

Ölümcül proteinler: prionlar

1980 ve 90'larda "deli dana hastalığı"nın yayılmasından ve bu hastalığın insanlardaki varyantı olan Creutzfeld-Jacob (vCJD) hastalığının ortaya çıkışından beri, bu hastalıklara sebep olan prionlar konusunda birçok araştırma yapıldı. **Mico Tatalovic** bu konudaki yeni bilgileri derledi.

Çeviri: **Samet Kocabay ve Hikmet Geçkil**
İnönü Üniversitesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

İnsanların milyonlarcasının zaten enfekte olduğu açığa çıkmayı bekleyen gizli bir salgın olabilir. Bu salgını engelleyemiyor ve tedavi edemiyoruz. Hatta ölümcül semptomlar açığa çıkmayana kadar hastalığı teşhis dahi edemiyoruz. Bu hastalık varyant Creutzfeld-Jacob hastalığı (vCJD) olarak bilinmekte olup, *nakledilebilir süngerimsi beyin hastalıklarından* (İng. *transmissible spongiform encephalopathy (TSE)*) biridir.

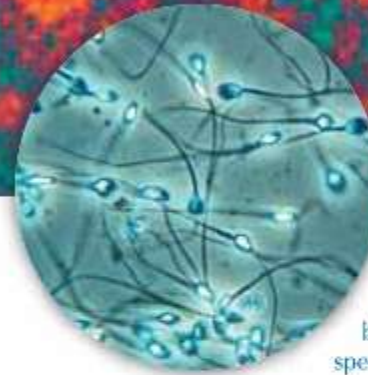
Hastalık, prion proteinlerinin anormal formlarının bir sonucu olarak ortaya çıkar ve yayılır. TSE'nin örnekleri sadece vCJD 'yi içermez.

Koyun ve keçilerde nörodejeneratif ve öldürücü bir hastalığı olarak da bilinen süngerimsi beyin hastalığı (BSE) ve insanlarda *kuru*^{w1} olarak adlandırılan ölümcül beyin hastalığı bu hastalık grubu içerisinde yer alır. Yapısı bozulmuş prionlar, nöronların (sinir hücrelerinin) ölümüne sebep olduklarından, bu hastalıkta beyin dokusunda içi su ile dolu büyük delikler oluşur. Bundan dolayı, süngerimsi adlandırılması buradan gelir.

TSE'ler merkezi sinir sistemini etkileyerek koordinasyon ve denge, titreme ve kontrolsüz vücut hareketleri gibi semptomlarla kendilerini gösterirler.

İnsanlarda TSE'ler kişilik bozukluğu ve depresyona da neden olur. Bu hastalıklardan acı çekenler hafıza kaybı, kafa karışıklığı, uykusuzluk gibi problemlerle yüz yüze gelirler. Hastalık ilerledikçe konuşabilme yeteneği dahil çoğu mental fonksiyonlar kaybolur. TSE'lerin tamamı ölümcüldür ve henüz tedavisi yoktur.

Prionlar spesifik proteinler olup esas olarak sinir sisteminde bulunur. Burada normal formlarında önemli fonksiyonlara sahiptirler. Örneğin deniz sümüklü böcekleri (*Aplysia*) üzerindeki çalışmalar prionların hafıza oluşumunda önemli rollerinin olduğunu ortaya koymuştur(Si et al., 2010).

s
pr
blo
sperm

Prionların potansiyel bulaşım yolları: kan, süt, sperm

Enfektif prionlar prionların bozuk formları olup normal prionları bozuk forma dönüştürürler. Bu durum baskın bir etkiye sahip olup birkaç bozuk prion birçok normal prionu etkiler ve sonuçta hastalıkla neden olurlar. Yapısı bozuk prionlar protein kümeleşmeleri (agregat) sonucu hücrelerde amiloidlerin oluşmasına, hücrenin ölmesine ve beyinde delikler meydana gelmesine sebep olurlar.

