

Priony – zagrożenia biologiczne spuścizną byłego tysiąclecia

mgr MALWINA ANNA ZUŻEWICZ
Akademia Medyczna w Warszawie
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

Wyodrębnienie prionu – patogenu o unikalnych właściwościach oraz potwierdzenie jego udziału w neurodegeneracyjnych i śmiertelnych chorobach ludzi sprawiło, iż poznanie mechanizmów jego działania stanowi niełatwą i pilną do rozwiązania zagadkę. Zmusza do zastanowienia się, jaki jest stopień narażenia pracowników i jakie są sposoby ochrony przed rozwojem chorób prionowych.

Ze względu na poznane możliwości zakażenia, wynikające z obecności patogenu w miejscu pracy, jak i potencjalne zagrożenia, trudne do przewidzenia z powodu niezwyklej wytrzymałości na czynniki środowiska, należy zwrócić uwagę na grupy osób mające kontakt z potencjalnymi źródłami zakażenia.

Narażeni na zakażenie prionami są pracownicy uboju bydła oraz zatrudnieni w przemyśle przetwórstwa mięsa. Styczeńność z materiałem zakażonym mogą mieć pracownicy przemysłu farmaceutycznego, gdy do produkcji leków lub szczepionek wykorzystywane są odpowiednio żelatyna i albumina otrzymywane od bydła. Obecność prionów wykazano również w bydłych preparatach hormonalnych. Chociaż brak na to danych, to prawdopodobna jest możliwość zakażenia prionami osób mających kontakt z gatunkami zwierząt cierpiących na choroby prionowe. Kontakt z takimi zwierzętami mają weterynarze, zootechnicy, pracownicy lasów, czy ZOO, a także pracujący ze zwierzętami laboratoryjnymi.

Z powodu braku satysfakcjonujących metod diagnostycznych i trudności w oszacowaniu, jaka część populacji ludzkiej jest zakażona, każdy człowiek – zwłaszcza w roli pacjenta – powinien być traktowany jako potencjalnie zainfekowany prionami. **Narażony na zakażenie jest personel medyczny**, zwłaszcza wykonujący zabiegi i badania inwazyjne u chorych z demencją.

Dostarczenie dowodów na to, że przyczyną zachorowań mogło być spo-

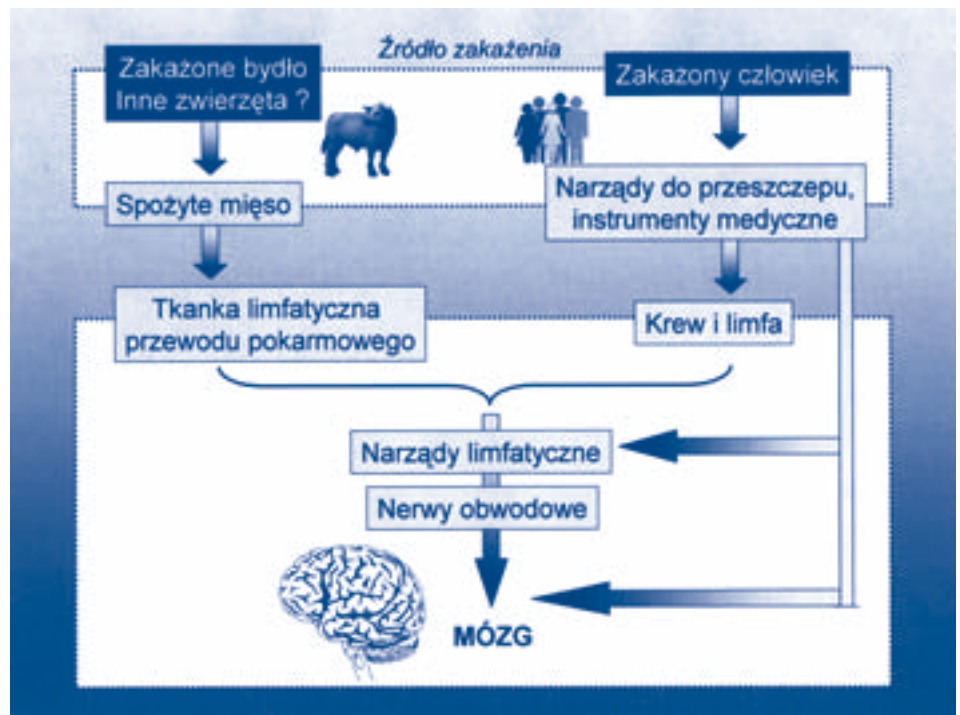
życie wołowiny zwierząt chorych na gąbczastą encefalopatię bydła (BSE), zmusiło naukowców i władze wielu krajów do podjęcia działań w celu poznania zjawisk dotyczących prionów [6,11,13].

