

Прионы и прионные болезни

Сушков С.А., Аинулина Э.М.

Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия, e-mail:sserafim72@gmail.com

Prions and prionny diseases

Sushkov S.A., Ainulina E.M.

Tyumen state medical university of Health Ministry of the Russian Federation, Tyumen, Russia, e-mail:sserafim72@gmail.com

Прионы это совершенно новый класс инфекционных агентов, принципиально отличающийся от мира простейших, бактерий, грибов и вирусов.

Прионы представляют собой белковую частицу малого размера, где предшественником считается белок, образующий β -амилоиды. Эта частица особенно устойчива к инактивирующим воздействиям, не содержит в своём составе нуклеиновую кислоту и постоянно находится во внутренней среде клеток. Особое строение прионов приводит к тому, что человеческий организм не замечает их и не вырабатывает против них антитела. Это неизбежно влечет за собой развитие заболевания. От момента проникновения приона в организм до развития заболевания иногда проходят годы.

Биологические особенности прионов:

Они необходимы для:

1. Для некоторых популяций нейронов в качестве трофического фактора
2. Реализация нормальной функции синапсов
3. Процессов регуляции содержания внутриклеточного кальция в нейронах
4. Сохранения резистентности нейронов и астроцитов к окислительному стрессу
5. Регуляции циркадианных ритмов
6. Для активации лимфоцитов

Свойства прионов, общие с вирусами:

1. Малые размеры, проходят через бактериальные фильтры;
2. Не способны размножаться на искусственных питательных средах;
3. Специфический круг поражаемых хозяев;
4. Длительная персистенция в культуре клеток, полученной из тканей зараженного хозяина, а также в организме больного человека и животного;

Отличие от вирусов:

1. Отсутствует собственный геном (не могут рассматриваться как живые существа);
2. Прионы не индуцируют никакого иммунного ответа;

3. Обладают более высокой резистентностью, чем обычные вирусы;

Протеин-прион существует в 2 формах:

1. Нормальная неинфекционная форма приона – встречается в головном мозге как в норме, так и у инфицированных больных. Эта форма обозначается как клеточный протеин-прион, или PrP^C;

2. Изоформа, или прион-протеин-скрепи β – складчатой структуры (PrP-Sc) – является патологической инфекционной формой и накапливается в головном мозге только у больных людей и животных. Данный прион не отличается от нормального по аминокислотной последовательности, а также является возбудителем трансмиссивных губчатых энцефалопатий;

▪ К факторам устойчивости прионов относятся:

1. Высокая температура, даже при автоклавировании (134°C). Стойкость к высокой температуре увеличивается, если прионы высыхают на поверхности стекла или металла, либо обработаны перед автоклавированием раствором формальдегида, что представляет особые трудности при работе с эндоскопами.

2. Прион погибает исключительно в огне.

3. Кипячение – к данному фактору прионы устойчивы в течение 30-60 минут.

4. Высушивание – до 2 лет;

5. Замораживание – в 3 раза больше, чем известные вирусы (т.е. в течение 10 лет);

6. Прионы резистентны к УФ-излучению, гамма-излучению, гидролизу протеолитическими ферментами;

Для обычных белков клетки такая высокая устойчивость естественно не характерна.

Патогенез: 1 стадия – инфекционная. В клетку проникает PrP-Sc, окружающие протеины PrP^C меняют свою конформацию и превращаются в PrP-Sc. Затем достигается наиболее возможный максимальный уровень PrP-Sc, и белки приобретают все свойства приона.

2 стадия – токсическая. PrP-Sc запускает образование PrP-L из PrP^C.

Прион-протеин-целс (PrP^C) – «хороший», не наносит вреда клетке.

Прион-протеин-скрепи (PrP-Sc) – «плохой», это только инфекционный агент, но не токсический, т.е. хотя он и размножается в клетке, вызывает перерождение PrP^C, но сам не способен вызвать тяжёлых последствий.

Прион-протен-L (PrP-L) – «злой», токсический агент, уничтожающий клетки.

Возможные источники PrP^{Sc}:

1. Спонтанно возникший белок

2. Конверсия мутантного PrP^C в PrP^{Sc}

3. Контакт

4. Накопление PrPSc

Процесс накопления молекул инфекционного прионного белка носит обвальный характер.

Каким бы путем не вводились патологические прионы, сначала они непременно появляются в клетках лимфо-ретикулярной системы миндалин, тимуса, лимфатических узлов и селезенки, локализуясь в основном в В-клеточных зонах лимфоидной ткани. В органах иммуногенеза осуществляется и частичная репликация прионов. Дальнейшая нейроинвазия прионов продолжается с участием дифференцированных В-лимфоцитов.