Prionlar kendini çoğaltan patojen (hastalık etkeni) proteinlerin yegâne örnekleridir. Her ne kadar protein molekülleri olsalar da prionlar ciddi hastalıklara sebep olurlar. Bakteri, virüs ve diğer bilinen patojenlerin tersine, prionların konakçı hücreleri istila etmesi ve onların içinde çoğalması nükleik asitler (DNA veya RNA) ile olmaz. Prionlar hakkında hala bilmediğimiz birçok şey bulunmaktadır: Örneğin bu proteinlerin nasıl replike oldukları, kan beyin bariyerini nasıl geçtikleri ve türler arası geçişin nasıl mümkün olduğu gibi konular gizemini korumaktadır.

1960 yıllarında araştırmacılar ilk kez TSE hastalık etkeni ajanların nükleik asitleri içermediklerini ortaya koydular. Tikvah Alper hastalık etkeni ajanın bir protein olduğunu ileri sürdü. Bu iddia geleneksel bilgiye zıt biçimde yankı yapmış çünkü tüm diğer bilinen hastalık etkeni ajanlar nükleik asitleri içermekte idi ve onların virülansı ve hastalık etkeni genetiksel olarak belirlen-



- ✓ **Biyoloji**
- ✓ **Matematik**
- ✓ **Genetik**
- ✓ **Sağlık hizmetleri**
- ✓ **14+ yaş**

Çoğu insan vCJD veya deli dana hastalığını iştmiş olmasına rağmen, hastalığa sebep olan ajan ve hastalığın kendisi hakkında çok az bilgiye sahiptir. Bu makale hastalığı açıklamakta ve ona sebep olan bir ajan olan prion konusunda güncel araştırmalara atıfta bulunmaktadır. Bu makale çoğu bilim müfredatında enfektif hastalıklar konusundaki bilgiler için kullanışlı olacaktır. BSE verileri üzerine bilgi linkleri matematik derslerinde veya bu bilgilerden ilişkili grafikleri çizmek için kullanılabilir. Makale besin emniyeti hakkındaki tartışmalara, İngiltere sığır çiftçileri üzerine hastalık salgınının etkisine, bunun yanı sıra kapsamlı bir tartışmayı da sunmaktadır. Bazı kapsayıcı fikirler aşağıdakileri içerir:

1. Kaç yıldan bu yana prionlar araştırılmıştır?
 - a) 10 yıl
 - b) 25 yıl
 - c) 30 yıl
 - d) 40 yıl
2. Kim prionlar hakkındaki araştırmalar için Nobel ödülü kazanmıştır?
3. Prion nedir?
4. Spongiform ensefalopatiyi tanımlayınız.
5. Prionlar hangi dokularda keşfedildi?
6. Prionlar nasıl yayılım gösterir?

Geniş kapsamlı çalışma için düşünceler:

1. 1980'li yılların sonunda İngiltere'deki BSE salgınını araştır ve hastalığı sınırlandırmak için önlemleri tanımla.
2. Koch'un varsayımlarını ortaya koy. Prionların son zamanlara kadar neden bu hipoteze uymadıklarını açıkla.

Shelley Goodman, Birleşik Krallık



ImagecourtesyofImageMediaGroup/Stockphoto

mişti. Özellikle Stanley Prusiner tarafından yapılan ve bu araştırmacıya 1997 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülünü kazandıran çalışmalar başta olmak üzere, daha sonraki otuz yılda yapılan araştırmaların sonucunda "sadece protein hipotezi"^{w2} geniş çapta kabul görmüştür.

Bütün bunlara rağmen, hala prion hastalıklarına gerçekte bilinmedik virüsler neden olduğuna ve prion proteinlerinin bu gizemli virüslerin sadece bir parçası olduğuna inanan insanlar vardır. Koch'un varsayımları özel bir hastalığa belli bir ajanın sebep olup olmadığını anlamayı tarif eder: buna göre ilgili ajan tek başına verildiğinde organizmada hastalığa sebep olmalıdır. TSE'nin bozuk prion sonucu oluştuğunu anlamak için bu proteinin bozuk formu saf halde kullanılmış ve Şubat 2010 tarihindeki bu çalışma ile (Wong et al., 2010) "sadece-protein hipotezi" önemli bu kanıtla daha da desteklenmiştir.



