

Füzi Miklós

BSE és egyéb prion betegségek

Bár a prion betegségek (spongiform encephalopathiák) már régóta ismert kórképek, a betegségcsoport csak az utóbbi években az angliai bovin spongiform encephalopathia (BSE) járvány és az első bizonyítottan állati eredetű humán prion fertőzések feltűnése után került a figyelem előterébe.

A prion betegségek a központi idegrendszer megbetegedései; az agyszövet degeneratív elváltozását okozzák, amely az agyállomány szivacsos (spongiform) el-fajulásához vezet. Az elváltozás hátterében az idegsejtek pusztulása és egy másik sejttypus, az asztrociták, reaktív felszapo-

rodása áll. A degeneratív szövettani kép a prion betegségek esetében azért meglepő, mert fertőző, illetve átvihető betegségekről van szó, így azt várhatnánk, hogy az érintett szervezetben gyulladási reakció alakul ki. Jelenlegi ismereteink szerint a prion betegségek az egyetlen olyan ismert betegségcsoport, amely igazoltan fertőző és mégis degeneratív szövettani képet mutat. A jellegzetes szövettani kép mellett valamennyi prion betegségre jellemző a rendkívül hosszú lapangási idő (emberi megbetegedés esetén több évtized is lehet), a befolyásolhatatlan progresszió és a halálos kimenetel.

Humán prion betegségek

A prion betegségek közé egyaránt tartoznak humán és állatok között előforduló betegségek (1. táblázat). A humán kórképek közül a legfontosabb a Creutzfeldt–Jakob betegség (CJD), amely az egész világon előfordul; incidenciája 0.5–1 eset/1 millió lakos/év. Vezető tünete a demencia, a leépülés. A CJD esetek egy része (10–15%-a) familiáris, kis hányada (1%) nozokomiális fertőzés (idegsebészeti beavatkozás, agyalapi mirigyből kivont hormon-terápia, dura mater, illetve cornea transzplantáció) következménye, a

megbetegedések legnagyobb része azonban ismeretlen eredetű. A Gerstmann–Sträussler–Scheinker kór (GSS) és a fatális familiáris inszomnia (FFI) a CJD speciális fajtáinak tekinthetők. A GSS-ban a kisgyermekkorban kezdődő és ennek megfelelően az ataxia, az FFI-ben pedig az alvászavar a vezető tünet. Mindkét betegség rendkívül ritka és kizárólag familiárisan fordul elő. Humán kórkép még ezenkívül a kuru, a Pápua Új-Guinea-i bennszülöttek betegsége, amely rituális kannibalizmussal terjedt az 1950-es és 1960-as években (1,2,3).

Állatok között előforduló prion betegségek

Az állati betegségek közül legrégebben ismert a scrapie (magyar nevén surlókór) a juhok és kecskék betegsége. A világ igen sok országában leirták már. Magyarországon az 1950-es évek végén és az 1960-as évek elején okozott járványt a juhok között Miskolc környékén; azóta előfordulásáról nem tudunk. A surlókórban szenvedő állatok erős viselkedést éreznek, aminek enyhítésére tesztüket kerítéshez, fához dörzsölik, „súrolják”. Erről a jellegzetes mozgásról kapta a betegség mind angol, mind magyar nevét (scrapie, surlókór). Érdekes, hogy a humán prion betegségekkel ellentétben a surlókór a juhok és kecskék között kontakt úton is terjed (3).

Igen fontos körkép a bovin spongiform encephalopathia (BSE), amely az 1980-as évek közepén tűnt fel Nagy-Britanniában. A BSE-vel fertőzött szarvasmarhákban kezdetben fokozott ingerlékenység, félnétség figyelhető meg, majd később fizikailag leromlanak, járásuk bizonytalanra válik és gyakori a súlyos végtagremegés, illetve kollapszus. Az angol BSE járvány kialakulása a takarmányfeldolgozás technikájának megváltozásával hozható összefüggésbe. Az 1980-as évek elején az angol takar-

