji, još veću drhtavicu, ataksiju, snažne mišićne grčeve, emocionalnu nestabilnost, nagle napade smijeha te mentalnu retardaciju. Ipak, na ovoj razini mišići ne propadaju, a refleksi još postoje. Na trećoj razini u potpunosti se gubi upravljanje mišićima, ostvaruje se nemogućnost govora i gutanja, te inkontinencija stolice i mokraće.

Ovi simptomi su jako slični ostalim TSE-a, kao što su pokazali i prethodni primjeri bolesti životinja. Kuru i CJB veoma su slične bolesti. Iako kuru danas ne postoji ta je bolest imala važnu ulogu u razotkrivanju uzročnika TSE-a.

Creutzfeldt-Jakobova bolest, CJB

Creutzfeldt-Jakobova bolest, skraćeno CJB, rijetka je i smrtonosna bolest još uvijek nepoznatog uzročnika (iako se prioni smatraju uzročnikom). Bolest uzrokuje progresivnu demenciju, te propadanje tijela uzrokovano spongifikacijom mozga. Simptomi bolesti su amnezija, demencija, smetnja vida, neusklađivanje pokreta, mioklonički trzajevi mišića, teškoće u održavanju ravnoteže, nemogućnost hodanja.

Bolest se može prepoznati po posebno obilježenom EEG-u, a biopsija mozga pokazuje mozak "nalik na spužvu". CJD su 1920. godine prvi put opisala dvojica znanstvenika. Prvi opis dao je H. G. Creutzfeld. Predznaci koje je on opisao bili su pomalo atipični za ono što se danas smatra CJB-om. Godinu dana kasnije njemački neurolog Alfons Jakob opisao je tri slučaja od kojih su kod dva zabilježeni predznaci koji se danas pripisuju CJB-u.

CJB se povezuje primarno uz sporadične bolesti. Više je oblika CJB-a. Oko 85% CJB-a je sporadično, a 10-15% je nasljedno ili uzrokovano prijenosom zaražene tvari, primjerice: operacije zaraženim instrumentima ili rožnicama. Poznato je, naime, da prioni mogu preživjeti sterilizaciju.

Učestalost CJB-a iznosi od 0,5 pa do 1 slučaja na jedan milijun stanovnika. Veća stopa zaraženosti (oko 100 slučajeva na milijun) bila je uočena u Slovačkoj te kod Židova libijskog podrijetla. Ovaj je oblik CJB-a uzrokovan genetskim mutacijama PrPc-a. Da bi se sve ovo razumjelo treba objasniti vrste CJB-a.

CJB je bolest koja postoji u više oblika, točnije u četiri. Prvi oblik CJB-a je genetski CJB. Ovdje se bolest nasljeđuje po mutiranom genu koji bi u običnom obliku trebao djelovati na sintezu PrPc, ali u mutiranom djeluje na sintezu PrPsc-a. Bolest se rijetko može naći u obiteljima koje u prošlosti nisu imale CJB-a. U Velikoj Britaniji, gdje živi 58 milijuna stanovnika, pronađeno je tek nekoliko slučajeva ovog tipa CJB-a.

Drugi oblik je jatrogeni CJB. To je rjeđi oblik CJB-a od genetskog. Može se slučajno prenijeti tijekom operacija sa zaraženim instrumentima. Pojavljuje se samo nakon greške liječnika koji su koristili zaražene instrumente ili zaraženim rožnicama. Zabilježena su samo 2 slučaja na 58 milijuna stanovnika.

Treći oblik je varijanta CJB-a. Skraćeno se zove vCJB. Prvi je put zabilježena 1996. godine. Pojavila se u Velikoj Britaniji, no bilo je nekoliko slučajeva u Italiji, Francuskoj i Irskoj. Povezuje se uz BSE, a nastaje kada osoba pojede govedinu zaraženu s BSE-om.

