

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://stuservis.ru/nauchno-issledovatel'skaya-rabota/194062>

Тип работы: Научно-исследовательская работа

Предмет: Биология

Введение 2

1. Общая информация. 2

2. Основные характеристики и эпидемиологические признаки прионных заболеваний. 6

3. Основные прионные заболевания. 7

3.1 Болезнь Крейтцфельда – Якоба (БКЯ) 7

3.2 Синдром Герстманна – Штреусслера 8

3.3 Семейная смертельная бессонница 8

3.4 Куру 9

4. Прижизненная диагностика прионных заболеваний. 9

5. Профилактика заражения прионными заболеваниями. 20

Список используемой литературы 23

Введение

Актуальность данной темы состоит в том, что в настоящее время проблема прионных инфекций стоит остро перед мировым сообществом. Это диктуется беспрецедентной специфичностью самого инфекционного агента и его потенциальными возможностями сохранения в окружающей среде. Печальный опыт наблюдения за быстрорастущей эпизоотией хронической изнуряющей болезни оленей и лосей (ХИБ) в Канаде и США сегодня, а так же за масштабами крупной эпизоотии бычьей губчатой энцефалопатии (БГЭ) в Великобритании 1986 года, ассоциированной с человеческими жертвами, показывает важность проблемы не только в контексте охраны природных и сельскохозяйственных биocenozов, но и защиты человека от прионной инфекции. Цель этой работы – провести анализ литературных данных о природе возбудителя, факторах передачи, источниках прионной инфекции, а так же о профилактических мероприятиях, направленных на борьбу с ней. Эмпирическую базу работы составил анализ специальных литературных источников по рассматриваемой теме, представленных в информационных электронных базах Pubmed, Scopus

1. Общая информация.

В 1933 г. для развития каракулеводства исландские фермеры закупили в Германии большую партию овец. Через несколько лет среди закупленных животных стали регистрироваться случаи заболевания, названного «скрепи овец» (от англ. scraggy — лоскутный), принявшего массовый характер и имевшего быстрый летальный исход. Причину этого заболевания впервые изучил доктор В. Sigurdsson. Он сформулировал четыре основных признака, позволивших ему ввести новый термин для обозначения этой группы заболеваний — «медленные инфекции», и в 1954 г. впервые прочитал цикл лекций в Лондонском университете [1]. Эти признаки и легли в основу характеристики медленных инфекций:

- продолжительный инкубационный период;
- медленный прогрессирующий характер течения;
- необычность поражения органов и тканей;
- неизбежность смертельного исхода.

Через 3 года американский ученый описывает заболевание, которое встречается в горных районах острова Новая Гвинея среди папуасов-каннибалов и сейчас известно под названием «куру» [2]. Эта болезнь характеризовалась медленным прогрессирующим течением, поражением только головного мозга и смертельным исходом. Таким образом, проблема медленных инфекций из ветеринарии перетекла в область медицины.

В середине девяностых годов прошлого столетия в Англии была зафиксирована эпизоотия коровьего бешенства, которое по природе своей представляет одну из самых распространенных прионных болезней и носит название энцефалопатии крупного рогатого скота. Это вызвало повышенный интерес к данному виду заболеваний и спровоцировало волну исследований на данную тему. В 1997 ученый из США Стенли Прузенер получил Нобелевскую премию за открытие прионных белков. Данный вид белка находится в

нормальном состоянии в тканях млекопитающих и человека в том числе, но при определенных условиях может менять конфигурации и переходить в форму, способную вызывать опасные инфекционные заболевания, которые не только приводит к серьезным физиологическим изменениям, но и заканчиваются летальным исходом. Данные заболевания еще называют «медленными инфекциями ЦНС», такое название они получили по причине продолжительного инкубационного периода, который в некоторых случаях может составлять до 30 лет. По Международному классификатору болезней имеют код 10. Необычно длительный инкубационный период является одной из основных характеристик по которой заболевание относят к категории прионных. Второй еще более важный признак это характер возбудителя. Этиология прионных болезней связана с попаданием или развитием в силу определенных причин патогенного белка-приона, который в свою очередь вызывает поражение центральной нервной системы. К другим признакам можно отнести отсутствие иммунного ответа, неизбежность летального исхода, отсутствие воспалительного процесса. К прионным болезням относится двенадцать нозологических единиц. Все они так или иначе связаны с трансмиссивными губкообразными энцефалопатиями.

