

НА ЗАКІНЧЕННЯ НОМЕРА

ПИТАННЯ, ЯКІ ЗАДАЮТЬ ТАЄМНИЧІ ПРИОНИ

Двадцять п'ять жертв, переважно молодших 30-ти років осіб, які померли внаслідок рідкісної хвороби, т. зв. нового варіанта хвороби Крейтцфельдта-Якоба (new variant of Creutzfeldt-Jakob disease, nvCJD), стали першим доказом того, що губчаста енцефалопатія корів (хвороба скажених корів, BSE) вразила людей. Панікою, яка виникла з цього приводу, пояснюється те, що могилу для однієї з жертв було викопано на дев'ять футів, а не на шість, як звичайно, а грабарі були одягнуті в захисний одяг і хірургічні рукавиці. Уже не вперше хвороби, викликані пріонами, до яких належить nvCJD та губчаста енцефалопатія корів (bovine spongiform encephalopathy, BSE) схвилювали громадськість. Коли в 1985 році британське телебачення передало сенсаційну новину, що хворий, який помер, імовірно, від CJD, був заражений унаслідок введення гормону росту, який отримують з гіпофізів, то в лікарів і хворих це викликало жах. Проте в людей, які приймають гормон росту, епідемії CJD не виникло, хоча приблизно 100 з них було заражено. Що буде найближчим часом — невідомо.

Хвороба Крейтцфельдта-Якоба і таємниця куру

Клінічна картина nvCJD відрізняється від картини при спорадичній CJD (жоден із випадків nvCJD клінічно не був діагностований як "справжня CJD"). У 9-ти з 10-ти перших хворих виявлено порушення поведінки (страх, агресія) в продромальному періоді, в чотирьох — тривалі дизестезії, біль у стопах утримувався протягом цілого періоду хвороби. Атаксія була ранньою ознакою в дев'яти хворих. У всіх хворих пізніше з'явилась деменція, тільки у двох із них вона була раніше. У жодному випадку ЕЕГ не була типовою для CJD (синхронізовані повільні та гострі хвилі).

Хворобу Крейтцфельдта-Якоба описали німецькі невропатологи Ганс Герхард Крейтцфельдт та Альфонс Якоб (Hans Gerhard Creutzfeldt і Alfons Jakob) в 20-их роках ХХ століття незалежно один від одного. Від 1968 року, коли Clarence J. Gibbs junior і D. Carleton Gajdusek прищепили цей синдром шимпанзе, стало відомо, що причиною є таємничий інфекційний чинник, менший від найменших тоді знаних вірусів і віроїдів. Раніше D. Carleton Gajdusek відкрив куру (kuru), яку журналісти назвали через одну з її ознак "усміхнена смерть"; вона проявляється ендемічно в недоступних горах Папуа Нової Гвінеї серед племені форє (Fore). Куру поширюється через ритуальний канібалізм, якого дотримуються у племені форє, він є свідченням поваги до померлих родичів. Мозок із розбитого черепа форє варили в посудині з бамбука, а потім з'їдали або розмазували по шкірі. Інфекційний чинник проникав в організм через слизівку або через травний канал. Після тривалого інкубаційного періоду (від кількох місяців до 40 років) починався повільний процес умирання, з'являлися розлади рівноваги, тремтіння ("куру" перекладається як "тремтіння"), неадекватний плач або сміх. На останній стадії змучені та нездатні до пересування люди очікували голодної смерті або ж помирали від запалення легень. "Навіть п'яний як чіп", скаже потім Gajdusek, — "міг помітити, що хвороба

проявляється ендемічно серед канібалів і поширюється, імовірно, через поїдання трупів”. Gajdusek від самого початку підозрював, що куру є заразною хворобою (фактично кожна хвороба, яка проявляється ендемічно, є заразною). Але заражені гризуни та кролики не захворіли на куру. Тепер відомо, що час спостереження за тваринами був надто малим.

У 1959 році William Hadlow, ветеринарний патолог з Rocky Mountain Laboratory (Hamilton) після листування з Гайдушеком опублікував у журналі “Lancet” лист, де твердив, що зміни в мозку хворих на куру нагадують scrapie — хворобу овець, інколи кіз. Scrapie проявляється ендемічно в Англії від XVIII століття і викликається таємничим вірусом, про існування якого вперше повідомили французькі дослідники J.Cuille та P.-L.Chelle 1936 року. Scrapie відома своїм тривалим інкубаційним періодом, що доходить до кількох років.

Gajdusek уже знав, чому перші проби зараження лабораторних тварин були невдалими, — просто треба було чекати довше, а тому він чекав. Перші шимпанзе, заражені куру, захворіли в 1965 році. 1976 року Daniel Carleton Gajdusek отримав найвище визнання, яке може отримати вчений, — Нобелівську премію.

