

Trzęsawka – pasażowalna encefalopatia gąbczasta owiec

Urszula Kaczor, Dominika Domoń

*Katedra Hodowli Owiec i Kóz, Uniwersytet Rolniczy,
al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków*

Encefalopatie gąbczaste są to neurodegradacyjne choroby prionowe ludzi i zwierząt. Pierwsze wzmianki na ich temat dotyczyły choroby kuru opisanej w 1959 roku przez Gajduska i Zigas. Obserwując plemię Fore zamieszkujące Papuę Nową Gwineę zauważyli oni, że kobiety należące do tego plemienia propagują, w trakcie obrządków żegnania się ze zmarłym, zjedanie fragmentów jego mózgu. Rytuał ten sprzyjał występowaniu choroby zwanej „śmiejącą się śmiercią”, objawiającej się ataksją, drżeniem mięśniowym, wyniszczeniem organizmu i śmiercią. Wprowadzenie zakazu uprawiania kanibalizmu ograniczyło rozprzestrzenianie się kuru, jednakże ze względu na długi czas inkubacji choroby, trwający od 1,5 roku do 30 lat, jeszcze do dzisiaj zdarzają się pojedyncze przypadki zachorowań (Polo, 2000; Liberski i Brown, 2004).

Rzadko występującą chorobą zakaźną jest inna encefalopatia zwana Syndromem Gertsmanna-Strausslera-Scheinkera (GSS). Większość przypadków to chorzy, u których stwierdza się mutację w genie kodującym białko prionowe (Prion Protein Gene – *PRNP*), dziedziczącą się autosomalnie, dominująco (Hsiao i Prusiner, 1991). Mutacją punktową jest również determinowana śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI), objawiająca się bezsennością, zaburzeniami koncentracji i pamięci oraz zaburzeniami świadomości. Związana jest ona ze zmiennością obserwowaną w kodonach 129 i 178 łańcucha polipeptydowego białka prionowego, a występowanie tej choroby warunkowane jest obecnością metioniny w kodonie 129 i asparaginy w kodonie 178 (Medori i in., 1992; Krasnianski i in., 2008). Jest to odmiana wzgórzowej postaci

choroby Creutzfeldta-Jakoba – CJD (Rossi i in., 1998; Almer i in., 1999). W 15% przypadkach zachorowań obserwuje się także występowanie rodzinnej CJD (fCJD), a w zależności od tego, którego kodonu mutacja dotyczy, mamy do czynienia z odmiennym obrazem klinicznym tej choroby. Ze względu na jej różne pochodzenie wyróżnia się także samoistną CJD (sCJD) i ja-trogenną postać, pojawiającą się na skutek podawania ludzkiego hormonu wzrostu, gonadotropin, jak również w wyniku przeszczepu opony twardej mózgu, rogówki czy też innych zabiegów neurochirurgicznych lub po badaniach z użyciem elektrod wprowadzanych bezpośrednio do mózgu (Job i in., 1992; Heinemann i in., 2008). W ostatnich latach stwierdzono występowanie odmiennego rodzaju choroby, tzw. wariantu CJD (vCJD), dla którego nie notuje się charakterystycznego obrazu EEG. Obserwuje się go u młodych osób po spożyciu mięsa bydła chorego na pasażowalną encefalopatię (Bovine Spongiform Encephalopathy – BSE) (Weissmann i Aguzzi, 1997; Cali i in., 2006). BSE wywołwana jest przez ten sam szczep czynnika zakaźnego, który powoduje vCJD u ludzi, dlatego też zmiany histopatologiczne mózgu są identyczne – obserwowane są charakterystyczne zmiany wodniczkowe i zwyrodnienia amyloidowe. Przypuszcza się, że pojawienie się BSE u bydła wystąpiło na skutek karmienia zwierząt mączkami mięsno-kostnymi wyprodukowanymi m.in. ze szczątków owiec padłych na scrapie (Doh-ura i Kitamoto, 1996).

Encefalopatie gąbczaste pojawiają się także u zwierząt dzikich, takich jak: jelenie, muły i łosie, które dotyka encefalopatia gąbcza-

sta zwana chroniczną chorobą dzikich przeżuwaczy. Do grupy tej zalicza się zakaźną encefalopatię norek, gąbczastą encefalopatię zwierząt egzotycznych (antylopy, geparda, pumy, ocelota, tygrysa), a także gąbczastą encefalopatię kotów (Priola i Vorberg, 2004; Deptuła i Pawlikowska, 2000).

