

6 Prionen

Alfred H. Gitter

normal harmlose Proteine der Zellmembran, insbesondere von Neuronen des ZNS und in lymphatischem Gewebe (bei Säugern und Vögeln gefunden); Funktion unklar: Mäuse können ohne Prion-Gen leben

Prionenkrankheiten: Transmissible spongiforme Enzephalopathie (TSE)

z.B. Creutzfeldt-Jacob-Krankheit (CJK), *Creutzfeldt-Jacob disease* (nach Hans G. Creutzfeldt und Alfons Jakob)

- 1967 Hypothese: Protein als Verursacher (T. Alper, J.S. Griffith)
- 1976 Nobelpreis für Physiologie oder Medizin an D.C. Gajdusek (mit B.S. Blumberg)
Kuru ("lachender Tod") auf Tiere (Schimpansen) übertragbar, *slow virus diseases*
- 1982 Isolierung eines proteaseresistenten Proteins bei CJK (D.C. Bolton et al.)
- 1982 Prusiners Hypothese: nicht via Virus!, Prion = *proteinaceous infectious particle*
- 1985 chromosomales Gen für Prion entdeckt
- 1990 gesunde (PrP^C) und kranke (PrP^{Sc} > PrP²⁷⁻³⁰) Proteinform haben gleiche AS-Sequenz
- 1995 neue Variante der CJK: nvCJK mit gleicher Prionenart wie bei BSE
- 1997 BSE ist auf Menschen übertragbar
- 1997 Nobelpreis für Medizin und Physiologie an Stanley B. Prusiner (allein)
- 2000 erster originärer BSE-Fall in Deutschland

Histopathologie: 1) Vakuolisierung der grauen Hirnsubstanz, 2) Neuronenverlust
3) Proliferation von Astrozyten; außerdem oft amyloide Plaques

genetische Disposition: mit Methionin-Methionin (statt homozygot oder heterozygot Valin) am Codon 129 der AS-Sequenz des PrP^C sind 40 % der Bevölkerung anfälliger für TSE (insbesondere für nvCJK)

	TSE ¹	Entdeckung	Einteilung der CJK
Mensch	CJK (Creutzfeldt, 1920; Jakob, 1921)	1921	<u>CJK</u> (meldepflichtige Krankheit, keine Therapie bekannt) Inzidenz 1 / 1 Mio. (Masters & Richardson Jr., 1978) vorwiegend > 60 Jahre alt, nach Ausbruch Tod in ≈ ½Jahr <u>ohne Mutation im Prion-Gen:</u> a) sporadisch (80 - 85 % der CJK) b) erworben (1 - 5 % der CJK): iatrogen, Kuru
	nvCJD ²	1995 (UK)	<u>mit Mutation im Prion-Gen:</u> c) vererbt (= familiäre CJK) (10 - 15 % der CJK)
	GSS ³ (Erbkrankheit)	1928	<u>nCJK oder vCJK oder nvCJK</u> bis Februar 2001: ≈ 100 Fälle (UK: 94, F: 3, Irl.: 1, D: 0), vorwiegend < 40 Jahre alt, nach Ausbruch Tod in ≈ 14 Monaten
	Kuru ⁴ (Gajdusek & Zigas, 1957)	1957	
Rind	BSE	1986 (UK)	auch bei anderen Säugern;
Schaf	Scrapie ⁵	1759	Katze: <i>Feline Spongiforme Encephalopathy</i>

Normales (PrP^C) und pathologisches Prion (PrP^{Sc}): Unterschied in der räumlichen Struktur.

Vermehrungsmechanismus: PrP^C ↔ β-PrP ↔ PrP^{Sc} seed → (irreversible Aggregation) PrP^{Sc}

PrP^{Sc}, aber nicht PrP^C, ist widerstandsfähig gegen den Abbau durch Protease-K Enzyme.
Mäuse ohne Prion-Gen erkranken nicht und produzieren auch keine infektiösen Erreger.
Katzen und Nerze können durch BSE-Prionen im Futter infiziert werden, Schweine nicht (?).
BSE-Infektion durch Rinderprodukte: die infektiöse Dosis ist unbekannt; Milch gilt als sicher.
Alternative Theorie (Minderheit; H. Diringer, L. Manuelidis): Viren mit Prionhülle verursachen TSE.

Therapie: bisher keine. In Zellkulturen beseitigen Antikörper gegen PrP^C sämtliches PrP^{Sc} (keine Neubildung, aber Abbau); auch Quinacrine und Chlorpromazin verhindern die PrP^{Sc}-Vermehrung (Korth et al., 2001).

Internet: www.fennerlabor.de/bfi/bse_spongiforme_enz_pathien.htm; www.cjd.ed.ac.uk; www.who.int/emc/diseases/bse

¹ andere TSE: fatale familiäre bzw. sporadische Insomnie

² nvCJK = neue Variante der CJK = *variant Creutzfeldt-Jacob disease* (erstmalig 1996 10 Fälle beschrieben)

³ Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (autosomal dominant), 1 - 10 Fälle / 100 Millionen Menschen pro Jahr

⁴ durch kannibalistische Riten wobei Hirn Verstorbener gegessen wurde (1959 beendet) auf Papua-Neuguinea

⁵ Traberkrankheit der Schafe und Ziegen, 1759 vom deutschen Veterinärmediziner Leopoldt beschrieben