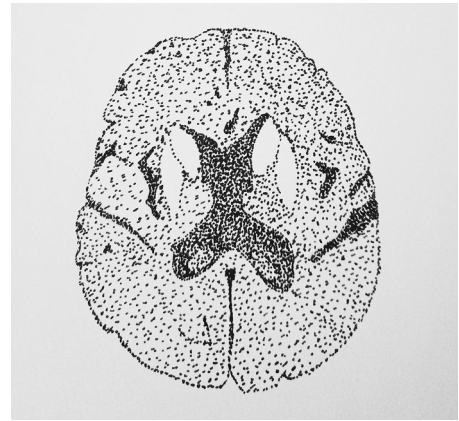


Seraphin Glasl

Transmissible spongiforme Enzephalopathien

Ein Resümee mit Schwerpunkt auf übertragbare
Prionenerkrankungen des Menschen



Seraphin Glasl

Transmissible spongiforme Enzephalopathien

Ein Resümee mit Schwerpunkt auf übertragbare Prionenerkrankungen des Menschen

Auflage 1, 2024

Hamburg, Deutschland

Mit freundlicher Unterstützung von Dr. rer. nat. Muriel MacPherson

Grafik: Lale Joachim

Diese Broschüre ist lizenziert durch CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

Einführung

Transmissible spongiforme Enzephalopathien, kurz TSE, ist ein zusammenfassender Begriff für tödliche übertragbare Erkrankungen, welche das zentrale Nervensystem betreffen und beeinflussen. Transmissible spongiforme Enzephalopathien sind gekennzeichnet durch neuronalen Zelltod, schwammartige Veränderungen des Hirns sowie Gliose. Transmissible spongiforme Enzephalopathien sind infektiöse Enzephalopathien welche höchstwahrscheinlich durch Prionen verursacht werden (European Food Safety Authority, 2023; Hughes & Halliday, 2017; Weber et al., 1999)

Funktionen des Prionproteins und Allgemeines zu Prionen

Das Protein PrP^c ist ein in durch das Gen PRNP exprimiertes Protein, welches in Säugetieren vorzufinden ist. Im Menschen ist es bereits während der Embryogenese vorzufinden. PrP^c befindet sich hauptsächlich an den Zellmembranen der Nerven- und Gliazellen des Gehirns sowie des Rückenmarks, es ist jedoch auch vermindert in Zelltypen in der Peripherie vorzufinden (Westergard et al., 2007).

Die genauen Funktionen und Mechanismen von PrP^c sind bisher noch nicht vollständig bekannt, so gibt es jedoch Hinweise auf eine antioxidative Wirkung und Verminderung von oxidativem Stress durch Kupfer-bindendes PrP^c welches durch ein spezielles Trennverfahren aus Mäusen extrahiert werden konnte (Brown et al., 2001).

Des Weiteren wurde in-vitro eine Axon-stabilisierende Wirkung, sowie anti-apoptotische Aktivität des PrP^c Proteins nachgewiesen. Den Nachweis für die anti-apoptotische Wirkung von PrP^c fand man durch Beobachtung des Entzugs von Serum aus Zellen einer Zellkultur, welche eine gestörte Form von PrP^c enthielten, in welchen sobald die Apoptose einsetzte. Die bevorstehende Apoptose konnte jedoch durch die Expression von PrP^c gestoppt werden. Erwähnte Beobachtungen verleiten zu der Annahme die Modifikation von PrP^c könne die Ursache Transmissibler spongiformer Enzephalopathien sein (Kuwahara et al., 1999).