Trzęsawka – scrapie

Wystąpienie w XVIII wieku tajemniczej choroby powodującej liczne upadki u owiec zaintrygowało badaczy i skłoniło do poszukiwania wywołującego go czynnika. Jej nazwa – scrapie – pochodzi od najczęściej występujących objawów zewnętrznych – drapania (ang. scrape), a pierwszą istniejącą wzmiankę o tej chorobie datuje się na 1759 r.: „owca cierpiąca na scrapie pociera się o przedmioty, drapie się, staje się kulawa, przestaje karmić młode. Następuje stopniowe wyniszczenie organizmu i śmierć. Pastuch, który zauważy taką owcę powinien zwierzę odizolować od stada następnie zabić i głęboko zakopać. Gdyż takie zwierzę może zarażać inne” (Brown i Bradley, 1998). Choroba była znana także pod innymi nazwami: rubbers, rickets, goggles, a w Polsce nazwano ją trzęsawką. W tamtych czasach rozprzestrzeniała się szybko ze względu na masowe przemieszczanie owiec na kolejne tereny Europy, jak i chów wsobny, stosowany w celu doskonalenia jakości wełny. Już w 1898 r. Bensoit z współpracownikami sugerowali wirusową naturę czynnika scrapie, ustalając, iż cechą charakterystyczną schorzenia jest neuronalna wakuolizacja. W 1939 roku Cuille stwierdził, że istnieje możliwość zarażenia zdrowych owiec poprzez iniekcję do mózgu oraz rdzenia kręgowego ekstraktu z mózgow chorych zwierząt (Brown i Bradley, 1998). W latach czterdziestych XX wieku Pattison potwierdził tę hipotezę, a także wykazał, że istnieje możliwość transmisji czynnika zakaźnego pomiędzy gatunkami, jednakże czas inkubacji choroby jest bardzo długi i zależny od gatunku zwierzęcia, u którego się pojawia (Pattison, 1993). Oddziaływanie na czynnik scrapie promieniami jonizującymi oraz światłem nadfioletowym nie przyniosło spadku infekcyjności czynnika zakaźnego, wysunięto zatem hipotezę, że nie posiada on kwasów nukleinowych i jest kompleksem białkowo-lipidowo-polisacharydowym lub prostym białkiem, a nie, jak dotąd sądzono, powolnym

wirusem czy wiroidem. Stwierdzono, że istnieje podobieństwo pomiędzy scrapie i kuru oraz wykazano analogie do choroby Creutzfeldta-Jakoba (Hadlom, 1995). Tym tropem podążył Stanley Prusiner, który izolował czynnik zakaźny, a następnie badał jego strukturę potwierdzając tezę, że substancja powodująca trzęsawkę nie zawiera DNA i RNA; nazwał ją więc prionem (proteinaceous infectious particle). Fakt, iż czynnikiem zakaźnym może być cząsteczka niezawierająca kwasów nukleinowych, był nieakceptowany przez wielu naukowców, jednakże mimo wielu wątpliwości w 1997 r. prof. Stanley Prusiner otrzymał nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za odkrycie „prostych białek mogących być czynnikami chorobotwórczymi” (Prusiner, 1996; Harris, 1999; Poser, 2002; Onodera i in., 2006).

Białko prionu PrP

Białko PrP jest u ssaków wysoko konserwatywne, a jego ekspresję obserwuje się w wielu tkankach organizmu. Funkcja fizjologiczna molekuly nie jest całkowicie poznana. Prawdopodobnie pełni ono rolę neuroprotektynną, a także bierze udział w metabolizmie miedzi, transdukcji sygnałów, aktywacji limfocytów oraz angiogenezie (Turu i in., 2008). Proteina występuje w postaci dwóch izoform: białko PrP komórkowe (PrPc) oraz białko prionowe – PrP scrapie (PrPSc). Mają one identyczną sekwencję aminokwasową, natomiast różnią się kilkoma właściwościami biochemicznymi. Forma patologiczna jest częściowo oporna na trawienie proteinazą K. W wyniku tego trawienia uwalniane zostaje białko PrP 27–30 kDa. PrPc ma masę cząsteczkową 33–35 kDa i jest trawione przez proteinazę K, jest także rozpuszczalne w detergentach i ma mniejszą zdolność agregacji w stosunku do PrPSc. Cechą mającą prawdopodobnie znaczenie patologiczne jest różnica w konformacji przestrzennej obu izoform (tab. 1) (Prusiner i in., 1988; Cazaubon i in., 2007; Hu i in., 2007; Sweeney i Hanrahan, 2008). W PrPSc przeważa struktura beta kartki, podczas gdy izoforma PrPc to głównie alfa helisa (Prusiner, 1996).