Četvrti, ujedno i najčešći, oblik jest sporadična CJB. Pronađen je u svim zemljama u kojima je tražena pa i u Hrvatskoj. Uzrok sporadične CJB zasad je nejasan. Nsajviše se vjeruje sljedećoj teoriji: PrPc se spontano pretvara u PrPsc bez ikakvog razloga. Ako je vjerovati toj teoriji broj PrPsc u mozgu jednostavno raste i mijenja strukturu mozga. Tako je nemoguće predvidjeti bolest.

vCJB je razlikuje se od sporadične CJB. Pokazalo se, naime, da se sporadična CJB pojavljuje u zemljama kojima nikada nije zabilježen ni jedan slučaj BSE-a. Varijanta-vCJB je prvi put registrirana 1996. godine kada je na vrhuncu bila

epidemija BSE u V. Britaniji. Otkriveno je da je prion koji je u osobi zaraženoj vCJB-om, različit onom koji se može naći u osobi zaraženoj sporadičnom CJB, odnosno vrlo je nalik onom koji uzrokuje BSE. Druga razlika je saznanje da vCJB uglavnom pogađa mlađe osobe, u prosječnoj dobi od 27 godina iako je bilo nekoliko slučajeva zaraze osoba s više od 70 godina. Sporadična CJB se pojavljuje u osoba starijih od 50 godina, ali su zabilježeni i tinejdžeri s tom bolešću (3,10,18).

Varijanta CJB-a razlikuje se i po trajanju bolesti. vCJB traje do nekoliko godina, a sporadična CJB može trajati mnogo kraće, do nekoliko mjeseci. Bilo je čak i slučajeva u kojima je bolest trajala tri tjedna. Važno je reći da bolest ima jako dugu inkubaciju koja može trajati i do 20 godina. No kad tko god od nje oboli ubrzo umre.

Varijanta se razlikuje i po predznacima. vCJD se u početku ne razlikuje nekih drugih neuroloških bolesti dok se sporadična može odmah prepoznati prema posebno obilježenom EEG-u (18).

Za CJB i sve prethodno spomenute prionske bolesti nema lijeka (3,10,16,18).

Gerstmann-Straussler-Scheinker sindrom GSS

GSS je krajnje rijetka neurodegenerativna bolest koja je do danas pogodila nekoliko obitelji. Riječ je o nasljednoj bolesti, koja se razvija u četrdesetoj godini života i traje od 2 do 10 godina.

Bolest se očituje kroz ataksiju, neorijentiranost, slabost pri hodu. Nadalje, ataksija prelazi u potpunu oduzetost i slijede: demencija, problemi s govorom, neobične kretnje očima, problemi s vidom, čak i sljepoća.

Za bolest nema lijeka. Može se samo olakšati simptome pacijentima. Terapijom lijekovima predznaci bolesti mogu se smanjiti.

Bolest u trajanju od 2 do 10 godina spora je i napredujuća. Na poslijetku bolest uzrokuje potpunu oduzetost i pacijent pada u komu, nakon čega umire. Oboljele osobe često umiru i od sekundarne zaraze odnosno upale pluća.

NINDS je američki nacionalni institut za neurološke poremećaje i moždani udar.

Liječenjem GSS-a najviše se bavi National institute for neurological diseases and stroke-NINDS. Za sada, kao i kod svih ostalih TSE-a, nema većih uspjeha. Naime, još nije otkriven način prijenosa i preobrazbe rPc-a u PrPsc. Kada je riječ i o ovoj bolesti neuspjeh ne izostaje (10,16).

Fatalna obiteljska nesanica FFI

Fatal familial insomnia-FFI je nasljedna bolest. Očituje se kroz niz predznaka kojima prethodi propadanje talamusa - dijela mozga koji među ostalim upravlja i snom. Ti su predznaci uglavnom posljedica kronične neispavanosti.