Resim: WellcomeLibrary/Londra

Bakteriolojist Robert Koch'un portresi (1843-1910)

Bazı bilim insanları neden bir vCJD salgını korkusu duyuyor?

En endişe verici prion türü vCJD'ye neden olan tür olup, deli dana hastalığına neden olan bu form tür bariyerini geçerek insanları enfekte etmiştir (bkz. kutu). vCJD'lerin ilk durumu İngiltere'de (Birleşik Krallık) 1996 yılında açığa çıkmış, 168 kişinin ölümüne sebep olan bu hastalık 2000 yılında zirveye ulaşarak 28 kişinin ölümüne sebep olmuştur. Bunun yanında Amerika, İtalya, Fransa, Kanada, İrlanda'yı içine alan diğer ülkelerde de az sayıda ölüm vakaları rapor edilmiştir. Dünya çapında bu hastalıktan ölen veya etkilenen insanların sayısı tam olarak bilinmese de ve insanların nasıl etkilendiği hakkında belirsizlik olsa da, temel enfeksiyon yolunun enfekte olmuş sığır eti yemekle olduğu düşünülmektedir.

Normal CJD'yi de içeren çoğu diğer prion hastalığı genetik veya bilinmeyen sebeplerden dolayı açığa çıkar ve yaşlı insanları etkiler. Varyant CJD genç insanları etkilemesi bakımından CJD'den farklı olup, yapısı bozuk prionlar sadece beyinde bulunmaz aynı zamanda kan ve bademcik gibi dokularda da bulunur. Bu durum, hastalığın sadece yaşlılarda değil aynı zamanda tüm popülasyona yayılma yolunu açar.

Örneğin prionlar kan nakli ile yayılabilir. İngiltere'de bağışlanmış kandan enfektif prionları içeren lökositler uzaklaştırılır. Birçok diğer ülke (örneğin Almanya) İngiltere'de yaşamış insanlardan kan bağışlarını yasaklamıştır.



BSE (deli dana hastalığı)

BSE 1986'da bilim insanlarının dikkatini çekmeye başlamıştır. O zaman İngiltere'de inekte yeni bir sinirsel hastalığın ilk durumları keşfedildi. Hastalığın nedeni inek beslenmesinde sığır eti kullanımına dayandırıldı. BSE salgını sonucunda İngiltere'de 21 Kasım 2000 tarihinde 181376 vaka kaydedilmiştir. İngiltere dışında hastalığın ilk vakaları 1989'da açığa çıkmıştır. O zamandan beri Avrupa ülkelerinin çoğu, ABD, Kanada, Japonya ve İsrail'i de içeren diğer ülkelerde de yüzlerce vaka rapor edilmiştir. Ancak sığır eti ile inek beslenmesi 1988 yılında İngiltere'de yasaklanmış ve BSE'nin izini sürmek için katı kurallar konmuştur.

İngiltere'de 1992 yılında BSE vakaları zirve yapmıştır (37280 vaka) ve o zamandan beri dramatik bir azalış görülmüştür (2009 yılında 12 vaka). Diğer ülkelerde vakaların sayısı diğer yıllarda zirve yapmış (2001-2003 sonrası) fakat o zamandan beri de dramatik olarak azalmıştır.

ARKA PLAN

Hastalık, ameliyat aletleri ile de yayılabilir. Enfektif prionlar, diğer yaygın patojenleri imha eden yüksek sıcaklık, radyasyon ve yaygın kimyasallara karşı dirençlidirler. Riskin ciddiyetinin derecesinin tahmini değişir.

Ayrıca prionlar epididimide ve koçların seminal plazma dokularında da bulunmuştur (Gatti et al., 2002). Böyle bulgular prion enfeksiyonlarının sperm bankalarına verilmiş olan spermle geçebileceği kaygılarını artırmış ve bunun sonucunda Amerika Birleşik Devletleri'nde Avrupalı veya Avrupa'da yaşamış erkek bireylerden sperm alınmasını yasaklamıştır. Ancak dünya çapında, uzmanların yapmış olduğu bir anket sperm yoluyla prion yayılım şansının 1:10.000.000'dan daha küçük olduğunu ortaya koymuştur (Mortimer & Barratt, 2006).