Badania przeprowadzone przy pomocy metody jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) wykazały, że domena C-końcowa PrPc składa się z trzech alfa helis (H1 143–153,

H2 171–192, H3 199–226), w tym helisa pierwsza jest hydrofilowa, natomiast helisa druga i trzecia są hydrofobowe i składają się z dwóch nierównoległych łańcuchów beta. N-koniec jest giętki i zawiera dwa heksa powtórzenia

oraz pięć okta powtórzeń bogatych w prolinę i glicynę. Przypuszcza się, że izomer konformacyjny PrPSc ma w swojej budowie dwie alfa helisy i cztery beta kartki (Riek i in., 1996; Haire i in., 2004).

Tabela 1. Konformacja przestrzenna lizoform białak PrP (%)
Table 1. Spatial conformation of PrP protein isoforms (%)

Izoforma <i>Isoform</i>	Alfa helisa <i>Alpha helix</i>	Beta kartka <i>Beta sheet</i>	Zwoje nieregularne <i>Irregular loops</i>
PrPc	42	3	55
PrPSc	30	43	27
PrP 27–30 kDa	21	54	15

Łańcuch peptydowy PrPc u owiec składa się z 210 aminokwasów, posiada dwa miejsca glikozylacyjne znajdujące się w obszarze łańcucha aminokwasowego o ujemnym ładunku. Może występować pod postacią di-, mono- i deglikozylowaną o różnym punkcie izoelektrycznym. Mutacja w obrębie obydwu miejsc glikozylacyjnych prowadzi do syntezy całkowicie deglikozylowanego PrP. Białko to ma także w swojej budowie reszty kwasu sialowego oraz mostek dwusiarczkowy znajdujący się wewnątrz cząsteczki pomiędzy dwiema resztami cysteiny (Baylis i Goldmann, 2004; Goldmann, 2008).

Zarówno PrPc, jak i PrPSc posiadają kotwicę GPI (Glycosylo Phosphatidil Inositol Anchor), którą większa część cząstek PrPc jest przyczepiona do błony komórkowej. Pozostałe mogą przenikać przez błonę lub być wydzielane przez komórkę, co ma prawdopodobnie związek z przekształcaniem się PrPc w PrPSc. Glikozaminogikany mające zdolność tworzenia miejsc wiążących w błonie komórkowej przyczyniają się do związania większej ilości PrPc na powierzchni komórki, a co za tym idzie hamują przekształcanie w PrPSc. Przeciwnie działają jony miedzi powodując zmianę struktury przestrzennej PrP z alfa helikalnej do beta kartki (Priola i Caughey, 1994; Hounsell, 2004; Zomosa-Signoret i in., 2008).

PrPc jest syntetyzowany na rybosomach szorstkiej siatki endoplazmatycznej, a następnie transportowany przez aparat Golgiego i pęcherzyki sekrecyjne na powierzchnię błony. W en-

dosomach lub innych opłaszczonych pęcherzykach zachodzi konwersja PrPc w PrPSc. Nie wiadomo natomiast, jak dochodzi do przekształcenia komórkowej formy białka w patogenną. Istniejący model ponownego pofałdowania oraz zarodkowania potwierdza fakt, że PrP tworzy kowalennie związane dimery o ciężarze około 60 kDa, wrażliwe na proteinazę K, ale o zdolności do agregacji podobnej do PrPSc. Ostatecznie PrPSc tworzy złożony amyloid lub trafia do lizosomów (Priola i in., 1995; Harris, 1999).

Patomorfologia i obraz kliniczny trzęsawki

Złogi amyloidu będące zjawiskiem osiowym w patogenezie pasażowalnych encefalopatii gąbczastych, określane jako SAF (włókienka towarzyszące scrapie o polimerycznej strukturze lub prion rods), są produktem ograniczonej proteolizy białka PrP 27–30 kDa. Gromadzą się one przede wszystkim w mózgu, choć to patogenne białko znaleziono także w tkance limfatycznej węzłów chłonnych, krezki, śledziony, migdałków, przedniego odcinka jelita grubego, końcowego odcinka jelita cienkiego oraz przysadce, łożysku, grasicy, płynie mózgowo-rdzeniowym, leukocytach i płytkach krwi (Buschmann i in., 2004; Heggebø i in., 2003).

Istotne zmiany chorobowe dotyczą głównie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Błazki amyloidowe obserwuje się głównie w przedmózgowiu oraz pniu mózgu. Występuje także obustronnie symetryczna, silna wakuolizacja komórek nerwowych oraz ich zanik. W mó-

zgach chorych owiec bardzo często mamy do czynienia z hiperplazją i hipertrofią astrocytów, a także dystrofią neuroaksonalną. Nasilenie występowania poszczególnych struktur powoduje obraz gąbczastego zwyrodnienia mózgu.

