

## Prionen

In de jaren '90 van de vorige eeuw werd de mensheid opgeschrikt door een nieuw type besmettelijke ziekte. De veroorzaker van BSE (gekke koeienziekte) lijkt onder andere via het eten van besmet rundvlees over te kunnen stappen naar de mens. Deze overstap kan bij de mens een variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jacob (vCJD) veroorzaken.

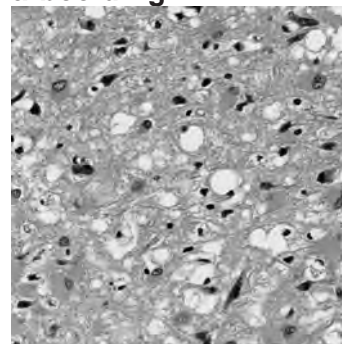
Neurologen, pathologen en epidemiologen van het UMC Utrecht en Erasmus MC Rotterdam (onderdeel van het Nederlands Surveillance Centrum voor Prionziekten) doen onderzoek naar het verloop van de verschillende prionziekten, de wijzen van verspreiding en preventie.

BSE en vCJD worden veroorzaakt door prionen. Prionen ontstaan uit PrP-eiwitten die in de hersenen een boodschapperfunctie hebben en daarna worden afgebroken.

Prionen zijn op een andere manier gevouwen dan de normale PrP-eiwitten, waardoor ze niet meer afgebroken kunnen worden. Bovendien veroorzaken ze een kettingreactie waarbij andere PrP-moleculen ook abnormaal vouwen en daardoor onbruikbaar worden. In de hersenen ontstaan dan holle ruimtes door het afsterven van neuronen (zie afbeelding 1).

Prionen zijn overdraagbaar tussen diersoorten die overeenkomstige PrP-eiwitten hebben. Epidemiologen veronderstellen dat vCJD bij mensen wordt veroorzaakt door het eten van rundvlees dat met prionen is besmet. Besmetting is moeilijk te voorkomen, doordat prionen bestand zijn tegen ontsmetten, bestralen, vriezen, drogen en verhitten (pasteurisatie en sterilisatie) en ook tegen eiwitsplitsende enzymen.

afbeelding 1



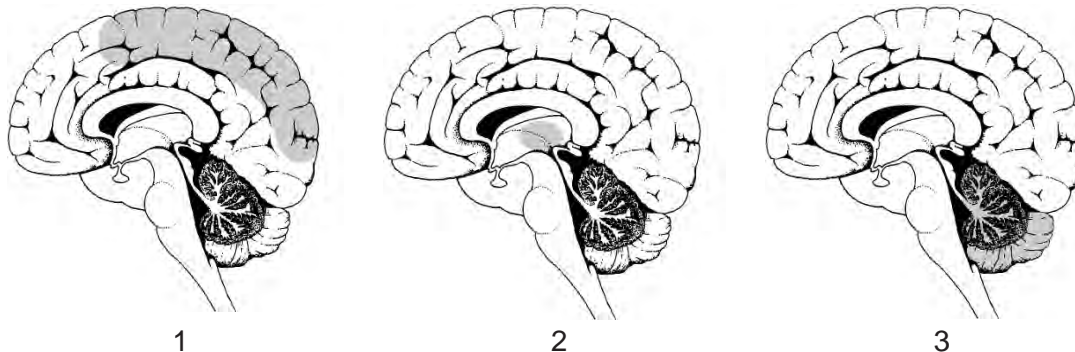
Andere aandoeningen naast vCJD die veroorzaakt worden door prionen en een fatale afloop hebben, zijn Creutzfeldt-Jacob (CJD), Kuru en de erfelijke ziekte FFI (fatale familiale insomnia).

Enkele kenmerkende symptomen van het beginstadium van Kuru, FFI en CJD zijn hieronder gegeven.

- Kuru: De patiënt krijgt problemen met de coördinatie van lichaamsbewegingen en kan niet goed meer lopen.
- FFI: De patiënt lijdt aan steeds toenemende slapeloosheid.
- CJD: Snel verlopende dementie. Daarnaast kan de patiënt tintelingen in de ledematen voelen en visuele en auditieve hallucinaties krijgen. Soms gaat het gezichtsvermogen achteruit.

