МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

**Реферат**

**Прионы и прионовые заболевания**

Исполнитель:

студент 3 курса 31 группы

Витебск, 2019

Оглавление

[Введение 3](#_Toc25443357)

[Происхождение прионов и патогенез прионовых инфекций 4](#_Toc25443358)

[Современная классификация прионных болезней 5](#_Toc25443359)

[Место прионных болезней в инфекционной патологии 5](#_Toc25443360)

[Патология ЦНС при заболеваниях у человека 6](#_Toc25443361)

[Лечение и профилактика прионных болезней человека 8](#_Toc25443362)

[Диагностика прионных болезней человека 9](#_Toc25443363)

[Заключение 11](#_Toc25443364)

[Список литературы 12](#_Toc25443365)

Введение

***Прионы*** – это уникальный класс инфекционных агентов, принципиально отличающийся от всех остальных известных возбудителей.

*Прионы* (от англ. ***proteinaceous infectious particle***) представляют собой инфекционные частицы ***белковой природы***. У человека они способны вызывать ряд нейродегенеративных заболеваний, известных как ***трансимиссивные губчатые*** (или *спонгиформные*) ***энцефалопатии***.

Благодаря открытию прионов (С. Прузинер, 1982 г.) было доказано, что не только нуклеиновые кислоты, но в отдельных случаях и продукты генов – белки – могут выступать в роли носителей информации. Отличие прионов от вирусов и бактерий как возбудителей инфекций заключается в том, что прионовые частицы ***не имеют генома*** – в них ***отсутствуют ДНК*** или ***РНК***.

Происхождение прионов и патогенез прионовых инфекций

Идентификация прионов стала возможной благодаря клонированию гена ***PRNP*** (***PR****io****N******P****rotein gene*), картированного на коротком плече 20-й хромосомы. Этот ген в норме кодирует неизмененный прионовый белок ***PrPC***.

Ген PRNP эволюционно стабилен. Он присутствует не только у человека, но также найден у млекопитающих, птиц; прионовые белки выявлены в клетках дрожжей и других грибов.

Неизмененный прионовый белок *PrPC* экспрессируется у человека в нейронах и глиальных клетках ЦНС, а также в лейкоцитах и некоторых других клетках. Функция белка до конца не выяснена; возможно, он играет роль в передаче сигнала в нервной системе, регулируя синаптическую активность.

Патология человека возникает из-за ***превращения*** нормального прионового белка ***PrPC*** в его патогенную форму ***PrPSc***.

Установлено, что не имеющие гена PRNP организмы не заражаются прионами. Это определяется тем, что в отсутствие гена в клетках не имеется белка, подверженного конформационным изменениям и превращающегося в патологический.

В организме начальные количества измененных патогенных прионовых белков ***PrPSc*** образуются либо при мутации в гене ***PRNP*** (***наследственные формы болезней***), либо при заражении от больного организма (***инфекционная форма заболеваний***).

Патогенный прионовый белок PrPSc вызывает ***конформационную перестройку*** нормальной клеточной его изоформы PrPC. Процесс представляет собой цепную реакцию с вовлечением в нее все новых и новых прионовых молекул.

При использовании различных методов исследования в составе прионовых частиц ***не удалось обнаружить нуклеиновых кислот*** – ДНК или РНК. Вследствие этого они устойчивы к действию нуклеаз.

В целом прионы ***чрезвычайно резистентны*** к внешним воздействиям. Они устойчивы к действию протеаз, 10% раствору формалина, кипячению.

Прионовые молекулы обладают *способностью к* ***самоагрегации*** с образованием ***амилоидоподобных бляшек*** в тканях ЦНС (головном мозге). Это ведет к развитию ***нейродегенеративных заболеваний***.

Для прионовых болезней характерны следующие общие гистологические изменения головного мозга: ***губчатая*** (***спонгиоформная***) ***дегенерация***, атрофия и утрата нервных клеток, образование ***амилоидных бляшек***, содержащих прионовый белок, пролиферация астроцитной глии.

Современная классификация прионных болезней

Как и любая другая, классификация прионных болезней представляет собой попытку искусственного группирования объектов с целью сис­тематизации фактического материала для простоты его воспри­ятия, обоснованности обобщений и эффективности дальней­ших исследований.