Do neuroinwazji konieczne są komórki B oraz pęcherzykowe komórki dendrytyczne, a białko PrPSc, pierwotnie obserwowane w tkance limfatycznej migdałków, przenoszone jest do jelitowej tkanki limfatycznej, śledziony, nerwu trzewnego, rdzenia kręgowego oraz mózgu. Zarówno zmiany w mózgu, jak i objawy kliniczne zależne są od rodzaju szczepu scrapie, którym zarażona jest owca (Heggebø i in., 2003).

U większości osobników objawy zewnętrzne choroby występują po długim okresie inkubacji. Początkowo są to zmiany w zachowaniu, takie jak wzrost wrażliwości na hałas, czy charakterystyczne drapanie się zwierząt. Pomimo dobrego apetytu następuje stopniowy spadek masy ciała, obniżenie jakości wełny, drżenie kończyn, uszu, chód podobny do kłusowego, chwanie się zadu, brak koordynacji ruchu powodujący upadanie na ziemię, a w końcu ataksja i śmierć (Healy i in., 2003; Nicholas, 2005).

Rozprzestrzenianie zakażenia może następować pionowo z matki na jagnię podczas porodu i okresu laktacji, a także poziomo drogą pokarmową lub przez stosowanie szczepionek narzą-

dowych, np. przeciw chorobie skokowej (Maciulis i in., 1992; Caplazi i in., 2004; Philippe i in., 2005).

Polimorfizm genu *PrP*

Identyfikacja piętnastu aminokwasów z N-końca białka PrP umożliwiła konstrukcję sondy, przy pomocy której zidentyfikowano gen *PrP*. Gen ten zmapowano u wielu gatunków ssaków oraz stwierdzono jego analogi u ptaków, ryb czy muszki owocowej. *PrP* owcy został sklonowany przez Goldmanna i współpracowników, którzy posłużyli się biblioteką genową uzyskaną ze śledziony owcy i cDNA *PrP* chomika (Goldmann i in., 1990). Zlokalizowano go na chromosomie 13. i wyróżnia się w nim trzy egzony o wielkości odpowiednio 52, 98, 4028 pz, przedzielone dwoma intronami. Egzon drugi jest wysoko konserwatywny, a otwarta ramka odczytu znajduje się w egzonie trzecim i liczy 766 pz (O' Doherty i in., 2001; Sweeney i Hanrahan, 2008).

W kodującej części genu *PrP* u owiec zaobserwowano szereg polimorfizmów skutkujących zmianą w łańcuchu aminokwasowym, m.in. w kodonach: 101Q/R, 112M/T/I, 127G/V/S/A, 136A/V/T, 137M/T, 138S/N/R, 141L/F, 143H/R, 151R/C/G/H, 152Y/F, 154R/H, 168P/L, 171Q/R/H/K, 172Y/D, 175Q/E, 176N/D/K, 180H/Y, 189Q/L/R, 195T/S, 196T/S, 211R/Q, 241P/S (tab. 2) (Piestrzyńska-Kajtoch i Rejduch, 2006; Babar i in., 2008; Goldmann, 2008).

Tabela 2. Polimorfizm genu *PrP* u owiec
Table 2. Polymorphism of *PrP* gene in sheep

Kodon <i>Codon</i>	Sekwencja DNA <i>DNA sequence</i>	Aminokwas <i>Amino acid</i>	Polimorfizm sekwencji DNA <i>DNA sequence polymorphism</i>	Polimorfizm aminokwasów <i>Amino acid polymorphism</i>
101	cag	Q-glutamina <i>Q-glutamine</i>	cgg	R-arginina <i>R-arginine</i>
112	atg	M-metionina <i>M-methionine</i>	acg atc	T-treonina <i>T-threonine</i> I-izoleucyna <i>I-isoleucine</i>
127	ggc	G-glicyna <i>G-glycine</i>	gtc gcc agc	V-walina <i>V-valine</i> A-alanina <i>A-alanine</i> S-seryna <i>S-serine</i>
136	gcc	A-alanina <i>A-alanine</i>	gtc	V-walina <i>V-valine</i>