CJD нагадує куру і в усьому світі проявляється з незрозуміло чому сталою частотою один випадок на мільйон населення, захворюваність зростає з віком. До 1985 року було відомо тільки кілька випадків цієї хвороби, яка виникла внаслідок дій медиків, — пересадки рогівки та електрофізіологічних досліджень із введенням електродів у мозок хворого. Чому виникли решта випадків — невідомо. Число хворих після лікування гормоном росту почало збільшуватися (нині — приблизно 100 хворих); потім з’явилися хворі після лікування гонадотропіном (який також отримували з гіпофізу) і після пересадки ліофілізованої твердої мозкової оболонки від хворого на CJD: разом приблизно 70 хворих. Протягом усього часу підпадала під ризик мінімальна кількість хворих, яких лікують гормоном росту (нині цей гормон отримують шляхом генної інженерії, а тому ризику для цих хворих немає).

Хвороба скажених корів

1986 року Gerald A. H. Wells, відомий ветеринарний патолог з Central Veterinary Laboratory (New Haw коло Лондона), при дослідженні мозку корови, яка здохла від невідомої неврологічної хвороби відкрив нову хворобу — хворобу скажених корів (BSE). Патологічна картина нагадувала scrapie.

Від поодиноких випадків наприкінці 80-их років хвороба лавиноподібно поширилась серед популяції британських корів, 1994 року зареєстровано 138 359 випадків, до січня 1997 року — більш ніж 165 000. Проте пізніше BSE почала траплятися не надто часто — частота її появи сягає 1—2%, а така велика кількість випадків пояснюється великим числом популяції худоби у Великій Британії. Першим питаням, яке задав собі Gerald Wells, було те, чому епідемія вибухнула серед корів саме тепер. Відповідь була відносно проста: корів годували високобілковим кормом (т. зв. “meat and bone meal” або “cow cake”), якого отримували з відходів забитих овець і корів. За кілька років до появи клінічних випадків серед корів технологічний процес отримання цього продукту змінили. Зміна технології призвела до того, що інфекційний чинник (пріон), який містився у вівцях і коровах, залишався в кормі і заражав нових тварин. Але подальші запитання звучали зловісніше: “Чи може тепер цей чинник заразити людину?”, “Чи загрожує нам друга, значно більша за епідемію куру?” Незабаром BSE з’явилася в інших тварин: антилопи, домашнього kota (хвороба “Mad Max” від назви kota — Max), гепарда, пуми, усурійського тигра і бізона. Усі ці тварини отримували корм, збагачений білками. Усі, крім антилопи, яка заразилась вертикально (від матері до потомства), заразились як при натуральній scrapie.

Куру та CJD експериментально легко викликають у мавп і шимпанзе, значно важче в гризунів. Хворобою scrapie — навпаки, легше заразити мишей, важче мавп, а шимпанзе взагалі до неї стійкі. До березня 1997 року вважали, за аналогією зі scrapie, що людина, яка генетично найближча до шимпанзе, не повинна боїтися BSE. Залишалось тільки одне “але”. Воно пов’язане з відкриттям Alan’a G. Duckinson’a і Hugh Fraser’a (Едінбург), що інфекційний чинник scrapie біологічно неоднорідний, існують його різновиди — штами. Одні штами викликають хворобу швидко, інші — повільно, а деякі взагалі не викликають. Штами відрізняються також інтенсивністю і локалізацією викликаних у мозку змін. Питання стояло так: чи епідемію BSE викликав інший, агресивніший штам? У жовтні 1997 Moira Bruce зі співпрацівниками та Hill зі співпрацівниками опублікували відповідь: штам пріону, який викликає nvCJD і BSE, ідентичні і відрізняються від відомих штамів scrapie.

Пріони в людей і тварин викликають рідкісні нейродегенеративні хвороби, що характеризуються накопиченням у ЦНС патологічної форми білка, який є нормальним компонентом клітини. Ця патологічна форма є дуже стійка до дії ферментів-протеаз, чим і пояснюється аліментарний шлях зараження.

У Великій Британії тривають інтенсивні дослідження проблеми, зокрема, всі випадки CJD реєструються в спеціальному центрі в Едінбурзі під керівництвом Robert’a Will’a. Зафіксовано смерть трьох фермерів, які вирощували корів з BSE, але це могло бути випадковістю. Можливо, ці фермери хворіли на спорадичну CJD, а не на nvCJD. Раніше зафіксовано прояви CJD у кількох молодих осіб (наймолодший мав 19 років), однак тоді можна було подумати, що це випадковий збіг обставин. Тепер зрозуміло, що це був передвісник майбутньої бурі — інфекційного поширення nvCJD серед людей.

У березні 1996 року британський уряд зробив заяву про виявлення 10 випадків нового варіанта CJD в людей. Динаміка появи nvCJD є такою: у січні 1997 року загальна кількість хворих становила 14 осіб, у червні 1997 року — 17 осіб, у вересні 1997 — 21 у Великій Британії та 1 — у Франції. 80% хворих становили жінки, середній вік хворих — 29 років, середня тривалість життя після життя — 14 місяців.