Między innymi nie ma odpowiedzi na pytanie, jakim źródłem zagrożenia dla człowieka są inne organizmy. Ustalenie, czy możliwe jest przełamanie barier międzygatunkowych, nie jest łatwe. Objawy chorób prionowych ujawniają się po długim okresie, niektóre zwierzęta nie zapadają na nie, co jednak nie wyklucza ich roli w przenoszeniu patogenu. Ponadto nie znana jest dawka infekcyjna, a w organizmie niektórych zwierząt stwierdza się obecność kilku form białka prionowego [10,16].

Trwają badania nad ustaleniem drogi zakażenia. Naukowcy są zgodni, co do możliwości zainfekowania drogą pokar-

mową. Proponowany jest następujący sposób rozprzestrzeniania się prionów. Po ich dostaniu się do światła jelita, przenikają do tkanki limfatycznej przewodu pokarmowego i naczyniami limfatycznymi docierają do śledziony, węzłów limfatycznych oraz migdałków. Tam dochodzi do ich namnożenia i przedostania się do unerwiających te narządy nerwów. Następnie poprzez włókna nerwowe priony docierają do rdzenia kręgowego i mózgu. Prawdopodobnie w rozprzestrzenianiu tego patogenu biorą udział limfocyty B (rys. 1) [2, 3].

Stwierdzono możliwość zakażenia prionami po transplantacji narządów pochodzących od zakażonego dawcy. Szczególne ryzyko istnieje, gdy przeszczepiana jest opona twarda lub rogówka. Ryzyko zakażenia występuje także po transfuzji krwi, zabiegach chirurgicznych oraz przy inwazyjnych metodach diagnostycz-



Rys. 1. Drogi zakażenia i rozprzestrzenianie się prionów w organizmie człowieka

nych – na przykład implantacji elektrod do mózgu. Prawdopodobne jest również wniknięcie patogenu przez uszkodzoną skórę [1,4,13,19].

Zainteresowanie chorobami prionowymi trwa od 250 lat. Już w pierwszej połowie XVIII wieku zwrócono uwagę na chorobę owiec – skrapie, której przyczyną – jak się później okazało – były priony. Badania nad schorzeniami prionowymi ludzi rozpoczęto jednak dopiero w XX wieku. Pierwszą wyodrębnioną jednost-

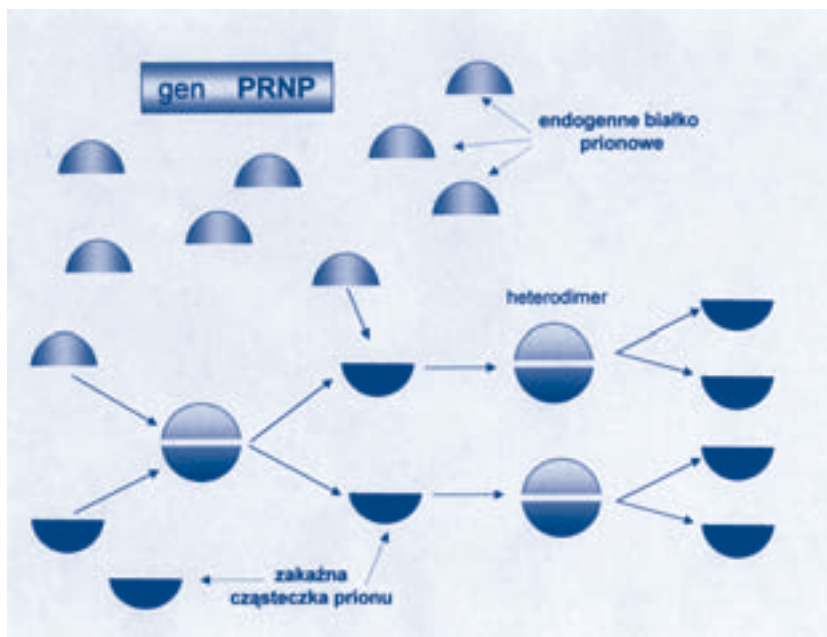
Rezultatem podjętego wysiłku było sformułowanie w 1984 roku teorii prionów jako zakaźnego białka, za którą jej twórca otrzymał trzynastcie lat później nagrodę Nobla. Dzięki uhonorowaniu S. Prusiner'a tym wielkim wyróżnieniem, świat nauki uznał to niewielkie, bo o masie 27-30 kDa, białko prionowe – PrP (ang. Prion Protein) za nowy czynnik zakaźny. Jednak dla wielu naukowców istniejące dane nie są wystarczające, by przyjąć teorię S.Prusiner'a.