			acc	T-treonina <i>T-threonine</i>
137	atg	M-metionina <i>M-methionine</i>	acg	T-treonina <i>T-threonine</i>
138	agc	S-seryna <i>S-serine</i>	aac	N-asparagina <i>N-asparagine</i>
			cgc	R-arginina <i>R-arginine</i>
			agt	S-seryna <i>S-serine</i>
141	ctt	L-leucyna <i>L-leucine</i>	ttt	F-fenyloalanina <i>F-phenylalanine</i>
143	cat	H-histydyna <i>H-histidine</i>	cgt	R-arginina <i>R-arginine</i>
151	cgt	R-arginina <i>R-arginine</i>	tgt	C-cysteina <i>C-cysteine</i>
			ggg	G-glicyna <i>G-glycine</i>
			cat	H-histydyna <i>H-histidine</i>
152	tac	Y-tyrozyna <i>Y-tyrosine</i>	ttc	F-fenyloalanina <i>F-phenylalanine</i>
154	cgt	R-arginina R-arginine	cat	H-histydyna H-histidine
168	cca	P-prolina <i>P-proline</i>	cta	L-leucyna <i>L-leucine</i>
171	cag	Q-glutamina Q-glutamine	cat	H-histydyna
			cac	H-histidine
			cgg	R-arginina R-arginine
			aag	K-lizyna <i>K-lysine</i>
172	tat	Y-tyrozyna <i>Y-tyrosine</i>	gat	D-kwas asparaginowy <i>D-aspartic acid</i>
175	cag	Q-glutamina <i>Q-glutamine</i>	gag	E-kwas glutaminowy <i>E-glutamic acid</i>
176	aac	N-asparagina <i>N-asparagine</i>	gac	D-kwas asparaginowy <i>D-aspartic acid</i>
			aaa	K-lizyna <i>K-lysine</i>
180	cat	H-histydyna <i>H-histidine</i>	tat	Y-tyrozyna <i>Y-tyrosine</i>
189	caa	Q-glutamina <i>Q-glutamine</i>	cta	L-leucyna <i>L-leucine</i>
			cga	R-arginina <i>R-arginine</i>
195	acc	T-treonina <i>T-threonine</i>	-	S-seryna <i>S-serine</i>
196	acc	T-treonina <i>T-threonine</i>	-	S-seryna <i>S-serine</i>
211	cga	R-arginina <i>R-arginine</i>	caa	Q-glutamina <i>Q-glutamine</i>
241	cct	P-prolina <i>P-proline</i>	tct	S-seryna <i>S-serine</i>

W ostatnich latach udowodniony został istotny związek polimorfizmu w kodonach 136, 154 i 171 z podatnością owiec na zachorowanie na scrapie. Stwierdzono, że obecność alaniny w kodonie 136 wiąże się z opornością na trzęsawkę, natomiast waliny z podatnością na tę chorobę. Występowanie argininy w kodonie 154 związane jest z podatnością, a histydyny z częściową odpornością. Arginina w 171 kodonie zwiększa odporność, natomiast obecność w tym miejscu histydyny lub glutaminy związana jest z podatnością na tę chorobę. U niektórych owiec w kodonie 136 stwierdzono również obecność treoniny, a w 171 lizyny, jednak aminokwasy te występują sporadycznie i jak na razie nie wykazano ich związku z zapadalnością na chorobę kłusową (Elsen i in., 1999; O'Doherty i in., 2001; Baylis i Goldmann, 2004; Slate, 2005). Uwzględniając tylko te warianty obecności aminokwasów, których wpływ na chorobę jest istotnie potwierdzony, wyróżnia się następujące allele: ARR, ARH, ARQ, VRQ, AHQ. Warunkują one występowanie 15 genotypów, a ich częstość

występowania w poszczególnych populacjach związana jest z rasą owiec. Zwierzęta o genotypach tworzących grupy ryzyka zachorowalności owiec na scrapie przedstawiono w tabeli 3.

W 1998 r. w Norwegii obok „klasycznego” scrapie pierwszy raz stwierdzono przypadki scrapie „atypowego” i nazwano go Nor98. Badając wpływ omawianego polimorfizmu w *locus PrP* wykazano, że u owiec ARR/ARR, posiadających w kodonie 141 fenyloalaninę, może wystąpić podatność na atypową trzęsawkę (Lühken i in., 2007; McIntyre i in., 2008). Nie znaleziono jednak jak dotąd żadnego osobnika chorego na Nor98, posiadającego allele ARR w kombinacji z leucyną w pozycji 141 (Lühken i in., 2007). Przypuszcza się zatem, że w innym układzie allele ARR nie daje odporności na atypowe scrapie. Większość przypadków Nor98 stwierdzono u zwierząt należących do pierwszej, drugiej i trzeciej grupy ryzyka (Goldmann, 2008). Proces powstawania atypowego scrapie może być bardzo podobny do powstawania vCJD u ludzi (Moum i in., 2005).