PrP^{Sc}, einer deformierten selbstreplizierenden Variante von PrP^c, dessen Struktur und Entstehung bisher nicht vollständig bekannt sind, wird eine entscheidende Rolle als Ursache von Transmissiblen spongiformen Enzephalopathien zugesprochen. Zunächst konnte PrP^{Sc} als Ursache von Scrapie identifiziert werden, jedoch wurde die Rolle von PrP^{Sc} als Ursache Transmissibler spongiformer Enzephalopathien ausgeweitet, so gilt es als gesichert, das PrP^{Sc} ebenfalls die Ursache für bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) sowie Kuru, Creutzfeld-Jakob-Krankheit und weitere Transmissible spongiforme Enzephalopathien ist. Hierbei ist anzumerken das Transmissible spongiforme Enzephalopathien die Artenbarriere wohl übertreten können, so äußert sich eine Infektion mit boviner spongiformer Enzephalopathie bei dem Mensch in Form von Variante Creutzfeld-Jakob-Krankheit (vCJK oder vCJD) (Diaz-Espinoza & Soto, 2012; Wille & Requena, 2018; Hagiwara et al., 2013)

Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Die Creutzfeld-Jakob-Krankheit, erstmals 1920 von Hans Creutzfeld beschrieben, ist eine Transmissible spongiforme Enzephalopathie welche durch das vermehrte Auftreten von boviner spongiformer Enzephalopathie bei Rindern in Großbritannien und daraus resultierendem Risiko für die Infektion mit der Creutzfeld-Jakob-Krankheit bei Menschen besondere mediale Aufmerksamkeit erhielt (Sitammagari & Masood, 2024; Weber et al., 1999). Tatsächlich existieren neben der "neuen Variante" der Creutzfeld-Jakob-Krankheit jedoch noch weitere Varianten der Creutzfeld-Jakob-Krankheit:

- Sporadische Variante Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Die sporadische Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit ist mit etwa 85% der menschlichen Prionenerkrankungen die wohl häufigste Transmissible spongiforme Enzephalopathie. Die sporadische Variante von CJK entsteht "zufällig" und wird zumeist durch eine Mutation in dem PRNP Gen oder eine Veränderung der Sekundärstruktur des PrPc Proteins hervorgerufen. Die sporadische CJK ruft unter anderem Ataxie und Demenz hervor (Sitammagari & Masood, 2024; Zerr & Parchi, 2018).

- Genetische Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Die genetische Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit, auch gCJD, ist mit etwa 10-15% der Prionenerkrankungen die zweithäufigste Transmissible spongiforme Enzephalopathie. Die genetische Variante von CJK wird durch eine Mutation in dem PrPc exprimierendem Gen PRNP hervorgerufen (Gao et al., 2019; Sitammagari & Masood, 2024; Ladogana & Kovacs, 2018).

- Iatrogene Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Die iatrogene Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit ist mit etwas weniger als 1% der Prionenerkrankungen eine weniger häufigere Transmissible spongiforme Enzephalopathie als die sporadische oder genetische Variante von CJK. Die iatrogene Variante der CJK wird zumeist durch ärztliche Eingriffe wie beispielsweise Transplantationen, Bluttransfusionen sowie kontaminierte Wachstumshormone oder durch mit PrPsc kontaminierte medizinische Instrumente übertragen (Brown et al., 2012).

- Neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit

Die neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit, erstmals beschrieben in Großbritannien, ist eine Variante der CJK welche durch mit boviner spongiformer Enzephalopathie infizierte Rinder auf den Mensch übertragen wird. Eine besonders hohe Anfälligkeit für die neue Variante der CJK besteht bei Menschen welche homozygot für Methionin an Codon 129 des PRNP Gens sind (Ritchie et al., 2021; European Centre for Disease Prevention and Control, o. D.)

Kuru

Kuru (deutsch: Zittern) ist eine in Papua-Neuguinea entdeckte Transmissible spongiforme Enzephalopathie welche aus rituellem Kannibalismus in Form von dem Verzehr von kontaminiertem Hirn von Familienmitgliedern sowie aus Infektion durch offene Wunden und Verletzungen resultiert. Kuru beeinflusst hauptsächlich das Kleinhirn, weshalb es hauptsächlich zu Bewegungs- und Sprachstörungen, Stimmungsschwankungen sowie dem charakteristischem Zittern führt. Besonderheiten von Kuru sind die lange Inkubationszeit, welche von Jahren bis zu Jahrzehnten andauern konnte, und das kaum oder gar nicht vorhandene Auftreten von Demenz. Mit dem Rückgang des rituellen Kannibalismus gingen die Fälle von Kuru zurück (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, o. D.; Mahat & Asuncion, 2023).

Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom

Das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom ist eine seltene genetisch vererbare Transmissible spongiforme Enzephalopathie, welche autosomal-dominant vererbt wird. GSSS wird durch Punktmutationen verschiedener Codons des PRNP Gens, wie zum Beispiel an Codon 102, dessen Mutation zur Substitution von Leucin gegen Prolin führt. Hauptsächliche Symptome des GSSS sind Störungen des Ganges, Dysästhesie und Hyporeflexie (Monaco et al., 2012; Arata et al., 2006).

Tödliche familiäre Schlaflosigkeit

Die tödliche Familiäre Schlaflosigkeit, kurz FFI, ist eine seltene genetisch vererbare Transmissible spongiforme Enzephalopathie, welche durch eine Mutation an Codon 178 des PRNP Gens und daraus resultierender Substitution von Asp zu Asn entsteht; die zu FFI führende D178N Mutation ist mit der Methionin Variante des Codons 129 des PRNP Gens gekoppelt. Die sporadische Variante der tödlichen Schlaflosigkeit, kurz sFI, ist wie die FFI unter anderem durch Schlafstörungen, Störungen des autonomen Nervensystems sowie motorische Störungen wie Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie und Myklonus sowie pyrimidale Zeichen gekennzeichnet (Gracco et al., 2018; Montagna et al., 2003).

Variable Protease-sensitive Prionopathie

Die Variable Protease-sensitive Prionopathie, kurz VPSPr, ist eine sehr seltene Transmissible spongiforme Enzephalopathie, welche ohne Mutationen des PRNP Gens entsteht. VPSPr ist durch die unterschiedliche Resistenz von PrPsc gegenüber Proteasen gekennzeichnet. Das Durchschnittsalter der Erkrankung beträgt etwa 70 Jahre, die Überlebensdauer etwas 24 Monate. Eine VPSPr ist in der Regel gekennzeichnet durch Sprachstörungen wie etwa Dysarthrie, kognitive Beeinträchtigungen sowie Ataxie und Parkinsonismus (Appleby, 2022).

Quellen- und Literaturverzeichnis

- [1] - European Food Safety Authority. (2023). Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/transmissible-spongiform-encephalopathies-tses>
- [2] - Hughes, D. & Halliday, M. (2017). *What Is Our Current Understanding of PrP^{Sc}-Associated Neurotoxicity and Its Molecular Underpinnings?*. *Pathogens*, 6(4), 63. <https://doi.org/10.3390/pathogens6040063>
- [3] - Weber, T., Poser, S., Zerr, I., Felgenhauer, K., Otto, M., Wiltfang, J. & Kretzschmar, H. A. (1999). *Laborchemische Verfahren in der Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit*. Deutsches Ärzteblatt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/20216/Laborchemische-Verfahren-in-der-Differentialdiagnose-der-Creutzfeldt-Jakob-Krankheit>
- [4] - Westergaard, L., Christensen, H. M. & Harris, D. A. (2007). *The Cellular (PrP(C)): Its Physiological Function and Role in Disease*. *Biochimica et biophysica acta*, 1772(6), 629-644. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.02.011>
- [5] - Brown, D. R., Clive, C. & Haswell S. J. (2001). *Antioxidant activity related to copper binding of native prion protein*. *Journal of Neurochemistry*, 76: 69-76. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00009.x>
- [6] - Kuwahara, C., Takeuchi, A. & Nishimura, T., Haraguchi, K., Kubosaki, A., Matsumotu, Y., Saeki, K., Matsumotu, Y., Yokoyama, T., Itohara, S. & Onodera, T. (1999). *Prions prevent neuronal cell-line death*. *Nature*, 400, 225-226. <https://doi.org/10.1038/22241>
- [7] - Diaz-Espinoza, R. & Soto, C. (2012). *High-resolution structure of infectious prion protein: the final frontier*. *Nature Structural & Molecular Biology*, 19(4), 370-377. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2266>
- [8] - Wille, H. & Requena, J. R. (2018). The Structure of PrP^{Sc} Prions. *Pathogens*, 7(1), 20. <https://doi.org/10.3390/pathogens7010020>
- [9] - Hagiwara, K., Hara, H. & Hanada, K. (2013). Species-barrier phenomenon in prion transmissibility from a viewpoint of protein science. *The Journal of Biochemistry*, 153(2), 139-145. <https://doi.org/10.1093/jb/mvs148>
- [10] - Sitamagari, K. K. & Masood, W. (2024). Creutzfeldt Jakob Disease. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
- [11] - Weber, T., Poser, S., Zerr, I., Felgenhauer, K., Otto, M., Wiltfang, J. & Kretzschmar, H. A. (1999). *Laborchemische Verfahren in der Differentialdiagnose der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit*. Deutsches Ärzteblatt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/20216/Laborchemische-Verfahren-in-der-Differentialdiagnose-der-Creutzfeldt-Jakob-Krankheit>
- [12] - Sitamagari, K. K. & Masood, W. (2024). Creutzfeldt Jakob Disease. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
- [13] - Zerr, I. & Parchi, P. (2018). Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handbook of clinical neurology*, 153, 155-174. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00009-X>

