

PRİON HASTALIKLARI

M.Akif Topçuoğlu*, Kaynak Selekler**

Deli dana hastalığı (mad cow disease) son günlerde gündemimizi işgal ediyor. İngiltere’de birden sıklığı artan hastalık ile ilgili yersiz ve yanlış bilgiler de gazete sayfalarından eksik olmuyor.

Deli dana hastalığı ya da sığır süngerimsi ensefalopatisi (bovine spongiform encephalopathy; BSE) bir prion hastalığıdır. Prionlar DNA veya RNA gibi genetik materyal içermeyen sadece proteinden oluşmuş enfeksiyon etkenleridir.

Bilinen prion hastalıklarının tamamı öldürücüdür. En sık rastlanan formu ise koyun ve keçilerde görülen scrapie hastalığıdır. Hastalığın ilerlemesi ile hayvanın kendi tüylerini yolması ve kazınması (scrape off) nedeniyle bu ad verilmiştir. BSE’ye benzer bir hastalıktır. Kedigiller, katur, geyik, atlar ve kemirgenlerde de benzer hastalıklar görülmektedir. İngiltere’de 1986’da sadece 17 adet deli dana hastalığı saptanmışken, 1987’de bu sayı 486’ya izleyen yıllarda da katlanarak 1994’de 37000’lere kadar çıkmıştır. Bu salgının nedeni inek yemlerinde, ölü koyunlardan üretilen kemik ve et tozunun 1970’lerin sonundan beri zenginleştirme amacıyla kullanılmasıdır. Bu yolla üretilen hayvan kaynaklı hayvan yemi kullanım ve üretimi İngiliz hükümeti tarafından 1988 yılında yasaklandı, ancak halen enfekte olan hayvan sayısı çok fazla olduğundan, bu etleri tüketmiş olan halk arasında tedirginliğe neden olmaktadır. Bu salgın ile insan prion hastalıklarının görülme sıklığı arasında bağlantı olmadığı gösterilmiş olsa da sürüsünde deli dana hastalığı olan iki çiftçinin Creutzfeldt Jacob gibi milyonda bir görülen hastalıktan dolayı ölmesi kafalarda şüphe oluşturmaktadır.

İnsanlarda prionların neden olduğu kanıtlanmış olan dört hastalık vardır (tablo). İlk belirlenen Papua Yeni Gine’deki yamyam kabilelerde özellikle ceset beyni yemesi nedeniyle çok sık görülen Kuru Hastalığıdır. 1957 yılında Zigas ve Gajdusek tarafından tanımlanan hastalığa “güldüren ölüm” adı verilmiştir. Toplam 2600 olgu belirlenmiş olup, bulaşık takiben 3 ay ile 1 yıl arasında hastalar çıldırarak ölmektedir. 1958 yılında bu geleneğin yasaklanması ile artık görülmemektedir.

Creutzfeldt Jacob Hastalığı ise kurunun tersine belirli bir bölgede değil yaygın olarak tüm dünya ül-

kelerinde görülmektedir. Genellikle bulaştıktan sonraki ilk yıl içinde şiddetli unutkanlık, istemsiz sıçramalar, denge ve koordinasyon kaybı ile ölüme neden olmaktadır. Üç tipi vardır. Milyonda bir görülen sporadik formunun nedeni bilinmemektedir. Hastaların yaklaşık %10 ila 15’inde ise ailevi tipi görülür. Bunlarda prion proteini (PrP) geninde nokta mutasyonu olup bu güne değin 100’den fazla aile yayınlanmıştır. Bu hastalık malesef kornea transplantasyonu, non-rekombinant büyüme hormonu preparatları, beyin elektrotları veya ameliyat malzemeleri aracılığıyla 80’den fazla kişiye bulaştırılmış ve onların ölümüne neden olmuştur.

Gertsman Straussler Scheinker hastalığı ve ailevi öldürücü uykusuzluk (fatal familial insomnia) hastalıkları da prion nedenli ailevi insan hastalıklarıdır. Her ikisi de öldürücü olan bu hastalıklardan Gertsman Straussler Scheinker’li yaklaşık 50, ailevi öldürücü uykusuzluk hastalığı olan da 9 aile yayınlanmıştır.