Само определение «Прион» - является аббревиатурой от английских слов и переводится, как белковая инфекция. Все дело том, что возбудитель прионного заболевания является сам по себе определенный белок, возбудитель заболевания в данном случае не содержит нуклеиновых кислот, что не только является непривычным с точки зрения понимания инфекционного процесса, но вызывает существенные трудности определением данных заболеваний и постановкой диагноза. В норме сам белок, называемый PrP^c, есть в организме млекопитающих, содержится в нервных клетках, а конкретно поддерживает целостность миелиновых оболочек нервных клеток и несет в себе ряд функций такие как участие в передаче нервных импульсов, сохранение циркадных ритмов, регуляторные функции покоя на клеточном уровне и на уровне организма и другие. В следствии определенных воздействий происходят конформационные изменения в структуре белка, что приводит к тому, что белок принимает измененную патологическую форму PrP^{sc} (рис. 1). Данные превращения происходят очень медленно и носят необратимый характер. Развитие инфекционного процесса происходит, как раз за счет накопления патологической изоформы PrP^{sc} в нейронах. Высокое содержание патогенного белка наблюдается при развитии прионных заболеваний. Сам первооткрыватель прионных заболеваний С. Прузенер дал этому белку название «малая белковая инфекционная частица». Сам белок обладает рядом особенностей, такие как гидрофобность, амилоэндогенность, устойчивость к протеолизу. Конформационные изменения белка происходят при определенных условиях таких, как непосредственное взаимодействие PrP^{sc} с эндогенным PrP^c, при этом сам PrP^c выступает в роли матрицы на которой происходит конформация. Накопление PrP^{sc} носит лавинообразный характер.

Рисунок 1. Конформация PrP^c в PrP^{sc}

Согласно существующей классификации прионные болезни (ПБ) человека и животных, патогенетически объединённые в понятие «трансмиссивные губкообразные энцефалопатии», относят к большой группе амилоидозов, основным патогномичным признаком которых является образование так называемых амилоидных бляшек, или амилоида. Главным его компонентом являются фибриллы - нитевидные структуры, формируемые одним из белков поражённого организ-ма, изменившим свою нативную конформацию и при-обретшим способность к агрегации, а также высокую устойчивость к клеточным протеазам [1][2][3].

2. Основные характеристики и эпидемиологические признаки прионных заболеваний.

Для репликации и накопления прионов в нервных клетках требуется достаточно длительное время, поэтому все прионные заболевания характеризуются достаточно длительным инкубационным периодом. Например Болезнь Крейтцфельдта-Якоба имеет инкубационный период 13-14 месяцев, в случае других заболеваний может продолжаться от нескольких лет, до нескольких десятков лет.

Накопление прионов в основном происходит в лимфатических органах, например в лимфатических узлах или пейеровых бляшках тонкого кишечника.

Репликация происходит непосредственно в центральной нервной системе, что неизбежно приводит к постепенной гибели нейронов и появлению астроцитов.

Итогом прионных заболеваний становится изменение структуры тканей головного мозга на губкообразную, в большинстве случаев слабоумие, полное нарушение нервной деятельности и летальный исход. При

электронной микроскопии обнаруживается вакуолизация нейронов, а при гистологических исследованиях астроцитоз и амилоидоз.