Tabela 3. Grupy ryzyka zachorowania owiec na scrapie (opublikowane przez Department for Environment, Food and Rural Affairs; www.defra.gov.uk)

Table 3. Scrapie risk groups for sheep (published by Department for Environment, Food and Rural Affairs; www.defra.gov.uk)

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Genotyp <i>Genotype</i>	Podatność na scrapie <i>Degree of resistance/susceptibility</i>
1	ARR/ARR	Owce, które są genetycznie najmniej podatne na scrapie; odnotowano jedynie dwa przypadki chorych zwierząt <i>Sheep that are genetically most resistant to scrapie; with only two affected animals found</i>
2	ARR/AHQ ARR/ARQ ARR/ARH	Zwierzęta genetycznie odporne na scrapie, przy kryciu należy mieć na względzie wzrost w populacji genotypów opornych <i>Sheep that are genetically resistant to scrapie, but will need careful selection when used for further breeding.</i>
3	ARQ/ARQ ARQ/AHQ ARQ/ARH ARH/ARH AHQ/ARH AHQ/AHQ	Owce o średniej podatności na scrapie <i>Sheep that genetically have little resistance to scrapie</i>
4	ARR/VRQ	Osobniki genetycznie wrażliwe na scrapie, kryte jedynie pod ścisłą kontrolą u gatunków zagrożonych wymarciem <i>Sheep that are genetically susceptible to scrapie and should not be used for breeding unless in the context of a controlled breeding programme</i>
5	AHQ/VRQ ARH/VRQ ARQ/VRQ VRQ/VRQ	Owce bardzo podatne na scrapie nie mogą być kryte, tryki poddaje się kastracji <i>Sheep that are highly susceptible to scrapie and should not be used for breeding, rams are castrate</i>

„Nieklasyczne” scrapie jest związane z wiekiem zwierząt, gdyż występuje jedynie u starszych owiec. Najwięcej zidentyfikowanych przypadków to osobniki powyżej 6,5 roku, duży odsetek chorych zwierząt to stare owce mające ponad 10 lat, podczas gdy na klasyczne scrapie chorują osobniki w wieku od 2 do 5 lat (Goldmann, 2008).

Atypowa trzęsawka charakteryzuje się między innymi zmniejszoną opornością białka PrPSc na trawienie proteinazą K oraz brakiem

procesu replikacji czynnika zakaźnego w tkance limfatycznej przed rozpoczęciem neuroinwazji. Nie występuje także neuronalna wakuolizacja perikarionu oraz neuropilu, tak jak to obserwowane jest w klasycznej postaci choroby, a wakuolizację warstwy mózdzku możemy zauważyć jedynie w pierwszym jej etapie. Główną różnicą w obrazie klinicznym jest brak świądu skóry i, co za tym idzie, brak obniżenia jakości wełny, występuje natomiast ataksja, nerwowe zachowanie, niepokój oraz utrata wagi (Benestad i in., 2008).

Literatura

- Almer G., Hainfellner J.A., Bracke T., Jellinger K., Kleinert R., Bayer G., Windl O., Kretschmar H.A., Hill A., Sidle K., Collinbe J., Budka H. (1999). Fatal Familial insomnia: a new Austrian family. *Brain*, 122: 5–16.
- Babar M.E., Farid A., Benkel B.F., Ahmad J., Nadeem A., Imran M. (2008). Frequencies of PrP genotypes and their implication for breeding against scrapie susceptibility in nine Pakistani sheep breeds. *Mol. Biol. Rep.*, s. 23.
- Benestad S.L., Arsaç J.N., Goldmann W., Nöremark M. (2008). Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology. *Vet. Res.*, 39 (4), s. 19.
- Baylis M., Goldmann W. (2004). The genetics of scrapie in sheep and goats. *Curr. Mol. Med.*, 4 (4): 385–396.
- Brown P., Bradley R. (1998). 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ*, 317: 1688–1692.
- Buschmann A., Lühken G., Schultz J., Erhardt G., Groschup M.H. (2004). Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (PrPARR/ARR). *J. Gen. Virol.*, 85 (9): 2727–2733.
- Cali I., Castellani R., Yuan J., Al-Shehlee A., Cohen M.L., Xiao X., Molerés F.J., Parchi P., Zou W.Q., Gambetti P. (2006). Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain*, 129 (9): 2266–2277.
- Caplazi P., O'Rourke K., Wolf C., Shaw D., Baszler T.V. (2004). Biology of PrPsc accumulation in two natural scrapie-infected sheep flocks. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 16 (6): 489–496.
- Cazaubon S., Viegas P., Couraud P.O. (2007). Functions of prion protein PrPc. *Med. Sci.*, 23 (8–9): 741–745.
- Deptuła W., Pawlikowska M. (2000). Pathogenesis of prion disease. *Med. Wet.*, 556 (1): 11–14.
- Doh-ura K., Kitamoto T. (1996). Prion diseases and a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Rinsho Shinkeigaku*, 36 (12): 1370–1372.
- Elsen J. M., Amigues Y., Schelcher F., Ducrocq V., Andreoletti O., Eychenne F., Khang J.V., Poivey J.P., Lantier F., Laplanche J.L. (1999). Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie: detailed analysis of an epidemic in a closed flock of Romanov. *Arch. Virol.*, 144 (3): 431–445.
- Gajdusek D.C., Zigas V. (1959). Kuru; clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am. J. Med.*, 26 (3): 442–469.
- Goldmann W. (2008). PrP genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. *Vet. Res.*, 39 (4), s. 30.
- Goldmann W., Hunter N., Foster J.D., Salbaum J.M., Beyreuther K., Hope J. (1990). Two alleles of a neural protein gene linked to scrapie in sheep. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87 (7): 2476–2480.
- Hadlow W.J. (1995). Neuropathology and the scrapie-kuru connection. *Brain. Pathol.*, 5 (1): 27–31.
- Haire L.F., Whyte S.M., Vasisht N., Gill A.C., Verma C., Dodson E.J., Dodson G.G., Bayley P.M. (2004). The crystal structure of the globular domain of sheep prion protein. *J. Mol. Biol.*, 336 (5): 1175–1183.
- Harris D.A. (1999). Cellular biology of prion diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12 (3): 429–444.
- Healy A.M., Weavers E., McElroy M., Gomez-Parada