По классу заболевшего:

1. Болезни человека - Болезнь Крейтцфельдта – Якоба, Куру, Синдром Герстманна – Штреусслера – Шейнкера, Фатальная семейная инсомния (смертельная семейная бессонница).
2. Болезни животных – Скрепи, Трансмиссивная энцефалопатия норок, Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота.

Детальные исследования условий передачи прионных болез­ней у людей позволили в самое последнее время предложить еще один вариант классификации именно этой немногочис­ленной группы заболеваний, основанный на характере и особен­ностях их возникновения. Установлено, что в отличие от всех известных инфекционных заболеваний прионные болезни че­ловека могут возникать как:

1) инфекционные – Куру, Ятрогенная БКЯ

2) спорадические – БКЯ, Атипичная БКЯ

3) наследственны - Наследственная БКЯ, СГШШ, ФСИ

Место прионных болезней в инфекционной патологии

Место прионных болезней в инфекционной патологии чело­века и животных определяется особенностями, присущими этим заболеваниям.

Первая из них связана с необычностью возбудителей, свой­ства которых резко отличают их от всех известных инфекцион­ных агентов. Именно это обстоятельство выделяет прионные болезни в особую категорию болезней, абсолютно "безразлич­ных" к средствам как лекарственной терапии, так и к разнооб­разным средствам и методам иммунотерапии. Эти особенности заставляют переносить основное внимание в борьбе с прионными болезнями на меры предупредительные, нежели лечебные. Хотя справедливости ради заметим, что даже абсолютная фаталь­ность прионных болезней не может и не должна служить осно­ванием для прекращения поисков эффективных лекарственных средств

Что же касается средств иммунотерапии и им­мунопрофилактики, то здесь пока не существует реальных осно­ваний, которые позволяли бы рассчитывать на успех по крайней мере в обозримом будущем, в связи с тем что инфекционный прионный белок *PrPSc* иммунологически не отличим от нор­мального прионного белка *PrPC*.

Вторая особенность прионных болезней обусловлена тем, что они представляют собой неотъемлемую часть теперь уже достаточно обширной (около 40 нозологических форм) группы медленных инфекций человека и животных. Как известно, по­давляющее большинство этих заболеваний вызывают вирусы, известные как возбудители острых инфекций. Это лишний раз подчеркивает справедливость утверждения о том, что большин­ство вирусов в зависимости от условий заражения (или пребы­вания) способствует развитию в организме различных форм ин­фекционного процесса.

В связи с этим прионные болезни занимают особое положе­ние, так как их возбудители не способны к столь выраженной универсальности, как у вирусов, и они (инфекционные прион­ные белки - *PrPSc*) не формируют и не поддерживают в организ­ме иные процессы, кроме медленного и бессимптомного.

Отмеченная особенность, т.е. неспособность вызывать острую форму инфекционного процесса, по-видимому, обусловлена осо­бенностями самих возбудителей прионных болезней, так как уже давно обнаружено, что сам процесс накопления инфекционного прионного белка *PrPSc* в различных органах и тканях эксперимен­тально зараженного лабораторного животного протекает весьма медленно. Можно полагать, что низкая скорость накопления ин­фекционного агента в данном случае обусловлена событиями, ле­жащими в основе механизма превращения клеточного прионного белка (*PrPC*) в инфекционный прионный белок (*PrPSc*).

Собственно механизм накопления инфекционного белка в зараженном организме сегодня точно неизвестен.

Патология ЦНС при заболеваниях у человека

Прионовые заболевания человека достаточно редки (наследственные формы встречаются с частотой 1 случай на 1 млн), однако существуют более распространенные нейродегенеративные заболевания человека с неясной этиологией, причина развития которых также может иметь прионную природу.

Различают ***наследственные*** (спорадические, семейные) и ***инфекционные*** (приобретенные ) формы прионовых заболеваний. Все они проявляются как ***губчатые*** ***энцефалопатии***.

В настоящее время известны следующие болезни человека, вызываемые прионами:

– ***болезнь Крейтцфельда-Якоба*** (***БКЯ***), которая существует в виде спорадической, смешанной и ятрогенной форм, а также «***нового варианта***» болезни Крейтцфельда-Якоба;

– ***синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера***;

– ***фатальная семейная инсомния*** (бессонница);

– ***болезнь куру***.

Из этих болезней вследствие инфекционного процесса развивается только куру, ятрогенная форма и новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба, остальные являются наследственными болезнями.

***Инфекционные формы*** прионовых болезней передаются *алиментарным* путем и *посредством медицинских манипуляций*, включая трансплантацию органов и тканей.

