

### Ein zentrales Dogma wird über Bord geworfen

STANLEY PRUSINER (Nobelpreis Medizin, 1997) stellte die These auf, dass einige Hirnerkrankungen mit schwammartiger Veränderung des Hirngewebes (spongiforme Enzephalopathien) durch Proteine übertragen werden. Damit brach er ein zentrales Dogma der Molekularbiologie, das besagt, dass infektiöses Material immer Erbsubstanz (DNA, RNA) beinhaltet und benötigt (z.B. Viren, Bakterien). Dafür sprechen mehrere Indizien:

- Der Erreger kann durch Proteasen wie Trypsin und protein-denaturierende Substanzen zerstört werden. Nukleasen, die Erbsubstanz abbauen, schaden jedoch nicht.
- Ionisierende Strahlung und UV-Strahlung, die beispielsweise Viren schädigt, hat keinen Einfluss
- Im Erreger-Konzentrat lassen sich kaum Nukleinsäuren nachweisen.

Weitere Beispiele *spongiformer Enzephalopathien* sind die bovine spongiforme Enzephalopathie (**BSE**, bei Rindern), die **Creutzfeldt-Jacob-Krankheit** (CJD, bei Menschen) und **Scrapie** (=Traberkrankheit, bei Schafen). **Kuru** trat vor allem in Papua Neu-Guinea auf und beruhte auf dem Verzehr von Menschenfleisch. Das Krankheitsbild breitete sich ab 1950 in einer dort einheimischen Ethnie epidemieartig aus. Mit dem Verbot des rituellen Kannibalismus 1957, sank die Zahl der Krankheitsfälle. PRUSINER nannte die proteinären Erreger **Prionen** (proteinaceous infectious particles, **PrP**).

### Tod im Stall

Auch im gesunden Nervengewebe findet man zelluläre (engl. cellular) Prionproteine (**PrP<sup>C</sup>**). Man vermutet, dass es sich um kupferbindende Proteine im synaptischen Spalt der Neuronen handelt. Der Scrapie-Erreger (**PrP<sup>Sc</sup>**) lagert sich mit zellulärem Prionprotein (PrP<sup>C</sup>) vorübergehend zusammen und presst dabei dieses in die kranke Form. Durch die Zusammenlagerung wird somit die dreidimensionale Struktur von PrP<sup>C</sup> zu PrP<sup>Sc</sup> verändert. Die Umwandlung von PrP<sup>C</sup> zu PrP<sup>Sc</sup> stellt einen autokatalytischen Prozess dar, da die umgewandelten Proteine weitere PrP<sup>C</sup> umwandeln können. Ist genug von PrP<sup>Sc</sup> vorhanden, so lagert es sich wegen seiner Wasserunlöslichkeit in Form von *Plaques* auf den Neuronen ab. Da Neuronen absterben und abgebaut werden, erscheinen bestimmte Hirnareale schwammartig verändert. Für andere Prionenkrankheiten vermutet man analoge Vermehrungsschritte wie bei Scrapie.

### Chemische Eigenschaften und Struktur der Prionen

Das PrP<sup>Sc</sup> ist nicht nur weitgehend unempfindlich gegenüber dem Abbau durch zelluläre Vorgänge, sondern auch gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen. Es ist weitestgehend resistent gegenüber vielen Desinfektionsmitteln, ionisierender und UV-Strahlung. Feuchte Hitze (131 °C) in zur Sterilisation in der Medizin eingesetzten Autoklaven zerstört das PrP<sup>Sc</sup> erst nach zwei Stunden, so dass medizinische Instrumente oft hintereinander autoklaviert werden müssen. Bei trockener Hitze wird das Prion bei 200 °C erst nach 60 Minuten inaktiviert. Auch die andere Prionen sind ähnlich resistent.

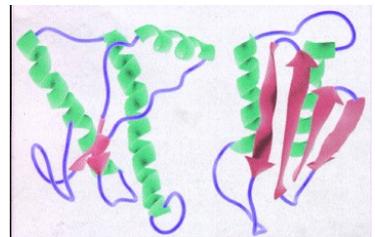


Abb. 1: links: PrP<sup>C</sup>, rechts: PrP<sup>Sc</sup>  
 Quelle: wikipedia.de (verändert)

### BSE und eine neue Variante der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit beunruhigen die Fachwelt

Seit Mitte der 80er Jahre werden in Großbritannien Fälle von Rinderwahn festgestellt, die sich vor allem durch die typischen motorischen Störungen der Tiere zeigt. Als Ursache gilt die Verfütterung von Scrapie-infiziertem Tierkörpermehl von infizierten Schafen. In den 80er Jahren wurden die Vorschriften für die Erhitzung von Tierfutter bei der Herstellung aus Kostengründen gelockert. Zusammen mit der extrem hohen Hitzebeständigkeit des PrP<sup>Sc</sup> wurde das Auftreten der Rinderseuche dadurch begünstigt.

Seit 1996 wurde in Großbritannien eine neue Variante der CJD beschrieben (nvCJD), die überwiegend vor dem 40. Lebensjahr auftritt und bis zum Jahr 2020 schon über 180 Todesopfer forderte. Wie gezeigt werden konnte, ist das pathogene Prion mit dem der BSE identisch. Als wahrscheinlichster Übertragungsweg gilt demnach der Verzehr von BSE-infiziertem Rindfleisch aber auch Bluttransfusionen.

### Arbeitsaufträge

1. Worin unterscheiden sich PrP<sup>C</sup> und PrP<sup>Sc</sup> strukturell (vgl. Abb. 1)? Was haben sie gemeinsam?
2. Beschreiben Sie stichwortartig den Krankheitsverlauf.
3. Stellen Sie eine Reaktionsgleichung für die Vermehrung des Krankheitserregers auf.
4. Stellen Sie Vermutungen auf, weshalb es auch ohne Aufnahme von entsprechenden Krankheitserregern in seltenen Fällen zur CJD kommen kann (sporadische Form der CJD).
5. Warum lässt es sich erklären, dass es bei einigen CJD-Formen zu familiäre Häufungen kommt?
6. Recherchieren Sie die Hintergründe zur einer mit CJD im Zusammenhang stehenden, weiteren seltenen Prionenerkrankung, der **tödlichen familiären Schlaflosigkeit (Fatal Familial Insomnia)**:  
 vgl. QR-Code