- M., Collins J.D., O'Doherty E., Sweeney T., Doherty M.L. (2003). The clinical neurology of scrapie in Irish sheep. *J. Vet. Int. Med.*, 17 (6): 908–916.
- Heggebø R., González L., Press C.M., Gunnes G., Espenes A., Jeffrey A. (2003). Disease-associated PrP in the enteric nervous system of scrapie-affected Suffolk sheep. *J. Gen. Virol.*, 84 (5): 1327–1338.
- Heinemann U., Krasnianski A., Meissner B., Grasbon-Frodol E.M., Kretzschmar H.A., Zerr I. (2008). Novel PRNP mutation in a patient with a slow progressive dementia syndrome. *Med. Sci. Monit.*, 14 (5): 41–43.
- Hounsell E.F. (2004). Prions in control of cell glycosylation. *Biochem. J.*, 380 (2): 5–6.
- Hsiao K., Prusiner S.B. (1991). Molecular genetics and transgenic model of Gertsmann-Sträussler-Scheinker disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord. Fall*, 5 (3): 155–162.
- Hu W., Rosenberg R.N., Stüve O. (2007). Prion proteins: a biological role beyond prion diseases. *Acta Neurol. Scand.*, 116 (2): 75–82.
- Job J.C., Maillard F., Goujard J. (1992). Epidemiologic survey of patients treated with growth hormone in France in the period 1959–1990. Preliminary results. *Horm. Res.*, 38: 35–43.
- Krasnianski A., Bartl M., Sanchez Juan P.J., Heinemann U., Meissner B., Varges D., Schulze-Sturm U., Kretzschmar H.A., Schulz-Schaeffer W.J., Zerr I. (2008). Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification. *Ann. Neurol.*, s. 21.
- Liberski P.P., Brown P. (2004). Kuru: a half-opened window onto the landscape of neurodegenerative diseases. *Folia Neuropathol.*, 42, Suppl A: 3–14.
- Lühken G., Buschmann A., Brandt H., Eiden M., Groschup M.H., Erhardt G. (2007). Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases. *Vet. Res.*, 38 (1): 7965–8016.
- Maciulis A., Hunter N., Wang S., Goldmann W., Hope J., Foote W.C. (1992). Polymorphisms of a scrapie-associated fibril protein (PrP) gene and their association with susceptibility to experimentally induced scrapie in Cheviot sheep in the United States. *Am. J. Vet. Res.*, 53 (10): 1957–1960.
- McIntyre K.M., Del Rio Vilas V.J., Gubbins S. (2008). No temporal trends in the prevalence of atypical scrapie in British sheep. 2002–2006. *BMC Vet. Res.*, 13: 2–4.
- Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A., Villare F., Manetto V., Chen H.Y., Xue R., Leal S., Montagna P., Cortelli P. (1992). Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.*, 13: 444–449.
- Moum T., Olsaker I., Hopp P., Moldal T., Valheim M., Moum T., Benestad S.L. (2005). Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J. Gen. Virol.*, 86 (1): 231–235.
- Nicholas F.W. (2005). Animal breeding and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 29: 1529–1536.
- O'Doherty E., Aherne M., Ennis S., Weavers E., Roche J.F., Sweeney T. (2001). Prion protein gene polymorphisms in pedigree sheep in Ireland. *Res. Vet. Sci.*, 70 (1): 51–56.
- Onodera T., Sakudo A., Wu G., Saeki K. (2006). Bovine spongiform encephalopathy in Japan: history and recent studies on oxidative stress in prion diseases. *Microbiol. Immunol.*, 50 (8): 565–578.
- Pattison I.H. (1993). A sideways look at scrapie saga 1732–1991. *New York*, ss. 15–22.
- Philippe S., Ducrot C., Roy P., Remontet L., Jarrige N., Calavas D. (2005). Sheep feed and scrapie. *Emerg. Infect. Dis.*, 11 (8): 1274–1279.
- Piędzyńska-Kajtoch A., Rejduch B. (2006). Genetic aspects of scrapie in sheep. *Med. Wet.*, 62 (12): 1344–1347.
- Polo J. M. (2000). The history and classification of human prion diseases. *Rev. Neurol.*, 31 (2): 137–141.
- Poser C.M. (2002). Notes on the history of the prion diseases. *Clin. Neurol. Neurosurg. Part I*, 104 (1): 1–9.
- Priola S.A., Caughey B. (1994). Inhibition of scrapie-associated PrP accumulation. *Mol. Neurobiol.*, 8: 113–120.
- Priola S.A., Caughey B., Wehrly K., Chesebro B. (1995). A 60 kDa prion protein (PrP) with properties of both the normal and scrapie-associated forms of PrP. *J. Biol. Chem.*, 270: 3299–3305.
- Priola S.A., Vorberg I. (2004). Molecular aspects of disease pathogenesis in the transmissible spongiform encephalopathies. *Methods Mol. Biol.*, 268: 517–540.
- Prusiner S.B. (1996). Molecular biology and genetics