Bolest se može prepoznati i po amiloidnim naslagama

u mozgu. FFI je posljedica mutacije gena za sintezu PrP-a koja se nasljeđuje kao i svaka mutacija. Mutacija na genu za sintezu PrP-u događa se na 178 kodonu. Točnije kod zdravog PrP-a na 178. mjestu nalazi se asparagin, a kod bolesnog asparaginska kiselina. Ova je bolest dominantna i autosomna, znači napada oba spola jednako i nemoguće ju je spriječiti. Bolest napada područje koje upravlja spavanjem – talamus, odnosno, mutacije PrP-a događaju se u stijenka stanica talamusa. Talamus je mjesto komunikacije kroz koji prolaze sve informacije između mozga i tijela. Kada je čovjek umoran talamus šalje informaciju i tijelo pada u vegetativni san. Kada je talamus oštećen ne nastupa san. I ova je bolest napredujuća. Nesanica ne nastupa odjednom nego osoba svakim danom sve manje i manje spava. Posljedice nesanice su povećani krvni tlak, pojačano lučenje hormona, razdražljivost i povećana tjelesna temperatura. Sve su to posljedice poremećaja rada talamusa. Veći nedostatak sna dovodi do halucinacija i kome.

Na istraživanju jedne talijanske obitelji od 288 članova, kroz 6 naraštaja otkriveno je 29 osoba s poremećajem spavanja. Srednja dob pacijenata bila je 47 godina, a bolest je najčešće trajala 18 mjeseci.

Bolest nastupa u 4 razine. Prva se razina koja traje oko četiri mjeseca može prepoznati po psihičkim problemima poput paranoje i bizarnih fobija. Druga razina u trajanju od oko pet mjeseci, uključuje halucinacije, paranoju, povećano znojenje i razdražljivost. Treća razina koja traje oko tri mjeseca očituje se kroz potpunu nesanicu i gubitak tjelesne mase. Na četvrtoj razini koja može potrajati i šest mjeseci, a potpuna nesanica još traje, uočena je demencija. Prije smrti koja nastupa naglo oboljeloga zahvaća motorna afazija. Bolest se može prepoznati tek u srednjoj dobi i to najčešće nakon što su osobe imale potomaka i bolest se vjerojatno već prenijela. Zato je iznimno važna genetska terapija i rano otkrivanje bolesti, ne radi liječenja oboljeloga nego da se spriječi njezino širenje.

Danas se intenzivno radi na genetskoj terapiji liječenja bolesti. Terapija bi, kada bi se provodila, uključivala ubacivanje zdravih gena na mjesto bolesnih. Za to je važno prvo izolirati gen odgovoran za sintezu bjelančevine. Budući da nema lijekova genska je terapija jedni mogući način liječenja FFI-a (10,16).

Alper's sindrom

Alper's sindrom, AS, rijetka je neurodegenerativna bolest koja napada djecu. Ona je jedna od rijetkih prionskih bolesti djece. Biopsije mozga pokazuju da u tom slučaju propada gotovo cijeli mozak. Uništava se mijelin i neuroni. Najprije se oštećuje mijelin te oštećeno tkivo zamjenjuje vezivno tkivo tj. ono ovapnjuje, sklerozira. To je međutim jedina spongiformna encefalopatija, koja se ne može sa sigurnošću dovesti u svezu sa prionima.

Riječ je o napredujućoj bolesti koja uzrokuje demenciju, sljepilo, gluhoću, paralizu i na kraju smrt. Bolest pogađa koru mozga, bazalne ganglije i moždano deblo. AS uzrokuje ataksiju, retardaciju, mioklonus, arefleksiju (nedostatak refleksa), hipotoniju, poremećaje disanja i poremećaje rada

jetre te hepatitis ili cirozu jetre, od čega pacijet najčešće umire.

AS pogađa djecu od 1 do 2 godine, a liječenje se uglavnom svodi na davanje antiepileptičkih preparata i transplantaciju jetre. Transplantacija jetre ne može pomoći oštećenju mozga pa pacijent ipak umire (10,16).

Korisni prioni

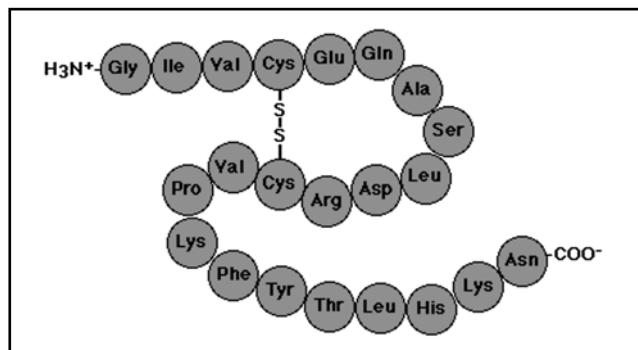
Koliko je do sad poznato prioni sami po sebi nemaju neku jasnu funkciju, barem ona još uvijek nije otkrivena. Zna se samo da se opasni prioni mogu naći u osobama koje boluju od prethodno opisanih bolesti.