İster kan, ister sperm veya ister ameliyat aletleri olsun, doku teması yayılımın tek potansiyel kaynağı değildir: çoğumuz süt ve süt ürünlerini tüketiriz. 2006 yılında İsviçre'den bir grup bilim insanı Avrupa dükkanlarından alınan sütte prionların normal formunun düşük seviyelerini belirlemişlerdir (Franscini et al., 2006).

Başka bir çalışma, bulaşıcı beyin hastalığından etkilenmiş koyunların memelerinde anormal prionların replike olduklarını bulmuşlardır (Ligios et al., 2005). Bu sonuçlar birlikte ele alındığında, prion hastalıklarından acı çeken hayvanların sütlerinde anormal prionların bulunması muhtemeldir. Prion hastalık semptomlarının açığa çıkması birkaç yılı aldığı için, hayvanlarda hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce etkilenmiş bu hayvanların sütü satılmış ve tüketilmiş olabilir. Yinede olası potansiyel riskin net bir belirtisini söylemek henüz mümkün olmasa da, genellikle aksi kanıtlanana kadar sütün emniyetli olduğu düşünülür.

vCJD vakaları (yaşayan sayısı)

Birleşik Krallık	172 (4)
Fransa	25 (0)
İrlanda Cumhuriyeti	4 (0)
İtalya	2 (1)
Amerika	3 (0)
Kanada	1 (0)
Suudi Arabistan	1 (1)
Japonya	1 (0)
Hollanda	3 (0)
Portekiz	2 (0)
İspanya	5 (0)

Veri kaynağı: The National Creutzfeldt-Jacob Disease Surveillance Unit (March 2010), Resim: Nicola Graf

İnsan sperm ve yumurtası

Her ne kadar risk düşük ise de, birkaç yolla vCJD ile temas edebiliriz. Fakat hepimiz eşit risk altında mıyız? Bazı çalışmalar sadece özel bir genin (*prnp*) belirli varyantlarını (aleller) taşıyan insanların etkilediğini göstermiştir. Bu gene sahip olmayan diğer insanlar dirençli olarak görünür veya semptomları hızlı geliştiremezler^{w4}.

Endişe verici bir şekilde Batı Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarının yaklaşık %40'ı ve Japon popülasyonunun % 92 kadarı bu duyarlı aleller için eşit dağılım gösterir. Ayrıca, beyin hastalığı (kuru) üzerine araştırmalar, bireylerin duyarlı alele

sahip olmasalar bile etkilenmiş olabileceğini, fakat bu insanlarda semptomların yavaş geliştiğini göstermektedir. Bu nedenle belki de hepimiz prion enfeksiyonuduyarlıyız..

Tüm bu olası aktarım yollarından ve onların önemi hakkındaki belirsizliklerden dolayı İngiltere'de vCJD hastalığından ölen insanların sayısının tahminen birkaç yüz ila 10 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir. Her ne kadar vCJD salgının İngiltere'de azaldığı görünüyorsa da, bu durum bazı insanlarda hastalık belirlelerinin henüz gelişim aşamasında olduğunu düşündürmektedir. Hiç kimse bunu kesin kes bilmemektedir. Devam eden araştırmalar prion hastalıklarının halk sağlığı için nasıl bir risk oluşturduğunu ortaya koyacaktır.