Интерес к прионовым болезням значительно возрос вследствие эпидемии *трансмиссивной спонгиоформной энцефалопатии коров* («*коровье бешенство»*) в Великобритании в 1980-1990-х гг.

Во время эпидемии было зарегистрировано около 30 спорадических случаев ***нового варианта* *болезни Крейтцфельда-Якоба***, возникшего в молодом возрасте, что является нетипичным для данного заболевания.

Гистологические исследования мозга умерших пациентов выявили изменения, характерные для спонгиоформной энцефалопатии коров. Возникло предположение о возможности заражения людей через продукты, полученные из этих животных. Кроме того прионовые заболевания стали обнаруживаться у животных (кошек, живущих в неволе обезьян и др.), для которых данная патология несвойственна. Это, по-видимому, также связано с кормлением животных зараженными продуктами.

Для каждого заболевания в отдельности выделяют некоторые клинические и морфологические особенности.

***Болезнь Крейтцфельда-Якоба*** обычно начинается в возрасте 50-65 лет. Симптомы в начальном периоде заболевания неспецифичны: астения, нарушение сна, снижение массы тела, нарушение памяти, головные боли, головокружения.

Впоследствии деменция прогрессирует, выявляются характерные изменения на энцефалограмме, ликвор остается нормальным. Затем присоединяются экстрапирамидные и пирамидные нарушения. Летальный исход наступает чаще в течение первого года болезни, иногда через 2 и более лет.

***Ятрогенная форма*** заболевания связана с передачей болезни при пересадке тканей, через зараженный инструмент, при лечении экстрактами тканей; при этом инкубационный период может быть достаточно длительным – свыше 10-ти лет.

***Новый вариант болезни Крейтцфельда-Якоба***, связанный с *употреблением зараженного мяса* (говядины), характеризуется более ранним началом, возраст больных колеблется от 16 до 40 лет. Клинически при этом варианте заболевания отмечаются психические нарушения, неврологическая мозжечковая симптоматика. Затем присоединяется деменция, миоклонические судороги.

***Куру*** – болезнь, выявленная среди коренных жителей восточных высокогорий Новой Гвинеи. Болезнь развивалась среди племен, практикующих ритуальный каннибализм.

Проявляется деменцией, тремором, атаксией. Смертельный исход наступает в течение года после заражения. В связи с ликвидацией каннибализма это заболевание сейчас представляет только исторический интерес.

***Синдром Герстманна-Штраусслера-Шейнкера*** – это наследственная патология, которая в популяции встречается крайне редко (1 случай на 10000000 населения).

Носит семейный характер с аутосомно-доминантным типом наследования. Длительность заболевания составляет около 5 лет. В начале болезни преобладают мозжечковые нарушения, затем присоединяется деменция, может развиваться глухота, слепота, экстрапирамидные нарушения. Летальный исход наступает через несколько лет от начала заболевания.

***Фатальная семейная бессонница*** также имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Характеризуется прогрессирующей бессоницей, гипертензией, гипертермией, тахикардией, гипергидрозом, тремором, атаксией, миоклоническими судорогами, нарушением памяти. Развивается в молодом возрасте, сопровождается нарушением секреции мелатонина, пролактина, соматотропного и адренокортикотропного гормонов. Чаще она выявляется в итальянских и итало-американских семьях.

Не исключено, что различие клинических проявлений прионных болезней связано с существованием различных штаммов прионов.

Также предполагается, что ряд широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации пациентов и последующему летальному исходу, может иметь прионовую этиологию.

К таким расстройствам, в первую очередь, относят *болезнь* ***Альцгеймера***, *болезнь* ***Паркинсона*** и ***амилоидоз***.

Лечение и профилактика прионных болезней человека

В настоящее время не существует эффективной этиологиче­ской и патогенетической терапии прионных болезней, несмот­ря на достигнутый в последние годы прогресс в изучении этой группы медленных инфекций.

В ранних стадиях применяется симптоматическая терапия, корригирующая поведенческие нарушения, расстройства сна и миоклонии (амфетамины, барбитураты, антидепрессанты, бензодиазепины, другие нейролептики); в поздних - поддержи­вающая терапия.