Prioni su vjerojatno najbolji lijek protiv bilo kojeg virusa, ali ova je teorija tek u povojima. Znanstvenicima je to do danas uspjelo samo s mahovinom. Možda bi se moglo isto učiniti i s višim oblicima organizama. Zna se da je za zaradu virusom potrebno da zdrava stanica dođe u doticaj sa zaraženom. Tada se virusi premještaju sa zaražene na zdravu koju zaraze. Kod mahovine su, međutim, znanstvenici otkrili da kada se prioni nakupe u stanici nastane prepreka koju virusi ne mogu probiti što zaštićuje organizam.

Slično se radi i s gljivicom *Saccharomyces cerevisiae*, odnosno kvaščevom gljivicom, najproučavanijom gljivicom. Kod nje je pronađen neobičan način nasljeđivanja. Otkriveno je da su prioni imali ključnu ulogu u preživljavanju gljivica u proteklih 300 milijuna godina jer su im omogućivali prilagodbu vanjskim uvjetima. Poznato je da svaki organizam reagira na vanjske utjecaje, te da zračenje ili nagle promjene temperature uzrokuju mutacije. Jednom kada geni za neku bjelančevinu mutiraju, nema povratka već svojstvo nasljeđuju svi naraštaji. Organizam se ne može vratiti u prijašnje stanje. Primjerice kada jednom temperature padnu mutirani organizmi odumiru, a oni koji nisu podlegli mutaciji preživljavaju.

Pokazalo se da prioni mogu promijeniti bjelančevinu bez da mijenjaju gen stoga oni mogu promijeniti mutiranu bjelančevinu u njenu prijašnju formu i vratiti joj prijašnju funkciju (10).

Ova teorija ruši sve teorije o evoluciji jer upućuje na to da nosilac nasljeđivanja nije samo DNA, nego i prioni.



Slika 3. Redosljed aminokiselina u PrPsc

Otkriveno je da prioni možda igraju veoma važnu ulogu u procesu pamćenja i u nastajanju stanica nakon začeća, odnosno u staničnoj diferencijaciji. Takvi se projekti, nažalost, drže u tajnosti (10,16).

Mogućnosti liječenja

Za sad se ne zna kako širenje PrPsc točno djeluje i uništava stanice. Prioni se nakupljaju u stjenkama neurona, tzv. lizosomima, a kada stanica umre nastaje rupa te se prioni šire na okolne stanice.

Znači za ove bolesti lijeka nema. Stanley B. Prusiner, najveći stručnjak na tom području i otkrivač priona, misli da je rješenje u trodimenzionalnoj strukturi. Proizvođači lijekova bi, misli Prusiner, mogli napraviti lijek koji bi β -naboranu plohu pretvorio u α -uzvojnica te ju ostavio stabilnom u tom obliku. Tako bi se nenormalni prion pretvorio u normalnog i ostao tako promijenjen.

Druga mogućnost liječenja jest genska terapija. Prusinerovi su kolege uspjeli uzgojiti miša koji uopće nema PrP-a, naime, uspjeli su mu izbaciti gen koji je odgovoran za sintezu PrP-a. Jedini je problem što se ne zna koje su posljedice gubitka PrP-a. Za sad nijedna životinja kojoj nedostaje PrP nije pokazala abnormalnost. Čini se, stoga, da su PrP potpuno nebitni za život. Hoćemo li uskoro primati antigene injekcije koje će sprečavati sintezu priona? Daljnja su istraživanja pokazala da u životinja koje nisu imale PrPc nije moguće bilo izazvati TME (10).