mánygyártó üzemek egy leegyszerűsített eljárást vezettek be az állati fehérjetáp (csontliszt) előállításánál: elhagyták a szerves oldószeres lipidmentesítést és csökkentették a hőkezelés hőmérsékletét. A megváltoztatott technológia viszont, feltehetőleg, lehetővé tette a takarmányba bekerült kórokozók életben maradását. A csontliszt készítéséhez már korábban is felhasználtak juhbel-sőségeket, amelyek között scrapie-vel fertőzött állatok szervei is lehetnek, azonban a technológiaváltást megelőzően nem tudunk prion betegség előfordulásáról a szarvasmarhák között. A táppal történő transzmissziót igazolja, hogy miután 1988-ban megtiltották az állati fehérjék szarvasmarhák (és juhok) táplálására való felhasználását, az inkubációs idővel arányosan csökkenni kezdett a megbetegedések száma és a járvány jelenleg már megszűnőben van. Eddig mintegy 170 000 szarvasmarha betegedett meg BSE-ben az Egyesült Királyságban és számos más — elsősorban európai — országban is voltak esetek, amelyek általában összefüggésbe hozhatók az angol szarvasmarha-, illetve takarmányimporttal. Szerencsére a BSE, akárcsak a humán prion betegségek,

1. táblázat

Természetes körülmények között előforduló prion betegségek

Betegség	Gazda
Creutzfeldt—Jakob betegség	ember
Gerstmann—Sträussler—Scheinker kór (GSS)	ember
fatális familiáris inszomnia (FFI)	ember
kuru	ember
surlókór (scrapie)	juh, kecske
bovin spongiform encephalopathia (BSE)	szarvasmarha
macskák encephalopathiája	macska
nyércek encephalopathiája	nyérc
krónikus senyvesztő betegség	szarvasfajok

nem terjed kontakt úton az állatok között, a perinatalis fertőzés pedig igen ritka, ezért várható, hogy az angliai járvány rövidesen megszűnik (1,2,3).

Ugyanakkor, sajnos a BSE járványának humán vonatkozása is van. Igazoltnak tekinthető, hogy a fertőzés átterjedt emberre és felelős az új variáns CJD (vCJD) megjelenéséért. A vCJD-t eddig 30 betegnél diagnosztizálták (29 angol, 1 francia) (4,3). A korábban ismert CJD esetektől némileg különbözik mind tüneteiben, mind patológiai képeben. A betegek fertőződése

feltehetőleg a kórokozót tartalmazó állati belsőségek fogyasztása révén következett be (3). Mivel a CJD lappangási ideje több évtized is lehet, nem jósolható meg mekkora lesz a vCJD járvány Nagy Britanniában 15—20 év múlva.

Prion betegség számos további állatfajban is előfordul (1. táblázat). A fertőzés ezekben a speciesekben a BSE-hez és a humán kórképekhez hasonlóan nem terjed kontakt úton, kivételt képez a különböző szarvasfajták prion betegsége; a krónikus senyvesztő betegség.

A prion betegségek etiológiája

A prion betegség kórokozóját még nem sikerült teljes bizonyossággal azonosítani, azonban fertőző szövetekkel végzett vizsgálatok alapján már számos tulajdonságát tisztázták. Megállapították, hogy rendkívül ellenálló hővel, savas pH-val és formaldehiddel szemben, érzékeny viszont az alkalikus pH-ra. Fehérjedenaturáló szerek, valamint fehérjebontó enzimek hatására elveszti fertőzőképességét, tehát proteint biztosan tartalmaz, ugyanakkor, meglepő módon rezisztens a nukleinsavat károsító fizikokémiai behatásokra (5,1,2). A kísérletek alapján Stanley B. Prusiner, a Kaliforniai Egyetem professzora 1982-ben megállapította, hogy az ágens fehérje természetű és megjelölésére a prion (proteinaceous infectious particle) elnevezést javasolta (5). Nem sokkal később Prusiner laboratóriumában izoláltak egy fehérjét (6), amelyről feltételezik, hogy módosult szerkezetű formája a kórokozóval azonos. A fehérjét prion proteinnak (PrP) nevezték el. A normál idegsejtekben és kisebb mennyiségben más szervekben is megtalálható.

Fiziológiás szerepe még nem teljesen tisztázott; valószínű, hogy részt vesz az ingerületátvitelben, valamint a réz anyagcserében, aminek révén befolyásolja a szuperoxid-diszmutáz enzim működését (1,2,7). A prion betegségben a PrP egy kóros változata szaporodik fel (jelölése PrP^{Scrapie} = PrP^{Sc}), amely nem denaturáló detergensokban nem oldódik és

proteinázokkal szemben ellenállóbb. A két fehérje aminosav-szekvenciája azonos, különbség csak másodlagos szerkezetükben van: a fiziológiás prion protein másodlagos konformációjában az α -helix, míg a kóros fehérjében a β -redőzött lemez struktúra dominál (1,2).