Пріони — нові інфекційні чинники

Що відомо про будову збудника scrapie, якого тепер називають “пріоном”? Stanley B. Prusiner, який 1997 року отримав Нобелівську премію за свою концепцію, вважає, що інфекційний чинник scrapie (prion — скорочено від proteinaceous infectious particle, голосні переставлено) за будовою простіший за вірус і не містить нуклеїнової кислоти. Гіпотезу про пріон цей вчений висунув 1982 року; вона припускала, що пріон складається тільки з білка. Stanley B. Prusiner отримав чистий пріон і назвав його PrP (від англ. prion protein). Leroy Hood з California Institute of Technology “прочитав” склад амінокислот цього білка, що було використано для клонування гена для PrP.

Сенсація вибухнула 1985 року. Тоді Bruno Oesch, який працював в одній з найкращих лабораторій молекулярної біології в Європі в Charles’a Weismann’a (Цюріх), клонував ген для PrP і несподівано з’ясував, що це звичайний клітинний ген, який мають всі ссавці, а також, імовірно, птахи та мушки-дрозофіли. Цей ген кодує білок, який мають усі ссавці, і містить такий самий ланцюг амінокислот, як і PrP, але має деякі інші властивості. Prusiner твердить, що різниця криється у просторовій будові, тобто в третинній і четвертинній структурах. Це і підтвердив Вугон Saughey з Гамільтону (США).

Проте лишається кілька запитань. Як “нормальний” білок набуває рис “вірусу”, тобто стає інфекційним? Prusiner висунув гіпотезу, що PrP, як матриця, “нав’язує” свою патологічну структуру “нормальному” білку. Про таке явище писав

відомий фантаст Курт Воннегут (брат якого був відомим американським кристаллографом) у книзі "Колискова для kota", де лід-9 при зіткненні з водою перетворює її повністю в лід-9, знищуючи всі запаси води у світі. А що ж зі scrapie? Prusiner вважає, що PrP може мати кілька просторових конформацій, що і є різними штамми scrapie. Лауреат Нобелівської премії D. Carleton Gajdusek, як і Byron Caughey думають по-іншому. Спочатку PrP створює наче ядро кристалізації, навколо якого відкладаються інші частинки PrP. Форма кристалу може бути найрізноманітнішою (за аналогією, як з води утворюються сніжинки різної форми). На жаль, ніхто не спостерігав механізму утворення різних кристалів (штамів) scrapie, що, проте, не означає, що такого механізму не існує. Можливо, таємниця scrapie чекає на третього лауреата Нобелівської премії (після Prusiner'a та Gajdusek'a).

Запитання без відповіді

Як лікувати хвороби, що їх викликають пріони? Специфічного препарату нині немає. Вивчають амфотерицин В, який, як з'ясувалося, змінює кінетику патологічного накопичення пріонів у ЦНС. В експериментальних пріонних хворобах випробовується антрациклін IDX-доксорубіцин, який сприяє резорбції патологічних пріонних бляшок у ЦНС, що веде до сповільнення розвитку хвороби та подовження життя тварин.

Нещодавні вивчення амілоїдного білка в ЦНС при хворобі Альцгеймера засвідчили подібність його структури до структури білка пріону. Можливо, вивчення пріонів зробить також можливим з'ясування причини хвороби Альцгеймера?

1998 року з'явилось повідомлення про появу в США спорадичної CJD (не nvCJD) у подружньої пари з інтервалом у 4,5 роки. Лікарі не можуть пояснити, чи це простий збіг обставин, чи, може, один пацієнт якимось шляхом заразився від іншого?

Який ризик епідемії CJD? Молоді особи, які нещодавно померли від CJD, заразилися, імовірно, на початку 80-их років, коли були ще дітьми. На початку епідемії BSE не тільки не усвідомлювали розмірів епідемії, а й не було юридичних документів, які б забороняли використання відходів худоби для приготування кормів тваринам. Така заборона з'явилася в липні 1988 року, а тому можна припустити, що м'ясо корів, народжених після цієї дати, повинно бути здоровим. Справді, епідемія BSE серед худоби поволі згасає: 1994 року зафіксовано приблизно 23 000 випадків, а 1995 року — 14 000.

Проте невідомо, скільки людей заразилося до липня 1988 року. Кілька, кільканадцять, десятки, сотні чи більше? На це останнє запитання дасть відповідь час.

Підготував Федір Юрочко

Використана література

1. Liberski P.L. Wciąż fascynujące priony. *Alergia Astma Immunologia*; 85-91; 1998.
2. Schonberger LB. New variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Infectious Disease Clinics of North America*. 12(1):111-21, 1998.
3. Sternbach G. Dibble CL. Varon J. From Creutzfeldt-Jakob disease to the mad cow epidemic. *Journal of Emergency Medicine*. 15(5):701-5, 1997.
4. Zeidler M. et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet*. 350(9082):903-7, 1997.
5. Tagliavini F. et al. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science*. 276(5315):1119-22, 1997 May 16.
6. Will RG. et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 347(9006):921-5, 1996.