Držimo da, ukoliko organizmu oduzmemo PrPc, oduzeli smo mu obranu od mutacija. Zašto? Pa djelomično je dokazano da prioni mogu pomoći organizmu u obrani od mutacija, stoga ako organizmu oduzmemo prione on se neće moći obraniti od njih. Bjelančevine u organizmu podložne su promjenama. One su dinamične i često se mijenjaju uslijed vanjskih podražaja. Čini mi se da prioni u tim okolnostima djeluju kao «puferi» ublažujući nagle promjene te sprječavajući promjenu bjelančevina čine održavaju prirodnu ravnotežu u tijelu. Prioni možda onemogućuju mitozu živčane stanice, te kumulaciju iskustva i znanja i glavni su čimbenik evolucije (10).

Kada se ova slagalica sastavi pronaći će se rješenje za prionske bolesti.

LITERATURA / REFERENCES:

1. Batinger JR, Bowman KA, Prusiner SB: Replication of the scrapie agent in hamster brain precedes neuronal vacuolization. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983; 42:539-547
2. Bastian FO, Hart MN, CancWa PA: Additional evidence of spiroplasma in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1981.; 2:660
3. Bielen I, Dugonjić A, Vukadin S, Hlavka V: Differences between sporadic CJD and a newly recognized variant of disease, *Neurol Croat*, 1997.; 46: 49-57
4. Cho Hj: Requirement of a protein component for scrapie infectivity. *Intervirology* 1980.; 14:213-216
5. Cho Hj: Inactivation of the scrapie agent by Proteinase. *Can J Comp Med* 1983.; 47:494-496
6. Czub M, Braig HR, Blode H, et al: The major protein of SAF is absent from spleen and thus not an essential part of the scrapie agent. *Arch Virol* 1986.; 91:383-386
7. David-Ferreira JR, David-Ferreira KL, Gibbs Cj Jr, et al: Scrapie in mice: Ultrastructural observations in the cerebral cortex. *Proc Soc Exp Biol* 1968.; 127:313-320
8. De la Monte S, Moore T, Hedley-Whyte ET: Vacuolar encephalopathy of AIDS. *N Engl J Med* 1986.; 315:1549-1550
9. Gajdusek DC: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977.; 197:943-960
10. Marković M. Prioni i prionske bolesti. *Maturalni rad*. 2004. Pula 27.str.
11. Merz PA, Rohwer RG, Kasczak R, et al: Infection-specific particle from the unconventional slow virus diseases. *Science* 1984.; 225:437-440
12. Merz PA, Somerville RA, Iqbal K, et al: Abnormal fibrils from scrapie-infected brain. *Acta Neuropathol* 1981.; 54:63-74
13. Narang HK: Scrapie, an unconventional virus: The current view. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987.; 184:375-388
14. Narang HK: A chronological study of experimental scrapie in mice. *Virus Res* 1988.; 9:293-306
15. Narang HK, Asher DM, Gajdusek DC: Tubulofilaments in negatively stained scrapie-infected brains: Relationship to scrapie-associated fibrils. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987.; 84:7730-7734
16. Prusiner SB: Prions and neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 1987.; 317.1571-1581
17. Prusiner SB, McKinley MP, Bowman KA, et al: Scrapie prions aggregate to and from amyloid-like birefringent rods. *Cell* 1983.; 35:349-358
18. Telarović S., Vejnović B., Marković D., Pažanin L., Maračić L. Sporadic Creutzfeldt-Jacob disease and diagnostic accuracy of electroencephalography. *Neurol Croat* 1999.;48:99-104
19. Townsend R, Archer DB, Plaskitt KA: Purification and preliminary characterization of spiroplasma fibrils. *J Bacteriol* 1980.; 142:694-700
20. Townsend R, Plaskitt KA: Immunogold localization of p55-fibril protein and p25-spirahn in spiroplasma cells. *J Gen Microbiol* 1985.; 131: 983-992
21. Tully JG, Whitcomb RE, Clark HE, et al: Pathogenic mycoplasmas: Cultivation and vertebrate pathogenicity of a new spiroplasma. *Science* 1977.; 195:892-894
22. Vernon ML, Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, et al: Virus-like particles and nucleoprotein-type filaments in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1970.; 2:964-966
23. Whitcomb RF: The genus Spiroplasma. *Ann Rev Microbiol* 1980.; 34: 677-81.