„PrP^{Sc} hipotézis” szerint a fertőzés kétféleképpen jöhet létre: vagy kívülről kerül be a szervezetbe kóros szerkezetű prion protein és a normál PrP-hez hozzátapadva annak konformációját a magáéhoz hasonlóvá alakítja, vagy az emberi, illetve állati szervezet PrP génjében található mutációk destabilizálják a molekula konformációját és magától („de novo”) létrejön a kóros szerkezet. A PrP^{Sc} molekulák mindkét esetben további normál konformációjú PrP molekulákhoz kötődnek és elindítják a szerkezetváltás láncreakcióját. Egyes megfigyelések szerint a szerkezetváltozáshoz egy „chaperon” fehérje közreműködésére is szükség van (1,2).

Több kísérleti eredmény valóban alátámasztani látszik a „PrP^{Sc} hipotézist” (1,2,3):

1. Az egyes szervekben kimutatható PrP^{Sc} mennyisége általában arányos az érintett szövetek fertőzőképességével.

2. A PrP toxikus a központi idegrendszerre.

3. Valamennyi familiárisan előforduló prion betegségben a beteg PrP génjében mutáció található.

4. Transzgenikus egereken, amelyek nagy mennyiségben hordoztak idegen PrP transzgent külső fertőzés nélkül is megjelentek a prion betegség tünetei, illetve más központi idegrendszeri tünetek.

5. Azokat a transzgenikus egereket, amelyek nem tartalmazznak PrP gént, nem lehet prion betegséggel megfertőzni.

Bár a fenti megfigyelések valóban arra utalnak, hogy a PrP igen fontos szerepet játszik a prion betegségek patogenezisében, a „PrP^{Sc} hipotézist” sok szakember mégsem fogadja el. A leggyakrabban említett kifogás: az elmélet nem tudja megmagyarázni a prion törzsek létezését. A surlókörnak mintegy 20 törzse ismeretes, amelyek különböző inkubációs idővel okoznak fertőzést és gyakran eltérő patológiai képet is mutatnak (1,2,3). Úgy tűnik, a különböző prion törzsekkel fertőzött szövetek proteináz kezelést követően meghatározott PrP Western blot képe is általában egyedi (8,9). A „PrP^{Sc} hipotézis” szerint a molekula harmadlagos szerkezetében előforduló különbségek lehetnek felelősek a törzsek létezéséért (1,2); nehezen hihető azonban, hogy egy fehérjemolekula 20-féle stabil harmadlagos szerkezettel rendelkezzen. Ugyanakkor a fent említett „bizonyítékok” sem teljesen egyértelműek (3).

1. Bizonyos esetekben az érintett szövetekben nem mutatható ki PrP^{Sc}, mégis fertőzőek. E miatt a GSS kór egy bizonyos típusánál újabban egyesek feltéte-

lezik, hogy a kórokozó nem maga a PrP^{Sc}, hanem a PrP-nek egy a sejtmembránra lokalizálódó alakja (1,2).

2. A PrP központi idegrendszeri toxicitása (mindkét konformációjú molekula toxikus) csak arra utal, hogy felelős lehet a tünetek kialakulásáért, de nem feltétlenül jelenti, hogy azonos magával a kórokozóval.

3. A PrP génben mutációt hordozó személyek jelentős részén életük végéig sem alakul ki prion betegség. Ugyanakkor, mivel a BSE eredetű vCJD-t eddig csak olyan személyek kapták meg, akik PrP génjükben egy bizonyos polimorfizmust hordoztak, felmerül, hogy a polimorfizmushoz hasonlóan a PrP mutációk is nem csak a fokozott fogékony-ságot közvetítik-e a prion fertőzéssel szemben.

4. Az idegen gént hordozó transzgenikus egerek szerveiben PrP^{Sc}-t egyáltalán nem tudtak kimutatni és a szöveteikkel végzett transzmissziós kísérletek sem voltak egyértelműek.

5. Bár a PrP gént nem hordozó egerek valóban rezisztensek prion fertőzésre, ennek más magyarázata is lehet nem csak az, hogy a PrP^{Sc} azonos a kórokozóval.

A kórokozóval végzett kísérleteket összefoglalva tehát azt mondhatjuk: az ágenst még nem sikerült egyértelműen azonosítani, így ezen a területen további kutatásokra van szükség.