Вместе с тем на современном этапе проблема разработки эф­фективной терапии прионных болезней считается задачей пер­востепенной важности, поскольку имеются прогнозы, не исклю­чающие возможность значительной эпидемии нового варианта БКЯ в ближайшие 10 − 15 лет. Создание адекватного этиологического и патогенетического лечения боль­ных актуально также в связи с наличием групп риска развития семейных и ятрогенных вариантов указанных заболеваний, ко­торые могут быть выделены уже в настоящее время.

Безусловно, успехи в создании этих методов лечения зависят от существующих представлений о свойствах не только *PrPSc*, но и *PrPC* которые позволяют уже на данном этапе обсуждать некоторые из этих подходов.

Одним из наиболее перспективных путей лечения представ­ляется предотвращение преобразования *PrPC* в *PrPSc* путем ста­билизации структуры *PrPC* связующим активным веществом или изменением действия протеина X, который может функ­ционировать как молекулярный шаперон. Остается определить, какой из препаратов будет более действенным: связывающий *PrPC* или имитирующий структуру *PrPC* с основными полиморф­ными остатками, который, возможно, предотвращает скрепи и БКЯ. Следует отметить, что средства, призванные воспрепят­ствовать образованию прионов, должны проникать через гематоэнцефалический барьер.

Возможным терапевтическим подходом при лечении прионных болезней может быть снижение уровня *PrPC* у человека без нанесения ему вреда в результате уменьшения содержания *PrP* мРНК с помощью олигонуклеотидов, что может отсрочить по­явление симптомов болезни.

Рекомендуется прово­дить генетический анализ прионного гена у лиц, в семьях которых были зарегистрированы больные с патологией. Более сложной является проблема пренатальной ДНК-диагностики и связанное с этим решение вопроса о прерывании беременности в случае наличия у одного из родите­лей наследственной прионной болезни, поскольку неполная пенетрантность некоторых из этих заболеваний делает сомни­тельным предсказание будущего для носителя мутантного гена.

Осуществляется ряд мероприятий по профилактике прионных инфекций. Наряду с ограни­чением использования лекарственных средств, приготовленных из тканей коров, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения, предпочтение отдается генно-инженерным препаратам. В ряде стран введены ограничения на трансплантацию твердой мозговой оболочки. Разрабатываются запретительные положения на трансплантацию тканей, переливание крови и назначение препаратов крови от индивидуумов с деменцией.

Поскольку передача прионных болезней от человека чело­веку предполагает прямую инокуляцию инфекционного мате­риала, при работе с больными в процессе инвазивных проце­дур, а также при контакте с их биологическими жидкостями необходимо придерживаться правил, предусмотренных при ра­боте с больными со СПИДом. При вскрытии умерших больных применяют те же правила.

Инструменты, используемые у больных БКЯ при нейрохи­рургических манипуляциях, а также, по-видимому, при произ­водстве тонзиллярной биопсии, и внутримозговые электроды должны быть уничтожены.

Еще одним путем предупреждения прионных болезней мо­жет быть разведение домашних животных, не передающих прионов. Такие примеры в природе существуют, в частности есть породы овец, генетически резистентные к скрепи. В настоящее время имеются возможности для выведения генетически резистентных пород крупного рогатого скота.

Диагностика прионных болезней человека

Одним из сложных вопросов является диагностика прион­ных заболеваний. При этом диагноз ставится клинически (при спорадической БКЯ), а морфологическая диагностика этих бо­лезней проводится на основании исследования биопсийного или аутопсийного материалов.

Важное значение в диагностике БКЯ имеет ЭЭГ-исследование. При этом на ранних этапах болезни наблюдается замедле­ние биоэлектрической активности.

Состав цереброспинальной жидкости при прионных болез­нях обычно нормальный, воспалительная реакция в ней отсут­ствует. В последние годы в цереброспинальной жидкости боль­ных БКЯ идентифицированы различные необычные белки, причем одному из них (14-3-3) придается значение при диаг­ностике всех прионных болезней человека и животных. Следу­ет, однако, отметить, что этот белок иногда выявляется у боль­ных с энцефалитом и инсультом. В далеко зашедших случаях БКЯ в цереброспинальной жидкости боль­ных регистрируется нейрональная энолаза.

В ряде исследований показано, что у больных БКЯ и у за­раженных животных в сыворотке крови определяют высокие титры аутоантител к нейрофиламентам.