Список используемой литературы

1. Gambetti P., Russo C. Human brain amyloidosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13(Suppl. 7): 33-40.
2. Lachmann H.J., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Curr. Opin. Pharm.* 2006; 6(2): 214-20.
3. McKinley M.P., Prusiner S.B. Ultrastructural Studies of Prions. In: Chesebro B.W., ed. *Transmissible Spongiform Encephalopathies: Current Topics in Microbiology and Immunology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1991.
4. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infection particles cause scrapie. *Science.* 1982; 216(4542): 136-44. <https://doi.org/10.1126/science.6801762>.
5. Laurent M. Autocatalytic processes in cooperative mechanisms of prion diseases. *FEBS Lett.* 1997; 407(1): 6-11.
6. Bieschke J., Weber P., Sarafoff N., Beekes M., Giese A., Kretzschmar H. Autocatalytic self-propagation of misfolded prion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(33): 12207-11.
7. Harris D.A. Cellular biology of prion diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12(3): 429-44.
8. Hegde R.S., Mastrianni J.A., Scott M.R., DeFea K.A., Tremblay P., Torchia M., et al. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science.* 1998; 279(5352): 827-34.
9. Mead S. Prion disease genetics. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14(3): 273-81. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201544>.
10. Bessen R.A., Kocisko D.A., Raymond G.J., Nandan S., Lansbury P.T., Caughey B. Non-genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein. *Nature.* 1995; 375(6533): 698-700.
11. Collinge J., Clarke A.R. A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science.* 2007; 318(5852): 930-6. <https://doi.org/10.1126/science.1138718>.
12. Prusiner S.B. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95(23): 13363-83.
13. Baskakov I.V., Breydo L. Converting the prion protein: what makes the protein infectious. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772(6): 692-703.
14. Benestad S.L., Telling G.C. Chronic wasting disease: an evolving prion disease of cervids. *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 153: 135-51. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00008-8>.
15. Sakudo A. Chronic wasting disease: current assessment of transmissibility. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2020; 36: 13-22. <https://doi.org/10.21775/cimb.036.013>.
16. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
17. Зуев В.А. Медленные инфекции человека и животных. Вопросы вирусологии. 2014; 59(5): 5-12.
18. Надточей Г.А., Шубин В.А., Юров К.П., Коромыслов Г.Ф. Экспериментальные прионные инфекции у животных. Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. 1999; 72: 299-305.
19. Рыбаков С.С. Скрепи и другие прионные болезни животных и человека. Владимир: Фолиант; 2003.
20. Рыбаков С.С. Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота. Владимир: Фолиант; 2007.
21. Надточей Г.А. Прионные инфекции: диагностика, профилактика и меры борьбы. Бюллетень Всесоюзного ордена Ленина научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. 1996; 77: 5-10.
22. Суворов В.С., Шубин В.А., Надточей Г.А., Юров К.П., Санджаев Д.Д. Патоморфологическая дифференциация прионных инфекций: скрепи овец и губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота. Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. 2003; 73: 60-3.
23. Кальнов С.Л., Григорьев В.Б., Алексеев К.П., Власова А.Н., Гибадулин Р.А., Покидышев А.Н. и др. Получение и характеристика полноразмерного рекомбинантного PrP^{Sc} белка крупного рогатого скота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; 141(1): 68-71.
24. Grigorjev V.B., Kal'nov S.L., Pokidyshchev A.N., Tsibezov V.V., Balandina M.V., Gibadulin R.A., et al. Fibrillization of recombinant bovine prion protein (rec-PrP) in vitro. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2008; 420: 112-4. <https://doi.org/10.1134/S1607672908030046>.
25. Кальнов С.Л., Верховский О.А., Алипер Т.И. Прионные болезни животных. В кн.: Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА; 2013: 910-21.
26. Покидышев А.Н. Характеристика рекомбинантного прионного белка крупного рогатого скота (*Bos taurus*) и разработка методов выявления патологической изоформы прионов: Дис. ... канд. биол. наук. М.; 2009.
27. Григорьев В.Б., Покидышев А.Н., Кальнов С.Л., Клименко С.М. Методы диагностики прионных заболеваний. Вопросы вирусологии. 2009; 54(5): 4-9.