Из лимфатических органов они по нервам устремляются к ближайшим аксонам. Там число прионов растёт до некоего критического уровня. Впоследствии они движутся в сторону спинного и головного мозга. Репродукция прионов осуществляется не только в нейронах, но и в глиальных элементах.

На поздних стадиях заболевания наблюдается в значительной степени повышенный уровень цитокинов, что доказывает ключевую роль астроцитов и других клеток глии в патогенезе прионной инфекции.

В патологических процессах участвует мозжечок, где обнаруживаются значительные дистрофические изменения, приводящие к гибели клеток Пуркинью.

Механизм повреждения нервной ткани при прионных заболеваниях:

1. Проникновение приона в нервную клетку
2. Демиелинизация нервных отростков
3. Смерть клетки путем апоптоза

Классификация:

- 1) Прионные болезни животных, к которым относятся такие заболевания, как так называемое «коровье бешенство», а также губчатая энцефалопатия коров, крупного рогатого скота, кошачьих;
- 2) Прионные болезни человека, к которым относятся:
 1. Болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ)
 2. Болезнь Герстмана-Страусслера-Шейнкера
 3. Фатальная семейная бессонница
 4. Куру «смеющаяся смерть»

Особенности данных заболеваний:

1. Длительный инкубационный период (до 20 лет);
2. Молниеносно прогрессирующая клиника;
3. Особое поражение органов и тканей (не имеются признаки воспаления и ответная реакция организма на проникновение инфекционного агента – при этом образуются вакуоли, а именно губкообразная (мозговая ткань на гистологических срезах похожа на губку из-за

большого количества вакуолей) энцефалопатия с одновременным возникновением в ткани мозга амилоидных бляшек);

4. Все исходы заболеваний летальные;
5. Методы лечения не существуют;

Пути передачи:

1. Наследственный;
2. Трансмиссивный;
3. Ятрогенный;

Нейропатология прионовых болезней человека включает в себя четыре характерных микроскопических признака:

1. Астроцитоз – когда при микроскопическом анализе наблюдается огромное количество тучных астроцитов, «нафаршированных» прионами;
2. Образование амилоидных бляшек;
3. Спонгиозные изменения;
4. Утрата нейронов;

Макроскопически мы можем увидеть:

1. Уменьшение массы головного мозга;
2. Умеренная атрофия извилин;

В наибольшей степени наблюдаются расстройства чувствительной сферы:

1. Амнезия различной степени;
2. Потеря и извращение чувствительности;
3. Выпадение функций органов чувств;

Нарушения в двигательной сфере: атаксия, обездвиживание, атрофия мышц, в том числе дыхательных, параличи.

Нарушения психики:

1. Сонливость;
2. Агрессивность;
3. Снижение интеллекта вплоть до полного слабоумия;
4. Утрата профессиональных навыков;
5. Депрессия;

Болезнь Крейтцфельда-Якоба

Распространена – повсеместно.

Главные признаки:

Прогрессирующая деменция, с симптомами поражения пирамидальных и экстрапирамидальных нервных путей.

Возрастные ограничения – отсутствуют.

Возникает как спорадическое заболевание у людей 40-69 лет; Как наследственное заболевание – 12%; 3% - как инфекционное в результате типичного внешнего заражения.

Формы болезни:

1. Спорадическая(классическая) – прионы в мозге возникают спонтанно без видимых причин, частота 1 на 1-2 млн . До 85-90% всех случаев болезней, неврологические и психические симптомы, быстро прогрессирующая деменция, обычно приводящая к смерти в течение 12 месяцев от начала заболевания. Чаще встречается в возрасте 50 – 60 лет.

2. Вариантная (алиментарная/атипичная) – относительно новое заболевание человека, которое развивается при передаче прионов губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота человеку – мясо поражено «бешенством коровы». Связана с употреблением продуктов инфицированных прионами, и этому способствует устойчивость прионов к протеазам пищеварительных соков.

3. Ятрогенная – при пересадке тканей органов, переливании крови (инкубационный период 7 месяцев до 12 лет) развивается при заражении во время нейрохирургических вмешательств и при терапии с использованием трупных экстрактов гипофиза.

а. 54% - введение СТГ; 2% - введение ГТГ; 2% - пересадка роговицы;

б. Основан на передаче тканевых материалов или инфекционного агента, сохранившегося в результате недостаточной стерилизации инструментария.

Список литературы:

- *И. С. Шкундина, М. Д. Тер-Аванесян.* Прионы. Успехи биологической химии, т. 46, 2006.
- *Григорьев В. Б.* Прионные болезни человека и животных // Вопросы вирусологии. — 2004. — Т. 49, № 5. — С. 4—12.
- *Покровский В. И., Киселёв О. И., Черкасский Б. Л.* Прионы и прионные болезни. — РАМН, 2004. — 384с.