In afbeelding 2 zijn in drie tekeningen hersengebieden aangegeven (grijs gearceerd) die door prionen aangetast zijn.

**afbeelding 2**



2p **7** Welke tekening hoort op basis van de beschreven symptomen bij welke prionziekte?

	Kuru	FFI	CJD
<b>A</b>	1	2	3
<b>B</b>	1	3	2
<b>C</b>	2	1	3
<b>D</b>	2	3	1
<b>E</b>	3	1	2
<b>F</b>	3	2	1

Ten tijde van de BSE-uitbraak in de vorige eeuw werd BSE aangetoond bij duizenden koeien. Het is waarschijnlijk dat in die tijd veel mensen met prionen besmet rundvlees gegeten hebben. Toch is het aantal patiënten, waarbij de diagnose vCJD is gesteld, tot op heden beperkt gebleven tot enkele honderden.

Een gegeven in verband hiermee is dat prionen in besmet rundvlees normaliter niet in het darmkanaal van mensen worden geresorbeerd.

1p **8** Waardoor worden prionen normaliter niet vanuit het darmkanaal van mensen geresorbeerd?

Drie andere gegevens zijn:

- 1 De ziekte vCJD heeft een lange incubatietijd, tot wel tientallen jaren;
- 2 Prionen bevinden zich voornamelijk in het centrale zenuwstelsel van de besmette koeien en niet in het spierweefsel;
- 3 Pas na overlijden kan bij een autopsie de ziekte vCJD met zekerheid worden vastgesteld.

- 2p 9 Welke van deze gegevens kan of welke kunnen het tot op heden relatief geringe aantal diagnoses vCJD verklaren?
- A alleen 1
  - B alleen 3
  - C alleen 1 en 2
  - D alleen 2 en 3
  - E 1, 2 en 3

Een andere route waarvan bekend is dat deze kan leiden tot besmetting met vCJD is het inspuiten van humaan groeihormoon, bereid uit vermalen klierweefsel. Dit was vroeger een behandelingsmethode voor kinderen met groei problemen.

- 2p 10 Leg uit hoe iemand vCJD kan oplopen door inspuiting met humaan groeihormoon in vermalen klierweefsel.

Verspreiding van vCJD via een dergelijk hormoonpreparaat is te voorkomen door over te stappen op een andere productiemethode.

- 1p 11 Met welke techniek kan humaan groeihormoon worden gefabriceerd, waarbij dit risico er niet is?

Aan de Universiteit van New York werkt het team van neuroloog Dr. Thomas Wisniewski aan het ontwikkelen van een vaccin tegen prionziektes. Duidelijk is dat een injectie met een oplossing van PrP-eiwitten, bijvoorbeeld uit runderen, maar ook de prionen zelf niet als vaccin tegen vCJD werkzaam kunnen zijn.

- 3p 12 – Leg uit waardoor PrP-eiwitten niet geschikt zijn.  
– Waardoor zijn ook prionen niet geschikt voor vaccinatie?

Een alternatieve medicatie wordt onderzocht door het team van farmacoloog Dr. Alexander Pfeifer van de Universiteit Bonn. Zij trachten bij muizen de expressie van het PrP-gen in zenuwcellen te beïnvloeden door RNA-interferentie (RNAi). Bij RNAi wordt gebruik gemaakt van een stukje enkelstrengs RNA met een sequentie die complementair is aan het uit te schakelen rijpe mRNA. Er ontstaat dan mRNA dat deels dubbelstrengs is. Uiteindelijk wordt dit mRNA selectief afgebroken.

Over de gevolgen van het deels dubbelstrengs zijn van het rijpe mRNA worden drie uitspraken gedaan:

- 1 De binding van ribosomen aan dit mRNA wordt verstoord;
- 2 De binding van tRNA aan dit mRNA wordt verstoord;
- 3 De splicing van dit mRNA wordt verstoord.

- 2p 13 Welke van deze uitspraken is of welke zijn juist?
- A alleen 1
  - B alleen 2
  - C alleen 3
  - D 1 en 2
  - E 1 en 3
  - F 2 en 3