28. O'Rourke K.I., Baszler T.V., Parish S.M., Knowles D.P. Preclinical detection of PrP^{Sc} in nictitating membrane lymphoid tissue of sheep. *Vet. Rec.* 1998; 142(18): 489-91.
29. O'Rourke K.I., Baszler T.V., Besser T.E., Miller J.M., Cutlip R.C., Wells G.A., et al. Preclinical diagnosis of scrapie by immunohistochemistry of third eyelid lymphoid tissue. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(9): 3254-9.
30. Spraker T.R., VerCauteren K.C., Gidlewski T., Schneider D.A., Munger R., Balachandran A., et al. Antemortem detection of PrPCWD in pre-clinical, ranch-raised Rocky Mountain Elk (*Cervus elaphus nelsoni*) by biopsy of the rectal mucosa. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2009; 21(1): 15-24.
31. Andréoletti O., Berthon P., Marc D., Sarradin P., Grosclaude J., van Keulen L., et al. Early accumulation of PrP^{Sc} in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 2000; 81(12): 3115-26.
32. Hilton D.A., Ghani A.C., Conyers L., Edwards P., McCardle L., Ritchie D., et al. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *Brit. Med. J.* 2002; 325(7365): 633-4.
33. Saborio G.P., Permanne B., Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature.* 2001; 411(6839): 810-3.
34. Saa P., Castilla J., Soto C. Presymptomatic detection of prions in blood. *Science.* 2006; 313(5783): 92-4.
35. Atarashi R., Wilham J.M., Christensen L., Hughson A.G., Moore R.A., Johnson L.M., et al. Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nat. Methods.* 2008; 5(3):211-2.
36. Atarashi R., Sano K., Satoh K., Nishida N. Real-time quaking-induced conversion: a highly sensitive assay for prion detection. *Prion.* 2011; 5(3): 150-3.
37. Henderson D.M., Davenport K.A., Haley N.J., Denkers N.D., Mathiason C.K., Hoover E.A. Quantitative assessment of prion infectivity in tissues and body fluids by real-time quaking-induced conversion. *J. Gen. Virol.* 2015; 96(Pt. 1): 210-9.
38. Dassanayake R.P., Orrú C.D., Hughson A.G., Caughey B., Graça T., Zhuang D., et al. Sensitive and specific detection of classical scrapie prions in the brains of goats by real-time quaking-induced conversion. *J. Gen. Virol.* 2016; 97(3): 803-12.
39. Orrú C.D., Groveman B.R., Raymond L.D., Hughson A.G., Nonno R., Zou W., et al. Bank vole prion protein as an apparently universal substrate for RT-QuIC-based detection and discrimination of prion strains. *PLoS Pathog.* 2015; 11(6): e1004983.
40. Favole A., Mazza M., Vallino Costassa E., D'Angelo A., Lombardi G., Marconi P., et al. Early and pre-clinical detection of prion seeding activity in cerebrospinal fluid of goats using real-time quaking-induced conversion assay. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 6173.
41. Davenport K.A., Hoover C.E., Denkers N.D., Mathiason C.K., Hoover E.A. Modified protein misfolding cyclic amplification overcomes real-time quaking-induced conversion assay inhibitors in deer saliva to detect Chronic Wasting Disease prions. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(9): e00947-18.
42. Mammana A., Baiardi S., Rossi M., Franceschini A., Donadio V., Capellari S., et al. Detection of prions in skin punch biopsies of Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann. Clin. Translat. Neurol.* 2020; 7(4): 559-64.
43. Bongianini M., Orrú C.D., Groveman B.R., Sacchetto L., Fiorini M., Tonoli G., et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA Neurol.* 2017; 74(2): 155-62.
44. McGuire L.I., Poleggi A., Poggiolini I., Suardi S., Grznarova K., Shi S., et al. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: An international study. *Ann. Neurol.* 2016; 80(1)
45. Cramm M., Schmitz M., Karch A., Mitrova E., Kuhn F., Schroeder B., et al. Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53(3): 1896-904.
46. Haley N.J., Donner R., Henderson D.M., Tennant J., Hoover E.A., Manca M., et al. Cross-validation of the RT-QuIC assay for the antemortem detection of chronic wasting disease in elk. *Prion.* 2020; 14(1): 47-55.
47. Hwang S., Tatum T., Lebepe-Mazur S., Nicholson E.M. Preparation of lyophilized recombinant prion protein for TSE diagnosis by RTQuIC. *BMC Res. Notes.* 2018; 11(1): 895.
48. Koutsoumanis K., Allende A., Alvarez-Ordoñez A., Bolton D., Bover-Cid S., Chemaly M., et al. Update on chronic wasting disease (CWD). *EFSA J.* 2019; 17(11): e05863.
49. Schaetzl H. One Health Workshop Series 2020: Chronic Wasting Disease. Zoonotic potential of CWD.
50. Orrú C.D., Wilham J.M., Raymond L.D., Kuhn F., Schroeder B., Raeber A.J., et al. Prion disease blood test using immunoprecipitation and improved quaking-induced conversion. *mBio.* 2011; 2(3):e00078-11.
51. Denkers N.D., Henderson D.M., Mathiason C.K., Hoover E.A. Enhanced prion detection in biological samples by magnetic particle extraction and real-time quaking-induced conversion. *J. Gen. Virol.* 2016; 97(8): 2023-9.

52. Haley N.J., Richt J.A., Davenport K.A., Henderson D.M., Hoover E.A., Manca M., et al. Design, implementation, and interpretation of amplification studies for prion detection. *Prion*. 2018; 12(2): 73-82.
53. Metrick M.A., do Carmo Ferreira N., Saijo E., Hughson A.G., Kraus A., Orrú C.D., et al. Million-fold sensitivity enhancement in proteopathic seed amplification assays for biospecimens by Hofmeister ion comparisons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116(46): 23029-39.
54. Saa P., Cervenakova L. Protein misfolding cyclic amplification (PMCA): Current status and future directions. *Virus Res*. 2015; 207:47-61.
55. Seed C.R., Hewitt P.E., Dodd R.Y., Houston F., Cervenakova L. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion safety. *Vox Sang*. 2018; 113(3): 220-31.
56. Kim C., Xiao X., Chen S., Haldiman T., Smirnovas V., Kofskey D., et al. Artificial strain of human prions created in vitro. *Nat. Commun*. 2018; 9(1): 2166.

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://stuservis.ru/nauchno-issledovatelskaya-rabota/194062>