ciem dla zwolenników koncepcji prionów jako typowych wirusów jest stwierdzenie obecności białek o sekwencji aminokwasów identycznej z sekwencją białka patogennego. Te endogenne białka występują w prawidłowych komórkach zarówno ludzi i zwierząt, jak i grzybów, a nawet bakterii. Często określane są skrótem PrP^c (ang. Prion Protein cell). Sekwencja jednego z tych białek jest zapisana w genie PRNP obecnym w każdej ludzkiej komórce. Poziom ekspresji tego genu uzależniony jest od typu komórki, a powstały produkt stanowi składnik błony komórkowej, pełniąc w niej nie poznana jeszcze funkcję [12,14,21]. U grzyba *Podospora anserina* białko prionowe niezbędne jest w cyklu rozwojowym [8]. Również prawidłowa struktura białka prionowego ludzi jest konieczna do właściwego funkcjonowania układu nerwowego. Mutacje białka PrP występujące u cierpiących na choroby prionowe, takie jak: CJD, śmiertelną dziedziczną bezsenność (FFI), czy chorobę Gerstmann'a – Strausler'a – Scheinker'a (GSS) są przyczyną zaburzeń przejawiających się, zależnie od schorzenia, ataksją, ośpieniem, czy zanikami pamięci [10,12].

Decydująca wydaje się być konformacja białka prionowego. Według jednej z hipotez patogenne PrP oddziałując na formę białka endogennego przyczynia się do zmiany jego struktury. Jak w „reakcji łańcuchowej” dochodzi do przemiany konformacji utworzonej głównie z α -helisy do postaci nieprawidłowej z przewagą struktury β -helikalnej (rys. 2).

Powstałe cząsteczki białka wykazują odmienne właściwości, są trudno rozpuszczalne, tworzą agregaty, a ich nagromadzenie w komórce prowadzi do jej zmian morfologicznych i śmierci [12]. Proponowany mechanizm jest zgodny z obserwacją, iż w układzie nerwowym występują zarówno prawidłowe jak i nieprawidłowe postacie białka prionowego.

Wszystkie choroby prionowe charakteryzują się zmianami zwyrodnieniowy-



Rys. 2. Powielanie cząsteczki prionu poprzez działanie na zmianę konformacji endogennego białka człowieka (PRNP – objaśnienie w tekście)

ką chorobową była kuru – choroba występująca wśród członków plemienia Nowej Gwinei rytualnie spożywających mózg zmarłych członków rodu. Za badania nad rozwojem choroby kuru, w 1976 roku Carleton Gajdusek otrzymał nagrodę Nobla. Jednak największe zasługi w odkryciach związanych z prionami należą do Stanley'a Prusiner'a, który w 1972 roku, po przebadaniu cierpiącego na chorobę Creutzfelda-Jacoba (CJD), rozpoczął badania nad etiologią schorzenia.

Wielu badaczy uważa, iż prion może zawierać niewielką ilość kwasu nukleinowego, dobrze chronionego przez strukturę białkową, a jego mechanizm powielania jest podobny jak u znanych od dawna wirusów. Jednak w odróżnieniu od wirusów, cząsteczka prionu nie traci zdolności do namnażania się po działaniu czynników uszkadzających kwasy nukleinowe – takich jak nukleazy czy promieniowanie UV [5,7,9,17].

Zaskakującym i niekorzystnym odkry-

mi układu nerwowego, z tego też powodu określane są wspólnie skrótem TSE (transmissible neurodegenerative disease). Mimo iż przebieg ich nie jest jednokowy u poszczególnych gatunków, to ich wspólną cechą jest długi okres inkubacji trwający od kilku miesięcy do kilkudziesięciu lat. Wyodrębnionych postaci TSE jest kilkanaście [20].

Zapadają na nie zwierzęta gospodarskie: kozy, owce, bydło oraz inne występujące w bliskim otoczeniu człowieka, jak: chomiki, świnki morskie, koty domowe. Na niektóre postaci chorują zwierzęta wolno żyjące, czy spotykane w ZOO, między innymi: łosie, jelenie, norki, małpy, antylopy, pumy, oceloty [20].

Przykładami różnych postaci (pasożytnych) chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego (TSE), notowanych wśród zwierząt są: zakaźna encefalopatia norek, chroniczna wyniszczająca choroba zwierzęcy płowej, encefalopatia egzotycznych zwierząt kopytnych, gąbczasta encefalopatia kotów oraz gąbczasta encefalopatia bydła (BSE) [20].

Najwięcej rozgłosu spośród wymienionych chorób prionowych, wywołała ostatnia z wymienionych. Notowana od 1985 r. postać BSE, określana również „chorobą wściekłych krów”, wywołała w zeszłym wieku epidemie, w której padło ok. 200 tysięcy sztuk bydła. Prawdopodobną przyczyną zachorowań było przełamanie bariery międzygatunkowej po dodaniu do paszy bydłowej preparatów otrzymanych od owiec [18].