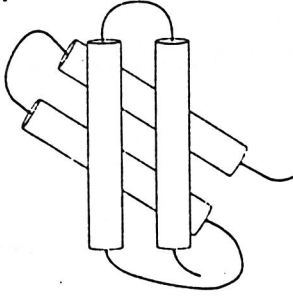
Prionlar bilinen başka enfeksiyon etkenlerinin hiçbirine benzememektedir. Aslında prion proteini tüm hücrelerde normal şartlarda bulunmakta ve hücre PrP adını almaktadır. Tehlikeli olmayıp proteazlarla rahatça parçalanmaktadır. Bu güne kadar gösterilmiş bir işlevi de yoktur. Hastalık yapıcı PrP ise scrapie-PrP adını alıp, proteazlara dirençlidir ve insanlarda çeşitli hastalıklar yapmaktadır. Bunların çoğunda molekülün stratejik bölgelerinde nokta mutasyonu olmuş ve bir amino asidin yerine başkası geçmiştir. Böylece normalde alfa-sarmal yapısında olan zararsız molekül kolayca beta-tabaka yapısına geçmekte ve hızla çoğalarak bulunduğu hücreyi öldürmektedir (şekil). Bu yapısal değişimin nadiren kendiliğinden de olabileceği ve oluşan mutant proteinin giderek çoğalarak hastalığa neden olabileceği sanılmaktadır. Bir kere scrapie-PrP’si oluşunca, bu hücre içinde bulunan normal PrP’lerin de yapısını bozmakta, onları da hızla scrapie-PrP’si haline getirmektedir. Hızla çoğalan bu yabancı proteinler lizozomlarda depolanmakta, giderek onları patlatıp hücreyi öldürmektedir. Serbest kalan milyonlarca prion daha sonra çevredeki diğer hücrelere hücum ederek hastalığı beyinde hızla yaymaktadır.

Bu gün bu hastalıkların tedavisinde PrP’nin alfa-sarmal yapısına bağlanarak onları sağlamlaştırıp beta yapısına dönüşmesine engel olan ilaçlar denenmektedir.

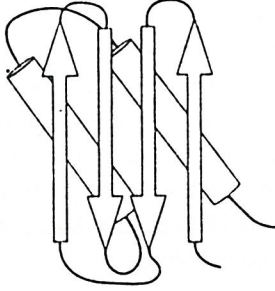
* Dr.

** Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ŞEKİL :**A:**

Prion Proteini (PRP) genellikle zararsızdır. Zararsız formunda (A) temel yapı dört tane alfa-heliks içeren yapıdadır. PrP'nin temel yapısal omurgası gerilince beta-tabaka yapısına geçmekte ve enfeksiyöz özellik kazanmaktadır(B).

B:**Tablo: İnsan prion hastalıkları**

Hastalık KURU	Tipik semptomlar	Bulaş yolu	Dağılım	Seyir
	Koordinasyon kaybı takiben demans	Enfeksiyon (Yamyamlıkla ilgili? 1958'de sonlandırıldı.)	Sadece Pupua Yeni Gine'de 1957'den beri 2600 olgu	3 ay - 1 yıl
CREUTZFELDT - JACOB HASTALIĞI	Demans, takiben koordinasyon kaybı	Spradik Form: bilinmiyor. Hereditör Form: (%10-15) PrP geninde mutasyon Enfeksiyöz form : Tıbbi kontaminasyon yoluyla	1/1.000.000 100 civarında aile yaklaşık 80 olgu yayınlandı.	tipik olarak 1 yıl: 1 ay ile 10 yılı aşan süreler arasında
GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER HASTALIĞI	Koordinasyon kaybı takiben demans	PrP geninde mutasyon, hereditör	50 aile bildirildi.	2-6 yıl
FATAL FAMILİYAL İNSOMNİ	uyku bozuklukları ve otonomik semptomları takiben insomni ve demans	PrP geninde mutasyon hereditör	9 aile bildirildi.	1 yıl civarında

Ayrıca hücrelerdeki tüm PrP'leri yok etmeye yönelik antikor tedavileri de gündeme gelmiştir. Ancak hali hazırda hastalara önerebileceğimiz etkin bir ilaç elimizde yoktur.