Referanslar

- Ligios C et al. (2005) PrP^{sc} in mammary glands of sheep affected by scrapie and mastitis *Nature Medicine* **11**: 1137–1138. doi: 10.1038/nm1105-1137
- Franscini N et al. (2006) Prion protein in milk. *PLoS ONE* **1**: e71. doi: 10.1371/journal.pone.0000071
All *PLoS ONE* articles are freely available online.
- Gatti JL et al. (2002) Prion protein is secreted in soluble forms in the epididymal fluid and proteolytically processed and transported in seminal plasma. *Biology of Reproduction* **67**: 393-400. doi: 10.1095/biolreprod67.2.393
- Kausik S et al. (2010) *Aplysia* CPEB can form prion-like multimers in sensory neurons that contribute to long-term facilitation. *Cell* **140**: 421-435. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.008
- Mortimer D, Barratt CLR (2006) Is there a real risk of transmitting variant Creutzfeldt–Jakob disease by donor sperm insemination? *Reproductive BioMedicine Online* **13**: 778–790
Reproductive BioMedicine Online'daki makale için kayıt yapmak gereklidir. Kayıt ücretsizdir. Bkz.: www.rbmonline.com
- Wang F et al. (2010) Generating a prion with bacterially expressed recombinant prion protein. *Science* **327**: 1132-1135. doi: 10.1126/science.1183748

Web referansları

- w1 – Kuru hakkında bilgi Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Enstitüsü Nörolojik Hastalıklar ve Felç Bölümü web sayfasında vardır: www.ninds.nih.gov/disorders/kuru 1976 yılında Carleton Gajdusek, kuru hastalığı üzerine çalışmalarından dolayı Tıp veya Fizyoloji alanında Nobel Ödülü almıştır. Daha fazla bilgi onun otobiyografisi, basılı yayınları, Nobel Ödülü konuşmasında mevcuttur ve Nobel Ödülü web sayfasında diğer materyaller bulunmaktadır. Bkz.: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1976
- w2 – Stanley Prusiner'in çalışması hakkında daha fazla bilgi için basılmış yayınlara, otobiyografisine ve diğer materyallere Nobel Ödülü web sayfasından erişilebilir. Bkz.: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1997
- w3 – vCJD'den ölenler ve BSE'nin rapor edilmiş vakaları üzerine istatistikler için Hastalık Önleme ve Kontrol için Avrupa Merkezinin web sayfasına bakınız (www.ecdc.europa.eu) veya doğrudan: <http://tinyurl.com/yjbx8tn>

- w4 – Prion hastalıklarının gelişimine sebep olan genetik bozukluk hakkında daha fazla bilgi için İngiltere'nin Tıbbi Araştırma Merkezinde prion ünitesinin web sayfasına bakınız: (www.prion.ucl.ac.uk) veya doğrudan link: <http://tinyurl.com/yaqau4a>
- w5 – BSE ve pek çok diğer hayvan hastalıkları üzerine istatistikler Dünya Hayvan Sağlığı Organizasyonu web sayfasında mevcuttur: www.oie.int

Kaynaklar

- Prionlar hakkında daha çok bilgi için, ABD Hastalık Kontrol ve Engelleme Merkezlerinin web sayfası: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/prions
- BSE hakkında daha çok bilgi için, bkz. Dünya Sağlık Örgütü websitesi: www.who.int/zoonoses/diseases/bse/en
- İlgili araştırma makaleleri için:
- Aguzzi A, O'Connor T (2010) Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery* **9**: 237-248. doi: 10.1038/nrd3050
- Collinge J, Clarke AR (2007) A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science* **318**: 930-936. doi: 10.1126/science.1138718
- Di Guardo G, Marruchella G (2010) Prions and neuronal death. *Cell Death and Disease* **1**: e6. doi: 10.1038/cddis.2009.9
- Welberg L (2010) Prions: a protective role for prions. *Nature Reviews Neuroscience* **11**: 151. doi: 10.1038/nrn2812
- Koch's önermeleri 19. yüzyılın sonlarında Robert Koch tarafından yayınlanmıştır. Postulatlar hakkında tartışma ve günümüzdeki geçerlilikleri konusunda bkz.: Evans AS (1976) Causation and disease: the Henle-Koch postulates revisited. *The Yale Journal of Biology and Medicine* **49**: 175-195
- Bu makale ücretsiz olarak aşağıdaki linkten indirilebilir: PubMed Central (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc) veya <http://tinyurl.com/y9t2pd8>

Biyoloji ile ilgili *Science in School*'daki tüm makaleler için: www.scienceinschool.org/biology