- [14] - Gao, L-P. G., Shi, Q., Xiao, K., Wang, J., Zhou, W., Chen, C. & Dong, X-P. (2019). The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. *Scientific Reports*, 9(1), 1836. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38520-y>
- [15] - Sitammagari, K. K. & Masood, W. (2024). Creutzfeldt Jakob Disease. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
- [16] - Ladogana, A. & Kovacs, G. G. (2018). Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handbook of clinical neurology*, 153, 219-242. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1>
- [17] - Brown, P., Brandel, J-P., Sato, T., Nakamura, Y., MacKenzie, J., Will, R. G., Ladogana, A., Pocchiari, M., Leschek, E. W. & Schonberger, L. B. (2012). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment. *Emerging infectious diseases*, 18(6), 901-907. <https://doi.org/10.3201/eid1806.120116>
- [18] - Ritchie, D. L., Peden, A. H. & Barria, M. A. (2021). Variant CJD: Reflections a Quarter of a Century on. *Pathogens*, 10(11), 1413. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111413>
- [19] - European Centre for Disease Prevention and Control. (o. D.). Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease. <https://www.ecdc.europa.eu/en/vcjd/facts>
- [20] - National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (o. D.). Kuru. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/kuru#toc-where-can-i-find-more-information-about-kuru->
- [21] - Mahat, S. & Asuncion, R. M. D. (2023). Kuru. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559103/>
- [22] - Monaco, S., Fiorini, M., Farinazzo, A., Ferrari, S., Gelati, M., Piccardo, P., Zanusso, G. & Ghetti, B. Allelic origin of protease-sensitive and protease-resistant prion protein isoforms in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P102L mutation. *PloS one*, 7(2), e32382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032382>
- [23] - Arata, H., Takashima, H., Hirano, R., Tomimitsu, H., Machigashira, K., Izumi, K., Kikuno, M., Ng, A. R., Umehara, F., Arisato, T., Ohkubo, R., Nakabeppu, Y., Nakajo, M., Osame, M. & Arimura, K. (2006). Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology*, 66(11), 1672-1678. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000218211.85675.18>
- [24] - Gracco, L., Appleby, B. S. & Gambetti, P. (2018). Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia. *Handbook of clinical neurology*, 153, 271–299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00015-5>
- [25] - Montagna, P., Gambetti, P., Cortelli. & Lugaresi, E. (2003). Familial and sporadic fatal insomnia. *The Lancet. Neurology*, 2(3), 167–176. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00323-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00323-5)
- [26] - Appleby, B. (2022). Variably Protease-Sensitive Prionopathy (VPSPr). *Merck Manual*. <https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/prion-diseases/variably-protease-sensitive-prionopathy-vpspr>