Prion hastalıkları İngiltere'de deli dana hastalığı salgını ile gündemimize girdi. Herkes kendilerine de hastalığın kolayca geçebileceğini sanarak dehşete düştü. Oysa durum gerçekte böyle değildir. Prion hastalıkları aynı tür içerisinde kolayca yayılabildiği halde türler arasında geçiş oldukça zordur. Çünkü hastalık yapıcı PrP'ler hücrede kendine benzeyen PrP'lerin yapısını bozarak

çoğalmaktadır. Ve insan PrP'leri de inek ve koyun PrP'lerinden oldukça farklıdır. İneklere koyunlardan hastalık kolayca geçmiştir çünkü inek PrP'si koyunlarınkinden sadece 7 noktada farklıdır. Oysa insan PrP'si ineklerinkinden tam 30 noktada farklıdır. Böylece insana geçse de kolayca hastalık yapamamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda proteinin sadece birkaç önemli noktasında değişme olursa hızla yayılıp çoğalabileceği saptanmıştır. Bu nedenle türler arası geçişdeki bariyere çok güvenmemek ve bazı önlemleri hızlıca almak akılcı olacaktır.

Prionların zamanla sadece beyinde değil sinirler ve kaslarda da hastalık yapabileceği anlaşıldı. Ayrıca Alzheimer ve Parkinson gibi sık görülen hastalıkların da prion hastalıklarına demografik ve patolojik olarak fazlaca benzeşim gösterdiği farkedildi. Bu gün bu hastalıkların prionlarla olan ilişkisi ortaya konulamamıştır ancak dikkatli olmak gerekiyor.

Ayrıca BSE salgını takiben, Creutzfeldt Jacob hastalığına benzeyen olgulardan bir kısmının daha genç yaşlarda görüldüğü ve klinik seyrin daha hızlı olduğu saptanmıştır. Şimdiye kadar ölen 13 hastanın otopsilerinde, kuru plaklarına benzeyen yapıların beyin dokusunda izlenmesi, bu hastalığın yeni bir varyant ya da başka bir hastalık olabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Kuru plakları Creutzfeldt'li hastaların sadece %5'inde görülürken bu hastalardaki görülme oranı %100'dür. Klinik, davranış ve kişilik bozukluğu ile başlamaktadır. Bu muhtemel yeni sendromda EEG sıklıkla bozuk olmasına rağmen Creutzfeldt Jacob'taki periyodik deşarjlar da görülmemektedir.

Sonuç olarak deli dana hastalığı ile kamuoyu gündemine giren prion hastalıkları yaklaşık 25 yıldır bilinmekteyse de henüz pek çok yönü yeterince aydınlatılamamıştır. Bu nedenle gelişmelerin dikkatle izlenmesi ve kayıtsız tavırlardan kaçınılması zorunludur.

Kaynaklar:

- 1- Budka H, Aguzzi A, Brown P et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease and other human spongiform encephalopathies (Prion diseases) Brain Pathology-1995;5:459-466
- 2- Cohen E.F. et al. Structural clues to prion replication. Science-1994;264:730-731.
- 3- Collee JG. A dreadful challenge. Lancet-1996;347:917-918
- 4- Collinge J, Rossor M. A new variant of prion disease. Lancet-1996;347:916-917
- 5- Editorial. Less beef, more brain. Lancet-1996;347:915
- 6- Howard RS. Creutzfeldt-Jakob disease in a young women. Lancet-1996;347:945-948
- 7- Prion Diseases of Humans and Animals. Edited by Prusiner S.B. et al. Ellis Horwood,1992
- 8- Prusiner S.B. The prion diseases. Scientific American-1995;January:30-37
- 9- Prusiner S.B. Molecular biology of prion disease. Science-1994;252:1515-1522
- 10- Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet-1996;347:921-925