of prion diseases. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 61: 473–493.

Prusiner S.B., Stahl N., DeArmond S.J. (1988). Novel mechanisms of degeneration of the central nervous system-prion structure and biology. Ciba Found. Symp., 135: 239–260.

Riek R., Hornemann S., Wider G., Billeter M., Glockshuber R., Wüthrich K. (1996). NMR structure of the mouse prion protein domain PrP (121–321). Nature, 11: 180–182.

Rossi G., Macchi G., Poro M., Giaccone G., Bugiani M., Scarpini E., Scarlato G., Molini G.E., Sasanelli F., Bugiani O., Tagliavini F. (1998). Fatal Familial insomnia: genetic and biochemical study of patient from a new Italian kindred. Neurology, 50 (3): 688–692.

Slate J. (2005). Molecular evolution of the sheep

prion protein gene. Proc. Biol. Sci., 22: 2371–2377.

Sweeney T., Hanrahan J.P. (2008). The evidence of associations between prion protein genotype and production, reproduction, and health traits in sheep. Vet. Res., 39 (4), s. 28.

Turu M., Slevin M., Ethirajan P., Luque A., Elaslali A., Font A., Gaffney J., Cairols M., Kumar P., Kumar S., Krupinski J. (2008). The normal cellular prion protein and its possible role in angiogenesis. Front Biosci., 13: 6491–6500.

Weissmann C., Aguzzi A. (1997). Bovine spongiform encephalopathy and early onset variant Creutzfeldt-Jakob disease. Curr. Opin. Neurobiol., 7 (5): 695–700.

Zomosa-Signoret V., Arnaud J.D., Fontes P., Alvarez-Martinez M.T., Liautard J.P. (2008). Physiological role of the cellular prion protein. Vet. Res., 39 (4), s. 9.

SCRAPIE – TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY OF SHEEP

Summary



fot. B. Borys

Spongiform encephalopathies are neurodegenerative prion diseases of humans and animals. The first mention of the disease concerns the kuru disease described in 1959 by Gajdusek and Zigas. This group also includes the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and its variants (vCJD and nvCVJD), the Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (GSS) and fatal familial insomnia (FFI) of humans. In animals, the disease includes scrapie in sheep, bovine spongiform encephalopathy (BSE) and spongiform encephalopathies of wild animals.

The incidence in the 18th century of a mysterious disease that caused widespread mortality in sheep (scrapie) led researchers to find the cause of this fatal disease. A similarity was found between scrapie and kuru and analogies were

shown for the Creutzfeldt-Jakob disease. This information was used by Stanley Prusiner, who isolated the infectious agent and analysed its structure to support the thesis that the scrapie-causing substance contains no DNA or RNA, and named it a prion (proteinaceous infectious particle). For many years, the prion disease has manifested itself similarly (coordination disorders and dementia) and led to inevitable death.

The paper presents the development of research on scrapie, paying special attention to the characteristics of the prion protein (PRP). Transmission routes, lesions, pathomorphology and clinical picture of scrapie are discussed. Based on the latest studies on this subject, attention is paid to a significant relationship between the *PrP* gene polymorphism and susceptibility of animals to scrapie. The increasingly common incidence of atypical scrapie is also discussed.