Znacznie bardziej niepokojące stały się jednak doniesienia dotyczące nowego wariantu choroby Creutzfelda-Jacoba (nvCJD), która pojawiła się u ludzi poniżej 35 roku życia – odmiennie niż znane wcześniej postaci CJD obserwowane u ludzi po 40 roku życia.

W sytuacji, gdy choroba jest nieuleczalna i śmiertelna dla ludzi, a szanse na otrzymanie w niedługim czasie leku są niewielkie, jedyną metodą ochrony pracowników pozostaje profilaktyka. Na

dzień dzisiejszy niemożliwe jest zastosowanie szczepionek czy surowic odpornościowych, gdyż patologiczne białko prionowe jest rozpoznawane przez organizmy jako własne, co przejawia się brakiem odpowiedzi układu odpornościowego [20].

Metodą zapobiegania pozostaje zatem wypracowanie i stosowanie odpowiednich procedur postępowania z materiałem zakaźnym i eliminacja patogenu ze środowiska pracy. Ze względu na wyjątkowo wysoką oporność prionów na środki fizykochemiczne, konieczne jest zweryfikowanie stosowanych metod dezynfekcji i sterylizacji [16,17]. Obecnie, by nie dopuścić do rozprzestrzeniania się czynnika zakaźnego, likwidowane są stada zwierząt. W przyszłości być może zostaną wykorzystane metody genetyczne do otrzymania zwierząt niepodatnych na zakażenie prionami.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adam D.: *Tissue donations slump after revelations about misuse*. Nature 409:655/2001
- [2] Aguzzi A.: *Blood simple prion diagnostics*. Nature medicine 7: 289-290/2001
- [3] Brown P.: *Spongiform encephalopathies: B-lymphocytes and neuroinvasion*. Nature 390: 662-663/1997
- [4] Brown P., Preece M.A., Will R.G.: „*Friendly fire*” in medicine; hormones, homographs and Creutzfeldt-Jacob disease. Lancet 340:24-17/1992
- [5] Bruce M.E., Dickinson A.G.: *Biological evidence that scrapie agent has an independent genome*. Journal of General Virology 68: 79-89/1987
- [6] Bruce M.E., Will R.G., Ironside J. W., McConnell I., Drummond D., Suttie A., McCordle, Chree A., Hope J., Brikett C., Cousens S., Fraser H., Brrostock C.: *Transmissions to mice indicate that ‘new variant’ CJD is caused by the BSE agent*. Nature 389: 498-501/1997
- [7] Chesebro B.: *BSE and prions: uncertainties about the agent*. Science 279: 42-43/1998
- [8] Coustou V., Deleu C., Saupe S., Begueret J.: *The protein product of the het-s heterokaryon incompatibility gene of the fungus „Podospora anserinae” behaves as a prion analog*. P.N.A.S. USA 94: 9773-9778/1997
- [9] Farquar C.F., Somerville R.A., Bruce M.E.: *Straining the prion hypothesis*. Nature 391:345-346/1998
- [10] Goldfarb L.G., Brown P.: *The transmissible spongiform encephalopathies*. Annul Rev. Microbiol. 46: 57-65/1995
- [11] Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S., Sidle K.C.L., Gowland I., Collinge J., Doey L.J., Lantos P.: *The same prion strain causes v CJD and BSE*. Nature 389, 448-450/1997
- [12] Harris D.A.: *Cellular biology of prion diseases*. Clinical Microbiology Reviews 12:429-444/1999
- [13] Lasmez C.I., Deslys J.P., Demaimay R., Adjou K.T., Hauw J-J., Dormont D.: *BSE transmission to macaques*. Nature 381:743-744/1996
- [14] Laurenson I. F. Whyte A.S., Fox C., Babb J.R.: *Contaminated surgical instruments and variant Creutzfeldt-Jacob disease*. Lancet 354:1823/1999
- [15] Liebman S.W.: *The shape of the species barrier*. Nature 410:161-162/2001
- [16] Manuelidis L.: *Decontamination of Creutzfeldt-Jacob disease and other transmissible agents*. J Neurovirol. 3:62-65/1997
- [17] McDonnell G., Russell D.: *Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance*. Clinical Microbiology Reviews 12:147-179/1999
- [18] Schiermeier Q.: *Testing times for BSE*. Nature 409: 658-659/2001
- [19] Sivakumaran M.: *Transmission of BSE by blood transfusion*. Lancet 356: 1771-1772/2000
- [20] Tyler K.L.: Prions and prion diseases of the central nervous system (Transmissible neurodegenerative disease). In: Principles of infectious diseases. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolan R. (Eds.) Churchill Livingstone. 2000, 1971-1985
- [21] Wickner R.B., Taylor K.L., Edskes H.K., Maddelein M.-L., Moriyama H., Roberts B. T.: *Prions in Sacharomyces and Podospora spp.: protein-based inheritance*. Microbiology and Molecular Biology Reviews 63: 844-861/1999