В настоящее время самым надежным и достоверным мето­дом диагностики БКЯ и других прионных заболеваний является иммуноцитохимический метод выяв­ления в биоптате отложения *PrPSc*. Инфекционная изоформа *PrPSc* откладывается в синапсах коры большого мозга и моз­жечка, а также в амилоидных бляшках. Отложение *PrPSc* явля­ется наиболее ранним этапом в развитии БКЯ и определяется еще до развития структурных изменений в ткани мозга. Однако эта методика (иммуноцитохимическое исследование и иммуноблоттинг) находится уже за рамка­ми чисто морфологических методов и требует специальных реактивов и оборудования.

Весьма серьезной методической стороной морфологической диагностики, будь то биопсия или аутопсия, является возможность заражения исследуемым материалом: при БКЯ опасность представляют все внутренние органы, биологические жидкости больных и особенно ткани головного и спинного мозга, а также глазные яблоки. Менее постоянно удавалось передавать заболе­вание с помощью введения животным цереброспинальной жид­кости, ткани легких, печени, почек, селезенки и лимфатиче­ских узлов больных людей. Возникновение ятрогенных случаев БКЯ после пересадки твердой мозговой оболочки и роговицы свидетельствует о том, что прионы накапливаются не только в самом мозге, но и в связанных с ним соединительнотканных образованиях. Имеются единичные экспериментальные сообще­ния о том, что на определенном этапе развития БКЯ прионы могут содержаться и в крови больных*.*

В литературе описаны случаи заражения нейрохирурга, тера­певта, стоматолога, патологоанатома и лаборантов. Следует отметить, что ткани погибших от при­онных болезней остаются заразными даже после их фиксации формалином. В связи с этим работа с материалом требует особых мер предосторожности и должна выполняться специально обученным персоналом. Учитывая опасность заражения БКЯ во время хирургических вмешательств и аутопсий, важно знать, что в значительной степени опасность заражения зависит от пути проникновения инфекции. Экспериментально доказано, что наивысшей она является при интрацеребральном введении ин­фекционного агента, значительно уменьшается - при интраперитонеальном и становится еще более низкой при пероральном заражении. При проведении хирургических манипуляций и ау­топсий должны быть предприняты меры предосторожности при работе с тканями, жидкостями и другими материалами от больных с подозрением на БКЯ во избежание возможного заражения.

Заключение

Изучение прионов и вызываемых ими заболеваний является новой, быстро развивающейся областью биомедицинских ис­следований. Проблема этих болезней, оставаясь до последнего времени экзотической в связи с их большой редкостью в чело­веческой популяции, в последние годы приобрела важное на­учно-практическое значение.

Практический интерес связан прежде всего с разразившейся эпизоотией губкообразной энцефалопатии коров в Великобри­тании, а также с выявлением, в основном в Великобритании, молодых людей с болезнью Крейтцфельдта-Якоба (новый ва­риант БКЯ) и доказательством возможности передачи этого за­болевания людям в результате употребления в пищу мясопро­дуктов, полученных из зараженных животных. И хотя для населения Беларуси нет прямой угрозы заражения инфекцион­ным прионным белком, на современном этапе важным являет­ся налаживание в общегосударственном масштабе работы по регистрации прионных болезней человека и животных на всей территории страны с обращением особого внимания на группы риска (работники скотоводческих и звероферм, боен, мясоком­бинатов и др.).

Постоянно увеличивающийся теоретический интерес к про­блеме обусловлен результатами молекулярно-биологических ис­следований прионов, позволивших собрать и уже в большой мере систематизировать значительный фактический материал о структуре, функции и накоплении в зараженном организме этих новых и необычных возбудителей инфекционных заболе­ваний человека и животных.

Именно результаты молекулярно-биологических исследова­ний структуры прионных белков дали основание наметить но­вые направления в дальнейших подходах к терапии прионных болезней.

В заключение следует подчеркнуть, что все возрас­тающий мировой интерес к прионам и прионным болезням обусловлен в первую очередь тем, что прионы представляют со­бой совершенно новый класс инфекционных агентов, открытие которых без преувеличения можно сравнить по своему значе­нию с открытием А.Левенгуком мира микроорганизмов или с открытием Д.И.Ивановским царства вирусов.

Список литературы

1. Медицинская вирусология: учебное пособие / И.И. Генералов, Н.В. Железняк, В.К. Окулич, А.В. Фролова, И.В. Зубарева, А.М. Моисеева, С.А. Сенькович, В.Е. Шилин, А.Г. Генералова. Под ред. И.И. Генералова. - Витебск, ВГМУ, 2017.
2. Борисов Л.В. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М., 2001.