A további kutatások lehetséges iránya

A kutatásban új irányt adhat a prion betegségek eltérő epidemiológiájának vizsgálata. Bár vannak feltételezések, ez idáig nem sikerült tisztázni miért terjednek a prion betegségek kontakt úton juhok, kecskék és szarvasok között és miért nem más specioseknél (beleértve az embert is) (3). Ugyanakkor jelentős előrelépésnek tekinthető, hogy nemrég egy amerikai kutatócsoport igazolta: a természetes scrapie-ben szenvedő juhok környezetében a szénaatkák fertőzőek (10). Bár ez a felfedezés önmagában nem

magyarázza meg az epidemiológiai különbséget, mégis igen fontos, mert felhívja a figyelmet az esetleges környezeti tényezők szerepére a prion betegségek transzmissziójában. Talán nem véletlen, hogy a témával foglalkozó kutatók többségének megfigyelése szerint a surlókor juhok és kecskék között is csak természetes úton fertőződött állatok környezetében terjedt kontakt úton; mesterségesen, más állatok belső szerveivel parenterálisan, vagy szájon át fertőzött juhok környezetében nem (3). Ez arra utal,

hogy a prion betegségek természetes transzmissziójában egy közti gazda játszhat szerepet, amely csak bizonyos speciemekre (juhok, kecskék, szarvasfajok) képes átvinni az infekciót és nem található meg a beteg állatok (illetve ember) belső szerveiben (3). Ennek a közti gazdának az azonosítása valószínűleg sokat segítene a valódi kórokozó felismerésében.

A kórokozó (a valódi prion) izolálásának igen nagy volna a jelentősége, mert az ágens szokatlan tulajdonságai (rezisztencia hővel, alacsony pH-val, formaldehiddel, nukleinsavat károsító fiziko-kémiai behatásokkal szemben) egyértelműen arra utalnak, hogy újfajta mikrobáról van szó, amely feltehetően a baktériumokhoz, vírusokhoz vagy gombákhoz hasonlóan egy nagyobb mikroba csoport tagja. Az új mikroba csoportba pedig a spongiform encephalopathiakon kívül minden bizonnyal számos más betegség kórokozója is beletartozik. Feltehetőleg olyan betegségek kórokozóiról van szó, amelyekről a hosszú lappangási idő és a nem fertőző betegségre jellemző szövettani kép miatt nem is gondoljuk, hogy infektiók. Elképzelhető tehát, hogy a prion azonosítása lehetővé fogja tenni számos más betegség etiológiájának és patomechanizmusának jobb megértését is (3).

Végezetül meg kell említeni, nem zárható ki, hogy a BSE-hez hasonlóan más prion betegség is átterjedhet állatról em-

berre, ezért célszerű óvatosnak lenni bizonyos belsőségek (mindenekelőtt az agyvelő) fogyasztásával kapcsolatban.

IRODALOM:

- 1 Prusiner S. B., Scott M. R., DeArmond, S. J., Cohen F. E. (1998): Prion protein biology. *Cell* 93: 337–348 és az idézett irodalom.
- 2 Prusiner S. B. (1998): Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:13363–13383 és az idézett irodalom.
- 3 Füzi M.: Is the pathogen of prion disease a microbial protein? megjelenés alatt a *Medical Hypotheses*-ben és az idézett irodalom.
- 4 Ghani C., Ferguson N. M., Donnelly C.A., Hagensars T.J., Anderson R.M. (1998): Estimation of the number of people incubating variant CJD. *The Lancet* 352:1353–1354.
- 5 Prusiner S. B. (1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136–144 és az idézett irodalom.
- 6 Bolton D. C., McKinley M., Prusiner S.B. (1982): Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science* 218:1309–1311.
- 7 Brown D. R., Besinger A. (1998): Prion protein expression and superoxide dismutase activity. *Biochem. J.* 334: 423–429 és az idézett irodalom.
- 8 Collinge J., Sidle K. C. L., Meads J., Ironside J., Hill A. F. (1996): Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of „new variant” CJD. *Nature*. 383: 685–690.
- 9 Kuczius T., Haist I., Groschup M.H. (1998): Molecular analysis of bovine spongiform encephalopathy and scrapie strain variation. *J. Inf. Dis.* 178: 693–699.
- 10 Wisniewski H. M., Sigurdson S., Rubenstein R., Kascsak J. R., Carp R. I. (1996): Mites as vectors for scrapie. *The Lancet* 347:1114.